

REPUBLIQUE DU MALI  
UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI

MINISTERE DE L'EDUCATION NATIONALE  
DIRECTION NATIONALE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

# THESE

Année: 1994-1995

N° 5.....

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par  
DA LEONCE BRUNO

**VALORISATION  
DES SUBSTANCES NATURELLES:  
USAGE DES DERIVES CELLULOSIQUES DE MANHIOT  
ESCULENTA (MANIOC) COMME DILUANT DANS LA  
FORMULATION DE COMPRIMES**

Soutenue publiquement le 09-Novembre 1994

**COMPOSITION DU JURY:**

**Président :** Monsieur le Professeur BOUBACAR CISSE  
Monsieur le Professeur MORIFERE BAMBA

**Directeur de thèse:** Monsieur le Docteur SABALY COULIBALY

**Codirecteur de thèse** Monsieur le Docteur ALLOU KEITA

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur KLAN MALAN  
Monsieur le Docteur OUSMANE DOUMBIA

# DEDICACES

A ma Mère

KAMBOU Yeri Marie

Tu montrais chaque jour le même acharnement aux tâches ménagères, sans jamais laisser entrevoir un quelconque signe de lassitude.

Fallait-il que le Seigneur te rappelle si tôt à lui.

Repose en Paix ...

A mon Père

DA BOUTET Ernest

Pour toi, il faut s'en tenir à l'essentiel, ne pas laisser ses passions prendre le pas sur le but final.

L'inflexion n'est pas une défaite mais une stratégie ...

A ma " Maman "

DA Brigitte Florence

et à mon Frère aîné

DA Pierre Alphonse

Le petit Coco a grandi et l'homme qu'il est devenu voit encore les bras que vous gardez tendus vers lui.

A mon compagnon de toujours  
DJOKE LOBA Charles

C'est dans la difficulté que l'on reconnaît ses vrais amis.

Merci Charlie

A Monsieur  
AKA ASSEMIEN Noël  
Pharmacien

L'homme dans sa grandeur très relative croît en l'erreur de son intelligence obscure. Ainsi, sa faiblesse le place en aveugle devant les sentiers de la vérité ...

J'aimerais rester pour toujours votre " Frère " !

# PLAN DE THESE

## CHAPITRE PREMIER : GENERALITES

<b>INTRODUCTION</b>	1
<b>I- LES EXCIPIENTS</b>	2
I-1- Les excipients classiques	2
I-1-1- Les diluants	2
I-1-2- Les liants ou agglutinants	3
I-1-3- Les lubrifiants	3
I-1-4- Les délitants ou désintégrants	4
I-2- Les autres excipients	5
I-2-1- Les mouillants	5
I-2-2- Les colorants	5
I-2-3- Les absorbants ou adsorbants	5
I-2-4- Les aromatisants	6
<b>II- LA COMPRESSION</b>	6
II-1- L'influence des excipients	7
II-2- L'influence du mélange	7
II-3- L'influence de la force de compression	9
II-4- Divers modes de compression	11
<b>III- LES CRITERES DE CHOIX DES EXCIPIENTS</b>	12
III-1- Les critères physico-chimiques	14
III-2- Les critères technologiques	15
III-2-1- Les normes rhéologiques	15
III-2-2- Les essais de mouillage	16
III-2-3- Les aptitudes à la compression	16
III-3- Les critères galéniques et biogaléniques	17
III-3-1- L'aspect macroscopique	17
III-3-2- Le contrôle de poids	18
III-3-3- Le contrôle de la dureté	19
III-3-4- Le temps de délitement	20
III-3-5- La dissolution du principe actif	21
<b>IV- LA METHODOLOGIE DE FORMULATION</b>	22

<b>V-</b>	<b>LES CELLULOSES UTILISEES DANS LA FABRICATION DE MEDICAMENTS</b>	<b>28</b>
V-1-	La cellulose naturelle : La poudre de cellulose	28
V-2-	Les celluloses semi synthétiques	29
V-2-1-	La methoxycellulose	29
V-2-2-	La carboxymethyl cellulose sodique	30
V-2-3-	L'acethylphtalate de cellulose ou l'acetophtalate de cellulose	31
V-3-	Les celluloses de synthèse	33
	<b>CHAPITRE DEUXIEME : ETUDE EXPERIMENTALE</b>	<b>34</b>
<b>I-</b>	<b>MATERIEL</b>	<b>35</b>
<b>II-</b>	<b>PRODUITS ET REACTIFS</b>	<b>37</b>
II-1-	Le principe actif	37
II-2-	Les diluants	37
II-3-	Les délitants	38
II-4-	Les lubrifiants	38
II-5-	Les antiadhérants	38
II-6-	Les agents d'écoulement	38
II-7-	Le liquide de délitement	39
II-8-	Le liquide de dissolution des comprimés	39
II-9-	L'acide chlorhydrique	39
II-10-	Le bicarbonate de potassium	39
<b>III-</b>	<b>METHODOLOGIE</b>	<b>40</b>
III-1-	Contrôle physicochimique de la cellulose de manioc	40
III-1-1-	Obtention de la cellulose de manioc	40
III-1-2-	Caractère de la poudre de cellulose	41
III-1-3-	Essais d'identité	41
III-1-4-	Essais de pureté	41
III-2-	La granulation	42
III-2-1-	La granulation par voie humide	43
III-2-2-	La granulation par voie sèche	44
III-3-	Analyse granulométrique	47
III-4-	Contrôle technologique des matières premières	49
III-4-1-	L'écoulement du grain	49
III-4-2-	Le tassement	50
III-4-3-	L'adhesivité	50

III-5- La préformulation	50
III-5-1- Les méthodes	50
III-5-2- L'expérimentation	52
III-6- La formulation	53
III-7- L'essai de fabrication	53
III-8- Contrôle galénique des formes finies	55
III-8-1- Le poids des comprimés	55
III-8-2- La dureté	56
III-8-3- L'effritement	56
III-9- Contrôle biogalénique	56
III-9-1- Le temps de délitement	57
III-9-2- Etude de la dissolution du principe actif contenu dans le comprimé	57
<b>IV- RESULTATS</b>	59
IV-1- Contrôle physicochimique de la cellulose	59
IV-1-1- Caractère	59
IV-1-2- Essai de pureté	59
IV-1-3- Essai d'identité	59
IV-2- La granulation	60
IV-3- L'analyse granulométrique	60
IV-4- Le contrôle technologique des matières premières	61
IV-4-1- Ecoulement du grain	61
IV-4-2- Le tassement	63
IV-4-3- L'adhésivité	64
IV-5- La préformulation	65
IV-6- La formulation	76
IV-7- Essai de fabrication	78
IV-8- Contrôle galénique des formes finies	78
IV-8-1- La régularité de poids	78
IV-8-2- La dureté	81
IV-9- Contrôle biogalénique	85
IV-9-1- Le temps de délitement	85
IV-9-2- La dissolution du principe actif contenu dans le comprimé	86
<b>V- INTERPRETATION ET DISCUSSION</b>	90
<b>VI- CONCLUSION</b>	102
<b>VII- SUGGESTIONS ET PERSPECTIVES</b>	103
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	106

**CHAPITRE PREMIER :**

GENERALITES



## INTRODUCTION

La baisse du pouvoir d'achat des populations consécutive à la crise économique mondiale qui perdure et qui touche plus durement les pays en voie de développement a contraint nombre de spécialistes à réviser les orientations de leurs secteurs respectifs en matière de fabrication. L'industrie pharmaceutique africaine qui est jeune, a besoin de s'affirmer sur l'échéquier mondial.

Dans cette perspective, elle n'a d'autres choix que de rechercher la meilleure qualité au plus faible coût. Une de ses solutions est la valorisation des produits locaux, quelque fois largement cultivés, car intégrés dans les pratiques culturelles des populations.

Le manioc, Manioht esculenta, fait partie de la gamme des produits d'espoir. C'est une plante tropicale à tubercules dont les feuilles et les tubercules sont utilisées dans l'alimentation et en médecine traditionnelle. Des travaux ont été entrepris pour la valorisation de l'amidon de manioc en l'utilisant comme diluant dans la formulation de comprimé.

Notre objectif est de mettre en évidence l'intérêt de la fraction cellulosique du manioc dans la formulation de médicaments en particulier de comprimés. Il s'agira d'une exploitation par comparaison dans laquelle la cellulose de manioc sera appréciée par rapport à des celluloses connues et homologuées qui font déjà l'objet d'utilisations à grande échelle.

Nous nous assurerons au préalable des bonnes caractéristiques physico-chimiques de la cellulose que nous utiliserons. Puis, notre démarche consistera à mettre cette cellulose sous la forme la mieux susceptible d'aboutir aux résultats escomptés, et veiller, au cours de la formulation à l'apporter dans des proportions qui ne soient pas incompatibles avec les autres composants d'une part et avec la cohésion de la forme finie d'autre part. Une étude pharmacocinétique de cette forme finie terminera notre travail.

## **I- LES EXCIPIENTS**

La plupart des principes actifs couramment utilisés dans la conception de comprimés présentent des caractéristiques physiques telles que la compression directe n'est pas aisée. Ces insuffisances ont contraint le galéniste à adjoindre au principe actif des adjuvants de la compression qui sont les excipients.

Selon SENKOWSKI B. et collaborateurs [16], d'une part et COOPER [4] d'autre part, l'on peut considérer comme " excipient " tout composant autre que le principe actif, entrant dans une forme pharmaceutique.

Ces composants adjoints aux principes sont loin d'être inertes[2], cependant, leur part d'action sur le plan physiologique et technique est très faible, d'où leur assimilation à des substances inertes (8), ils sont destinés à faciliter la mise en forme, l'administration et la conservation des principes médicamenteux.

### **I-1- LES EXCIPIENTS CLASSIQUES**

Nous citons parmi les excipients classiques les plus utilisés :

#### **I-1-1- Les diluants**

Leur but est d'augmenter le volume de la poudre médicamenteuse notamment lorsque les principes actifs ne sont administrés que par quantité de l'ordre de quelques milligrammes.

Ce sont :

les amidons : blé, pomme de terre, manioc, riz; sous forme d'empois.

les sucres : lactose, saccharose, glucose.

les sels minéraux : carbonate de calcium, phosphate di et tricalcique, carbonate de magnésium

les celluloses : manioc, igname.

### **I-1-2- Les liants ou agglutinants**

Ce sont des substances inertes, capables de lier intimement les particules de substance médicamenteuse quelle que soit la pression exercée. Ils permettent de réduire les forces de compression et sont utilisés le plus souvent sous forme de solution ou pseudo solution aqueuse ou alcoolique.

Ce sont : les sucres  
la cellulose et ses dérivés  
le polyxyéthylène glycol (PEG)  
la polyvinyl pyrrolidone (PVP)  
les amylicées : alginate, gomme, gelatine, ...

### **I-1-3- Les lubrifiants**

Produits généralement hydrophobes, ils jouent un triple rôle dans la fabrication :

- Amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression de poids (pouvoir glissant).
- Diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice (pouvoir anti adhérent).
- Réduction des frictions entre les particules pendant la compression, ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain (pouvoir anti friction).

Le lubrifiant confère en outre un bel aspect brillant et non poussiéreux aux comprimés.

Ces lubrifiants seront apportés sous forme de poudre très fines ou en solution dans un solvant organique qui est évaporé avant la compression.

Nous citons :

- *les lubrifiants exclusifs (antifriction)*
  - le stéarate de magnésium
  - le benzoate et acétate de sodium

*les lubrifiants antiadhérants*

- le sulfate de sodium
- le PVP
- le talc
- l'acide borique

*les lubrifiants régulateurs de l'écoulement*

- le silice colloïdal AEROSIL \*
- les acides aminés tels que la leucine, la lysine, le glycoColle.

#### **I-1-4- Les délitants ou désintégrants**

Ils favorisent et même accélèrent la désintégration des comprimés en milieux aqueux et cela par leur plus ou moins solubilité, leur affinité pour l'eau ou leur pouvoir gonflant variable.

En réalité, le mode d'action des désintégrants n'est pas encore maîtrisé à l'heure actuelle, d'où les propriétés apparemment contradictoires [25] (gonflement plus ou moins grand solubilité variable) des substances classées comme telle ce sont :

- les amidons : maïs, riz, manioc, blé.
- les gommes : gomme arabique, gomme adragente.
- la cellulose et ses dérivés : carboxyméthyl-cellulose, poudre de cellulose.
- les silices : poudre de silice.
- les alginates

Ils seront incorporés à sec au grain, avant la compression.

## **I- 2- D'AUTRES EXCIPIENTS**

Outre les excipients classiques, d'autres excipients sont utilisés, ce sont :

### **I-2-1- Les mouillants**

Ils sont utilisés pour compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants : le tween 80, le BRIJ 35, MIRJSM 51 et 53.

### **I-2-2- Les colorants**

Ils sont utilisés pour améliorer l'aspect ou pour éviter les confusions entre comprimés différents.

Le jaune tartazine (E 102), le coccine nouvelle (E 124), l'azorubine (E 122)

### **I-2-3- Les absorbants ou adsorbants**

Sont utilisés pour retenir certains principes volatiles le gel de silice.

**I-2-4- Les substances tampons** : Pour protéger les principes actifs contre les variations de PH.

Sel de calcium : carbonate de calcium

Acides aminés : glycocolle

**I-2-5- Les arômes** : Pour atténuer les saveurs désagréables.

Arôme naturel :

citron

orange

menthe

Arôme synthétique

citronellol

anthramilate de méthyl

## **II- LA COMPRESSION**

La compression est une opération pharmaceutique consistant à exercer sur une poudre ou mélange de poudre une pression suffisante pour l'agglomérer. Cet agglomérat appelé comprimé a connu une très lente évolution historique depuis une vingtaine d'années cependant la maîtrise des facteurs intervenant dans la réalisation d'une part du comprimé et d'autre part dans la libération du ou des principes actifs dans l'organisme ont permis au galéniste de mettre à la disposition du malade divers types de comprimés. [11]

La réussite d'une opération de compression demeure malgré tout sous la dépendance :

- des divers excipients

- du mélange de poudre
- de la force de compression

### **II-1- L'INFLUENCE DES EXCIPIENTS**

Cela a fait l'objet du paragraphe précédent.

### **II-2- L'INFLUENCE DU MELANGEAGE**

Le mélangeage est une opération fondamentale qui consiste à rendre aussi homogène que possible une association de plusieurs produits solides, pâteux, liquides ou même gazeux. Dans le cadre de notre étude il s'agit de produits pulvérulents.

L'homogénéité du mélange est de rigueur. Chaque fraction ou dose prélevée au hasard doit contenir tous les constituants dans les mêmes proportions que dans la totalité de la préparation.

De nombreux auteurs assimilent le mélange à un phénomène de randomisation [23]. En tout état de cause, la finalité du mélange revêt deux aspects. [18]

#### **- un aspect technologique**

qui veut que l'opérateur obtienne un mélange homogène quel que soient les caractères des constituants.

#### **- un aspect thérapeutique**

Où il s'agit de s'assurer que chaque unité de prise obtenue renferme effectivement la quantité de principe actif définie, et bien répartie dans la mesure. Cette finalité ne pourra être atteinte que si certains détails ne sont pas négligés [5]. Il s'agit notamment de :

\* la ténuité des composants

Broyer éventuellement les matières premières pour les amener aux mêmes dimensions. [11]

\* la densité

Les particules lourdes tendent à descendre au fond [5].

\* les proportions des différents composants

L'homogénéité rigoureuse d'un mélange de poudre est plus difficile à obtenir si l'un des composants s'y trouve en faible proportion par rapport aux autres.

\* le temps de mélangeage

Le temps du mélange est influencé par la vitesse du mélange auquel il est inversement proportionnel. Pour une même vitesse du mélangeur, il existe un temps de mélange optimum au-delà duquel il se produit un démélange ou ségrégation.

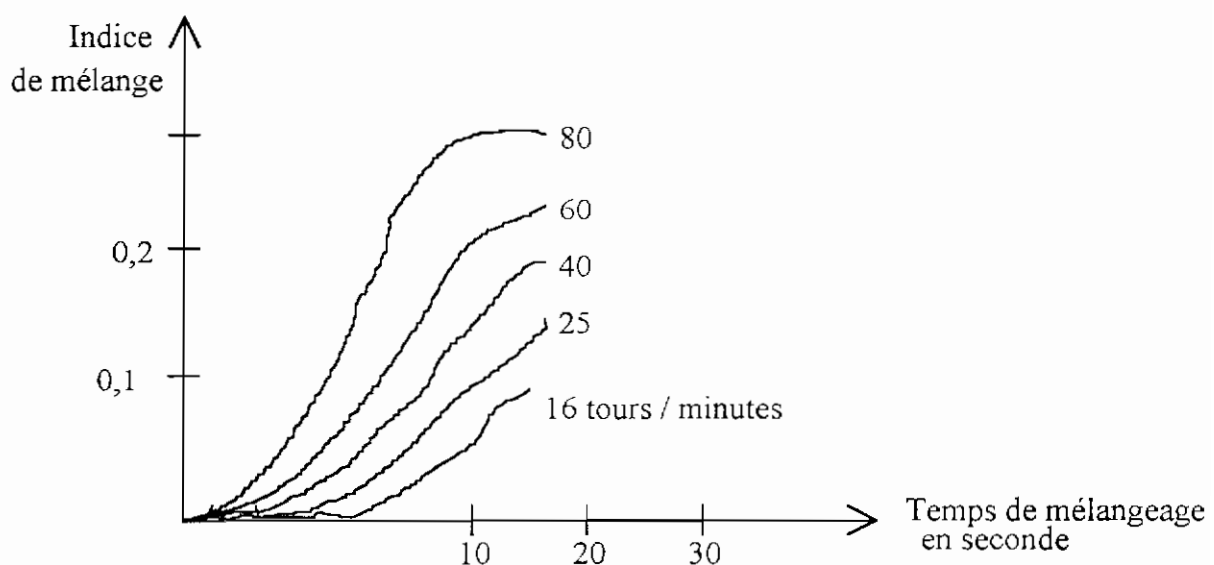


Figure 1 : Influence du temps de mélangeage sur l'homogénéité



### **II-3- L'INFLUENCE DE LA FORCE DE COMPRESSION**

La force de compression conditionne beaucoup de paramètres technologiques et biopharmaceutiques qui sont entre eux interdépendants : Nous citons l'épaisseur, la dureté, la cristallinité, la porosité du comprimé.

**Épaisseur** et **dureté** permettent de définir la compressibilité et la comprimabilité qui sont respectivement les fonctions

$$\mathbf{E = f(P) \text{ et } D = f(P)}$$

E = épaisseur

D = dureté

P = pression

STAM [25] décrit une relation linéaire croissante entre la dureté et la pression par contre la linéarité est décroissante entre l'épaisseur et la pression.

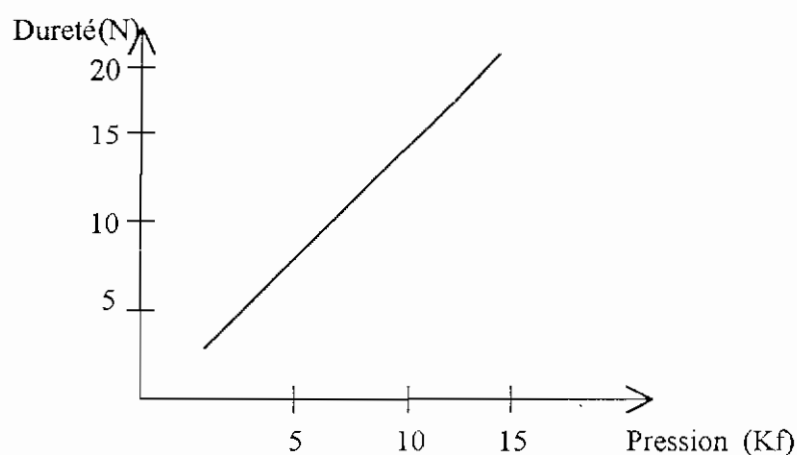


Figure 2 : Dureté des comprimés en fonction de la pression

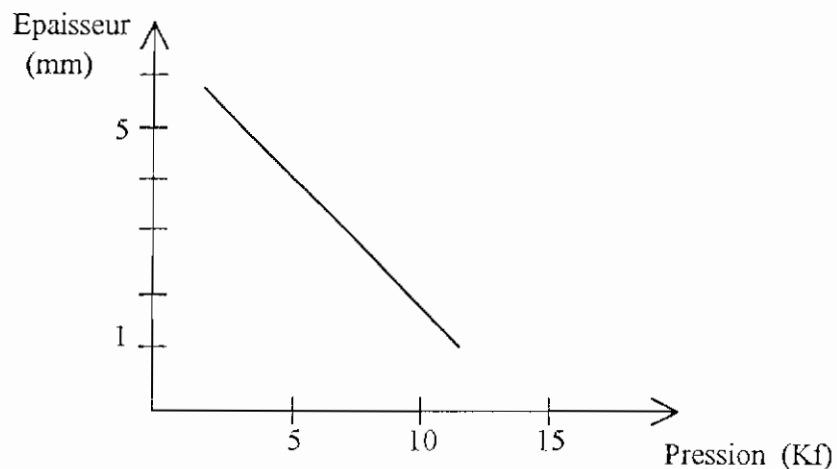


Figure 3 : Epaisseur des comprimés en fonction de la pression

HUNTENRAUCH et collaborateurs [12] montrent que le degré de cristallinité du lactose est en relation avec la pression.

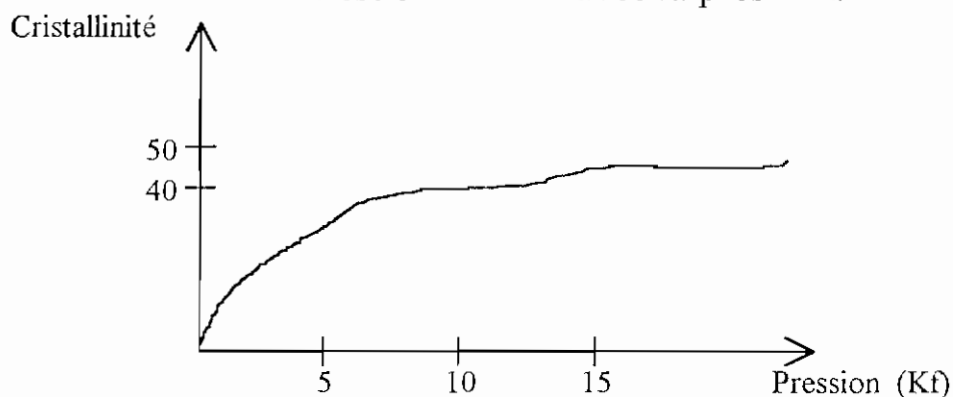


Figure 4 : Evolution de la cristallinité du lactose en fonction de la force de compression

### \* La porosité

La porosité quant à elle évolue en phase inverse avec la pression car plus la pression est forte plus la cohésion entre les particules est grande. Cela réduit les espaces interparticulaires et partant la porosité.

Ainsi donc, la pression exercée pour l'agglomération d'une poudre ou d'un mélange de poudre est forte, plus le comprimé obtenu est dur et cristallin et moins ce comprimé est épais et poreux.

La dureté et la porosité intervenant dans le délitement du comprimé [11], il s'avère important de trouver la juste mesure de la force de compression afin de ne pas altérer la pharmacocinétique du comprimé à obtenir.

#### **II-4- DIVERS MODES DE COMPRESSION**

Un mélange judicieux conditionne l'obtention de bons comprimés. Ce mélange peut, bien qu'assez rarement être comprimé directement. On parle alors d'une **compression directe**. En réalité, peu de principes actifs peuvent être comprimés directement ou tout au moins, donner des comprimés de bonnes caractéristiques pharmaceutiques, sans addition de divers types d'adjuvants et sans avoir subi certaines opérations avant compression. L'augmentation de la force de compression ne suffira pas à agglomérer efficacement le mélange de poudre.

