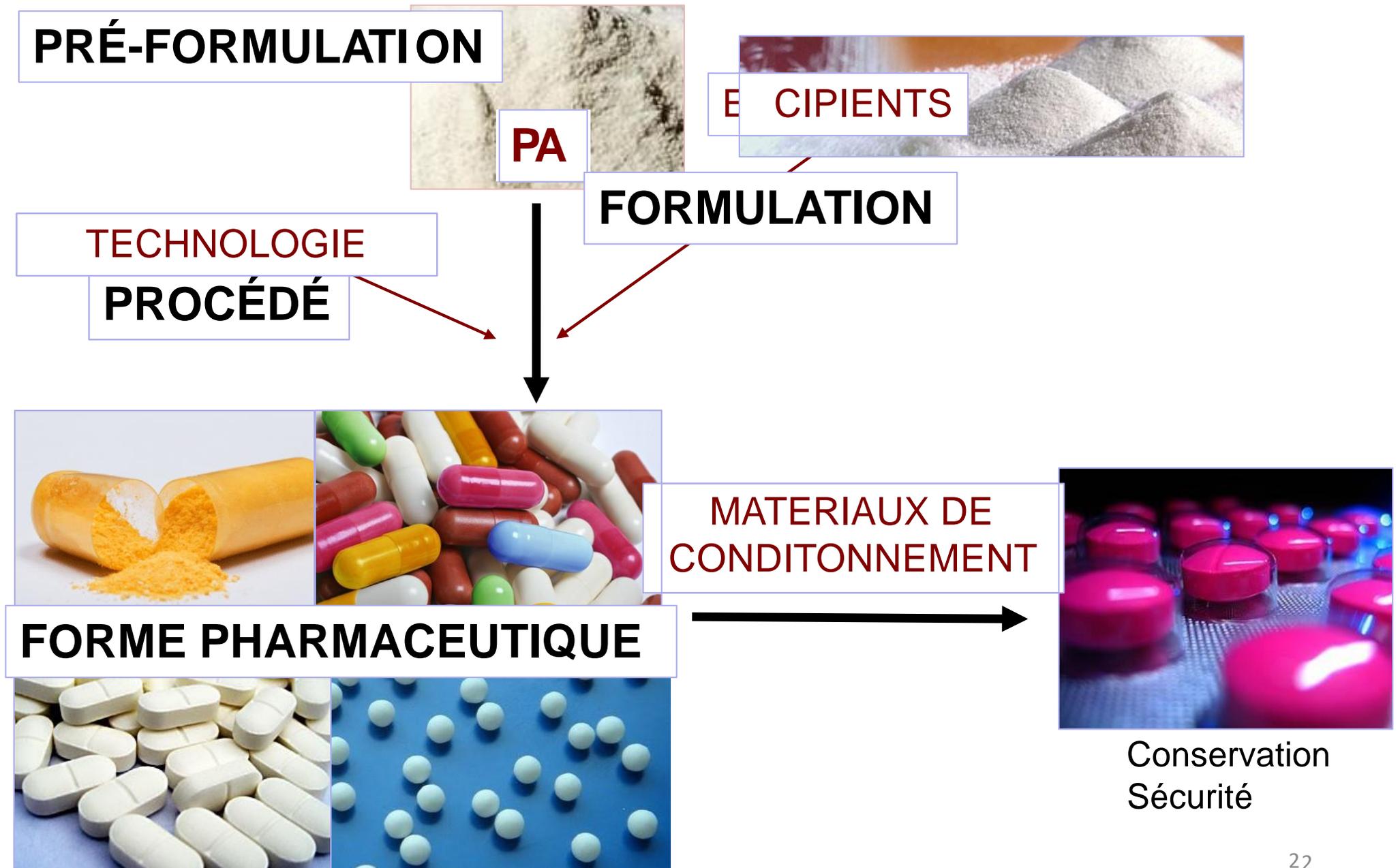


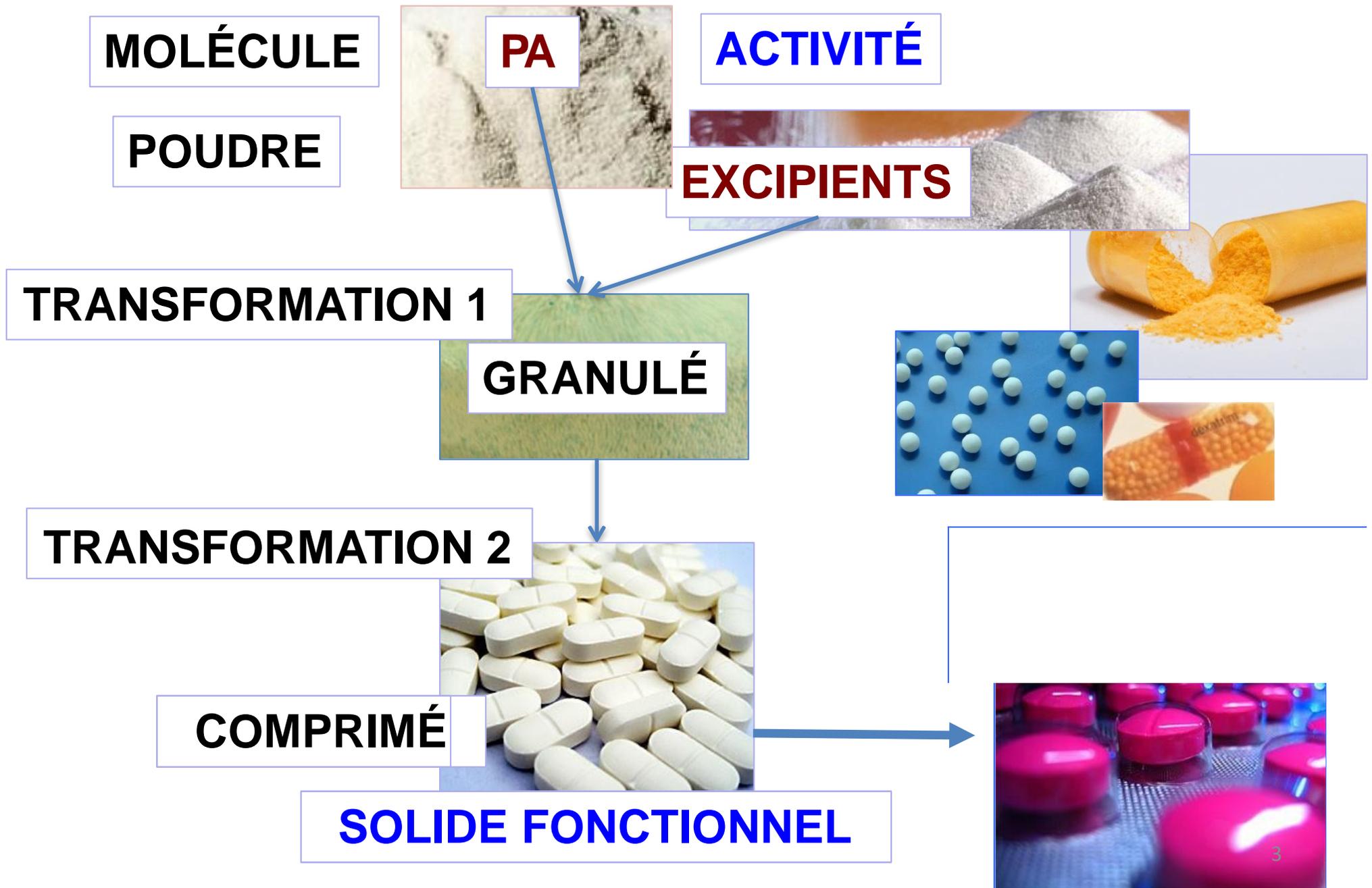
# Formes solides

Jean-Philippe Michel  
Institut Galien Paris-Saclay

# Introduction aux formes solides

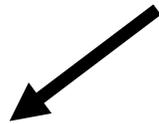


# Introduction aux formes solides



# Introduction aux formes solides

Qualité des comprimés assurée par

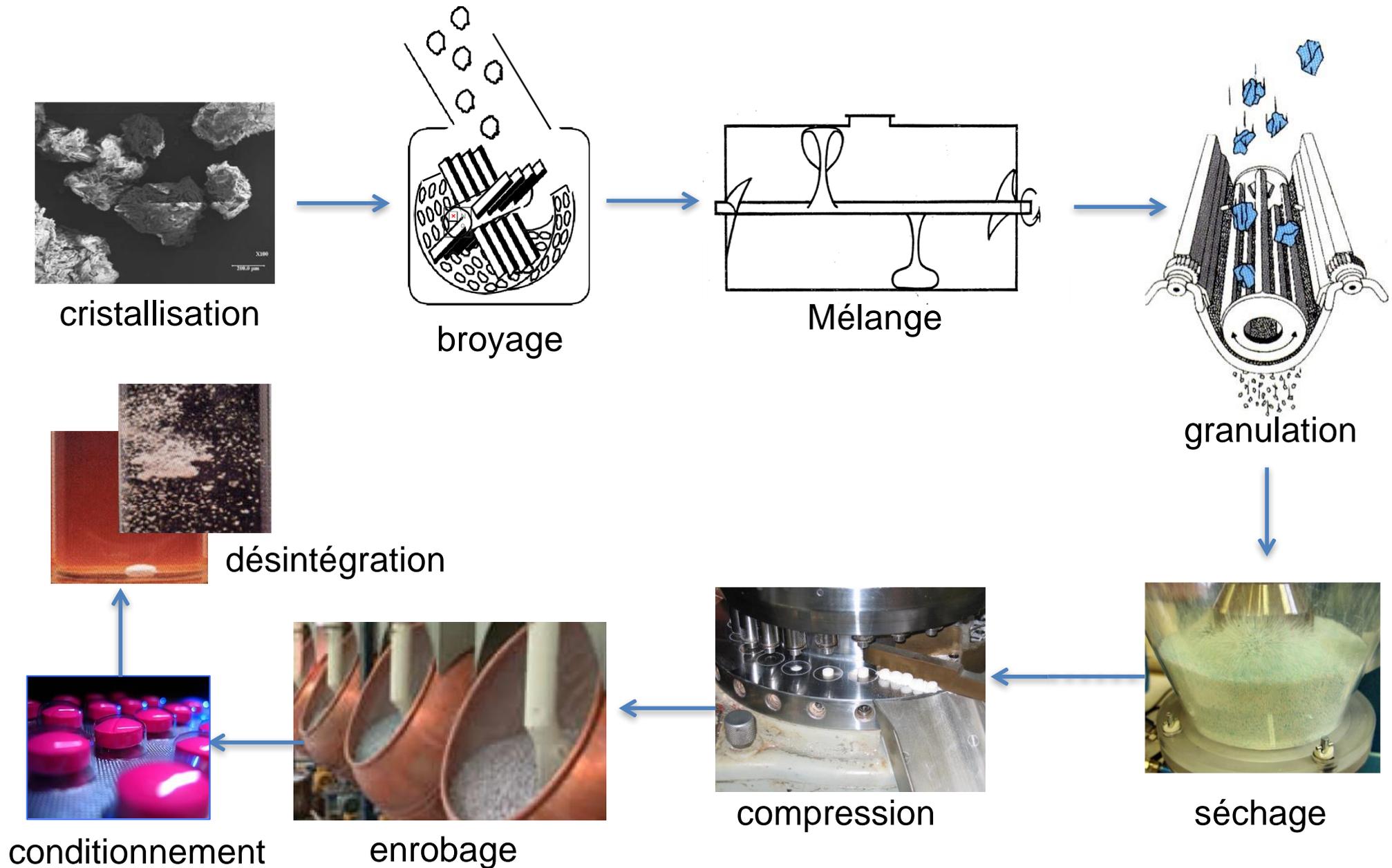


Contrôles lors  
de  
la **mise au point**

Contrôles en cours  
de  
**fabrication**

Contrôles  
**terminaux**  
Échantillon représentatif du lot

# De la genèse de la poudre à la désintégration du comprimé



# Composition des comprimés

- **La substance active**

- Tout doit être fait pour préserver son **activité** et sa **stabilité**

- **Rôle des excipients**

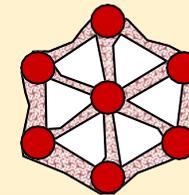
- Facilitent la **fabrication industrielle**
- Facilitent la **manipulation** par le patient
- facilitent l'**administration** de la substance active
- améliorent la **stabilité** de la préparation et contribuent à la **conservation** des propriétés du principe actif
- favorisent la libération et contrôlent la **biodisponibilité** de la substance active

# Composition des comprimés

- **Différentes catégories d'excipients pour formes solides**

– Diluant *filler*

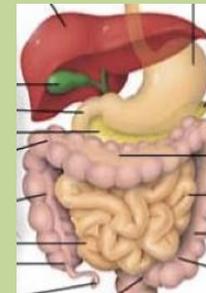
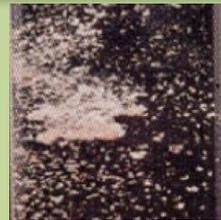
– Agent d'écoulement *glidant*



– Liant *binder*

– Désintégrant *disintegrant*

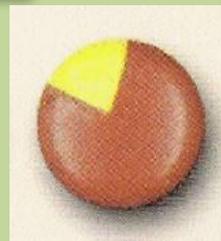
– Lubrifiant *lubricant*



estomac

intestin

colon



– Agent d'enrobage *coating agent*

 Adjuvants de process

 Excipients influant sur la biodisponibilité

 Mise en jeu de liquide

# FORMULATION: CONTRAINTES DE LA FORME

## Exemples de formes solides

Formes	Familles principales d'excipients – fonctions	Exemples