Le plus souvent il est nécessaire de procéder à une certaine densification de la poudre avant la compression : **c'est la granulation**. Il s'agit de modifier la texture physique des poudres à comprimer [10].

La granulation nécessite l'addition au mélange de poudre d'un liant ou agglutinant qui améliore la cohésion des particules de poudre[22]. Lorsque ce liant est apporté à **l'état pulvérulent**, on parle de **granulation par voie sèche**.

Lorsqu'au contraire le liant est **en solution**, on parle de **granulation par voie humide**.

Ces granulés secs sont broyés puis tamisés afin d'éliminer les particules de trop petites tailles dites " fines ".

Il faut encore ajouter les lubrifiants avant la compression.

La granulation fera l'objet d'un chapitre ultérieur.

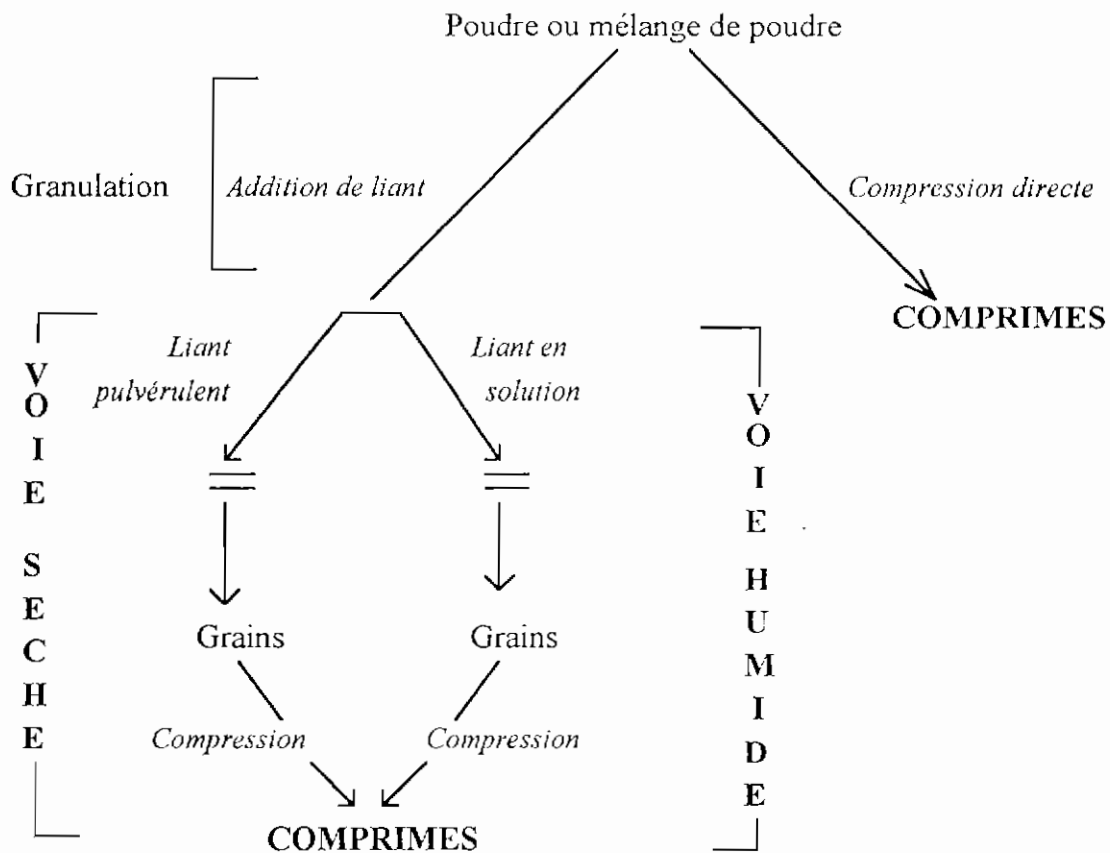


Tableau 1 : Divers modes de compression

### III- LES CRITERES DE CHOIX DES EXCIPIENTS

Le choix des excipients pouvant permettre l'obtention de comprimés de bonnes caractéristiques pharmaceutiques n'est pas toujours aisé. Au sein des différentes catégories d'excipients déjà évoquées chacune des substances citées ne présente exactement les mêmes propriétés que les autres. La désignation définitive d'un excipient donné est assez complexe et doit tenir compte notamment

des incompatibilités possibles, du mode d'administration désiré (comprimé soluble ou non, comprimé à sucer, à avaler, à croquer, ...). La méthode de dosage du principe actif est également un paramètre à prendre en compte, l'excipient ne devant pas gêner ce dosage.

Il est évident que de telles recherches d'excipients ne doivent pas être uniquement théoriques. Il faut s'assurer de la disponibilité physique de l'excipient désiré d'une part et du moindre coût de son utilisation d'autre part.

Le plus souvent, l'orientation vers des excipients locaux permet d'atteindre ces objectifs.

Le maïs, le riz, l'igname, le manioc abondent sur les marchés ivoiriens et peuvent fournir de l'amidon et de la cellulose utilisable comme diluant et comme délitant. La mise en oeuvre de moyens d'extraction et de contrôle physico-chimique efficaces permettra de rentabiliser ces substances locales.

Mais il ne suffit pas qu'un excipient existe dans un mélange de poudre pour prétendre à des comprimés de bonne qualité. Encore faut-il que cet excipient ait été apporté dans des proportions adéquates. De nombreux essais couplés à des contrôles de dureté, de délitement, d'effritement, de régularité de poids devraient présider à la fixation définitive de la proportion d'adjuvant à utiliser.

Un excipient additionné en excès a certainement des inconvénients :

- Trop de liants retarde le délitement [25]
- Trop de lubrifiant rend le comprimé plus friable [24]

Lorsque le poids de principe actif par rapport à la masse de comprimé désiré est tel que la marge pour l'addition des adjuvants est

faible, la mise au point de la formule de comprimés'avère plus délicate.

Enfin le galéniste devra être vigilant quant au moment précis d'adjonction de l'excipient au cours du processus de fabrication.

Lors d'une granulation par voie humide, les diluants sont mélangés avec le principe actif, les liants introduits habituellement dans le liquide de mouillage tandis que les délitants et les lubrifiants qui doivent se répartir à la surface des grains seront ajoutés à ces derniers juste avant la compression.

Lors d'une granulation par voie sèche par contre, tout peut être joint au même moment, sauf le lubrifiant qui s'est ajouté au grain.

### **III-1- LES CRITERES PHYSICO-CHIMIQUES**

Ils sont en général difficiles à déterminer car nécessitent une connaissance intime du processus de fabrication utilisée (recherche des impuretés par exemple [26]).

Les critères physico-chimiques de choix d'un excipient peuvent être des méthodes décrites dans un recueil officiel qu'est la pharmacopée européenne. Il peut s'agir :

- de la description du produit
- de réactions d'identité et d'essais officiels

Exemple : Acidité

Recherche d'éléments étrangers

Perte à la dessiccation.

### **III-2- LES CRITERES TECHNOLOGIQUES**

En fonction des insuffisances présentées par le principe actif et connaissant les cartes d'identité des excipients, on sélectionne ceux susceptibles de les corriger. Il s'agit d'essais liés à la technologie de nos comprimés.

Dans tous les cas, il nous faut déterminer des normes rhéologiques, faire des essais de mouillage et enfin apprécier les aptitudes à la compression (compressibilité et comprimabilité).

#### **III-2-1- Les normes rhéologiques**

Elles englobent la connaissance des paramètres suivants :

##### **La densité**

\* *la densité vraie* : c'est le quotient de la masse du produit considéré et du volume qu'il occupe réellement à l'exclusion de toute porosité. Elle est évaluée au moyen d'un appareil appelé pycnomètre à comparaison d'air.

\* *la densité apparente* : c'est le rapport de la masse du produit étudié par son volume apparent. Elle est déduite du volume apparent qui, lui, comprend les vides intra et inter-particulaires, directement dans une éprouvette selon la méthode proposée par DEVISE et rapportée par DURU C. [7] à partir de 100 grammes de poudre. Trois déterminations sont effectuées, une sans tassement, deux autres avec tassement (10 et 500 fois).

Une diminution du volume apparent d'un produit entre 10 et 500 tassements supérieure à 20 ml montre que des problèmes d'écoulement se poseront et se repercuteront sur la régularité de poids des comprimés par irrégularité de remplissage de la chambre de compression.

### **L'attitude à l'écoulement ou coulabilité**

Elle est déterminée par la méthode dite directe qui mesure directement le temps nécessaire à l'écoulement de 100 grammes de poudre et par la méthode indirecte.

Cette méthode directe calcule l'angle du lit de poudre au repos sur une surface plane soit après l'y avoir versé (méthode indirecte par versé) soit après l'y avoir drainé (méthode indirecte par drainé).

### **III-2-2- Les essais de mouillage**

C'est un ensemble d'essais permettant d'apprécier en particulier le pouvoir d'absorption d'un liquide par une substance donnée ainsi que le pouvoir de gonflement de la substance ainsi traitée. Ce gonflement est déterminé par la mesure de l'augmentation de volume d'une prise d'essai placée dans des conditions définies, de milieu et de température [7].

### **III-2-3- Les aptitudes à la compression**

Il s'agit de la **compressibilité** et de la **comprimabilité**.

La compressibilité est définie comme étant l'aptitude d'une substance à diminuer de volume sous l'effet d'une pression. On détermine alors l'évolution de l'épaisseur (E) des comprimés en fonction de la pression exercée.



$$E = f(P)$$

La comprimabilité permet quant à elle de voir l'évolution de la dureté (D) du comprimé en fonction de la pression (P).

$$D = f(P)$$

Compressibilité et comprimabilité permettent de déduire les pressions maximales et minimales pour la fabrication de comprimés viables. L'objectif est d'obtenir des comprimés les moins épais avec des pressions assez réduites d'une part et les comprimés les plus durs avec des pressions assez réduites d'autre part. On dira alors que la poudre est compressible.

### **III-3- LES CRITERES GALENIQUES ET BIO-GALENIQUES**

Ils consistent à vérifier :

- l'aspect macroscopique des comprimés
- le poids moyen
- la dureté moyenne
- le temps de délitement
- la dissolution du principe actif.

#### **III-3-1 L'aspect macroscopique**

Il s'agira de passer en revue tous les aspects extérieurs des comprimés c'est-à-dire :

- la couleur
- le laminage
- le grippage
- le décallotage

de mesurer l'épaisseur des comprimés. Dans ce dernier cas, on déterminera l'épaisseur moyenne et l'écart type d'épaisseur afin de déduire l'intervalle dans lequel peut fluctuer l'épaisseur des comprimés fabriqués sans qu'on ait à les considérer comme ratés.

### **III-3-2- Le contrôle de poids**

Le principe est que les limites de réglage et de refus du poids sont calculés à partir de la moyenne et de l'écart type des poids d'un échantillon de comprimé prélevé dès la mise en route de la machine.

Un élément de contrôle couramment utilisé est l'établissement de la **droite de Henry**. Elle correspond à la course des fréquences cumulés des poids de comprimés, droite tracée sur papier Gauss-arithmétique. La droite de Henry permet de trouver les deux paramètres caractéristiques de l'échantillon :

- le poids moyen  $m$  = poids correspondant à la probabilité de 50 %.
- l'écart type " $e$ " donné par la différence entre les poids correspondant aux probabilités de 50 à 84 %.

L'intérêt de la droite de Henry est de permettre la détermination graphique de " $m$ " et de " $e$ " sans calcul et de porter un jugement sur réglage de la machine et sur la valeur des comprimés. La pente de la droite de Henry donne une appréciation de l'écart type : plus la pente est forte plus l'écart type est faible. La normale est donc adaptée à la machine.

Si les points expérimentaux ne permettent pas de tracer une droite, l'échantillon de comprimés ne suit pas la loi de Gauss. On se

trouve en présence d'un mélange de population normale et non d'une seule population normale. Ceci peut provenir par exemple :

- d'un mauvais écoulement des grains dans la matrice
- d'un réglage intempestif de la machine
- d'un vice de la machine (machine usagée). [12]

### **III-3-3- Le contrôle de la dureté**

Il comprend deux aspects :

- la résistance à la rupture de charge,
- la résistance à l'effritement.

\* **La résistance à la rupture de charge** est réalisée en moyenne sur cinq comprimés. Parmi les différents types d'appareils figure celui de STOCK où la pression est exercée manuellement et celui de SCHLEUNIGER. Ce dernier comporte des machines entre lesquelles on dépose le comprimé à tester. On déclenche la rupture et on note la résistance en kf [12]. On ne retiendra que les comprimés dont la dureté est supérieure à kf.

\* **La résistance à l'effritement** est réalisée à l'aide d'un friabilateur (appareil ERWEKA) qui se compose d'un cylindre transparent muni de chicanes et actionné par un moteur à des vitesses réglables de 20 à 100 tours par minute.

Il s'agit de dépoussiérer et peser très précisément dix (10) comprimés qui seront introduits dans le cylindre et actionnés pendant 5 mn (20 tours / mn). Ces comprimés seront à nouveau dépoussiérés et pesés. Les diminutions éventuelles de poids subies par chaque comprimé permettront de calculer le taux d'effritement ou taux de perte de poids.

Si l'on désigne par P1 le poids initial et par P2 le poids final du comprimé, le taux d'effritement T sera :

$$T = \frac{P1 - P2}{P1} \times 100$$

Le codex tolère 1 % maximum de perte de poids.

### **III-3-4- Le temps de délitement**

Le délitement est l'étape qui précède la dissolution du principe actif contenu dans le comprimé. Il peut être macrogranulaire, microgranulaire ou colloïdal. Le temps de délitement encore appelé temps de désagrégation peut se déterminer de plusieurs façons :

A l'aide de l'appareil à panier oscillant ERWEKA.

A l'aide de l'appareil USP.

Le terme de désagrégation est atteint lorsqu'il n'y a plus de résidu sur la grille de l'appareil utilisé ou s'il subsiste un résidu, lorsqu'il est constitué seulement d'une masse molle ne comportant pas de noyau palpable. Les temps de désagrégation en minutes, doivent avoir les valeurs suivantes :

- comprimés nus : inférieur à 15 minutes
- comprimés effervescents : inférieur à 5 minutes
- comprimés enrobés : inférieur à 60 minutes
- comprimés à revêtement gastro-résistant :
  - supérieur à 120 mn dans HCl 0,1 N.
  - inférieur à 60 mn dans un tampon phosphate à Ph 6,8.

Nous utiliserons, dans le cadre de notre étude, la méthode du panier oscillant faite à l'aide l'appareil ERWEKA. Le bain-marie est thermostaté à 37° C.

L'aiguille du compteur est à zéro. 5 comprimés sont placés dans le panier et l'appareil est mis en marche. Nous lisons, à l'arrêt de l'appareil le temps au bout duquel le dernier comprimé se désagrège dans le délitement.

### **III-3-5- La dissolution du principe actif**

Le temps de délitement ne conditionne pas toujours la cinétique de dissolution in vitro. Il est donc nécessaire d'étudier la disponibilité " in vitro ". On réalise donc des conditions physiologiques de dissolution. On fait des tests qui puissent donner des résultats reproductibles que l'on peut corréler avec les résultats de la biodisponibilité.

Plusieurs méthodes d'étude sont proposées dont :

- l'appareil de délitement de la pharmacopée américaine : le principe actif est dosé à intervalle de temps régulier.
- méthode de flacons tournants
- méthode du panier rotatif (pharmacopée américaine)
- méthode du bécher dite de LEVY HAYES.

Mais ces quatre méthodes précédentes présentent un inconvénient qui est que les excipients non solubles restent à suspension dans le milieu de dissolution. Il faut donc dans certains cas, filtrer l'échantillon avant le dosage.

Deux méthodes permettent d'avoir des échantillons limpides; ce sont :

- les méthodes par dialyse

- les méthodes à flux continu

Nous avons retenu pour notre étude la méthode de LEVY HAYES.

Le comprimé est déposé au fond d'un bécher contenant le milieu de dissolution. Une tige terminée par des pales ou des hélices permet d'obtenir l'agitation.

Il s'est avéré nécessaire de travailler dans des conditions rigoureusement identiques pour chaque comprimé afin d'obtenir des résultats reproductibles.

#### **IV- LA METHODOLOGIE DE FORMULATION**

L'attitude principale que le galéniste devra avoir dans cette méthodologie de formulation est la détermination de la carte d'identité du principe actif et la sélection des excipients utilisables.

Il soumettra dans un premier temps, le ou les principes actifs à l'ensemble des essais décrits précédemment. Il s'attachera à noter au fur et à mesure les défauts présentés par le principe actif, défauts qu'il faudra corriger à l'aide d'excipients présentant des qualités complémentaires. Le tableau ci-après récapitule la tâche du galéniste.

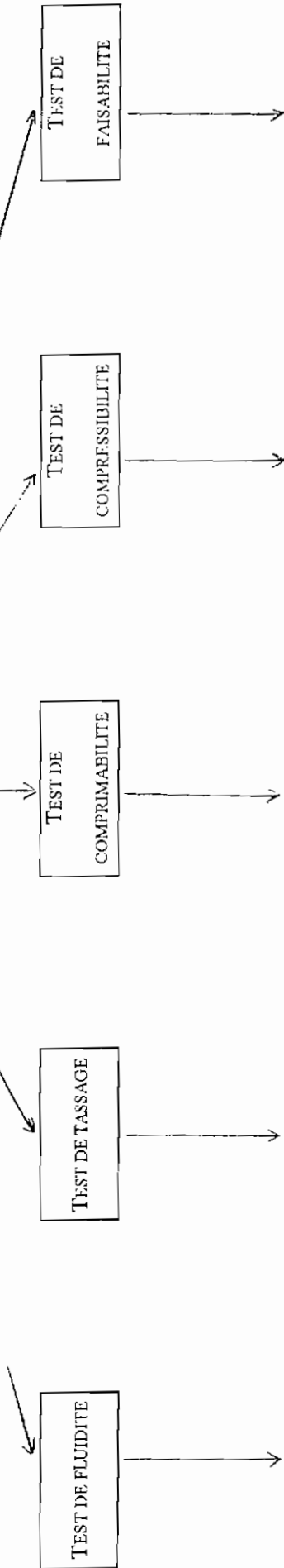
**La fluidité** : Il est évident qu'un principe qui motte, qui ne s'écoule pas, entraînera des difficultés de fluidité du mélange et cela d'autant plus que son pourcentage dans le mélange final sera élevé. Le formulateur choisira des excipients susceptibles de corriger ce défaut.

**Le tassage** : Si la différence entre les volumes avant et après tassage est grande, des difficultés seront constatées dans le remplissage de la matrice, difficultés amoindries par un choix judicieux des excipients.

**La comprimabilité** : Les produits qui posent généralement des problèmes au formulateur ont une valeur d'enfoncement F de poignon située aux environs de 400 et surtout au-delà de cette limite. En revanche, les excipients directement comprimables se situent bien en deça. Le tableau II établit quelques correspondances.

Il est évident que cet essai oriente le formulateur dans le choix de ses excipients compte tenu du fait qu'il est possible de corriger un manque de comprimabilité se traduisant par une valeur F élevée, en ajoutant un excipient à F faible.

MELANGE DES PRINCIPES ACTIFS



CARTE D'IDENTITE DU MELANGE DE PRINCIPE ACTIF

T < 10 ?	V10 - V50 < 20 ?	F 400 ? MARGES ?	DEFAULT DU CYCLE ?	EJECTION ? RESIDUEL ? GRIPPAGE ?
----------	------------------	---------------------	--------------------	--

TABEAU I : ETABLISSEMENT DE LA CARTE D'IDENTITE D'UN PRINCIPE ACTIF OU D'UN MELANGE DE PRINCIPE ACTIF



<u>Excipient</u>	<u>Valeur de F</u>
Avicel	142
NaCl	142
C.G.S.	163
Encompress	193
STA Rx 1500	200
Emdex	223
Amidon de maïs	253
Lactose	253
Aspirine cristallisée	280
Secorbarbital	300
Butobarbital	326
Fecule de pomme de terre	330
Mepr,obamate	410
Aspirine pulvérisée	520
Dry flo	521

Tableau III : Valeur de l'enfoncement F en 1/100 de mm pour une profondeur de chambre de compression de 1 cm

**La compressibilité** : L'essai de compressibilité étant celui qui fournit le cycle du principe actif, il a été montré [12] qu'entre le cycle idéal théorique et celui du principe actif à essayer un certain nombre de différences sont constatées, qui mettent en évidence des défauts de ce produit sur le plan de la compression.

En constituant pour tous les excipients mis à notre disposition un catalogue de leur cycle de compression dans des conditions

rigoureusement standardisées, il devient possible d'orienter le formulateur dans le choix des excipients directement compressibles. Ce dernier prendra soin de ne pas associer des produits présentant les mêmes défauts au niveau du cycle mais plutôt de corriger les défauts des uns et des autres en choisissant un excipient présentant des caractéristiques complémentaires à celle du principe actif.

**L'essai de faisabilité** : Il vise à renseigner le formulateur sur les problèmes qu'il va rencontrer sur le plan de la lubrification et partant, la nature et la quantité du lubrifiant à utiliser. Il en sera ainsi pour les autres adjuvants de la compression.

Par réorientations et éliminations successives, le galéniste aboutira dans un premier temps à la formule de base, dans un second temps à la détermination des quantités définitives permettant d'aboutir au produit fini. Une correction des meilleures formules suivie d'une nouvelle série d'essai permettra très vite d'optimiser la formulation.

La présente méthodologie de formulation peut être résumée comme suit.

Principe actif + excipients

Mélange

27

Test de fluidité

Correction à l'aide d'un agent de glissement

$T > 10 \text{ sec}$

$T < 10 \text{ sec}$

Test de tassage

$\Delta V > 20 \text{ ml}$

$\Delta V < 20 \text{ ml}$

Granulation

Test de comprimabilité

$F > 400$

$F < 400$

Correction à l'aide d'un excipient à F faible

Test de compressibilité

1ère sélection

Test de faisabilité

2ème sélection

Essai de compression

Régularité de poids  
Dureté  
Délitement  
Libération du principe actif

3ème sélection

Tableau IV : Méthodologie de formulation

## **V- LES CELLULOSES UTILISEES DANS LA FABRICATION DE MEDICAMENTS**

### **V-1- LA CELLULOSE NATURELLE : LA POUDRE DE CELLULOSE**

La cellulose est un glucosame d'origine naturelle. C'est le constituant principal de la paroi cellulaire des plantes et comme telle, la substance naturelle la plus abondante dans la biosphère. Sa fonction biologique se rattache à ses propriétés (3) :

- insolubilité
- inertie chimique
- rigidité

Comme excipient, on utilise surtout des poudres de cellulose souvent désignées commercialement sous le nom de " cellulose microcristalline ". Elles sont obtenues par hydrolyse ménagée d'une cellulose brute. La poudre de cellulose figure à la pharmacopée sous le nom de cellulose excipient.

C'est une poudre blanche, fine ou granuleuse, insoluble dans l'eau mais qui s'y disperse en donnant un gel stable [24]. Selon l'emploi, la granulométrie varie de 40 à 150  $\mu\text{m}$ .

Elle est **utilisée dans la fabrication** :

- des comprimés :

comme délitant : les celluloses microcristallines provoquent l'éclatement des comprimés en gonflant au contact de l'eau, ceci d'autant mieux que leur structure fibreuse facilite la pénétration de l'eau à l'intérieur du comprimé.

comme liant et comme adjuvant de lubrification.

C'est un adjuvant assez polyvalent qui permet dans certains cas la compression directe.