Comprimés	<p><b>Diluants</b> - avoir un comprimé de taille manipulable.</p> <p><b>Liants</b> - agglutiner les poudres entre elles.</p> <p><b>Lubrifiants</b> – amélioration des propriétés d'écoulement, propriétés anti-adhérentes et anti-frictions.</p> <p><b>Délitants</b> – accélérer la désagrégation des comprimés.</p> <p><b>Agents d'enrobage</b> – masquer un goût, protéger une molécule fragile, contrôler la libération d'un principe actif.</p>	<p>Lactose, sels minéraux,...</p> <p>Amidons, celluloses,...</p> <p>Stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium,...</p> <p>Amidons, carboxyméthylcellulose,...</p> <p>Sucre, dérivés acryliques, celluloses,...</p>
Gélules	<p><b>Enveloppe</b> – contenant.</p> <p><b>Diluants</b> – volume de poudre nécessaire et suffisant pour un bon remplissage des gélules.</p> <p><b>Agents d'enrobage</b> – contrôler la libération d'un principe actif.</p>	<p>Gélatine, glycérine, HPMC,</p> <p>Lactose, cellulose, amidon,...</p> <p>Polyméthacrylates,...</p>

+ autres excipients adaptés pour chaque cas particulier



# FORMULATION: CONTRAINTES DE LA FORME

## Exemple de formes liquides

Formes	Familles principales d'excipients – fonctions	Exemples
Préparations injectables	<p><b>Véhicule</b> – solvants aqueux ou non.</p> <p><b>Isotonisant</b> – ajustement de la pression osmotique (par rapport à celle du plasma).</p> <p><b>Ajustement du pH</b> – adapter le pH de la solution injectée en fonction de la tolérance de l'organisme et de la stabilité du principe actif.</p>	<p>Eau ppi (Pour Préparation Injectable), polyols,...</p> <p>Chlorure de sodium, glucose,...</p> <p>Acides, bases, mélanges tampons (acide citrique/citrate trisodique, carbonates,...)</p>

**+ autres excipients adaptés pour chaque cas particulier**



# Choix des excipients et de la technologie

- **Biodisponibilité**

- Que veut-on?