- des suspensions et émulsions comme dispersant et stabilisant de par sa microcristallinité qui affaiblit voire annule sa capacité de sédimentation selon la loi de STOCKES [27].

## **V-2- LES CELLULOSES SEMI SYNTHETIQUES**

- Ce sont des celluloses modifiées. Nous citons :

### **V-2-1- La méthocellulose**

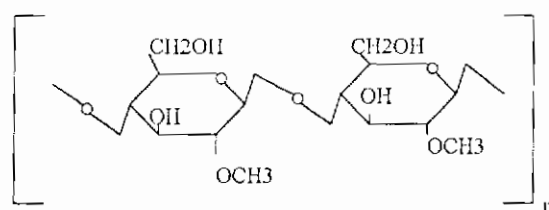
C'est un éther méthylique de la cellulose contenant 26 à 33 % de groupement méthoxy.

C'est une poudre granuleuse blanchâtre constituée de grains vermiculés opaques de consistance fibreuse. Elle donne dans l'eau une pseudosolution dont la viscosité varie à concentration égale avec le degré de polymérisation. Les différentes qualités commerciales sont classées en fonction de la viscosité absolue en centipoise à 20 ° de leur solution aqueuse à 2 %.

**La préparation** comprend deux temps principaux :

- la cellulose est traitée par la soude pour obtenir une alcalicellulose.
- Sur l'alcalicellulose ainsi obtenu on fait agir le chlorure de méthyle ( $\text{CH}_3\text{Cl}$ ). Selon la manière dont la réaction est conduite, le degré de substitution peut être de 1 ou de 2 (1 ou 2 groupements méthoxy par reste glycopyranose).

**Structure chimique :**



La méthoxycellulose obtenue est précipitée par le méthanol, recueillie par centrifugation et séchée.

**On l'utilise :**

- dans la fabrication de comprimés comme liant et délitant.
- comme excipient pour pommade : on utilise un gel préparé avec une méthyl cellulose à haute viscosité et auquel on a ajouté de la glycérine pour en ralentir la dessiccation, ainsi qu'un antiseptique et un antifongique pour éviter le développement des micro-organismes.
- dans la préparation des émulsions et suspensions.

**V-2-2- La carboxyméthyl cellulose sodique**

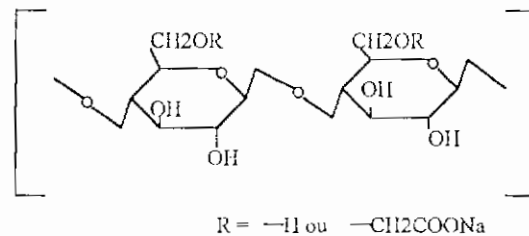
C'est le sel de sodium d'un polyéther carboxyméthyle de la cellulose. C'est une poudre pratiquement blanche, granuleuse, hygroscopique. Comme la méthyl-cellulose, la carboxyméthyl cellulose sodique (C.M.C.S.) donne dans l'eau une pseudo solution dont la viscosité varie à concentration égale, avec le degré de polymérisation.

**La préparation** sera faite de la façon suivante :

- transformation de la cellulose en alcalicellulose par traitement par la soude.
- réaction du monochloracétate de sodium ( $\text{Cl-CH}_2\text{-COONa}$ ) sur l'alcalicellulose obtenue.

Ici encore, selon la manière dont la réaction est conduite, on obtient un degré de substitution différent, la fonction alcool primaire étant la plus facilement substituée. La solubilité optimale correspond à un degré de substitution compris entre 0,3 et 1,5 mais le degré de polymérisation intervient également.

### Structure chimique :



La produit officinal peut présenter plusieurs degrés de viscosité. Celle-ci doit être comprise entre 300 et 2800 centipoise [21].

**Les emplois** de la C.M.C.S sont analogues à ceux de la méthyl cellulose. Elle doit être conservée à l'abri de l'humidité.

Elle résiste mieux aux attaques des micro organismes que la gomme naturelle mais moins que la méthyl cellulose. Il sera donc toujours nécessaire d'ajouter des conservateurs aux pseudo solutions.

Un certain nombre d'éther de la cellulose sont utilisés couramment à la carboxyméthyl cellulose et la méthyl cellulose. Les principaux sont les suivants :

- Ethyl cellulose
- Méthyl éthyl cellulose
- Hydroxy éthyl cellulose
- Hydroxy propyl méthyl cellulose
- Hydroxy éthyl méthyl cellulose

### **V-2-3- L'acetyl phtalate de cellulose ou Acetophtalate de cellulose**

C'est un éther de la cellulose dont certains hydroxyl alcooliques restent libres d'autres sont acétylés et d'autres enfin sont estérifiés par

l'acide phtalique. Le second groupement carboxylique de l'acide phtalique demeurant libre, il peut se former des sels.

C'est une poudre blanche d'odeur nulle ou faiblement acétique.

L'acétyl phtalate de cellulose est :

- soluble en milieu alcalin, dans :

l'eau,

l'acetone,

l'acétate d'éthyle

le mélange à parties égales d'acétates d'éthyl et d'isopropanol.

- insoluble dans l'eau en milieu acide, dans :

l'alcool

le méthanol

le chloroforme

L'intérêt principal de l'acétyl phtalate de cellulose est d'être insoluble en milieu acide, donc insoluble dans l'estomac et soluble en milieu neutre ou alcalin donc dans l'intestin [14].

### **Usage :**

C'est le produit le plus utilisé pour faire des enrobages gastrorésistants et antérosolubles c'est-à-dire chaque fois que le délitement du comprimé ne se fasse qu'au niveau de l'intestin.

Pour l'enrobage des comprimés, l'acétylphtalate de cellulose est appliquée en couches minces sous forme de solution dans un solvant volatil. Par évaporation le solvant laisse une pellicule continue d'acétophtalate de cellulose [1].



### V-3- LES CELLULOSES DE SYNTHÈSE

Elles sont d'apparition récente. Leur conception et synthèse ont surtout été guidées par le souci des galénistes de mettre à la disposition de l'utilisateur des formes galéniques plus performantes du point de vue de leur biodisponibilité [11]. Leurs structures bien définies ainsi que leur coût élevés limitent cependant leur usage. Il ne s'agit donc pas, contrairement aux autres types de celluloses, d'excipients très polyvalents mais surtout d'excipients spécifiques.

Citons :

- La carboxyméthyl cellulose sodique reticulé Ac-di-Sol (puissant délitant)
- L'ECOMSEL
- L'AVICEL PH 101  
PH 102
- L'AVICEL RC 591
- Le NYMCEL Z SB 16

Les celluloses constituent une grande famille très largement développée en hémi-synthèse et en synthèse et utilisée :

- dans la formulation de comprimés
- en dragéification
- en pelliculage
- dans la formulation de formes pâteuses

Outre la Pharmacie, les celluloses sont utilisées dans d'autres domaines tels que l'industrie de la peinture et du vernis.

**CHAPITRE DEUXIEME :**  
**ETUDE EXPERIMENTALE**

## I- MATERIEL

Le matériel suivant a été nécessaire pour notre travail.

Etuve MEMMERT puissance 1000 watts.

Elle est utilisée pour le séchage des poudres avant leur pesée afin d'exclure l'intervention d'une humidité relative parfois élevée dans le milieu (au laboratoire).

Tamis standard de norme AFNOR servant à l'étude granulométrique ainsi qu'à l'obtention des poudres dont nous aurons besoin pour la réalisation de notre étude. Diverses ouvertures de maille existante, allant de 0,075 mm à 5 mm, mais nous nous bornerons à l'utilisation des ouvertures de maille de 0,5 mm à 1,25 mm.

Tamiseur

Appareil à tamiser model ROTO-LAB de chez CHAUVIN utilisé pour la mise en branle des tamis dont nous nous servirons (activité de tamisage).

Balance de précision SARTORIUS type 2462

Utilisée pour la pesée des comprimés au fur et à mesure de leur confection, ainsi que celle des proportions de poudre à mélanger en vue de la compression.

Mélangeur modèle TURBULA type T2 C

Utilisé pour réaliser les mélanges de poudre à comprimer.

Machine à comprimer alternative de chez FROGERAIS type OA

Munie de poinçons (poinçons supérieur et inférieur).

Duromètre SCHLEUNIGER type 2 e

Servant à quantifier la résistance à la rupture des comprimés fabriqués.

Friabilateur ERWEKA type TA 3 R

Inscrit à la pharmacopée française. Sert à mesurer l'effritement des comprimés c'est-à-dire leur perte de poids. Il se compose d'un cylindre transparent muni de chicanes et actionné par un moteur à la vitesse de 20 tours / minutes. (d'autres vitesses peuvent être utilisées).

Appareil pour délitement ERWEKA type ZT 3

Servant à quantifier le temps au bout duquel le comprimé subit une désintégration totale. Il permet une étude simultanée sur 6 comprimés.

Thermomètre à maxima à mercure gradué en degré celcius de 0 à 100. Il permet de vérifier si la température souhaitée est atteinte.

pH mètre modèle PROLABO permettant d'ajuster le pH de la solution de délitement.

Spectrophotomètre modèle JOUAN à cuve cylindrique de 1 cm de trajet optique.

Appareil pour point de fusion type BANC KÖFLER

## II- PRODUITS ET REACTIFS

### II-1- LE PRINCIPE ACTIF

Nous utiliserons comme traceur, la sulfaguanidine monohydratée. C'est une poudre cristalline blanche. Lot N° 8096  
Coopération pharmaceutique française - Meulum (C.P.F.)  
Référence N° E 15985 C.P.F.

La sulfaguanidine monohydratée appartient à la classe des sulfamides. Elle possède des propriétés antibactériennes.

### II-2- LES DILUANTS

#### - **La cellulose de manioc**

Poudre microcristalline blanche obtenue à partir des tubercules frais de Manihot esculenta variété dulcis. C'est elle qui est l'objet de notre étude.

#### - **L'AVICEL PH 101**

Poudre microcristalline blanche. lot N° 1030 C.P.F.  
Cellulose microcristalline homologuée qui nous servira de référence pour l'étude des propriétés diluantes de la cellulose de manioc.

#### - **L'AVICEL PH 102**

Poudre microcristalline blanche.  
lot N° 89 C.P.F.  
Elle nous servira également de modèle pour l'étude des propriétés de la cellulose de manioc.

### **II-3- LES DELITANTS**

#### **- L'amidon de Manioc**

Il est obtenu à partir des tubercules frais de Manihot esculenta variété dulcis qui est une plante tropicale.

C'est une poudre fine, blanche, dont le pouvoir délitant dans l'eau est proportionnel à la teneur du comprimé en amidon.

### **II-4- LES LUBRIFIANTS**

#### **- Stéarate de magnésium**

Produit fournit par la C.P.F. C'est une poudre fine de couleur macrée à propriété lubrifiante pure (lubrifiant exclusif).

#### **- Le talc**

Produit par la C.P.F. C'est une poudre blanche, fine, à propriété à la fois lubrifiante et antiadhérent.

#### **- L'aérosol**

Produit fourni par la C.P.F. C'est une poudre blanchâtre de texture particulière, très légère, pouvant être utilisée à la fois comme lubrifiant et agent d'écoulement.

### **II-5- LES ANTIADHERANTS**

Nous utiliserons le talc.

### **II-6- LES AGENTS D'ECOULEMENT**

Nous utiliserons l'aérosil.

**II-7- LE LIQUIDE DE DELITEMENT DES COMPRIMES**

C'est un liquide de pH 4,5 à 37° C  $\pm$  0,5 dont la composition est la suivante.

Phosphate monopotassique	6,8 g
Eau distillée	650 ml
Acide chlorhydrique 0,2 N	150 ml
Eau créatininée	1000 ml

L'on ajuste le pH à 4,5 avec l'acide chlorhydrique 0,2 N

**II-8- LE LIQUIDE DE DISSOLUTION DES COMPRIMES**

On utilisera un liquide ayant la même composition, au même pH que le liquide de délitement.

**II-9- L'ACIDE CHLORHYDRIQUE**

Model PROLABO

Référence 487309

Nous en utiliserons une solution diluée au dixième.

**II-10- LE BICARBONATE DE POTASSIUM**

Model PROLABO

Référence 61204

Présenté sous la forme cristalline blanche. Nous en utiliserons une dilution à 100 g / litre d'eau distillée.

### **III- METHODOLOGIE**

#### **III-1- CONTROLE PHYSICOCHIMIQUE DE LA CELLULOSE DE MANIOC**

##### **III-1-1- Obtention de la cellulose de manioc**

Les tubercules de Manioht esculenta variété dulcis (manioc doux) sont épluchées, découpées en dés et broyées dans un moulin. Nous récupérons au fur et à mesure le lait de manioc que nous séparons de la fécule.

Cette fécule est mise dans un sac de coutil et pressée dans une presse. Le reste du lait, évacué grâce à un courant d'eau que nous faisons passer sur le sac sous presse, est collecté dans un bac.

Nous laissons décanter ces liquides dans les bacs puis nous en évacuons les surnageants. Les dépôts sont constitués d'amidon.

Aux dépôts des différents bacs, nous associons, le lait récupéré du moulin. Ainsi regroupés, ils seront lavés plusieurs fois : c'est la purification de l'amidon.

L'amidon purifié sera essoré à l'aide de filtres buchner et les galets qui en sortiront seront séchés à l'étuve à 60° C pendant 48 heures. Après pulvérisation et tamisage, ces galets donneront de la poudre d'amidon.

La fécule restée dans la presse sera lavée plusieurs fois, jusqu'à l'obtention d'un liquide de lavage limpide. Le fond de la presse sera rincé puis nous mettrons à tremper le sac de coutil successivement dans une solution d'acide faible (acide acétique à 10 %) puis une solution de base faible (carbonate de potassium à 10 %) pendant trente minutes (30 mn).



Le but d'un tel traitement est d'hydrolyser en glucose le reste de l'amidon non évacué. Ce glucose sera à son tour évacué par des courants d'eau que nous ferons passer après cette acidification et alcalinisation. Le sac de coutil ne contient plus alors que de la cellulose pure.

Ainsi, la partie cellulosique est constituée de résidus d'évacuation de l'amidon.

Cette partie cellulosique est séchée à l'étuve à 60° C pendant 48 heures, pulvérisée et tamisée.

### **III-1-2- Caractère de la poudre de cellulose**

Il s'agit de noter les caractères organoleptiques de cette poudre, de vérifier la solubilité de la poudre, d'en déterminer le point de fusion en précisant la méthode utilisée.

### **III-1-3- Les essais d'identité**

Ils porteront sur :

- la limpidité et la couleur

- la perte à la dessiccation

  - prise d'essai 1,0 g

  - chauffage à 150° C pendant 24 h

D'autres méthodes d'identification seront précisées si elles sont utilisées.

### **III-1-4- Les essais de pureté**

Il s'agit principalement de la recherche et du dosage de l'acide cyanhydrique. Du moins nous nous en sommes tenu à cela.

La méthode utilisée a été le test cuivre acétate - benzidine acétate. Les limites de détection d'une telle méthode sont de 0,25 µg de cyanure.

### **III-2- LA GRANULATION**

Elle a pour but de transformer les particules de poudre cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins résistants et plus ou moins poreux appelés granulés ou grains.

Les particules y sont liées par des liaisons interatomiques et intermoléculaires diverses [19] : force de Van-Der-Waal, liaison hydrogène ...

Par rapport à un simple mélange de poudre, le granulé présente un certain nombre d'avantages :

- meilleure homogénéité
- plus grande densité apparente
- plus grande facilité d'écoulement
- répartition plus homogène pour les dosages volumétriques
- plus grandes aptitudes à la compression
- porosité supérieure facilitant la compression

Les adjuvants utilisés ainsi que le mode de préparation contribuent à l'amélioration de l'un ou l'autre de ces problèmes. Ainsi, en fonction de l'utilisation envisagée pour les comprimés à fabriquer (comprimés à délitement rapide, comprimés à délitement prolongé, comprimés à double noyau , etc ...) un adjuvant donné sera prépondérant.

La granulation se fait après adjonction à la poudre ou mélange de poudre à comprimer d'un liant. Lorsque ce liant est apporté à l'état pulvérulent, on parle de granulation par voie sèche. Si au contraire le

liant est apporté en solution, la granulation est dite granulation par voie humide.

### **III-2-1 La granulation par voie humide**

Plusieurs procédés de granulation par voie humide sont utilisés le plus courant étant, en pharmacie, le procédé dit classique. C'est une opération classique qui comporte plusieurs phases.

- **L'humidification ou mouillage** dans laquelle la poudre ou le mélange pulvérulent à granuler est additionné d'un liquide de mouillage soit directement, sans précaution particulière, soit avec un système de pulvérisation.

Ce liquide de mouillage peut être un solvant (eau, sirop de sucre, alcool plus ou moins dilué) qui ne dissout que légèrement la poudre, ou un liquide agglutinant (gélatine, empois d'amidon, gomme arabique et adragante ...) qui, après évaporation colle les particules les unes aux autres.

- **La granulation proprement dite** qui s'effectue au moyen de granulateurs dont le rôle est de soumettre la masse humide fixée à une pression mécanique qui la fait passer de force à travers une surface perforée. A l'échelle officinal, un petit appareil ménager du type Presse-légume peut être utilisé tandis qu'à l'industrie on a surtout recours à deux types de granulateurs oscillants et les granulateurs rotatifs.

Dans tous les cas, la qualité du granulé varie avec les caractéristiques des appareils type dimension des perforations, pression exercée, vitesse de rotation.

#### **- Le séchage**

Le granulé humide subit un séchage. L'appareil officinal couramment utilisé est l'étuve à plateaux.

Le séchage doit être mené de façon à avoir un taux d'humidité bien déterminé.

#### **- Le broyage et tamisage**

Pour avoir des grains de dimension bien déterminée il est nécessaire d'effectuer un tamisage qui permet en même temps 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. Les grains de trop petite dimension appelés " fines " sont éliminés. L'appréciation des fines est laissée à l'opérateur et est surtout fonction du but poursuivi c'est-à-dire du type de comprimé que l'on désire obtenir.

Outre le procédé classique, la granulation en turbine ou mélangeur et la granulation par fluidisation sont utilisables.

### **III-2-2- La granulation par voie sèche**

Elle 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. Pour assurer une cohésion convenable entre particules, il est généralement nécessaire d'ajouter à la poudre à granuler des liants ou agglutinants, ici sous forme de poudre sèche.

La granulation par voie sèche comporte deux phases.

### **- La compression**

Réalisée à l'aide de presses puissantes, elle, va permettre l'obtention de gros comprimés très durs appelés briquettes ou de plaquettes très dures selon l'appareil utilisé (presse à comprimer ou presse à cylindre).

### **- Le broyage - tamisage**

Il consiste à concasser d'abord les plaques ou briquettes obtenues et à les tamiser ensuite. Les tamis utilisés seront ceux dont l'ouverture de maille permet d'avoir la granulométrie désirée en négligeant les fines.

Au cours de nos travaux, nous avons fait une granulation par voie humide. Elle a nécessité la préparation préalable d'un gel. Il s'agit d'un gel à 15 % obtenu pour addition de 15 g de poudre de cellulose à 100 ml d'eau préalablement portée à ébullition. Ce gel est versé dans une quantité de poudre suffisante pour obtenir une texture humide que l'on puisse prendre dans la main, en motte et la casser sans qu'elle ne se pulvérise.

En pratique 75 g de poudre ont été additionnés à 500 ml d'eau bouillante. Cela a permis d'obtenir un gel de 561 g qui adjoint à 565 g de poudre a donné une motte de 1112, 5 g soit 1,007 g de poudre par gramme de gel.

La motte a été passée dans une presse à légume (granulateur) puis les grains obtenus ont été séchés à l'étuve pendant 24 heures et tamisés. Nous avons considéré comme fines toutes les particules de dimension inférieur à 500  $\mu\text{m}$  donc les avons éliminées.

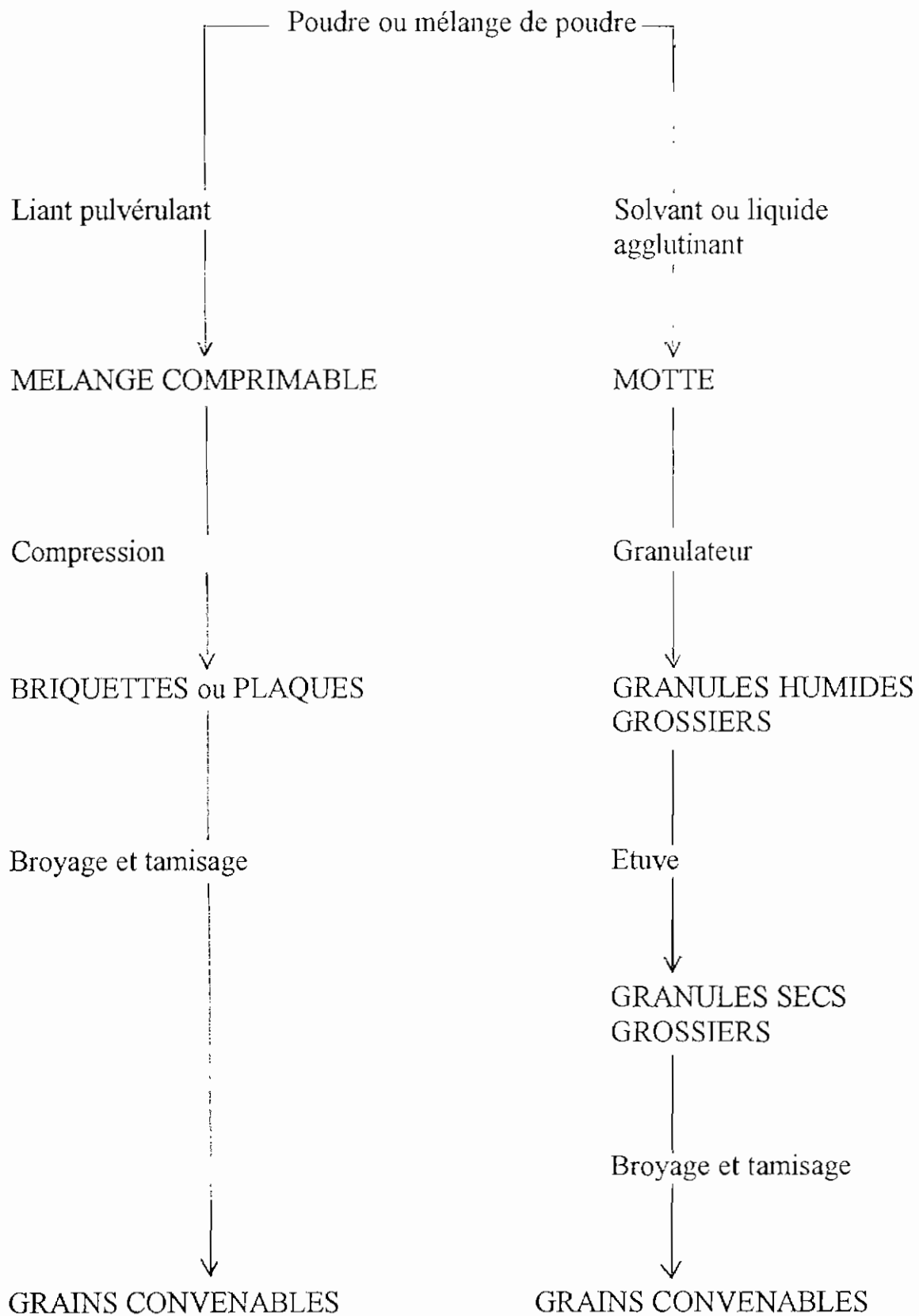


Tableau V : Différentes étapes de la granulation

### **III-3- ANALYSE GRANULOMETRIQUE**

Une poudre est essentiellement caractérisée par les dimensions de ses particules qui peuvent être contrôlées par différents procédés dont les plus utilisés en pharmacie sont le tamis microscope, le compteur électronique des particules. Plus rarement l'on a recours au compteur optique automatique et au perméabilimètre à air.

Nos moyens limités dans nos pays africains nous privent très souvent du bénéfice des technologies de pointe de sorte que le tamis reste de loin l'outil de contrôle le plus sollicité.

La pharmacopée française a adopté une gamme de tamis dont les ouverture de mailles s'échelonnent de 0,04 mm à 5 mm. Chaque tamis de cette gamme peut être désigné soit par l'ouverture en mm ou en  $\mu$ , soit par un module qui est un nombre conventionnel en rapport avec l'ouverture de maille. Les modules sont des nombres entiers qui vont de 20 à 28.

Pour une analyse granulométrique, on suppose un certain nombre de tamis de contrôle dont les dimensions des mailles vont en décroissance du tamis supérieur au tamis inférieur. On recouvre le tamis supérieur d'un couvercle après y avoir placé l'échantillon de poudre à étudier.

L'ensemble est agité pendant un certain temps au bout duquel les particules se répartissent sur les différents tamis selon leur ténuité, les plus grosses restent sur le tamis supérieur, les autres traversant d'autant plus le tamis qu'elles sont plus fines.

A la fin de l'opération, la fraction de poudre qui se trouve sur chaque tamis est pesée.

La courbe de poids de poudre en fonction de l'ouverture de maille donne un renseignement précis sur la répartition des particules

en fonction de leur grosseur. Pour une poudre homogène, la courbe aura une forme de cloche très étroite.

De façon pratique, au cours de nos travaux, l'analyse granulométrique a été réalisé sur un gradient de tamis en progression géométrique.

Fond de tamis	0,00 mm
1er tamis	0,50 mm
2e tamis	0,63 mm
3e tamis	0,80 mm
4e tamis	1,00 mm
5e tamis	1,25 mm

Cette analyse, réalisée sur 200 g de grains prélevés 5 fois dans la quantité de grains disponibles a permis de connaître la répartition granulométrique de la cellule granulée.

<i>Calibre</i>	<i>Poids vide des tamis</i>
0,00	295,7 g
0,50	384,7 g
0,63	389,9 g
0,80	433,7 g
1,00	421,4 g
1,25	446,8 g



### III-4- CONTROLE TECHNOLOGIQUE DES MATIERES

#### PREMIERES

#### III-4-1- L'écoulement du grain

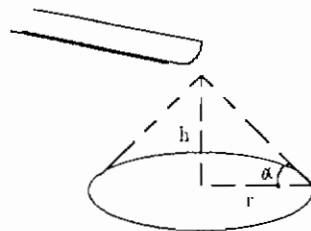
Au cours de nos travaux nous avons utilisé deux méthodes :

- la méthode directe
- la méthode indirecte

**La méthode directe** a consisté à mesurer directement, grâce à un appareil approprié, le temps d'écoulement du grain.

La quantité de granulé utilisée est celle nécessaire au remplissage de la trémis d'alimentation de l'appareil en l'y versant doucement.

**La méthode indirecte** a consisté à mesurer l'angle de repos d'un lit de poudre sur une surface plane. Cette mesure a été faite sur 100 mg de poudre : ces 100 mg sont versés par l'intermédiaire d'un entonnoire normalisé situé à 20 cm de la surface plane. Plus l'angle de repos est petit, plus on dira que l'écoulement est aisé.



$h$  = hauteur du lit de poudre

$r$  = rayon de repos de la poudre

$\alpha$  = l'angle de repos du lit de poudre

$\text{tg } \alpha = h/r$

### **III-4-2- Le tassement**

Selon Delacourt et Guyot, si la différence  $V_{10}-V_{500}$  est inférieure à 20 ml, le remplissage de la chambre de compression sera satisfaisant et permettra, d'obtenir des comprimés de poids régulier.

### **III-4-3- Adhésivité**

Il s'agit de déterminer le taux d'adhésivité de la poudre sèche sur un verre de montre propre.

## **III-5- LA PREFORMULATION**

Elle se veut être le fil conducteur vers une formule définitive qui nous permettra d'obtenir des comprimés de bonnes caractéristiques pharmacologiques et physiques.

### **III-5-1- Les méthodes**

Le but de notre étude étant la valorisation des dérivés cellulosiques du manioc dans la formulation des comprimés, il convient de connaître dans un premier temps la place de la cellulose de manioc dans une formule de poudre composée destinée à la compression et dans un second temps, la qualité de cette cellulose, comparée à des celluloses connues et homologuées telles que :

- l'Avicel
- l'Emcocel
- L'Ac di sol ...

Le traceur que nous utiliserons est la sulfaguanidine, que nous avons pris soin de granuler au préalable. Le mélange doit avoir une fluidité qui assure un remplissage précis et rapide de la chambre de compression en même temps qu'il doit être constitué de particules capables de s'agglutiner pour rester liées les unes aux autres après la compression donnant ainsi un comprimé solide non friable.

Cette propriété d'agglutination ne doit pas aller jusqu'à l'adhésion de l'aggrégat à la matrice et/ou aux poinçons. Les propriétés rhéologiques du mélange de poudre ne doivent pas non plus induire un mauvais délitement du comprimé qui en découlera, dans un peu d'eau ou dans le tube digestif.

De tels soucis motiveront l'apport d'adjuvants de la compression dont les effets conjugués permettront de supprimer ces soucis tout au moins de les atténuer.

Selon la prédominance d'un inconvénient donné du mélange de poudre par rapport à un autre, un adjuvant précis peut être apporté en proportion plus ou moins importante.

La proportion adéquate ne peut cependant pas être connue d'emblée. La démarche de préformulation sera donc investigatrice. Il s'agira de rajouter ou de supprimer un adjuvant donné et d'en observer l'effet sur les caractéristiques pharmacologiques et physiques des comprimés fabriqués. Ces résultats nous guideront et ainsi, pas à pas nous aboutirons à la formule définitive répondant à nos attentes. En attendant, la formule de base pourrait être envisagée comme suit :

Principe actif	(sulfaguanidine)
Diluant	(produit à étudier)
Lubrifiant	(stéarate de magnésium)
Lubrifiant antiadhérant	(talc)
Lubrifiant agent d'écoulement	(aeorosil)

### **III-5-2- L'expérimentation**

Nous avons voulu porter l'accent principalement sur le délitement des comprimés que nous fabriquerons. Il ne faut cependant pas perdre de vue le fait que le passage de l'expérimentation à petite échelle (nous mettrons en oeuvre de grandes quantités de poudre) peut entraîner quelques modifications des paramètres initiaux. Aussi, dans un souci de sécurité, nous utiliserons effectivement dans les formules :

- un lubrifiant
- un lubrifiant anti-adhérent
- un lubrifiant agent d'écoulement

dont nous maintiendrons les teneurs fixes d'une formule à l'autre. Ces teneurs, inspirées de la littérature et réajustées selon les quantités de poudre que nous utiliserons sont :

- |                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| - lubrifiant                    | 1 % |
| - lubrifiant agent d'écoulement | 1 % |
| - lubrifiant anti-adhérent      | 5 % |

Quant au délitant, nous le ferons varier de 5 % à 10 % puis 15% en notant à chaque étape le comportement des comprimés fabriqués.

Nous envisageons au cours de ces travaux de fabriquer des comprimés de masse 0,350 avec 0,250 g de principe actif (sulfaguanidine). La quantité de diluant à utiliser sera déduite de celle du délitant mis en oeuvre.

Le délitant utilisé est l'amidon de manioc : c'est une poudre blanche très fine, inodore et insipide, qui crisse sous la pression des doigts.

L'amidon de manioc est insoluble dans l'eau et l'alcool. Il présente un bon pouvoir gonflant.

Nous avons étudié les courbes de compressibilité et de comprimabilité de nos formules. Dans ces formules, nous avons utilisé comme diluant successivement la cellulose de manioc, l'AVICEL PH 101, l'AVICEL PH 102 et avec chacun de ces diluants nous avons fait varier le taux de délitant de 5 % à 10 % puis à 15 %.

### **III-6- LA FORMULATION**

Elle est l'aboutissement du travail de préformulation. Elle permet de retenir la formule définitive en se fondant sur les facteurs qui, en préformulation sont susceptibles de donner les meilleurs profils de formes finies.

### **III-7- ESSAI DE FABRICATION**

L'essai de fabrication met à nu les difficultés pratiques de réalisation d'une formule.

Dans le cadre de notre travail, les valeurs brutes de réalisation d'un seul comprimé sont les suivantes :

<b>Sulfaguanidine granulé</b>	<b>255 mg</b>
<b>Cellulose</b>	<b>40,5 mg</b>
<b>Amidon de manioc</b>	<b>35 mg</b>
<b>Stéarate de magnésium</b>	<b>3,5 mg</b>
<b>Talc</b>	<b>17,5 mg</b>
<b>Aérosil</b>	<b>3,5 mg</b>
Pour un comprimé N° 1 de 350 mg.	

De façon pratique, nous nous sommes fixés pour objectif de réaliser **1000 comprimés**. De fait, les valeurs en mg dans la formule pour un comprimé deviennent de gramme dans la formule pour 1000 comprimés.

Afin de prévoir les pertes d'une part (environ 1 %) et les difficultés ou irrégularités de remplissage de la chambre de compression lorsque la poudre tend à finir dans la tremie d'alimentation d'autre part nous avons ajusté les quantités à 1020 comprimés.

Les quantités de chaque substance utilisée seront donc :

<b>Sulfaguanidine granulée</b>	<b>255 g</b>
<b>Cellulose</b>	<b>41,31 g</b>
<b>Amidon de manioc</b>	<b>35,7 g</b>
<b>Stéarate de magnésium</b>	<b>3,57 g</b>
<b>Talc</b>	<b>17,85 g</b>
<b>Aerosil</b>	<b>3,57 g</b>

Ces substances, soigneusement pesées, seront mélangées (voir appareillage).

Nous commencerons par associer la sulfaguanidine et la cellulose choisie puis l'amidon, le talc et l'aerosil en laissant un intervalle court entre chaque adjonction (une minute). L'intérêt d'un tel intervalle est de permettre une meilleure homogénéité du mélange réalisé, avant l'apport de la substance suivante.

Le lubrifiant (stéarate de magnésium) ne sera ajouté que juste avant la compression.

Après avoir monté les différentes pièces de l'appareil (poiçons, matrice, etc...) nous versons la poudre mélangée dans la tremie

d'alimentation. Nous réglons l'appareil sur la pression désirée (ici 7 kf). Nous commençons par tourner manuellement le volant de l'appareil. Les premiers comprimés obtenus seront pesés et en fonction de leur poids (excès ou défaut) nous réglons le volume de la matrice de façon à venir à 350 mg.

### **Contrôle en cours de fabrication**

Nous lançons alors la compression automatique en prenant soin de l'arrêter tous les 100 comprimés afin de vérifier la régularité de poids des comprimés fabriqués. Nous réglerons l'appareil si le besoin se présentait. Il n'en a rien été tout au long de notre travail.

### **III-8- CONTROLE GALENIQUE DES FORMES FINIES**

C'est une vérification des caractéristiques des produits obtenus, contrairement avec les objectifs.

Ce contrôle portera sur :

#### **III-8-1- Le poids des comprimés**

Il s'agit d'en vérifier la régularité c'est-à-dire si les comprimés obtenus sont de poids identiques ou à défaut si la fluctuation ne va pas au-delà de certaines limites fixées par la pharmacopée (Le poids de deux comprimés au maximum peut s'écarter de plus de 5 % du poids moyen).

### **III-8-2- La dureté**

Il faut vérifier si les comprimés sont de dureté suffisante pour supporter les chocs accidentels et le transport. Le codex impose une dureté supérieure ou égale à 4 kf.

### **III-8-3- L'effritement**

Il s'agit en réalité de la mesure de la résistance à l'effritement de nos comprimés. Nous appellerons P1, le poids du comprimé avant son introduction dans le friabilisateur, P2 le poids du comprimé au sortir du friabilisateur.

T, le taux de l'effritement qu'a subi le comprimé dans le friabilisateur. Ce taux T s'évalue de la façon suivante :

$$T = \frac{P_1 - P_2}{P_1} \times 100$$

T est exprimé en pourcentage. Le Codex tolère un taux de 1 %. Les tableaux suivants donnent les résultats obtenus dans chaque cas.

### **III- 9- CONTROLE BIOGALENIQUE**

Le contrôle biogalénique cherche à prévoir le comportement de la forme finie dans l'organisme. Il permet donc de juger le travail de formulation et de fabrication en fonction des objectifs que l'on s'est fixé, c'est-à-dire du type de comprimé que l'on attend (comprimé à



libération prolongée, comprimé à libération immédiate, comprimé à enrobage gastrique, ect ...).

Dans ce contrôle biogalénique nous nous bornerons à l'étude de délitement ainsi qu'à celle de la courbe de dissolution.

### **III-9-1- Le temps de délitement**

Au cours de nos travaux, nous avons utilisé la méthode du panier oscillant faite jà l'aide de l'appareil ERWEKA. Le bain marie est thermostaté à 37° C. L'aiguille du compteur est à zéro. Cinq (5) comprimés sont placés dans le panier. L'appareil est mis en marche. Nous lisons, à l'arrêt de l'oscillateur, le temps au bout duquel le dernier comprimé se désagrège dans le bain de délitement.

Pour chaque type de cellulose, nous avons utilisé les comprimés obtenus à la pression de 7 kf.

### **III-9-2- Etude de la dissolution du principe actif contenu dans le comprimé**

Les conditions physiologiques de dissolution sont difficiles à atteindre. Le test de dissolution ne saurait prétendre à leurs réalisations. Il faut cependant des tests qui puissent donner des résultats reproductibles et que l'on puisse corréler avec les résultats de biodisponibilité.

Pour notre étude, nous avons utilisé la méthode dite de Levy-Hayes qui est la méthode du bécher.

Nous avons déposé les comprimés au fond d'un bécher contenant le milieu de dissolution plongeant une tige terminée par des pales qui vont assurer l'agitation.

C'est un milieu de pH 4,5, maintenu à 37° C grâce à un montage approprié. Son volume est de 1 litre.

Le bécher qui le contient baigne lui-même dans un bain thermostaté à 37° C plus ou moins 0,5 (37° C  $\pm$  0,5).

L'utilisation de plusieurs comprimés (quatre exactement) est guidée par un souci de reproductibilité des résultats attendus. En effet, les comprimés étant dosés à 250 mg de sulfaguanidine, nous aurons en fin de dissolution une concentration maximale de 1g/l (théoriquement).

Nous réglons la vitesse des pales à 90 tours par minute. Des fractions de 10 ml de liquide de dissolution sont prélevées toutes les 5 minutes. Ces fractions sont stockées dans des tubes à essai en vue du dosage ultérieur du principe actif.

C'est un dosage spectrophotométrique, réalisé à la longueur d'onde de 245 nm.

Nous préparons parallèlement une gamme d'étalonnage à base du même liquide de dissolution. Aussi bien pour le dosage que pour la gamme d'étalonnage, les premiers tubes ne contiennent que le liquide de dissolution. La concentration en sulfaguanidine des tubes du dosage est déduite par extrapolation de celles des tubes de la gamme étalon à partir de leurs absorbance, le zéro de l'appareil étant réglé pour chacun sur les tubes à liquide de dissolution seul.

## **IV- RESULTATS**

### **IV-1- CONTROLE PHYSICOCHIMIQUE DE LA CELLULOSE**

#### **IV-1-1- Caractères**

Poudre      blanche  
                  fine  
                  inodore  
                  insipide

Insoluble    dans l'eau  
                  dans l'alcool (éthanol)  
                  dans l'acide faible

En mélange avec l'eau elle donne une suspension laiteuse stable.

Le point de fusion déterminé une dizaine de fois sur l'appareil de type BANC KÖFFLER donne une valeur moyenne de 178° C.

#### **IV-1-2- Essai de pureté**

Taux de cyanure dans la cellulose 22 µg / g.

#### **IV-1-3 - Essai d'identité**

##### **- Limpidité et couleur**

La dispersion aqueuse à 1 % est limpide et incolore.

##### **- Acidité**

pH = 6,8

##### **- Perte à la dessiccation : 4 %**

## IV-2- GRANULATION

Le résultat est l'obtention de grains secs permettant la suite de l'étude.

## IV-3- ANALYSE GRANULOMETRIQUE

<i>Calibre</i>	<i>Poids de tamis après tamisage</i>				
0,00	304,9	299,9	307,9	310,1	301,4
0,50	410,9	406,4	408,5	408,3	410,7
0,63	415,7	414,7	419,9	417,6	419,1
0,80	521,2	517,3	518,0	516,6	519,6
1,00	470,0	474,9	469,3	477,5	471,6
1,25	449,8	459,3	448,9	446,8	449,8

Soit :

<i>Calibre (en mm)</i>	<i>Répartition massique des poudres (en mg)</i>					<i>Moyenne</i>
0,00	9,2	4,2	12,2	14,4	5,7	9,14
0,50	26,2	21,7	23,8	23,6	26,0	24,26
0,63	25,8	24,8	30,0	27,7	29,2	27,5
0,80	87,5	83,6	84,3	82,9	85,9	84,84
1,00	48,3	53,2	47,6	55,8	50,2	51,02
1,25	03,0	12,5	2,1	-	03,0	4,12

Tableau VI : Analyse granulométrique de la cellulose de manioc

La granulation en deça de 0,500 n'a pas été retenue. Nous avons, à dessein, classé parmi les fines car jugée de densité trop faible pour permettre une compression efficace.

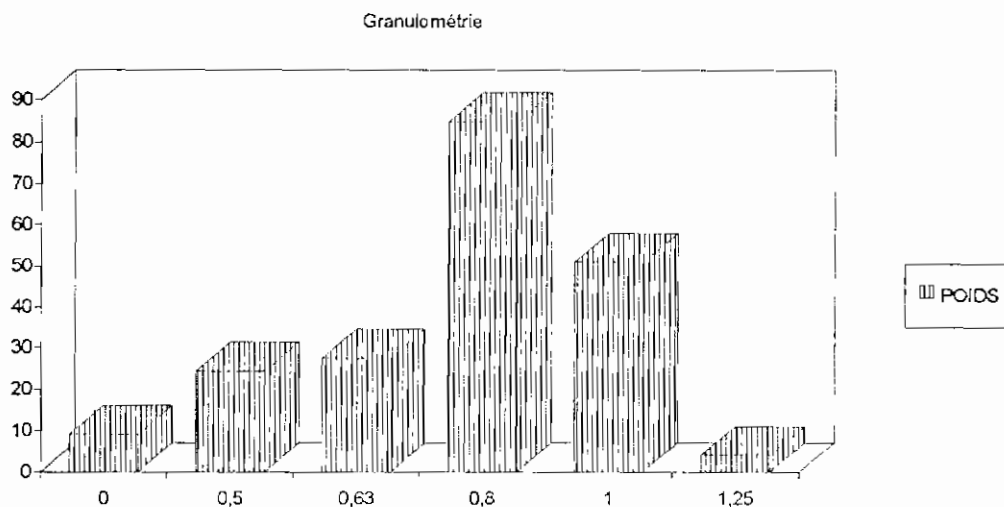


Figure 5 : Histogramme de répartition granulométrique de la cellulose de manioc

#### **IV- CONTROLE TECHNOLOGIQUE DES MATIERES PREMIERES**

##### **IV-4-1- Ecoulement du grain**

Les résultats suivants ont été obtenus pour nos matières premières principales :

##### **La sulfaguanidine granulée**

Tests	1er	2e	3e	4e	5e	6e	7e	Moyenne
Temps d'écoulement (en seconde)	7	8	7	7	9	8	7	7,57
h (en cm)	3,6	3,2	3,4	3,6	3,8	3,5	3,8	3,56
r (en cm)	6,3	6,6	6,4	6,5	6,1	6,3	6,00	6,31
tg $\alpha$	0,57	0,49	0,53	0,55	0,62	0,56	0,63	0,56
$\alpha$ (en degré)	29,45	25,50	28,00	29,00	32,00	29,15	32,15	29,15

Tableau VII : Caractéristiques d'écoulement de la sulfaguanidine granulée

## La cellulose de manioc

Tests	1er	2e	3e	4e	5e	6e	7e	Moyenne
Temps d'écoulement (en seconde)	6	4	6	6	4	4	5	5
h (en cm)	3,2	3,3	3,6	3,1	3,3	3,5	3,6	3,37
r (en cm)	5,9	5,8	5,2	5,7	5,6	5,2	5,1	5,5
tg $\alpha$	0,54	0,57	0,69	0,54	0,59	0,67	0,71	0,61
$\alpha$ (en degré)	28,30	29,30	34,45	28,30	30,30	34,00	35,15	31,30

Tableau VIII : Caractéristiques d'écoulement de la cellulose de manioc

## L'AVICEL PH 101

Tests	1er	2e	3e	4e	5e	6e	7e	Moyenne
Temps d'écoulement (en seconde)	5	6	5	7	5	6	6	5,71
h (en cm)	3,8	3,8	3,7	4,2	4,0	4,0	3,8	3,9
r (en cm)	5,4	5,5	5,5	4,9	5,1	5,2	5,5	5,3
tg $\alpha$	0,70	0,69	0,67	0,86	0,78	0,77	0,69	0,74
$\alpha$ (en degré)	35,15	34,45	34,00	40,30	38,0	37,30	34,45	36,15

Tableau IX : Caractéristiques d'écoulement de l'AVICEL PH 101

## L'AVICEL PH 102

Tests	1er	2e	3e	4e	5e	6e	7e	Moyenne
Temps d'écoulement (en seconde)	4	5	4	6	5	5	5	4,86
h (en cm)	2,7	3,1	2,8	2,8	2,9	2,7	3,0	2,86
r (en cm)	5,5	4,9	5,4	5,5	5,1	5,6	5,1	5,3
tg $\alpha$	0,49	0,63	0,52	0,51	0,57	0,48	0,59	0,54
$\alpha$ (en degré)	26,14	32,15	27,15	27,00	29,30	25,45	30,30	28,15

Tableau X : Caractéristiques d'écoulement de l'AVICEL PH 102

#### IV-4-2- Le tassement

Les tableaux suivants nous donnent les valeurs obtenues :

##### Sulfaguanidine granulée

Tests	1er	2e	3e	4e	5e	6e	7e	Moyenne
V10 Abaissement après 10 tassements (en ml)	13	15	11	13	12	13	14	13
V500 Abaissement après 500 tassements (en ml)	29	29	31	30	30	29	29	29,57
Différence V10 - V500 (en ml)	16	14	20	17	18	16	15	16,57

Tableau XI : Caractéristiques de tassement de la sulfaguanidine granulée

##### La cellulose de manioc

Tests	1er	2e	3e	4e	5e	6e	7e	Moyenne
V10 Abaissement après 10 tassements (en ml)	12	12	14	16	15	12	12	13,28
V500 Abaissement après 500 tassements (en ml)	28	28	24	28	30	30	27	27,57
Différence V10 - V500 (en ml)	16	14	10	12	15	18	15	14,28

Tableau XII : Caractéristiques de tassement de la cellulose de manioc

## L'AVICEL PH 101

Tests	1er	2e	3e	4e	5e	6e	7e	Moyenne
V10 Abaissement après 10 tassements (en ml)	11	13	13	10	10	11	11	11,28
V500 Abaissement après 500 tassements (en ml)	26	25	26	27	25	26	27	26
Différence V10 - V500 (en ml)	15	12	13	17	15	15	16	14,72

Tableau XIII : Caractéristiques de tassement de l'AVICEL PH 101

## L'AVICEL PH 102

Tests	1er	2e	3e	4e	5e	6e	7e	Moyenne
V10 Abaissement après 10 tassements (en ml)	9	13	12	13	12	13	15	12,13
V500 Abaissement après 500 tassements (en ml)	23	26	25	26	26	27	28	25,86
Différence V10 - V500 (en ml)	14	13	13	13	14	14	13	13,43

Tableau XIV : Caractéristiques de tassement de l'AVICEL PH 102

### IV-4-3- Adhésivité

Les résultats suivants ont été obtenus au cours de nos travaux effectués sur 25 g de poudre.