- Forme à libération immédiate ?
- Forme à libération accélérée ?
- Forme à libération prolongée ?
- Forme à libération différée ?

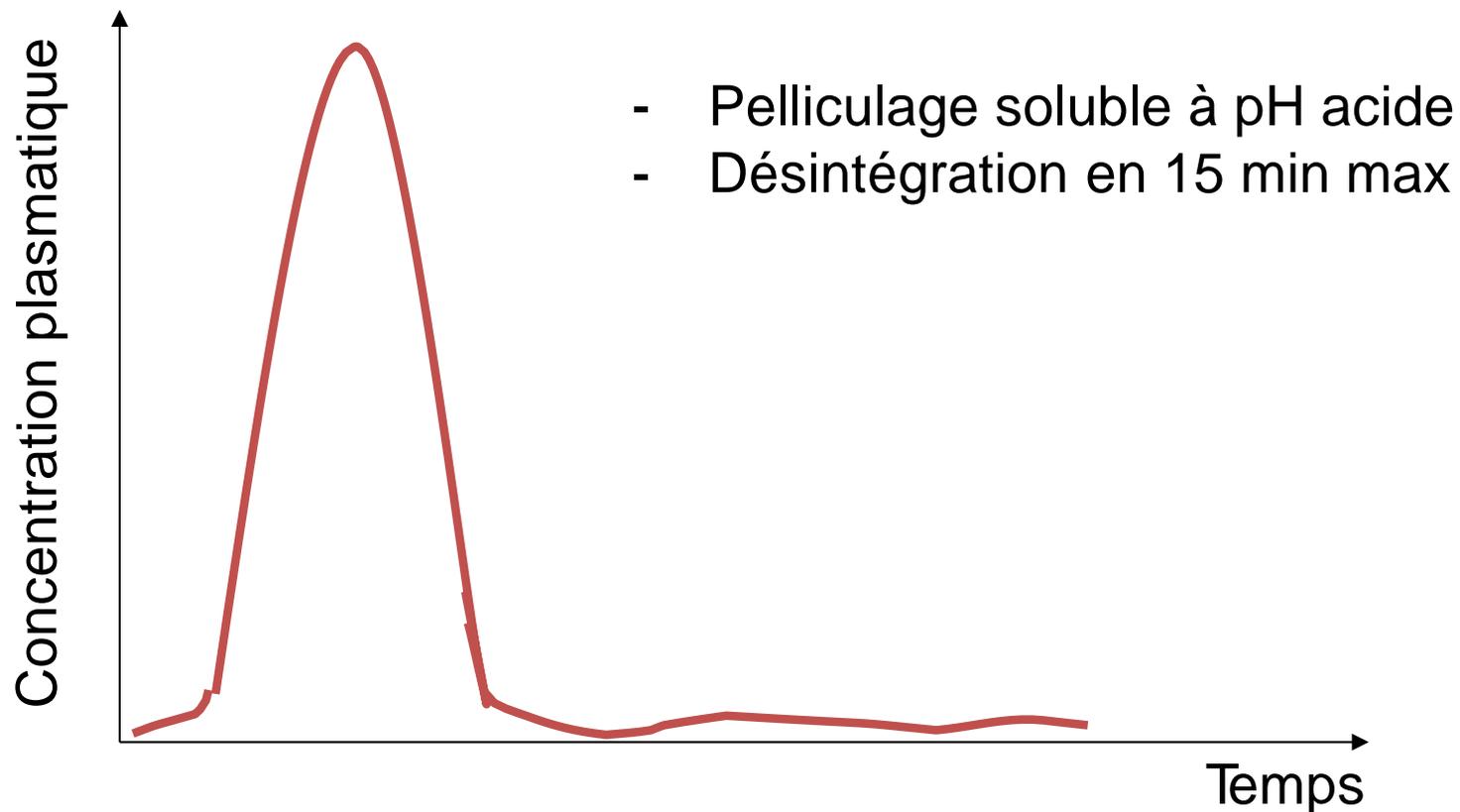
*Stratégie de formulation des comprimés à libération conventionnelle*

*Formes à libération contrôlée  
Polymères, modèles cinétiques*

# Aspects biopharmaceutiques

- **Biodisponibilité**

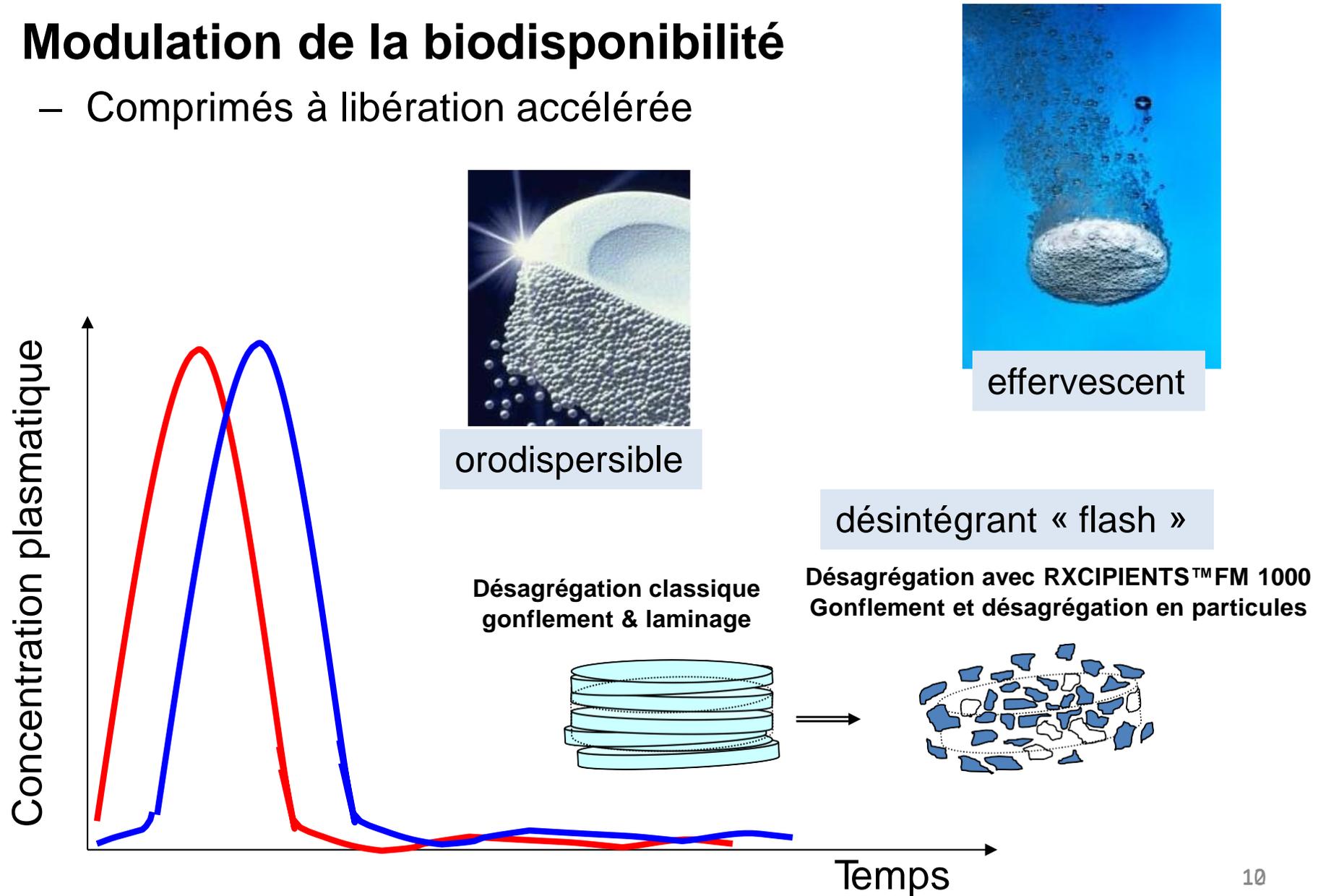
- Comprimés à libération immédiate = référence