#### Sulfaguanidine

Tests	1er	2e	3e	4e	5e	6e	7e	Moyenne
Masse de poudre retenue (en g)	0,01	0,03	0,04	0,01	0,01	0,04	0,02	0,023
Adhésivité en (g %)	0,04	0,12	0,16	0,04	0,04	0,016	0,08	0,091

Tableau XV : Caractéristiques d'adhésivité de la sulfaguanidine



## La cellulose de manioc poudre

Tests	1er	2e	3e	4e	5e	6e	7e	Moyenne
Masse de poudre retenue (en g)	0,06	0,04	0,03	0,07	0,06	0,05	0,04	0,05
Adhésivité en (g %)	0,24	0,016	0,012	0,28	0,024	0,20	0,16	0,20

Tableau XVI : Caractéristiques d'adhésivité de la cellulose de manioc poudre

## **L'AVICEL PH 101**

Tests	1er	2e	3e	4e	5e	6e	7e	Moyenne
Masse de poudre retenue (en g)	0,05	0,07	0,08	0,07	0,09	0,08	0,07	0,073
Adhésivité en (g %)	0,20	0,28	0,32	0,28	0,36	0,32	0,28	0,29

Tableau XVII : Caractéristiques d'adhésivité de l'AVICEL PH 101

## **L'AVICEL PH 102**

Tests	1er	2e	3e	4e	5e	6e	7e	Moyenne
Masse de poudre retenue (en g)	0,03	0,03	0,04	0,02	0,03	0,04	0,04	0,033
Adhésivité en (g %)	0,12	0,12	0,16	0,8	0,12	0,16	0,16	0,13

Tableau XVIII : Caractéristiques d'adhésivité de l'AVICEL PH 102

## **IV-5- PREFORMULATION**

Dans les tableaux suivants, qui donnent les résultats obtenus, nous avons trouvé exhaustif de reproduire chacun des essais effectués. Nous nous sommes limités à donner les moyennes obtenues après chaque série d'essais.

*Avec 5 % d'amidon*

	Pression en kf		
	7	6,5	6
Dureté (en kf)	7,7	3,4	0,8
Epaisseur (en mm)	2	2	2,5
Dureté (en kf)	18,5	14,2	7,6
Epaisseur (en mm)	2	2	2,5
Dureté (en kf)	18,2	9,6	6,0
Epaisseur (en mm)	2	2,25	2,5

Tableau XIX : Valeurs de comprimabilité - Compressibilité des diluants à 5 % d'amidon dans la formule de base*Avec 10 % d'amidon*

	Pression en kf		
	7	6,5	6
Dureté (en kf)	6,4	1,7	0,8
Epaisseur (en mm)	2	2	2,25
Dureté (en kf)	16,9	11,1	4,8
Epaisseur (en mm)	2	2	2,5
Dureté (en kf)	16,4	07,2	4,1
Epaisseur (en mm)	2	2	2,25

Tableau XX : Valeurs de comprimabilité - Compressibilité des diluants à 10 % d'amidon dans la formule de base*Avec 15 % d'amidon*

	Pression en kf		
	7	6,5	6
Dureté (en kf)	5,9	1,8	0,4
Epaisseur (en mm)	2	2	2,25
Dureté (en kf)	8,2	5,8	1,7
Epaisseur (en mm)	2	2,25	2,5
Dureté (en kf)	7,4	4,3	1,5
Epaisseur (en mm)	2	2,25	2,5

Tableau XXI : Valeurs de comprimabilité - Compressibilité des diluants à 15 % d'amidon dans la formule de base

Du point de vue graphique, les valeurs nous donnent :

**A- Avec 5 % d'amidon**

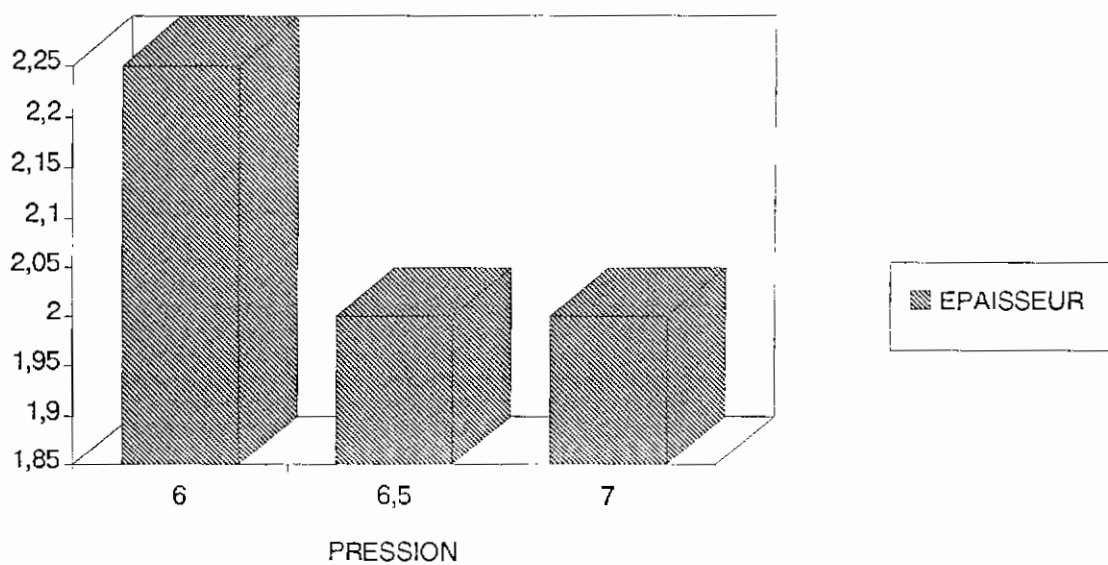
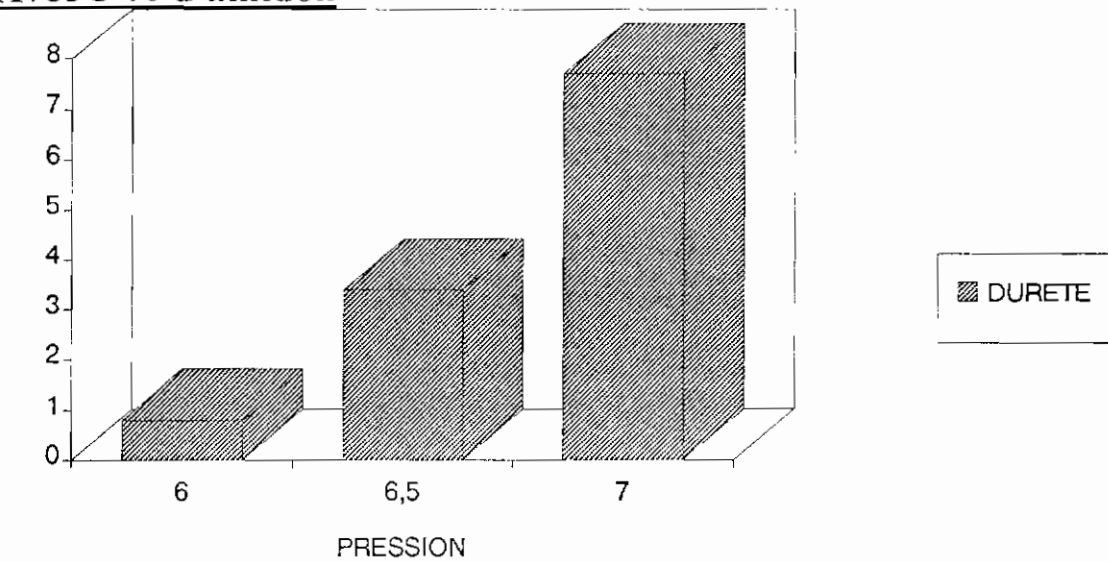


Figure 6 : Histogramme de comprimabilité et de compressibilité de la cellulose de manioc à 5 % d'amidon

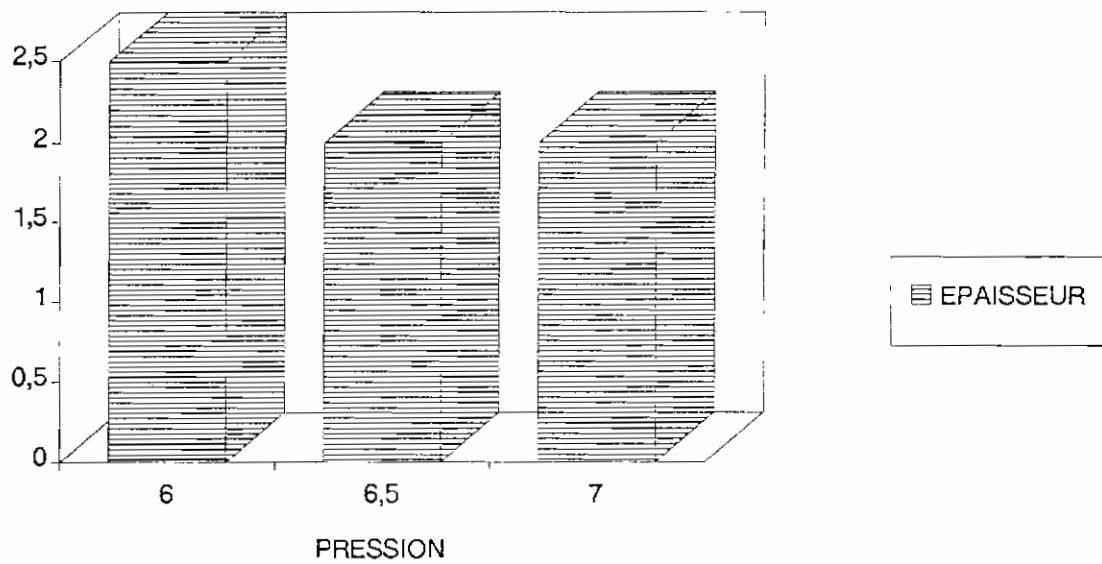
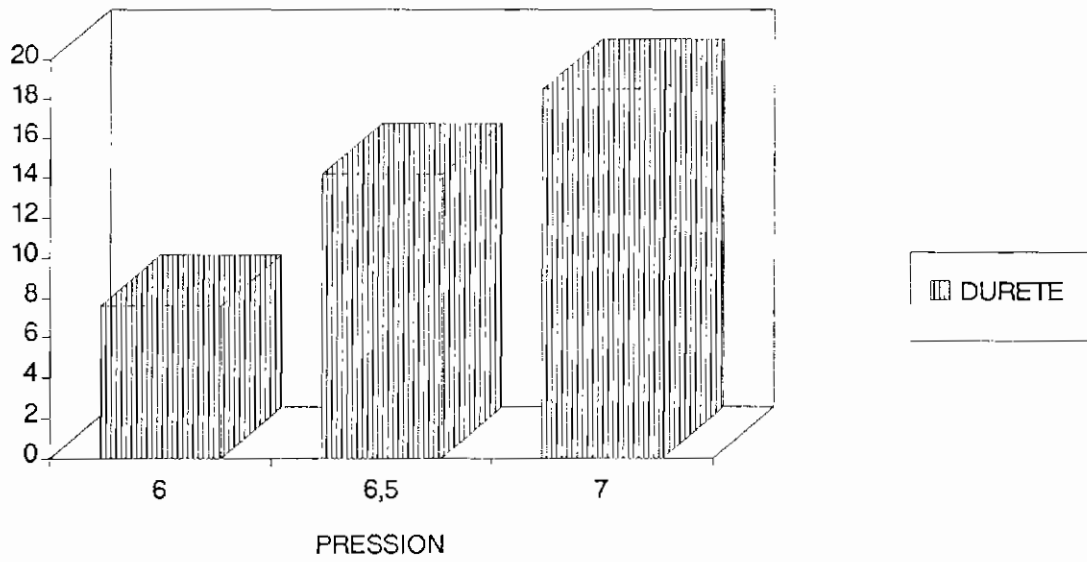


Figure 7 : Histogrammes de comprimabilité et de compressibilité de l'AVICEL PH 101 à 5 % d'amidon

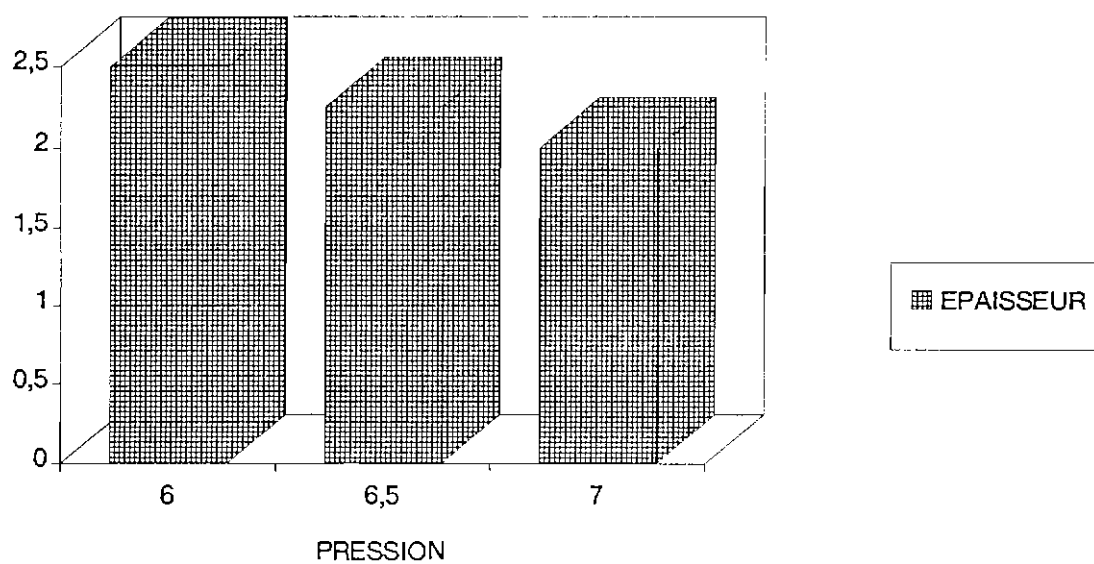
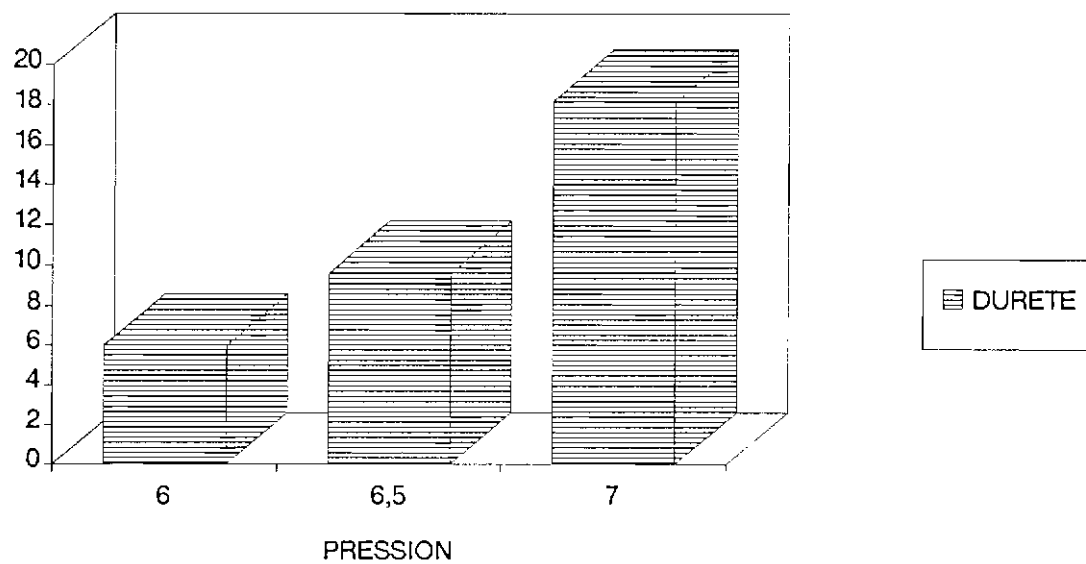


Figure 8 : Histogramme de comprimabilité et de compressibilité de l'AVICEL PH 102 à 5 % d'anidon

### B- Avec 10 % d'amidon

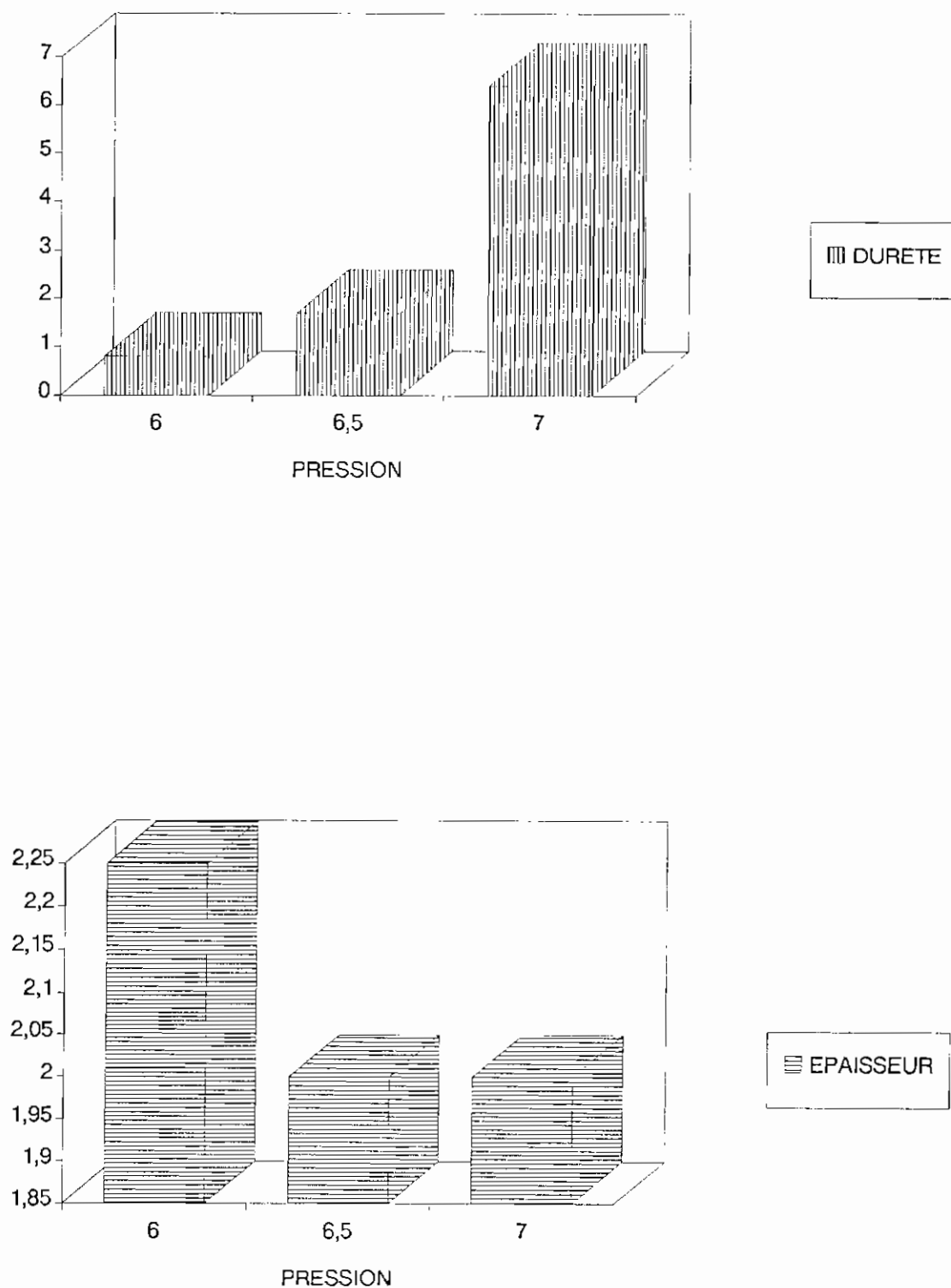


Figure 9 : Histogramme de comprimabilité et de compressibilité de la cellulose de manioc à 10 % d'amidon

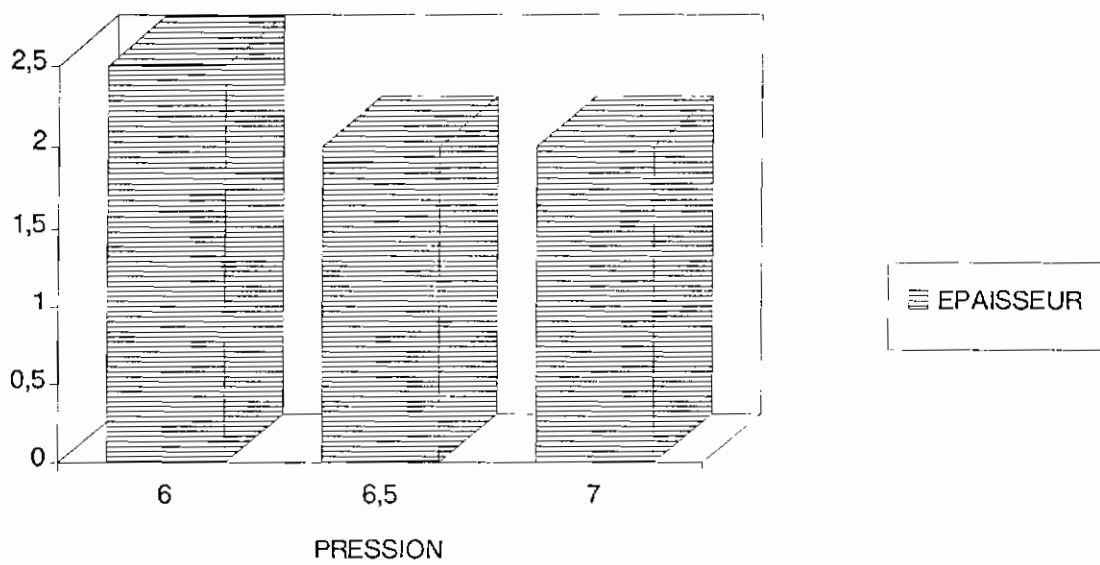
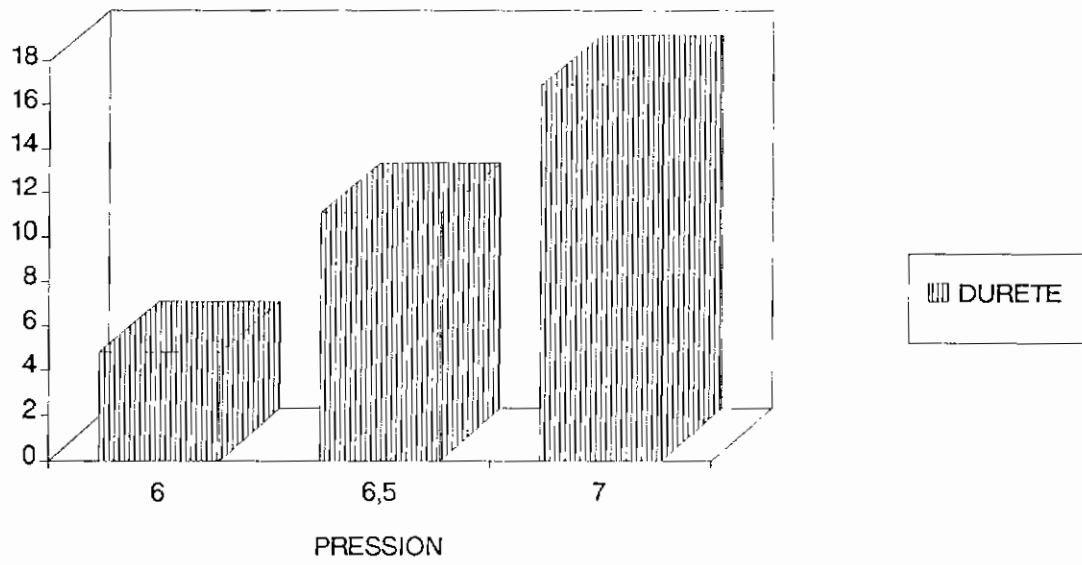