# Aspects biopharmaceutiques

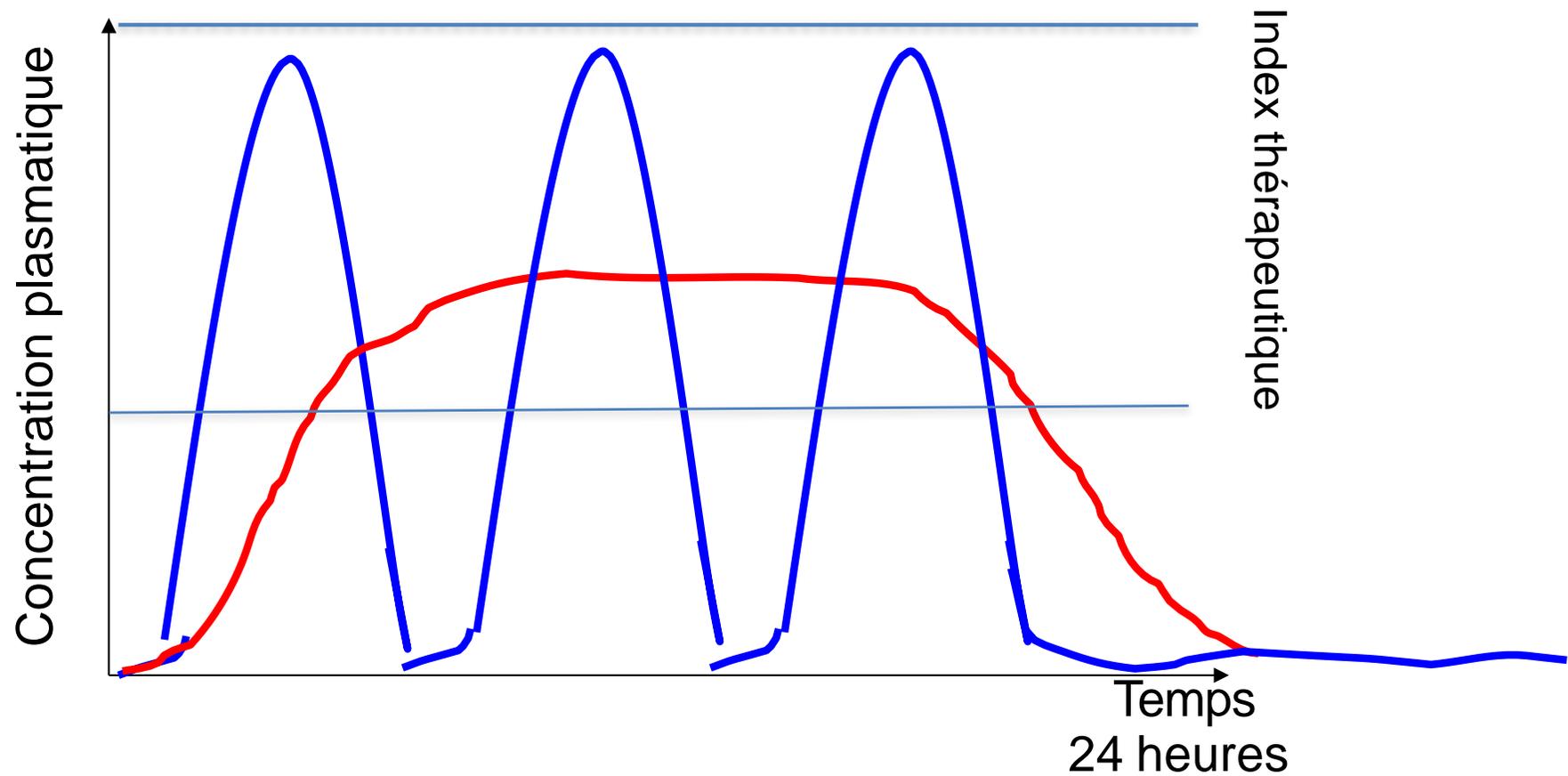
- **Modulation de la biodisponibilité**

- Comprimés à libération accélérée



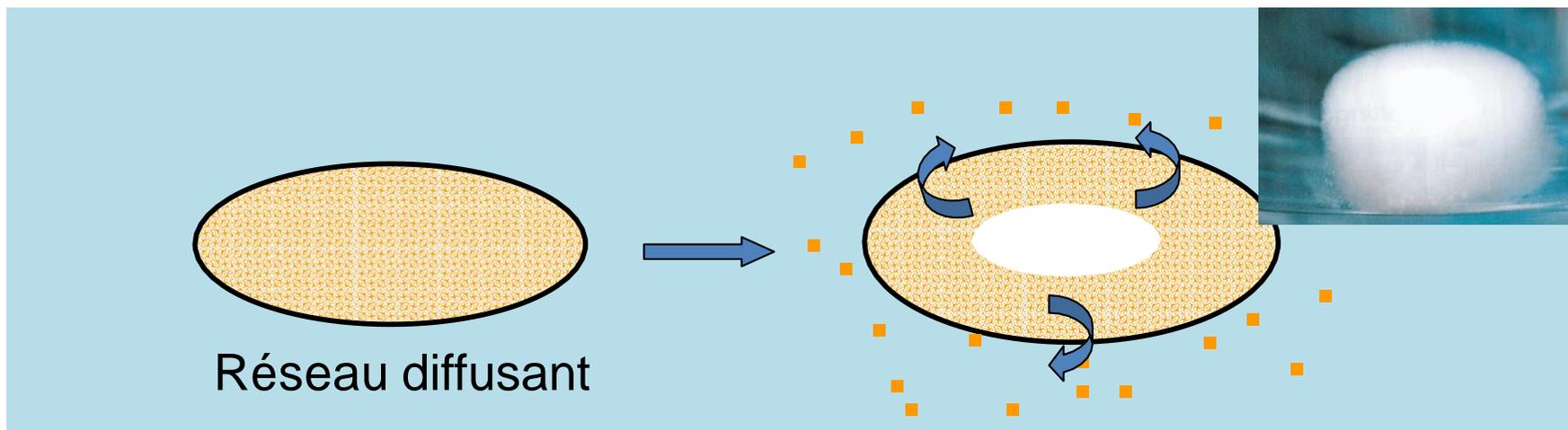
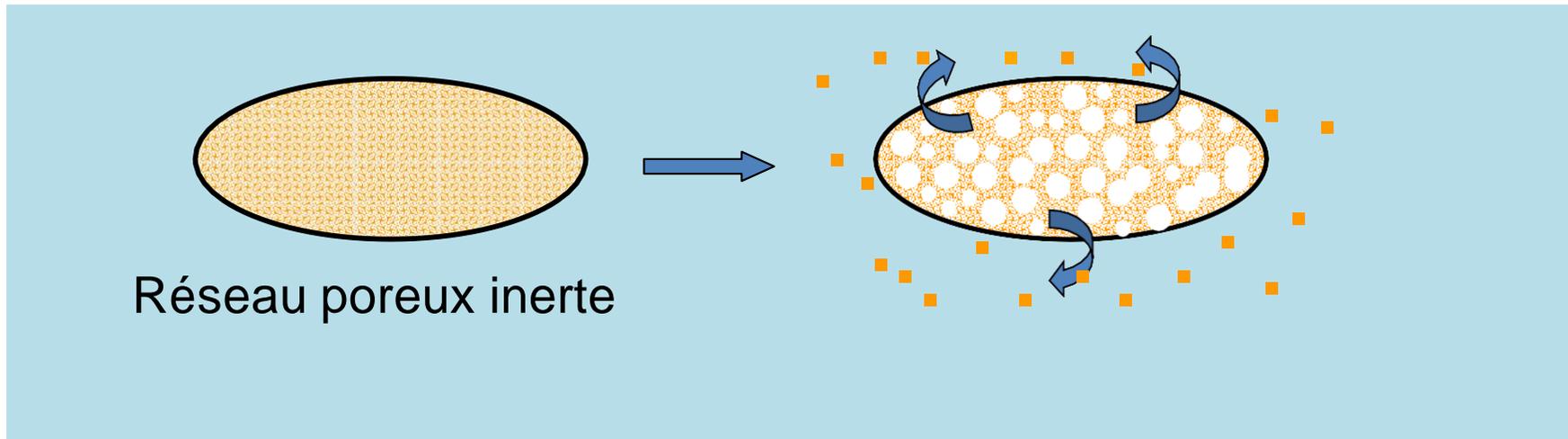
# Aspects biopharmaceutiques