Figure 10 : Histogramme de comprimabilité et de compressibilité de l'AVICEL PH 101 à 10% d'amidon

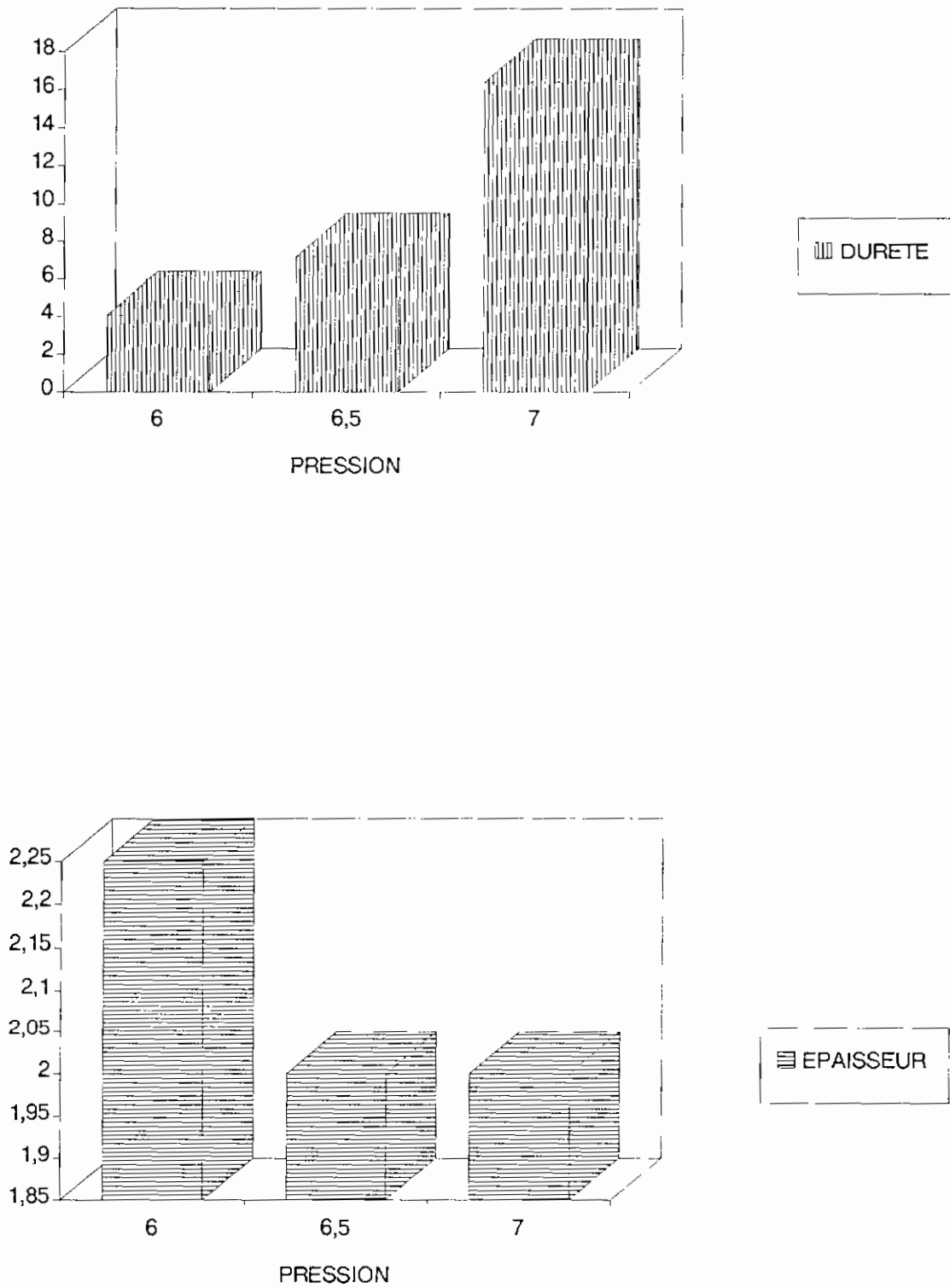


Figure 11 : Histogramme de comprimabilité et de compressibilité de l'AVICEL PH 102 à 10% d'amidon



### C- Avec 15 % d'amidon

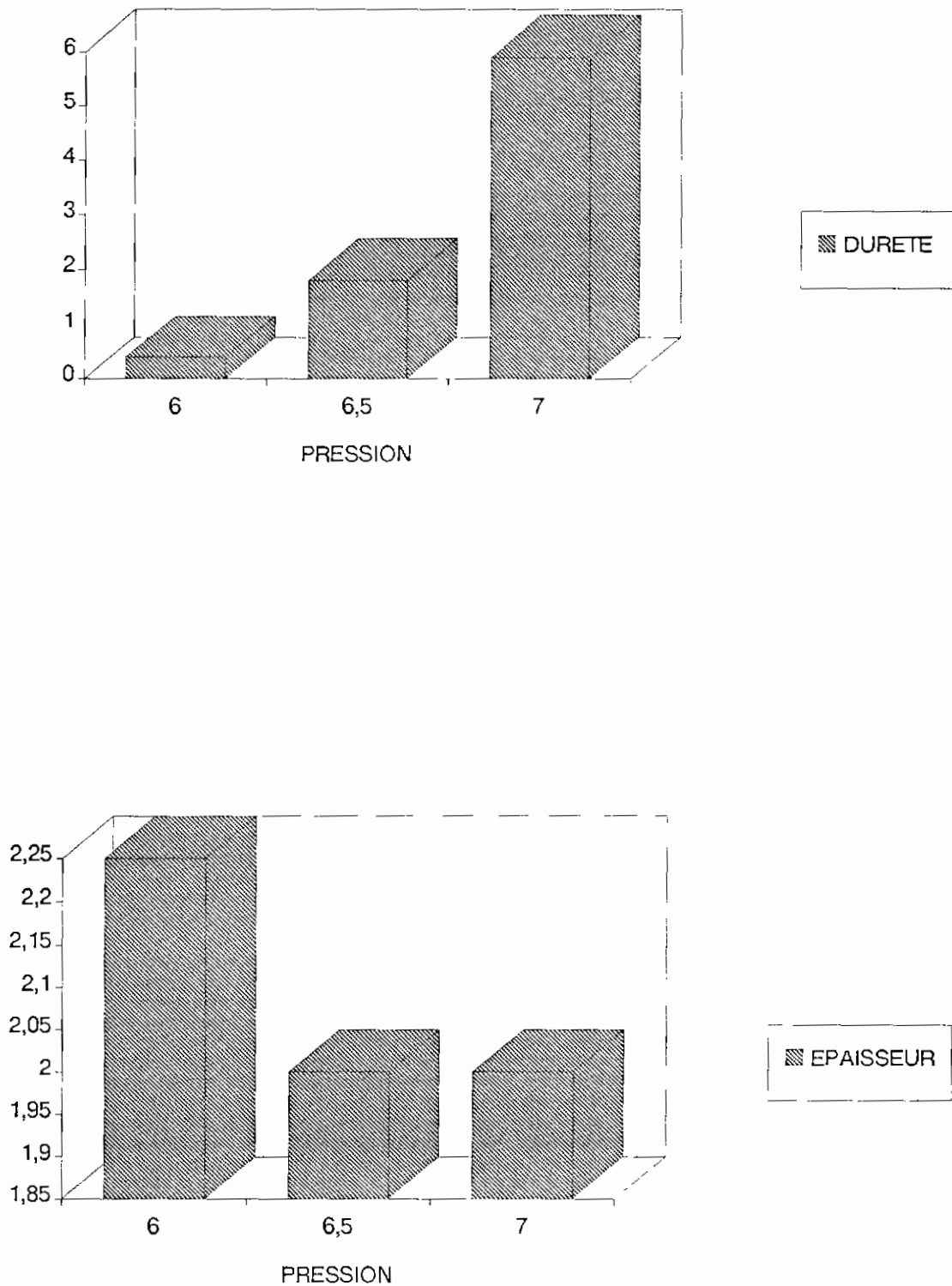


Figure 12 : Histogramme de comprimabilité et de compressibilité de la cellulose de manioc à 15 % d'amidon

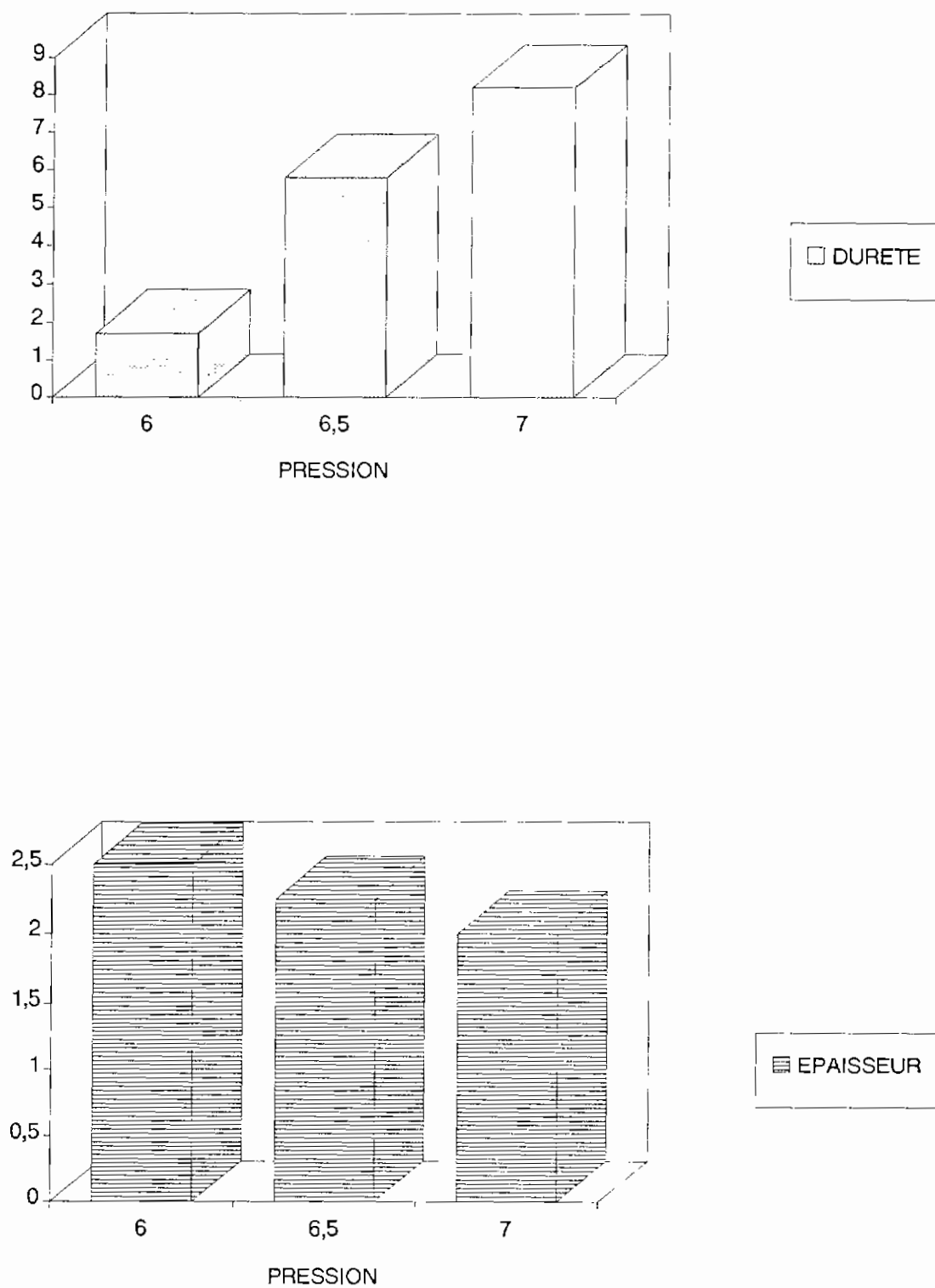


Figure 13 : Histogramme de comprimabilité et de compressibilité de l'AVICEL PH 101 à 15% d'amidon

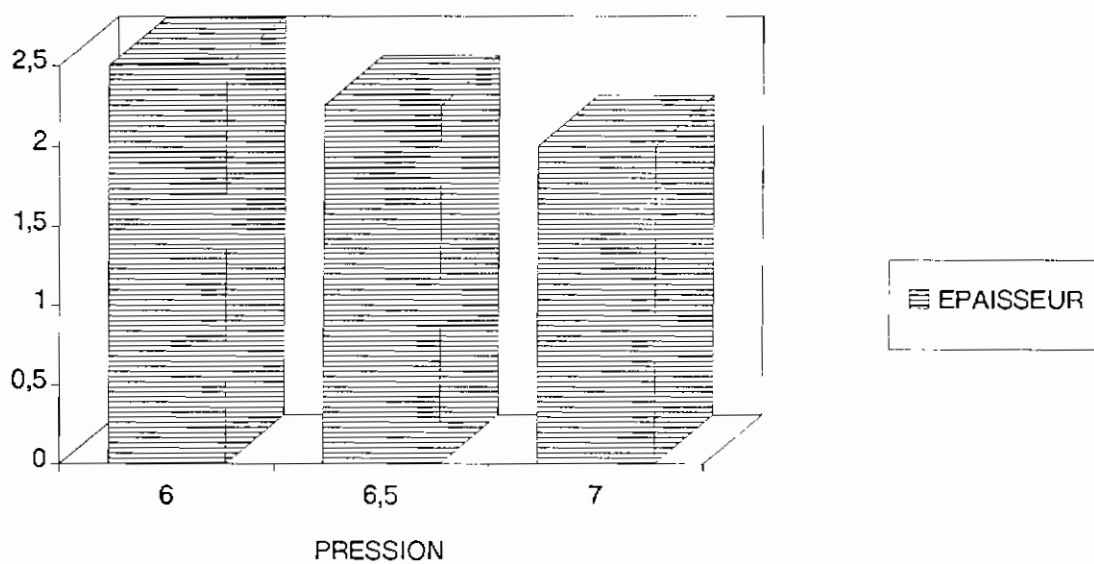
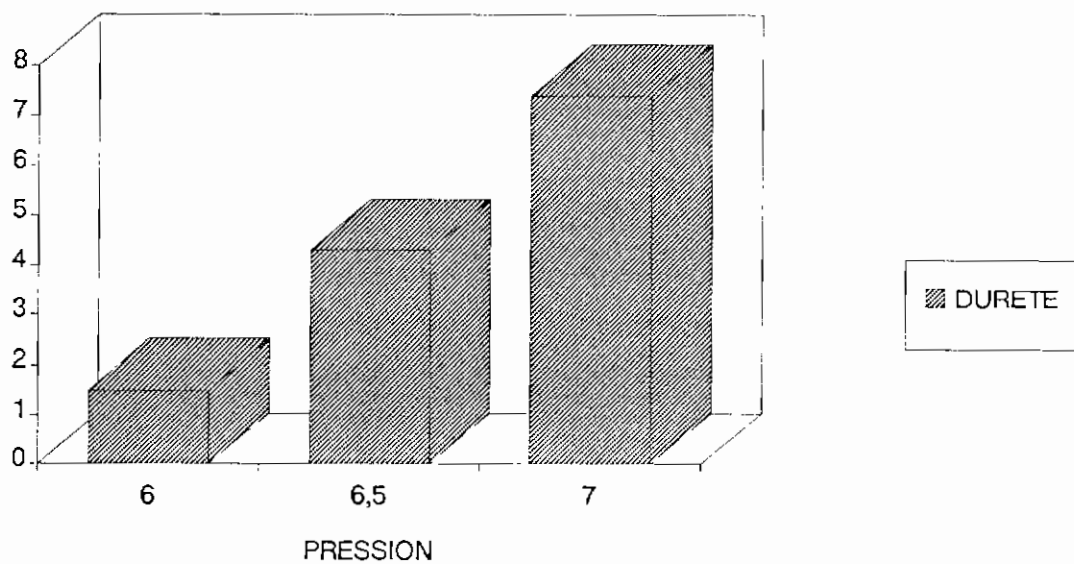


Figure 14 : Histogramme de comprimabilité et de compressibilité de l'AVICEL PH 102 à 15% d'amidon

#### IV-6- La formulation

Les résultats de la préformulation nous guident vers l'adoption d'une formule définitive.

L'analyse des tableaux et des graphiques issus des mesures effectuées aux différentes teneurs en amidon et en cellulose (les trois types de cellulose) nous permet les commentaires suivants :

- A 5 % d'amidon c'est seulement à la pression de 7 kf que la cellulose de manioc a une dureté qui entre dans le domaine d'acceptabilité (dureté supérieure à 4). Les deux autres celluloses ont des duretés élevées à la pression de 7 kf.

Cela se traduit dans les trois cas de figure par des courbes relativement abruptes.

Les courbes de compressibilité ont globalement les mêmes allures entre elles.

- A 10 % d'amidon, les valeurs de comprimabilité ont baissé pour chaque type de cellulose et pour chaque pression.

Les courbes se sont donc modifiées. Elles sont ici moins abruptes, en particulier la courbe de comprimabilité de la cellulose de manioc qui présente une allure plus souple, un contour meilleur à sa base.

Les courbes de compressibilité sont là encore d'allure similaire entre elles et également similaires aux précédentes (5 % d'amidon).

- A 15 % d'amidon, les valeurs de comprimabilité ont baissé davantage. Il en résulte des courbes quelque peu étalées (à notre

goût). Les valeurs de compressibilité étant relativement constantes, les courbes ont gardé les mêmes allures que précédemment.

Nous retiendrons de ces commentaires qu'à 15 % d'amidon, les comprimés ne sont pas assez durs. Ces comprimés auront tendance à fondre au contact de l'eau, d'où un mauvais délitement.

- A 5 et 10 % d'amidon, les valeurs de comprimabilité sont satisfaisantes même si l'allure des courbes amène à préférer la formule à 10 % d'amidon, à la pression de kf.

Ainsi, la formule définitive qui nous permettra d'obtenir nos formes finies est la suivante :

Principe actif	250 mg	soit	71,4 %
Diluant			11,6 %
Délitant			10 %
Lubrifiant			1 %
Lubrifiant anti-adhérent			5 %
Lubrifiant agent d'écoulement			1 %

Pour un comprimé de 350 mg.

Le taux de diluant a été déterminé par déduction. Il sera pour nous laborieux et imprudent de vouloir mesurer avec précision les quantités de poudre à mettre en oeuvre si nous voulons rester avec de si petites valeurs.

Nous multiplions donc l'ensemble par un facteur amplificateur, de façon à disposer de quantités plus facilement maniables qui aboutiront à des résultats reproductibles.

#### **IV-7- ESSAI DE FABRICATION**

La principale difficulté rencontrée lors de cette fabrication a été le réglage du volume de la chambre de compression. Il a été quasi impossible, si l'on se fie aux valeurs de poids affichées à chaque fois par la balance (voir appareillage) de trouver la valeur nette des 350 mg. Nous avons déploré des écarts de plus ou moins 10 mg.

En outre le pouvoir lubrifiant du stéarate de magnésium a semblé s'estomper dans les derniers moments de notre travail de compression. Nous avons en effet déploré le grippage de la trentaine de derniers comprimés réalisés. Plutôt que de modifier la formule au niveau du lubrifiant nous avons simplement éliminé les comprimés défectueux.

#### **IV-8- CONTROLE GALENIQUE DES FORMES FINIES**

##### **IV-8-1- La régularité de poids**

Les tableaux suivants donnent les résultats obtenus avec 3 types de comprimés. Ces comprimés diffèrent les uns des autres par la nature du diluant utilisé lors de leur formulation.

Le contrôle a été fait sur 20 comprimés dans chaque cas.

D'après le Codex, le poids de deux comprimés au maximum peut s'écarter de plus de 5% du poids moyen.

Ce poids moyen est de l'ordre de 0,35 g. 5 % correspondent à 0,0175 g. Ainsi, le Codex tolère que les poids de comprimés fluctuent entre 0,33 g et 0,37 g.

<i>Diluant</i>	<i>Cellulose de manioc</i>		<i>Avicel PH 101</i>	
	7	6,5	7	6,5
	0,36	0,36	0,35	0,35
	0,35	0,35	0,35	0,35
	0,35	0,35	0,36	0,34
	0,35	0,35	0,36	0,34
	0,34	0,36	0,36	0,35
	0,35	0,35	0,35	0,35
Pression en kf	0,36	0,34	0,35	0,35
Poids	0,35	0,34	0,36	0,35
des comprimés	0,36	0,36	0,35	0,36
(en g)	0,36	0,36	0,36	0,36
	0,36	0,35	0,36	0,36
	0,35	0,36	0,35	0,36
	0,35	0,36	0,35	0,34
	0,36	0,35	0,34	0,36
	0,36	0,35	0,36	0,34
	0,35	0,34	0,35	0,35
	0,36	0,35	0,36	0,35
	0,36	0,36	0,36	0,36
	0,35	0,36	0,37	0,35
	0,35	0,35		0,35
	0,35			0,34
Total	7,8	7,04	7,01	7,0
Moyenne	0,354	0,352	0,355	0,349
Variance	35,8.10 <sup>-6</sup>	51,58.10 <sup>-6</sup>	47,37.10 <sup>-6</sup>	73,1.10 <sup>-6</sup>
Ecart type	5,98.10 <sup>-3</sup>	7,18.10 <sup>-3</sup>	6,88.10 <sup>-3</sup>	8,5.10 <sup>-3</sup>
Intervalle de confiance à 95 %	[0,338 0,362]	[0,336 0,364]	[0,336 0,364]	[0,333 0,367]

Tableau XXII : Caractéristiques de poids des celluloses

<i>Diluant</i>	<i>Avicel PH 102</i>		
	7	6.5	6
	0,36	0,35	0,36
	0,35	0,36	0,35
	0,36	0,36	0,35
	0,36	0,36	0,36
	0,36	0,34	0,35
	0,36	0,36	0,35
	0,37	0,35	0,34
	0,36	0,35	0,36
Pression en kf	0,36	0,36	0,36
Poids	0,36	0,35	0,36
des comprimés	0,34	0,34	0,34
(en g)	0,36	0,37	0,35
	0,36	0,35	0,35
	0,35	0,35	0,35
	0,36	0,35	0,36
	0,36	0,35	0,35
	0,35	0,36	0,34
	0,35	0,34	0,35
	0,36	0,36	0,35
	0,36		0,36
	0,36		0,36
Total	7,1	7,06	7,04
Moyenne	0,358	0,353	0,351
Variance	42,7 10-6	64,21 10-6	50,9 10-6
Ecart type	6,3 10-3	8,01 10-3	7,13 10-3
Intervalle de confiance à 95 %	]0,337 0,363]	]0,334 0,366]	]0,335 0,364]

Tableau XXIII : Caractéristiques de poids de l'Avicel PH 102



### IV-8-2- La dureté

Formule définitive avec la cellulose de manioc comme diluant.