- **Modulation de la biodisponibilité**
  - Comprimés à libération prolongée



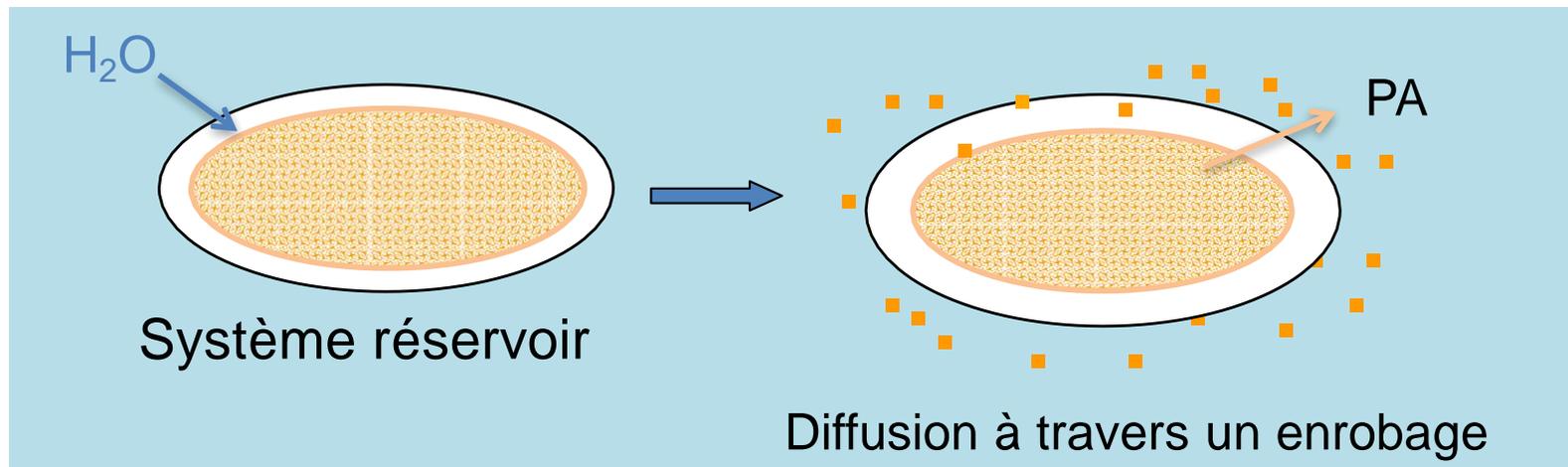
# Aspects biopharmaceutiques

- **Modulation de la biodisponibilité**
  - Comprimés à libération prolongée

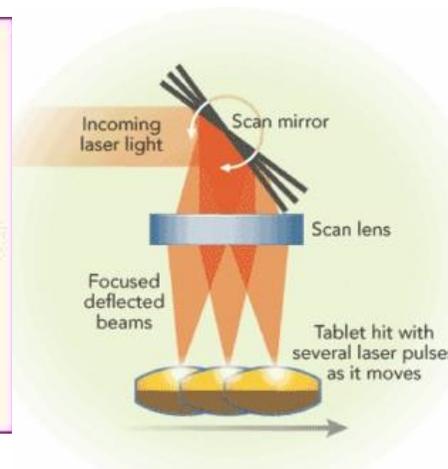
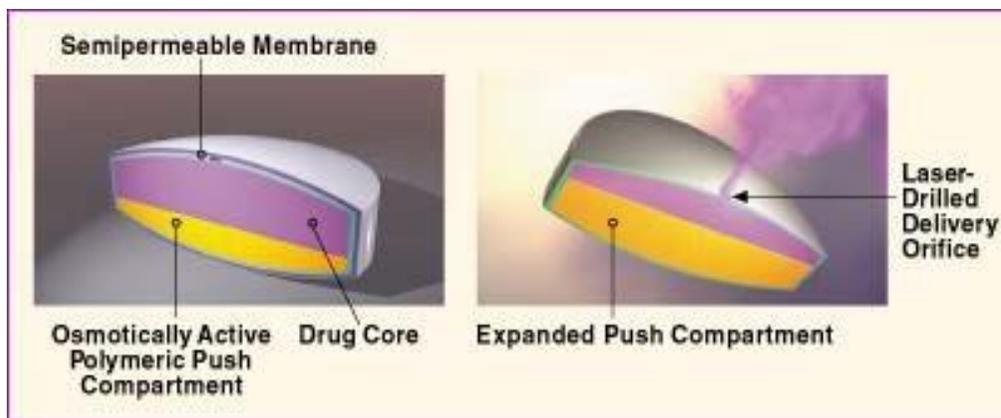


# Aspects biopharmaceutiques

- **Modulation de la biodisponibilité**
  - Comprimés à libération prolongée

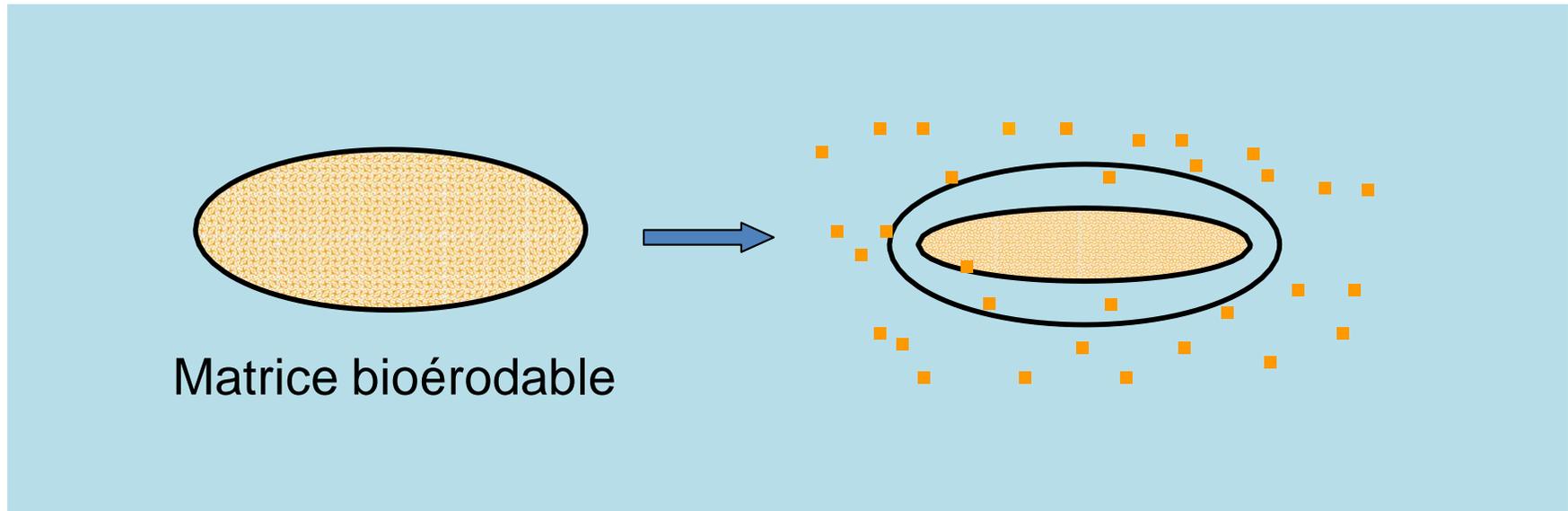


- Système réservoir à membrane semi-perméable: noyau osmotique



# Aspects biopharmaceutiques

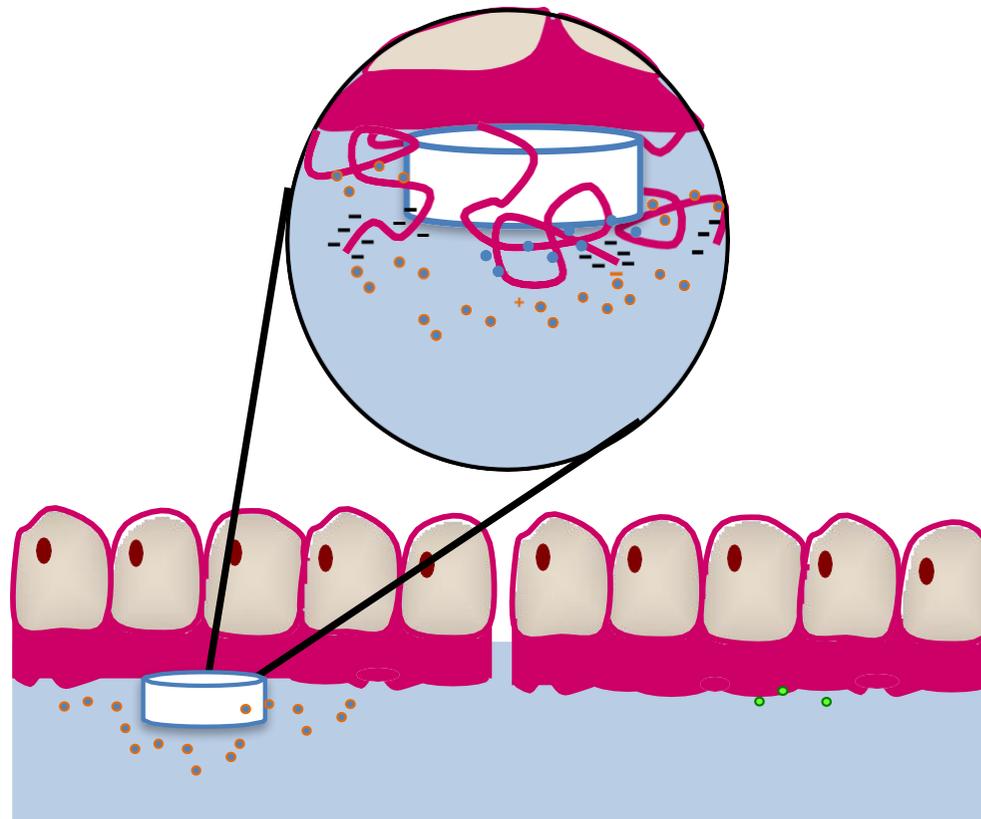
- **Modulation de la biodisponibilité**
  - Comprimés à libération prolongée



# Aspects biopharmaceutiques

- **Modulation de la biodisponibilité**
  - Comprimés à libération prolongée
    - Prolongation d'effet par bioadhésion

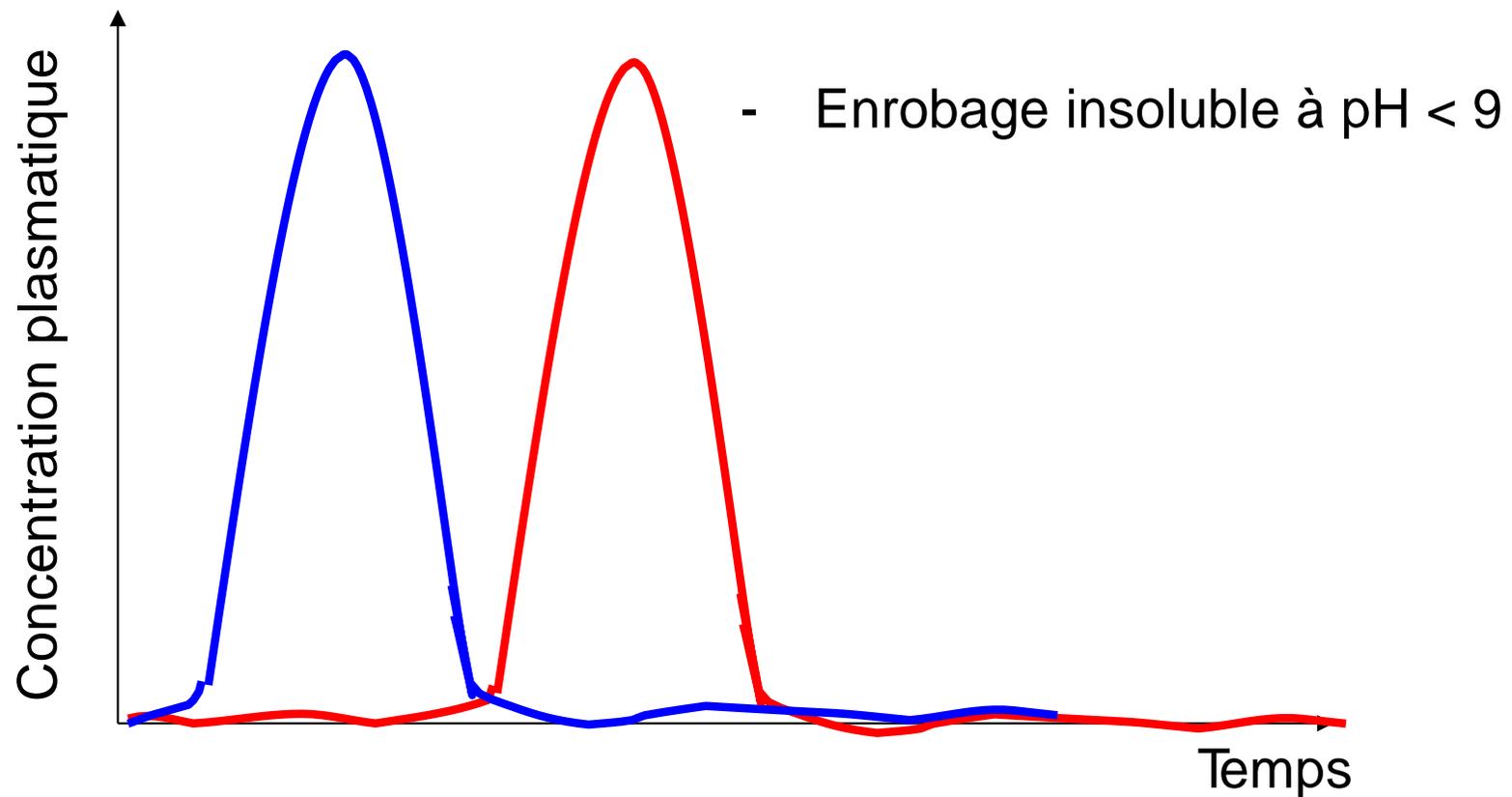
ç épithéliales  
Mucus  
comprimé



# Aspects biopharmaceutiques

- **Substance active et excipients**

- Comprimés à libération différée



Pour en arriver là

**Il faut...**

# Pré-formulation : le PA

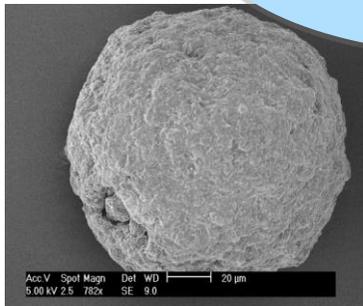
- **La substance active: activité et stabilité**
  - Production d'une poudre
    - *Génie de la cristallisation*
  - Caractérisation physico-chimique
    - Solubilité
      - Solubilité aqueuse et effets du pH
      - pKa, étude des sels
      - *Criblage de solubilisants*
    - Vitesse de dissolution
    - Coefficient de partage
    - *Comportement thermique*
    - Point de fusion
      - Polymorphisme, hydrates, solvates