<i>Pression</i>	6	6,5	7
Différentes mesures de dureté (en kf)	2,0	3,2	5,6
	1,4	4,1	5,2
	1,2	3,0	6,4
	2,4	2,8	5,4
	2,4	2,7	3,6
	2,3	3,1	5,6
	2,7	4,4	6,2
	2,1	3,8	5,3
	2,0	3,5	5,7
	2,1	2,8	5,4
Dureté moyenne	2,06	3,34	5,44

Tableau XXIV : Caractéristiques de comprimabilité des comprimés à cellulose de manioc

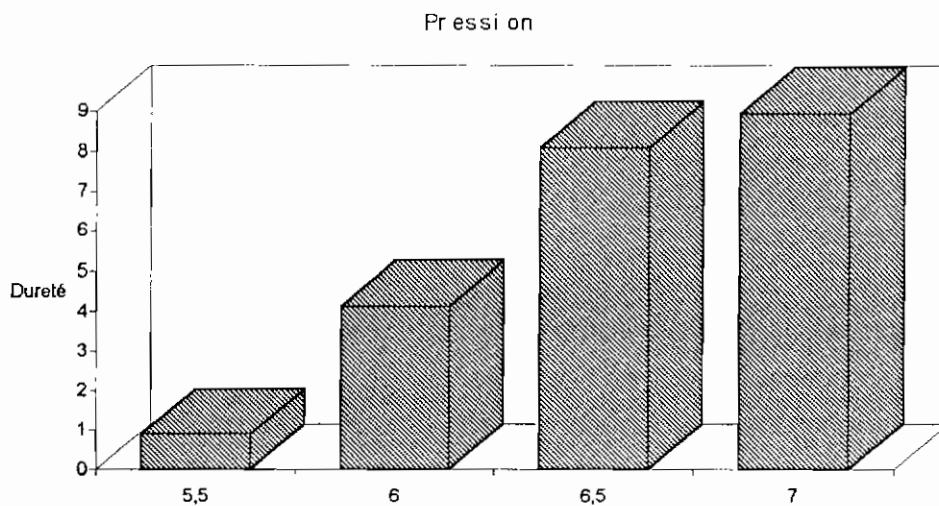


Figure 15 : Histogramme de comprimabilité des comprimés utilisant la cellulose de manioc comme diluant

- Formule définitive avec l'Avicel PH 101 comme diluant

Pression	6	6,5	7
Différentes mesures de dureté (en kf)	2,0	7,6	8,8
	2,4	6,0	8,8
	3,9	5,2	7,3
	3,2	6,2	6,2
	2,8	7,0	8,0
	2,7	6,8	9,0
	3,2	7,1	7,4
	2,8	7,8	8,8
	2,8	6,0	8,8
	3,4	5,6	9,6
Dureté moyenne	2,92	6,53	7,39

Tableau XXV : Caractéristiques de comprimabilité des comprimés à Avicel PH 101

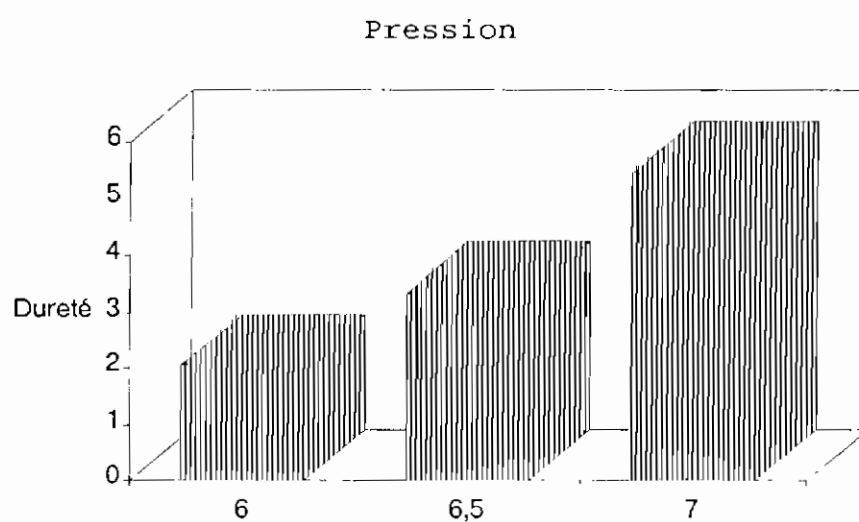


Figure 16 : Histogramme de comprimabilité des comprimés utilisant l'Avicel PH 101 comme diluant

- Formule définitive avec l'avicel PH 102 comme diluant

Pression	5,5	6	6,5	7
Différentes mesures de dureté (en kf)	0,8	3,4	7,8	8,6
	0,9	6,4	9,0	9,4
	0,8	4,2	7,8	9,8
	0,7	4,0	8,0	8,0
	0,8	2,7	6,6	8,8
	0,9	2,7	8,2	9,8
	1,1	4,4	8,0	9,1
	1,0	5,4	8,6	8,7
	0,9	4,0	8,5	8,7
	1,1	4,1	8,4	9,0
Dureté moyenne	0,90	4,13	8,09	8,94

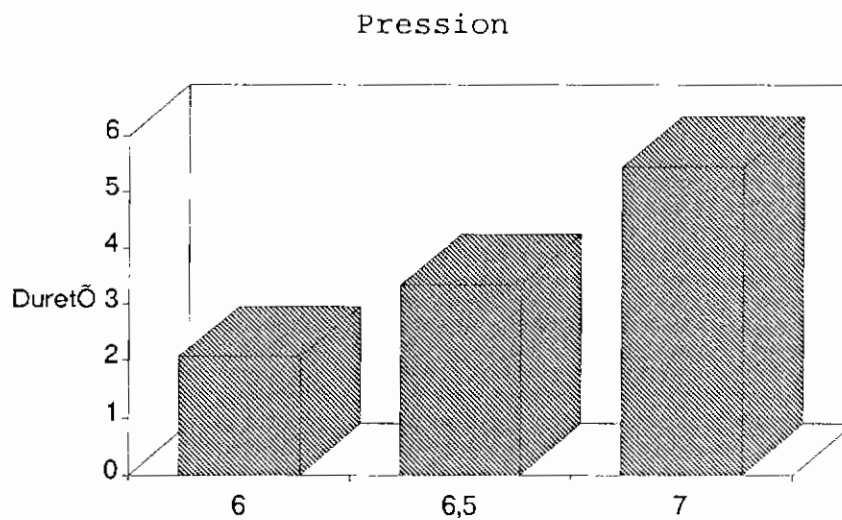


Figure 17 : Comprimabilité des comprimés à base d'Avicel  
PH 102

### IV-8-3- L'effritement

#### - Comprimés utilisant la cellulose de manioc comme diluant

Pressions		Poids des comprimés	Moyenne
	P1	0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36	0,36
7	P2	0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,35; 0,35; 0,35	0,357
	T	0; 0; 0; 0; 0; 0; 0; 0; 2,8; 2,8; 2,8	0,83 %
	P1	0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36	0,36
6,5	P2	Tous écrasés	0,00
	T	100 %	100 %

#### - Comprimés utilisant l'Avicel PH 101 comme diluant

Pressions		Poids des comprimés	Moyenne
	P1	0,35; 0,35; 0,35; 0,35; 0,35; 0,35; 0,35; 0,35; 0,35; 0,35	0,35
7	P2	0,34; 0,35; 0,35; 0,35; 0,35; 0,35; 0,35; 0,35; 0,34; 0,35; 0,33	0,346
	T	2,8; 0; 0; 0; 0; 0; 0; 0; 2,8; 0; 5,7	1,1 %
	P1	0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36	0,36
6,5	P2	0,36; 0,35; 0,35; 0,36; 0,36; 0,35; 0,34; 0,35; 0,36; 0,36	0,354
	T	0; 2,8; 2,8; 0; 0; 2,8; 5,5; 2,8; 0; 0	1,67 %
	P1	0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36	0,36
6	P2	Tous écrasés	0
	T	100 %	100 %

- Comprimés utilisant l'Avicel PH 102 comme diluant

Pressions		Poids des comprimés	Moyenne
	P1	0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36	0,36
7	P2	0,36; 0,35; 0,35; 0,35; 0,34; 0,34; 0,34; 0,35; 0,35; 0,35	0,348
	T	0; 2,8; 2,8; 2,8; 5,6; 5,6; 5,6; 2,8; 2,8; 2,8	3,3 %
	P1	0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36	0,36
6,5	P2	0,35; 0,35; 0,35; 0,35; 0,35; 0,35; 0,34; 0,34; 0,34; 0,34	0,354
	T	2,8; 2,8; 2,8; 2,8; 2,8; 2,8; 5,6; 5,6; 5,6; 5,6	3,33 %
	P1	0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36; 0,36	0,36
6	P2	0,35; 0,35; 0,35; 0,35; 0,34; 0,34; 0,34; 0,34; 0,34; 0,34	0,344
	T	2,8; 2,8; 2,8; 2,8; 5,6; 5,6; 5,6; 5,6; 5,6; 5,6	4,44 %

#### IV-9- CONTROLES BIOGALENIQUES

##### IV-9-1- Le temps de délitement

##### Cellulose de manioc

Essais	1e	2e	3e	4e	5e	6e	7e	Moyenne
Temps (en sec)	190	188	175	183	189	178	188	184
Variance	35,16							
Ecart type	5,93							

Tableau XXVI : Caractéristiques de délitement de la cellulose de manioc aggloméré sous pression de 7 kf

### **l'Avicel PH 101**

Essais	1e	2e	3e	4e	5e	6e	7e	Moyenne
Temps (en sec)	200	198	202	199	201	205	202	201
Variance	5,33							
Ecart type	2,31							

Tableau XXVII : Caractéristiques de délitement de l'Avicel PH 101 sous pression de 7 kf

### **l'Avicel PH 102**

Essais	1e	2e	3e	4e	5e	6e	7e	Moyenne
Temps (en sec)	212	217	215	208	210	208	214	212
Variance	12,33							
Ecart type	3,51							

Tableau XXVIII : Caractéristiques de délitement de l'Avicel PH 102 sous pression de 7 kf

### **IV-9-2- Dissolution du principe actif contenu dans le comprimé**

Concentration en sulfaguanidine (en g/l)	0	0,2	0,4	0,6	0,8	1
Absorbance	0	0,09	0,18	0,27	0,36	0,45

Tableau XXIX : Etalonnage de la sulfaguanidine

### Avicel PH 102

Temps (en mn)	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Concentration (en g/l)	0,04	0,11	0,23	0,38	0,50	0,58	0,66	0,71	0,74	0,77	0,80	0,81
Absorbance	0,02	0,05	0,10	0,17	0,23	0,26	0,3	0,32	0,34	0,35	0,36	0,37

Tableau XXX : Caractéristiques de libération de la sulfaguandine dans le comprimé à Avicel PH 102

### Cellulose de manioc

Temps (en mn)	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Concentration (en g/l)	0,12	0,20	0,32	0,47	0,59	0,66	0,73	0,78	0,82	0,86	0,88	0,89
Absorbance	0,05	0,08	0,15	0,22	0,26	0,3	0,33	0,35	0,37	0,38	0,40	0,41

Tableau XXXI : Caractéristiques de libération de la sulfaguandine dans le comprimé à Cellulose de manioc

### Avicel PH 101

Temps (en mn)	5	10	15	20	25	30	25	40	45	50	55	60
Concentration (en g/l)	0,07	0,15	0,27	0,42	0,54	0,61	0,68	0,73	0,77	0,80	0,82	0,84
Absorbance	0,03	0,06	0,12	0,18	0,25	0,28	0,31	0,33	0,35	0,36	0,37	0,38

Tableau XXXII : Caractéristiques de libération de la sulfaguandine dans le comprimé à Avicel PH 101

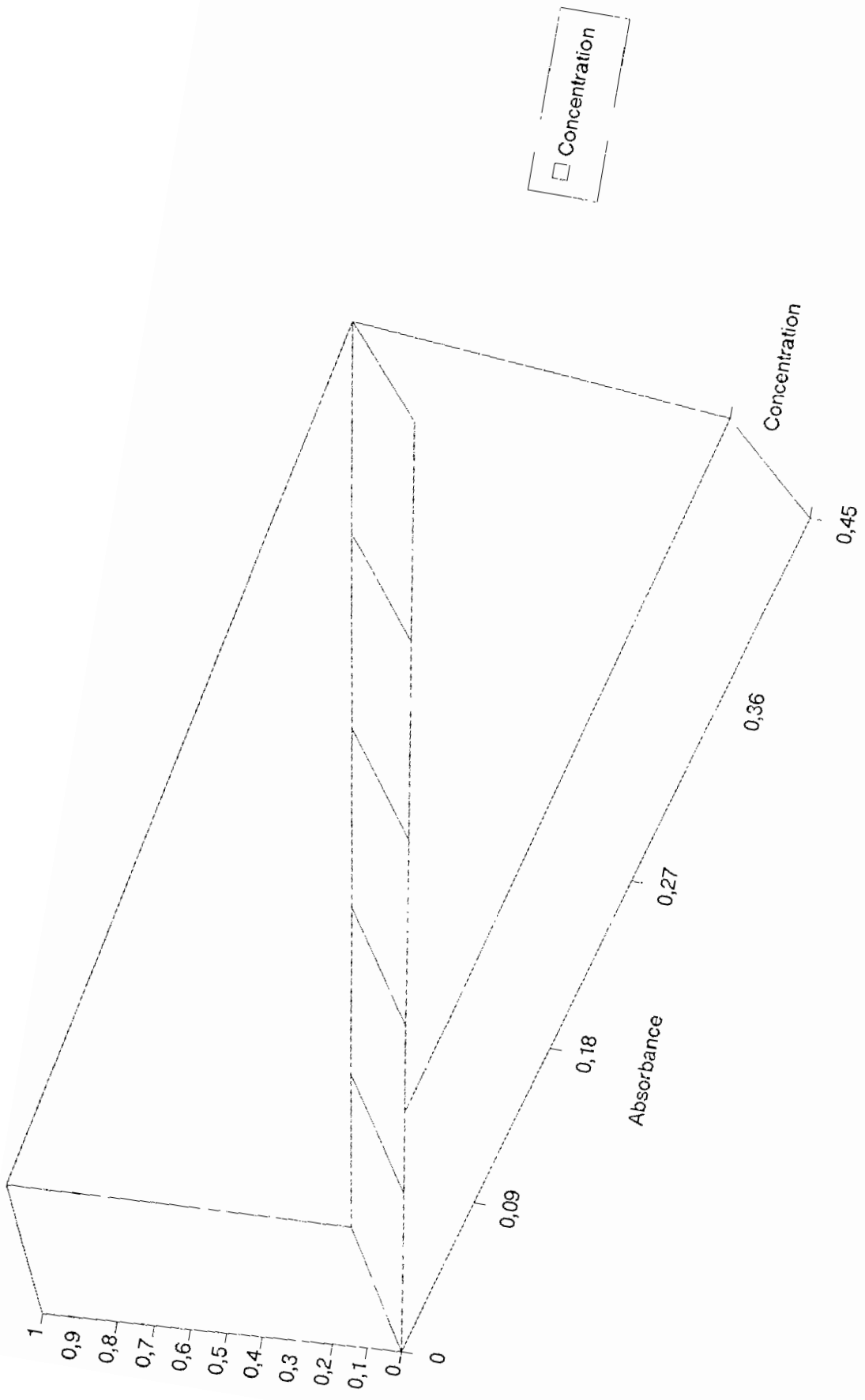


Figure 18 : Courbe d'étalonnage de la sulfaguanidine



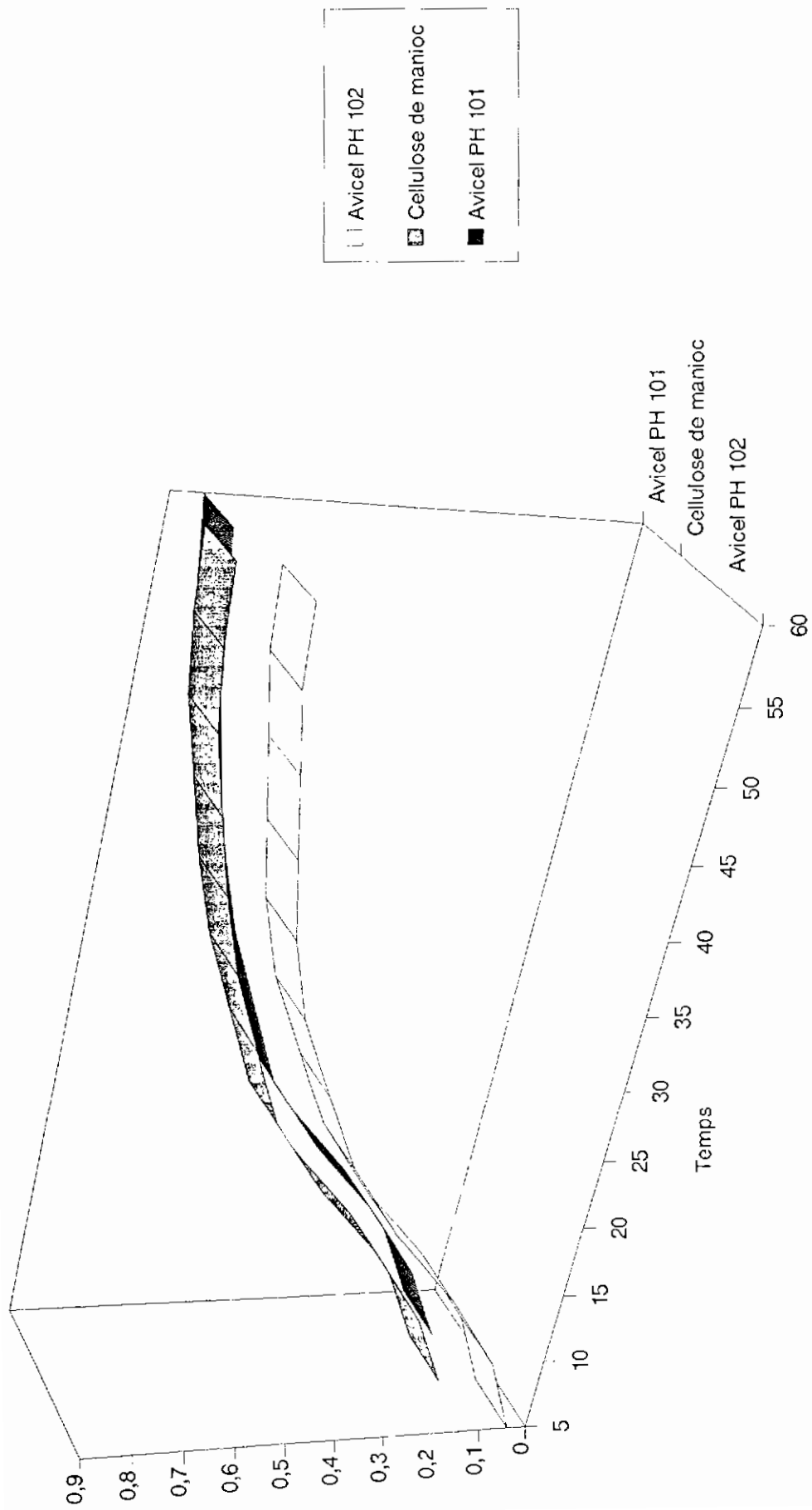


Figure 19 : Courbes de dissolution des comprimés

## **V- INTERPRETATION ET DISCUSSION**

La cellulose de manioc dont nous avons comparé les propriétés à celles de celluloses homologuées présente de bonnes caractéristiques.

Bien sûr, une telle affirmation paraît vague. Nous nous proposons de la détailler afin de mettre plus en exergue les qualités et les défauts de la cellulose que nous avons étudiée.

### **\* Du point de vue physicochimique :**

- l'essai d'identité est positif. En effet, le codex en sa IXe édition indique que le pH doit être compris entre 6,5 et 8 alors que notre étude révèle un pH de 6,8.
- la perte à la dessiccation n'a pas excédé les 5 % exigés par le codex (elle est de 4 %).

Nous prévoyons environ 1 mg de poudre de cellulose pour chaque comprimé à fabriquer. Ces comprimés auront une teneur en acide cyanhydrique de l'ordre de 0,9 µg vu les résultats obtenus à la recherche et dosage de l'acide cyanhydrique.

Selon la pharmacopée française IXe édition, la norme est de 2 µg maximum par prise, définie pour l'eau de Laurier-cerise. La dose mortelle de l'acide cyanhydrique est de 0,05 g chez l'adulte. Il ne figure plus, au codex, comme solution d'acide cyanhydrique, que l'eau de Laurier-cerise titrée à 0,1 g %.

La teneur de 0,9 µg / comp n'est donc pas excessive.

Ces caractéristiques physicochimiques satisfaisantes tiennent aux conditions de manipulation. Nous avons en effet veillé à manipuler dans des conditions rigoureusement proches de celles

prescrites par le codex pour chaque type d'essai, la fiabilité chimique des produits à utiliser étant le préalable à toute opération pharmaceutique.

\* La courbe de répartition granulométrique ainsi que l'histogramme nous permettent de constater un léger étalement de la granulométrie vers la gauche (vers l'origine du repère). En dehors de celà, l'allure générale de la répartition n'est pas une cloche large mais plutôt un pic. Même à partir de l'histogramme, nous constatons que le calibre modal (0,80 mm) présente une différence assez grande avec les 2 calibres voisins (0,63 et 1,00) dans la répartition massique des poudres. Cela nous permet d'affirmer une homogénéité satisfaisante des grains dont nous disposons (voir III.3).

Ces résultats tiennent à un certain nombre de précautions indispensables : il est évident que les grains que nous avons obtenus après granulation, loin d'être sphériques, sont de forme très complexes et très diverses et un nombre d'entre eux ne traversent les mailles d'un tamis donné que s'ils se présentent devant lesdites mailles avec une orientation bien déterminée. De fait, les facteurs suivants se sont avérés importants à nos yeux.

#### - Le nombre de tamis

Nous l'avons voulu de 5 au minimum afin de bénéficier d'une séparation plus nette des grains avant les " fines ". Nous rappelons que nous avons, à dessein, considéré les grains de moins de 500  $\mu\text{m}$  de diamètre (0,50 mm), comme " fines " afin de bénéficier, avec les autres, des pleins avantages de la granulation (III-2).

### - La prise d'essai

200 mg permettraient, à notre avis, d'avoir sur chaque tamis une masse de granulés mieux appréciable et donc des résultats parfaitement reproductibles.

### - Le mode d'agitation

L'agitation mécanique est préférée car elle est plus régulière et plus uniforme que l'agitation manuelle. Elle a également l'avantage d'alterner des mouvements circulaires et horizontaux avec des secousses verticales.

### - La durée de l'agitation

Elle devra permettre aux grains les plus fins de traverser la pile de tamis. Nous avons laissé l'appareil fonctionner 20 minutes durant.

Une répartition non homogène des grains se serait traduite par une courbe à plateau ou un histogramme présentant au moins deux modes (deux classes modales).

Jusque là, notre discussion a porté sur la qualité physicochimique de la poudre de cellulose et sur l'homogénéité des grains issus de l'opération de granulation à laquelle nous avons dû recourir. Les celluloses homologués qui nous ont servies de base de comparaison sont présentées à l'avance sous forme de microgranulés, à granulométrie uniforme.

Nous avons vérifié leur qualité physicochimique mais n'avons pas jugé bon d'exposer ici les résultats qui en ont découlés.

La comparaison proprement dite se fera à partir du contrôle technologique des matières premières.

\* L'écoulement du grain est inférieur à 10 s aussi bien pour la sulfaguanidine granulée, la cellulose de manioc granulée, l'Avicel PH 101 que l'Avicel PH 102. Cela indique que le remplissage de la chambre de compression sera satisfaisant et régulier lors de la compression. A la valeur du temps d'écoulement s'ajoute celle de l'angle de repos du lit de poudre qui annonce le degré de fluidité du grain dans la tremis d'alimentation.