# Pré-formulation, Formulation, Process

- **Caractérisation physico-chimique spécifique à la fabrication d'une forme solide**
  - *Propriétés des poudres*
    - granulométrie, porosité, masse volumique, hygroscopie, rhéologie.
    - Technologie (broyage – pulvérisation)

## CARACTERISTIQUE PROPRE DES POUDRES

**Coulabilité  
Comprimabilité**



J.T.Baker® PanExcea MC200G  
Avantor™ Performance Materials

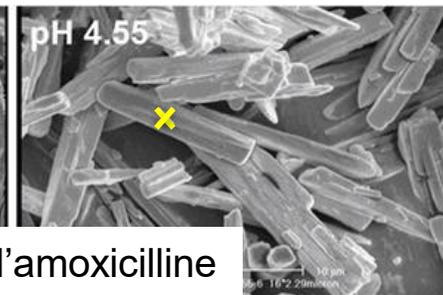
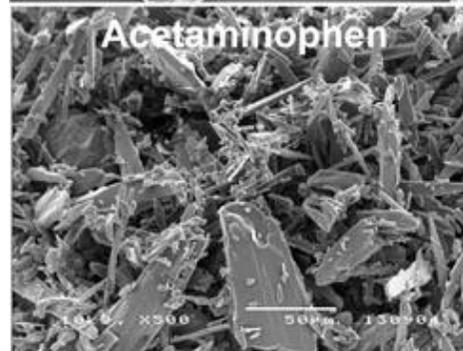
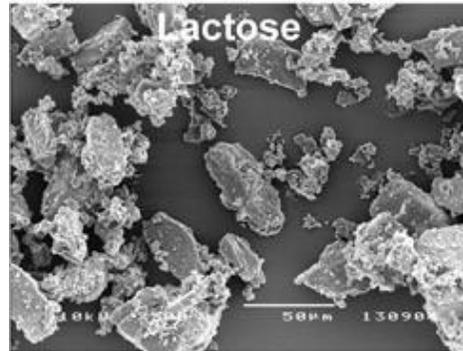
## EFFETS D'UN BROUYAGE

**Modification de la répartition des tailles**

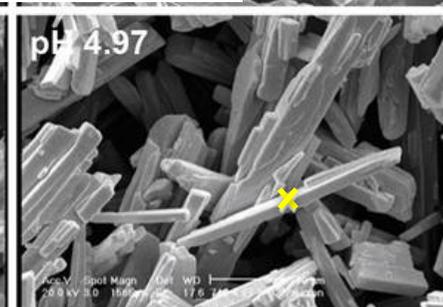
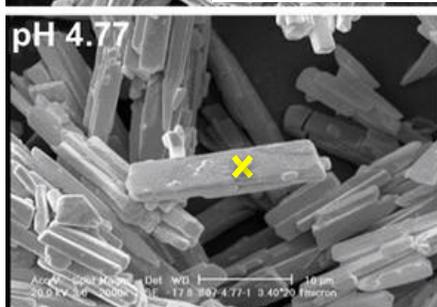
**Induction possible d'un polymorphisme**

# Pré-formulation: les poudres de PA et excipients

- Granulométrie et forme des particules

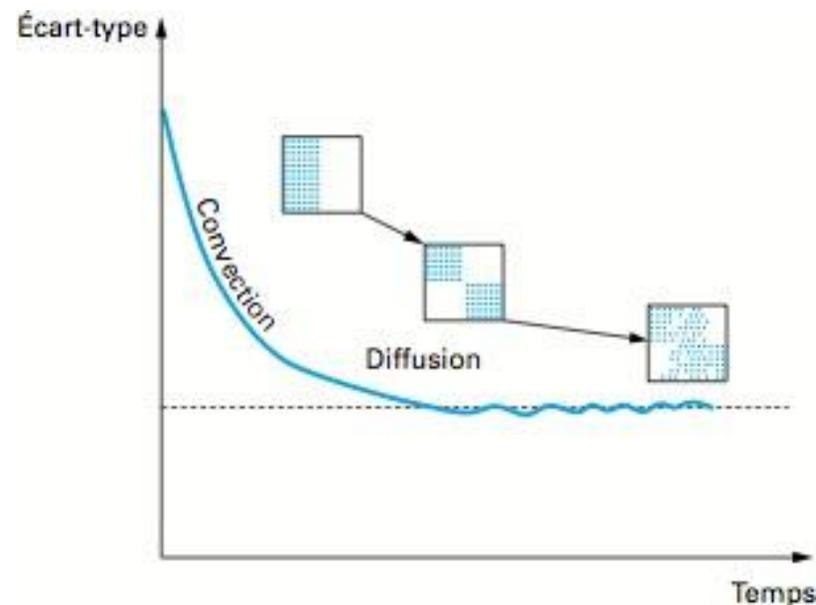


Trihydrate d'amoxicilline



# Pré-formulation, Formulation, Process

- **Caractérisation physico-chimique spécifique à la fabrication d'une forme solide**
  - *Propriétés des mélanges*
    - Mécanismes de mélange et ségrégation.
    - Facteurs influençant l'homogénéité des mélanges. Contrôles.
    - Notions de compacité et de porosité des systèmes granulaires.
    - Technologie (mélange industriel).



# Blending

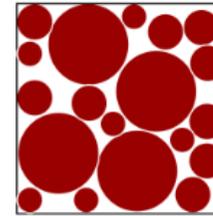
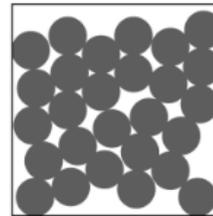
## Factors affecting blending

Particle shape



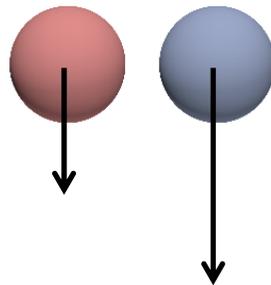
*Regular and smooth surface:  
easy blending (good flow)*