En rapprochant les valeurs obtenues avec les trois types de cellulose, nous constatons que selon la méthode directe :

Avicel PH 102 > Cellulose de manioc > Avicel PH 101

Car le temps d'écoulement va croissant du 1<sup>er</sup> au 3<sup>e</sup>.

De même selon la méthode indirecte :

Avicel PH 102 > Cellulose de manioc > Avicel PH 101

Car l'angle de repos  $\alpha$  va croissant du 1<sup>e</sup> au 3<sup>e</sup>.

La fluidité de la cellulose de manioc, bien que devancée par celle de l'Avicel PH 102 est meilleure à celle de l'Avicel PH 101. La cellulose de manioc a donc une densité apparente plus grande que celle de l'Avicel PH 101.

Les forces de liaisons interatomiques, intermoléculaires existant entre les particules de cellulose de manioc sont plus grandes que celles qui ont contribué à la cohésion microgranulaire de l'Avicel PH 101.

La sulfaguanidine granulée ne présente pas une cohérence dans les valeurs résultants des deux méthodes; l'angles de repos du lit de poudre annonce un degré de fluidité proche de celui de l'Avicel PH

102 mais la méthode directe donne un temps d'écoulement proche de la limite viable de 10 s, donc en deçà de la valeur obtenue avec l'Avicel PH 101. Ces granulés pourraient ne pas donner la même satisfaction dans leur écoulement vertical qu'horizontal lors des mouvements de va-et-vient de la tremis d'alimentation au cours de la compression. Pris individuellement, il aurait nécessité un apport plus grand de lubrifiant agent d'écoulement. Son association avec les adjuvants de compression a amélioré les résultats.

\* Le tassement du grain c'est-à-dire la différence  $V_{10} - V_{500}$  est inférieur à 20 ml avec les grains des quatre substances. Selon la théorie de Delacourt et Guyot, ces granulés nous donneront satisfaction lors de la compression. Ces valeurs ne permettent pas de prévoir une régularité de poids des comprimés du fait d'un bon remplissage de la chambre de compression. Nous notons cependant qu'avec la sulfaguanidine granulée, la valeur obtenue (16,57 ml) n'a pas un écart très important d'avec 20 ml d'où la prudence de prévoir certains adjuvants de compression (lubrifiant) afin d'améliorer le comportement de la sulfaguanidine.

Pour les 3 types de cellulose, le rapprochement des caractéristiques de tassement permet de constater outre le fait qu'elles peuvent donner satisfaction, que certaines sont meilleures.

Sur le base de moyenne  $V_{10} - V_{500}$  nous les classons comme suit :

Avicel PH 102 > Cellulose de manioc > Avicel PH 101
---

Ainsi selon la théorie de Delacourt et Guyot, le remplissage de la chambre de compression et partant la régularité de poids des comprimés sera meilleur avec l'Avicel PH 102, intermédiaire avec la

cellulose de manioc et moins bonne (bien que satisfaisante) avec l'Avicel PH 101.

Cette fois encore, la cellulose de manioc révèle une valeur appréciable. Les manipulations ayant été faites dans les mêmes conditions, il ne peut s'agir de l'influence de l'humidité relative dans les résultats de l'une ou l'autre cellulose. La puissance ou la régularité de tassement n'ont pas non plus varié. Ces chiffres sont donc le reflet véritable des caractéristiques de chacune de ces celluloses.

\* L'adhésivité est faible, très faible. Pour 100 g (soit 100.000 mg) de poudre de cellulose transvasée, seulement 200 mg sont perdus par adhérence à la paroi du récipient transvasé soit 0,2 g %.

L'humidité relative est restée fixe dans le milieu de manipulation. Les trois types de cellulose ont séjourné un temps équivalent à l'étuve avant la réalisation de ces mesures. En outre, la cellulose et ses dérivés sont hydrophobes. Les grains ne sont donc chargés d'aucune humidité qui risquerait de ralentir leur descente dans la chambre de compression, encore moins de les retenir par agglomération, dans la tremis d'alimentation.

Autant d'éléments qui nous permettent de nous fier aux chiffres obtenus. Les trois types de cellulose présentant chacun une adhésivité très faible, quasi nulle. Le remplissage de la chambre de compression ne souffrira d'aucune irrégularité et le poids des comprimés en bénéficiera.

L'un par rapport à l'autre, la plus grande adhésivité est celle de l'Avicel PH 101 puis la cellulose de manioc et enfin l'Avicel PH 102. C'est dire qu'en envisageant un classement du point de vue de la qualité des excipients :

Avicel PH 102 > Cellulose de manioc > Avicel PH 101
---

Les propriétés rhéologiques (écoulement, tassement, adhésivité) des trois types de cellulose sont bonnes. L'important ici est la place qu'occupe la cellulose de manioc par rapport aux autres celluloses. Pour toutes ces propriétés rhéologiques en effet, la cellulose de manioc est intermédiaire entre l'Avicel PH 102 et l'Avicel PH 101. C'est donc un excellent excipient du point de vue de ses propriétés rhéologiques, l'Avicel PH 102 et l'Avicel PH 101 ayant, par leur qualité, fait l'objet d'homologation et cités comme référence.

\* Dans le contrôle galénique des formes finies, nous faisons les constats suivants, fondés sur les résultats obtenus :

- Aucun comprimé n'a un poids incompatible avec les limites de tolérance du codex. Cette affirmation est corroborée par le calcul de l'intervalle de confiance à 95 %. Ainsi, au risque de 5 % les poids des comprimés sont réguliers.

- Dans les formules définitives avec la cellulose de manioc comme diluant, seule la dureté des comprimés obtenus sous pression de 7 kf respecte la norme (dureté  $\geq 4$  kf).

Nous notons par ailleurs, une progression quasi uniforme de la dureté d'une valeur de pression à l'autre. En effet, de 6 kf à 6,5 kf, l'évolution de dureté est de 1,28 kf. Cette évolution est de 2,1 kf de 6,5 kf à 7 kf. La comprimabilité aux pressions fortes est donc la meilleure.

- Dans les formules définitives avec l'Avicel PH 101 comme diluant, dès la pression de 6,5 kf, les comprimés ont une dureté viable. En outre, une augmentation de pression de 0,5 kf



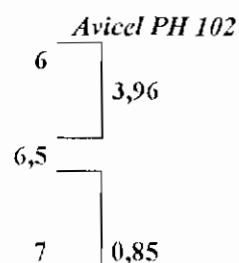
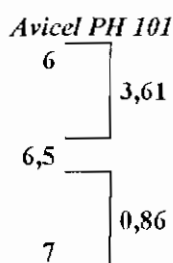
entraîne une amélioration de dureté de 3,61 kf. La comprimabilité s'est donc considérablement améliorée de 6 kf à 6,5 kf. Dans le passage de 6,5 kf à 7 kf, nous ne notons que 0,86 kf d'amélioration de dureté. Cet écart, bien que non négligeable, est faible comparé à celui constaté dans la précédente transition. La comprimabilité de l'Avicel PH 101 est bonne dès 6,5 kf.

- Dans les formules définitives utilisant l'Avicel PH 102 comme diluant, nous atteignons la viabilité des comprimés dès la pression de 6 kf avec un bond de 3,96 kf de dureté pour 0,5 kf de pression de 6 kf à 6,5 kf.

L'amélioration de dureté notée est de 0,85 kf lorsque l'on passe de 6,5 kf à 7 kf. La comprimabilité est donc meilleure dans la gamme 6,5 kf - 7 kf bien qu'acceptable à 6 kf.

En rapprochant les trois types de comprimés, nous constatons que les pressions maximales ont la même valeur dans chacun des cas. C'est donc que l'optimum d'agglomération des 3 types de grain est atteint au même moment et que les valeurs de dureté constatées sont le reflet exclusif de la capacité d'agglomération de ces mélanges de poudre sous pression.

Les écarts de dureté des comprimés obtenus sous 2 pressions consécutives sont quasi identiques pour la cellulose de référence.



Les comportements globaux de ces 2 celluloses sont donc équivalents. Ces écarts sont moins similaires pour la cellulose de manioc.

### Cellulose de manioc

6	}	1,28
6,5		
7	}	2,1

La dureté viable constatée à la pression de 7 Kf pour la cellulose de manioc n'est pas seulement le fait de la pression élevée mais l'incapacité de la cellulose à agglomérer efficacement aux pressions inférieures. Les celluloses de référence agglomèrent efficacement aux plus faibles pressions (6 et 6,5 Kf).

Ainsi, du point de vue de la dureté

Avicel PH 102 > Avicel PH 101 > Cellulose de manioc.

Il faut donc voir en cela la porosité des grains de cellulose, certainement plus élevée donc la présence de grands espaces intraparticulaires. La pression exercée devra d'abord réduire voire supprimer ces espaces intraparticulaires avant d'agglomérer entre eux les grains. Il y aura une perte d'énergie dans la masse, qui se traduira par des liaisons plus faibles entre grains de cellulose de manioc. Les microgranulés d'Avicel qui ne présentent pas ces espaces intraparticulaires transmettront plus intégralement la force de

compression à l'ensemble des grains, donnant des agrégats plus compacts, d'où une dureté plus grande.

- Concernant l'effritement, la friabilité à la pression de 7 kf des comprimés à cellulose de manioc est très faible (0,83 %) tandis qu'à la pression de 6,5 kf celle-ci est maximale.

Le taux moyen de friabilité est excessif pour les comprimés des deux autres celluloses aux diverses valeurs de pression. Le codex ne tolérant qu'un taux de 1 %. Cette friabilité va en sens contraire de la dureté avec :

Cellulose de manioc > Avicel PH 101 > Avicel PH 102

En réalité, la friabilité décroît de l'Avicel PH 102 à la cellulose de manioc tout comme la dureté. Les résultats affichés tiennent surtout à la méthode de détermination du taux moyen de l'effritement. Il est évident que plus le comprimé est dur, moins le test d'effritement l'entamera et donc le nombre de comprimé d'un même lot présentant une différence P1 - P2 nulle est élevé. Nous pourrions, selon cette logique, garder l'effritement dans le même sens que la dureté mais tenant compte des résultats théoriques, les comprimés à cellulose de manioc présentent les meilleurs effritements.

De tous ces constats faits lors du contrôle galénique des formes finies, nous retenons que si les poids des comprimés sont réguliers, seuls les comprimés obtenus sous pression de 7 kf méritent d'être retenus pour la cellulose de manioc car seuls viables.

Pour le **temps de délitement**, nous nous sommes volontairement gardés de calculer un intervalle de confiance pour chacune des celluloses car contrairement au poids des comprimés, il n'y a pas pour le délitement une valeur précise de temps à atteindre. Nous savons seulement que pour les comprimés simples (nus) que nous faisons, le temps de délitement ne doit pas dépasser 15 minutes.

Nous constatons que dans les 3 cas, le temps de délitement est inférieur à 5 minutes. Cela tient au type de délitant utilisé, l'amidon de manioc, qui a un fort pouvoir gonflant et d'absorption d'eau.

Cependant, bien que le délitant soit le même dans les 3 types de comprimés, les temps de délitement enregistrés diffèrent les uns des autres. Il faut voir en cela l'influence de la dureté des comprimés. En effet, plus le comprimé est dur, moins vite il se désagrège dans l'eau. Or, les duretés moyennes obtenues pour les celluloses à la pression de 7 kf sont de

5,44 kf pour la cellulose de manioc

7,39 kf pour l'Avicel PH 101

8,94 kf pour l'Avicel PH 102

C'est donc tout logiquement que les moyennes de temps de délitement iront croissants de la cellulose de manioc à l'Avicel PH 102. La cellulose de manioc qui fait l'objet de notre étude présente donc un délitement satisfaisant. Cette valeur de 3 mn 04 s ne peut être vue come erronnée car la valeur de dureté qui l'influence (5,44 kf) est elle-même satisfaisante.

Au niveau de la **courbe de dissolution**, le constat global est surtout l'évolution quasi uniforme des trois courbes. La vitesse de libération du principe actif (la sulfaguanidine) dans le liquide de dissolution est la même pour les 3 types de comprimés. La différence réside dans le début de la libération de cette sulfaguanidine dans le liquide de dissolution. Nous constatons, au vu des tableaux de dissolution, que plus le délitement a été long pour un comprimé donné et plus la concentration en sulfaguanidine des premiers tubes est faible pour ce comprimé. Il y a comme un phénomène d'avance que les constituants d'un comprimé donné prennent sur ceux d'un autre dans la dissolution selon le temps qu'a mis leur délitement.

Au niveau de notre courbe, nous constatons une pente forte dans les 25 premières minutes puis une déviation tendant à l'horizontal jusqu'à la 60e minute.

Les 3 types de comprimé ayant la même composition à un élément près (le diluant), la vitesse de dissolution traduit la qualité du diluant.

La courbe de dissolution de l'Avicel PH 102 évolue à un niveau plus bas que les deux autres. Cela n'augure en rien une vitesse de dissolution plus faible mais une concentration de départ amoindrie. L'allure des trois courbes étant la même, nous sommes en présence de diluants de qualités équivalentes.

## VI- CONCLUSION

Les différentes étapes de notre étude ont montré les caractéristiques de la cellulose de manioc. Lorsqu'il s'est agit de rapprocher ces caractéristiques de celles d'autres celluloses utilisées comme référence, le constat a été satisfaisant.

Nous sommes donc en présence d'une substance qui, utilisée comme diluant permet l'obtention de comprimés présentant de bonnes qualités pharmaco-techniques.

Les comprimés avec l'Avicel PH 102 présentent à tout point de vue les meilleures caractéristiques par rapport aux deux autres types de comprimés.

Les comprimés avec l'Avicel PH 101 ont des caractéristiques le plus souvent en deça de celles des comprimés avec la cellulose de manioc.

En dehors de la dureté des comprimés à cellulose de manioc qui est plus faible que celle des comprimés à Avicel PH 101 les 3 excipients pourraient être classés dans l'ordre décroissant suivant :

Avicel PH 102 > Cellulose de manioc > Avicel PH 101

Cependant, la dureté influençant les paramètres biogaléniques du comprimé, nous ne pouvons négliger la faiblesse de la dureté du comprimé à cellulose de manioc par rapport à celle des comprimés à Avicel PH 101. Les 2 types de cellulose s'équivaldraient

Etant donné l'utilisation de l'Avicel PH 101 comme cellulose de référence, nous affirmons que la cellulose de manioc est un bon excipient en tant que diluant.

## **VII- SUGGESTIONS ET PERSPECTIVES**

Notre travail a contribué en une valorisation des dérivés cellulosiques du manioc dans la formulation de comprimés. Cependant, les possibilités de valorisation des dérivés cellulosiques du manioc ne se limitent pas uniquement à la formulation de comprimés. Elles peuvent s'étendre à d'autres formes pharmaceutiques telles que :

- les formes pâteuses
- les émulsions et suspensions
- les suppositoires

Il s'agira d'exploiter toutes les possibilités que peuvent offrir la cellulose et ses dérivés en tant qu'excipient.

Si lors de notre étude, nous nous en sommes tenus à ses propriétés diluantes, il n'en demeure pas moins que la cellulose sous forme de poudre peut servir de délitant du fait du pouvoir gonflant de ses fibres, dans les formules pour comprimés. D'autre part, la microcristallinité de la poudre de cellulose peut être exploitée dans les suspensions et émulsions.

Une autre orientation pourrait être la rentabilisation de la plus ou moins grande viscosité de certains dérivés de la cellulose (carboxymethyl cellulose, methyl-cellulose), dans l'obtention de formes pommades, lorsque ceux-ci sont sous forme de gel.

Le chapelet de suggestions sur les possibilités qu'offrent la cellulose et ses dérivés est long. Nous ne pouvons prétendre l'égrainer entièrement, encore moins exploiter toutes ces possibilités au cours

d'un même travail. Il serait donc souhaitable, pour l'amélioration des capacités de la pharmacie galénique, que d'autres études envisagent chacune des voies suggérées.

La présente étude, tournée vers la comparaison des caractéristiques de la cellulose de manioc à celles de celluloses agréées par la pharmacopée, nous aura permise d'aboutir à des résultats qui devraient nous interpeller à plus d'un titre. Nous, pays en développement, nous avons du mal à nous maintenir dans la course à l'industrialisation et à la modernisation.

Dans le domaine industriel, beaucoup de nos matières premières sont récupérées par les pays plus avancés, transformées et renvoyées chez nous à des prix qui en font des produits de luxe, face aux faible pouvoir d'achat de nos populations.

La modernisation est faite à l'image des pays développés. Notre tendance à ne considérer comme étant que qualité que les produits qui nous viennent d'ailleurs ne nous honore en rien. Au contraire, elle contribue à nous faire tourner le dos, du moins fermer les yeux sur ce qui nous est plus facilement accessible, en l'occurrence les matières premières locales. Celles-ci se retrouvent alors releguées à une exploitation artisanale tournée essentiellement vers l'alimentation. Par exemple, avec le manioc, l'on prépare diverses denrées alimentaires connues en Afrique Occidentale sous les noms de " GARI ", "ATTIEKE", " TAPIOCA ".

Il serait souhaitable que de tels résultats soient des stimulés à l'exploration d'autres domaines, à l'expérimentation d'autres produits en vue de les substituer aux produits d'importation.

Leur valorisation suffisante leur vaudra une inscription dans les ouvrages officiels (Pharmacopée). Ils concurrenceront les autres produits sur le marché international et partant, offriront à l'industrie



africaine, un surplus de crédibilité. Cela s'avère d'autant plus aisé que des substances potentiellement valorisables existent déjà chez nous en grandes quantités; appartiennent déjà aux valeurs culturelles de nos pays et donc le paysanat est rompu aux techniques de leur culture.

Il faut considérer aussi le fait qu'en tant que pays en développement une des ressources les plus disponibles est la main d'oeuvre d'où un amoindrissement important du coût de production de produits pharmaceutiques de qualité qui défieraient de très nombreux concurrents.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## 1- A LE HIR

Abrégé de pharmacie galénique  
4e édition  
Edition MASSON 1983, P. 42.

## 2- BOSSERT J. - STAM A.

Effect of mixing on the lubrication and crystalline lactose by magnesium stearate.  
Communication présentée à la British Pharmaceutical Technology.  
Londre 1980.

## 3- CALERN J.

La phytothérapie d'hier à aujourd'hui.  
3e édition.  
Edition F. PAILLART 1991. PP. 181-182

## 4- COOPER J.

Sci Tech Pharm.  
1978, 8, n° 2, 6,9.

## 5- COUVREUR P.

Les mécanismes de désintégration des comprimés à base d'agents amylacés  
Thèse ès science Pharma.  
Université de LOUVAIN  
Belgique 1975.

## 6- DE BOER A.M. - BOLHUIS G. K.

Powder technol  
1978, 20,75 - 82

**7- DURU C.**

Amidon de manioc : Excipient utilisé en compression.  
Thèse de Doctorat de 3e cycle, Université de MONTPELLIER, Faculté de pharmacie, Laboratoire de Pharmacie galénique. 1985.

**8- G. LEGRAND**

Manuel du préparateur en pharmacie.  
11e édition  
Edition MASSON 1990

**9- GISSINGERD - STAM A.**

A comparative evaluation of the properties of some tablet desingrants.  
Communication présentée à la British Pharmaceutical Technology Conference.  
Londre 1980.

**10- GUICHARD C.**

Elément de technologie pharmaceutique.  
Ed. Médical FLAMMARION 1967.

**11- H. VRANCKX**

Comprimés à libération modifiée.  
Exposé du 15-04-86.

**12- HUTTENRAUCH R. - KEINER I**

Act pharma technology.  
1978 - supp 6,55 - 12,7.

**13- J. HONEYMAN**

Chemistry of carbohydrate.  
Oxford 1988.

**14- J. M. GUERIN**

Concours médical.  
Grenoble Oct. 1992.

**15- JOHNSON M. C. R.**

The effect of particule size upon mixtgure homogeneity.  
Pharma acta Helv 50  
n° 3 60-63 (1975).

**16- LACHMAN L - LINS - SENKOWSKI B.**

Theory and practice of Industrial pharmacy.  
2nd. Ed.  
Leo Febiger NEW YORK.  
Ed. 1976 - 702.

**17- M'BANGA P. K.**

Etude de l'homogénéité des mélanges de poudre. Nouvelles hypothèses de formulations.  
Doctorat d'Etat en Pharmacie. Juillet 1979, 8 - 30.

**18- MONY**

Conditions d'obtention d'un mélange.  
IVe Journée de Grenoble (1976).

**19- M'PENZA E. B. - GILLARD J. ROLLAND M.**

L'électricité statique des poudres : Incidence sur la technologie pharmaceutique.  
Sci Tec Pharma 11 n° 3. mars 1982 - 109.

**20- PARROT E. L. - GRABENKORT W. - R. and Col.**

Lack of correlation plasma theophyl line concertation and plasma cyclic 3', 5' adenosive monophosphate levels.  
An. Rev. Desv. 1976, 113, 156.

**21 - R. DESVEAUX - R. BOURRILLON**

Traité de Biochimie générale  
Paris 1989, Vol. II, 177 - 180.

**22- RESS J. E.**

Mixing as criterion in process developpment.  
Manufactured chemist and aeorosil news. 23-28 (1985).

**23- RIPPIE E. G**

Mixing.  
Lea and Febiger.  
PHILADELPHIA (1976). 492 - 502.

**24- Sci Tech Pharma**

1990 Hors série P. 70.

**25- STAM A.**

Excipients modernes pour comprimés. Avantages, problèmes et perspectives.  
Sci. Tech. Pharma. 1980, 9 n° 10, 471 - 478.

**26- VEILLARD M.**

La formulation ou le choix des excipients.  
Sci. Tech Pharma. 6 (hors série). 29- 36 (1990).

**27- WILLIMAS T. C.**

La chimie physique appliquée à la formulation galénique.  
6e édition Edition MERN 1993 P. 141.

## RESUME DE THESE

La cellulose issue des tubercules de manioc *Manihot esculenta* (Euphorbiacées) est envisagée dans la formulation de comprimés en tant que diluant, en comparaison avec des celluloses homologuées telles que l'Avicel PH 101 et l'Avicel PH 102

Une granulation par voie humide nous a paru le meilleur moyen de rentabilisation de cette cellulose.

Une formulation menée pas à pas a abouti quant à elle à une composition adéquate pour la mise à profit des qualités de cette cellulose.

Notre étude a d'abord permis de vérifier les caractéristiques physico-chimiques de la cellulose de manioc. Les propriétés technologiques, galéniques et biogaléniques de celle-ci ont été ensuite rapprochées de celles de l'Avicel PH 101 et de l'Avicel PH 102.

Il est apparu qu'au niveau technologique, la cellulose de manioc est intermédiaire entre les Avicel

Au niveau galénique par contre, les Avicel qui sont des celluloses modifiées par des méthodes physico-chimiques surclassent la cellulose de manioc, simplement physiquement granulée

Les propriétés de la cellulose de manioc s'améliorent au niveau biogalénique où nous avons constaté une équivalence entre les trois excipients.

Ainsi, la cellulose de manioc est un excipient aux qualités satisfaisantes, appréciables en tant que diluant.

Les Avicel ayant un coût très élevé, valoriser davantage la cellulose de manioc en exploitant ses autres propriétés et en envisageant son utilisation à grande échelle pourrait être bénéfique à l'industrie pharmaceutique africaine. De même, une étude similaire rapportée aux matières premières abondantes en Afrique amélioreraient probablement le coût de nos produits pharmaceutiques sans en altérer la qualité thérapeutique.

### Mots clés :

- Cellulose
- Comprimés
- Compression
- Comprimabilité
- Compressibilité
- Contrôle technologique  
galénique  
biogalénique