Particle size distribution



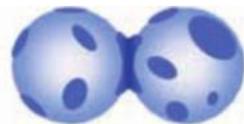
*Segregation  
problems*

Density



*Segregation  
problems*

Moisture

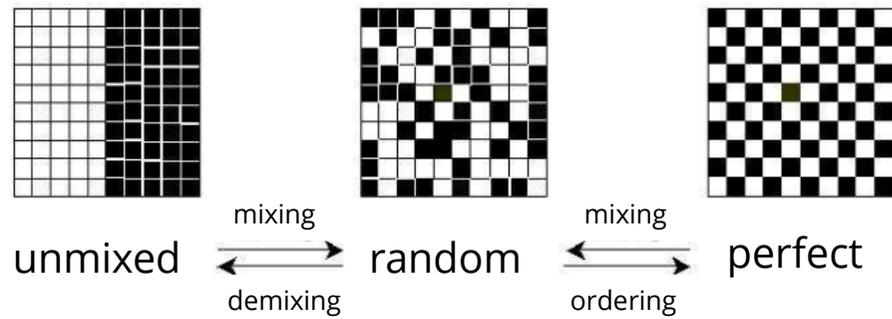


*Cohesion forces increase: Sticking  
and aggregation problems*

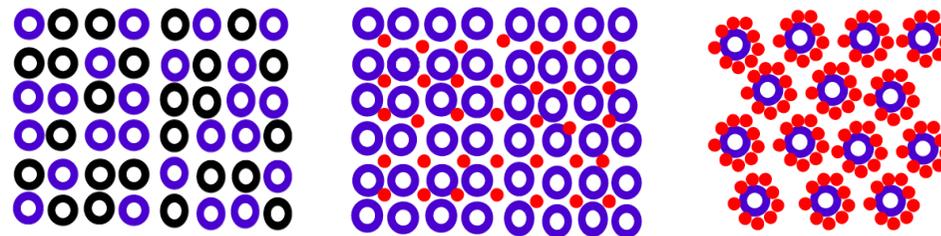
# Blending

## Two main mix types

Random mix



Ordered mix



# Blending

## Mix types

### Random mix

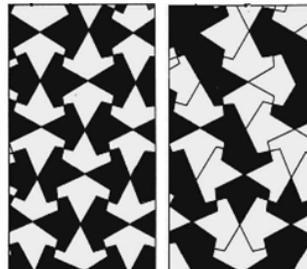
Random distribution of particles within the mix.

Probability of finding a blue or black particle is the same at any point in the mix.

#### Conditions:

Same particle size. No interparticle forces.

Ideal (perfect) and nonideal random mixes



# Blending

## Mix type

### Ordered mix

Even distribution of blue and black particles throughout the mix

Interactions between the various components thus leading to order in the mix

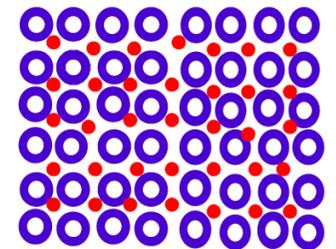
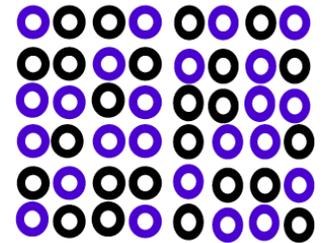
#### Conditions:

Particles may not have the same size. Interactions are required.

#### Case of particles different in size:

Adsorption of the small particles onto large particles

Partial or perfect structuration

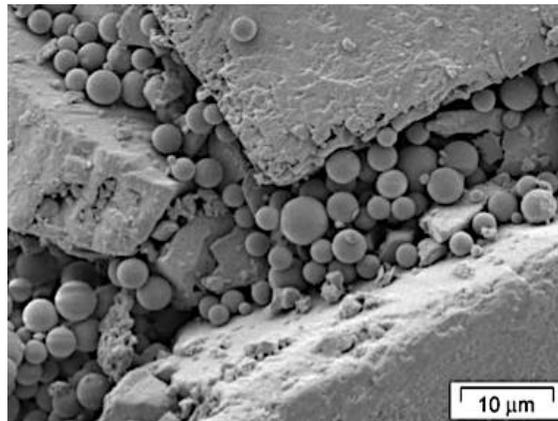


# Blending

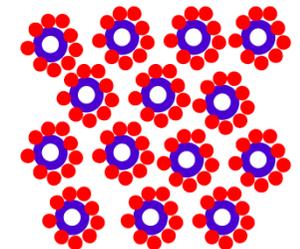
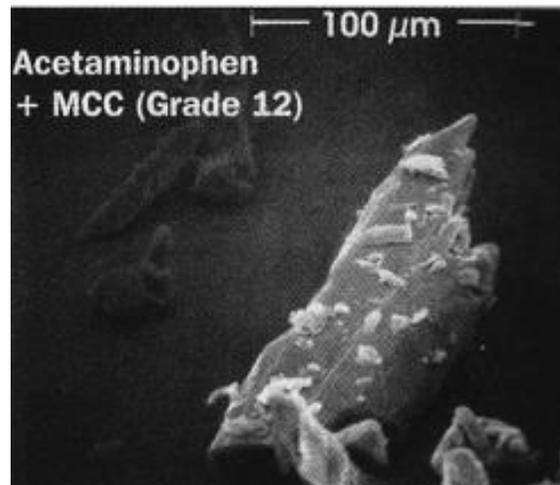
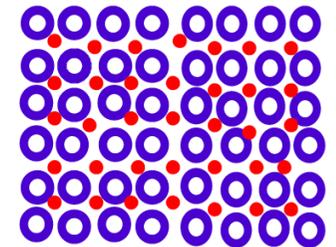
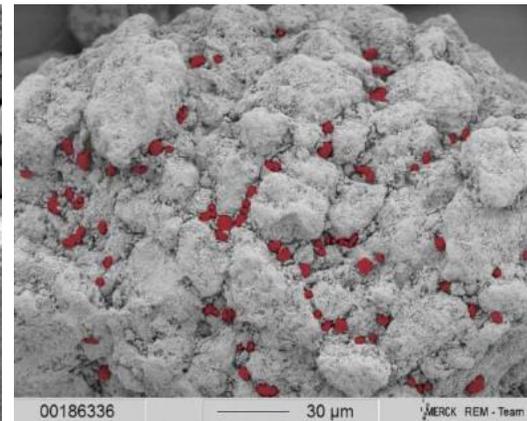
## Mix type

Ordered mix

Cetrorelix  
acetate/Lactose



Ascorbic acid/mannitol

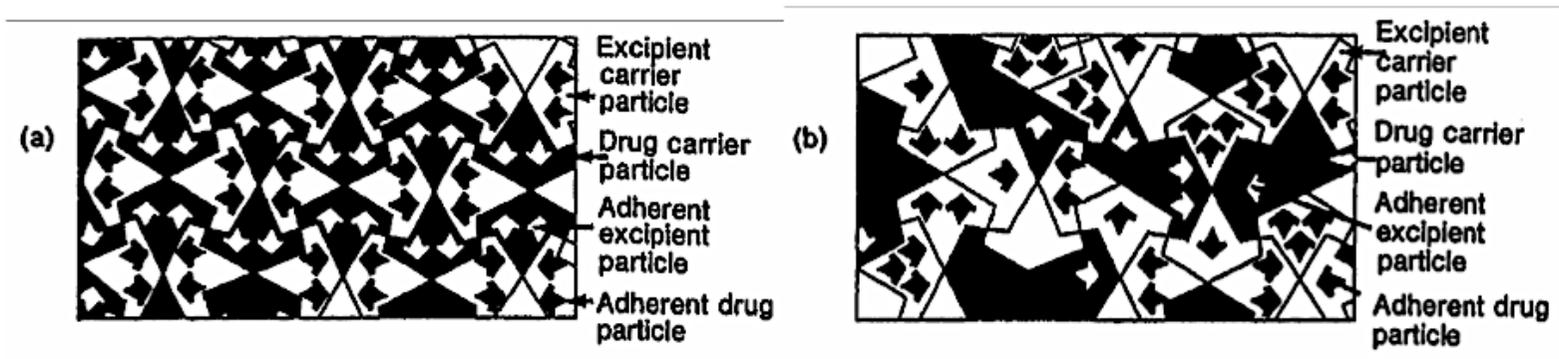


# Blending

## Mix type

“Total” mix (Staniforth, 1981)

Not completely random nor interactive



Perfect total interactive (ordered) mix    Real total mix

# Blending

## Mixing mechanisms

Random mixing

### Convection

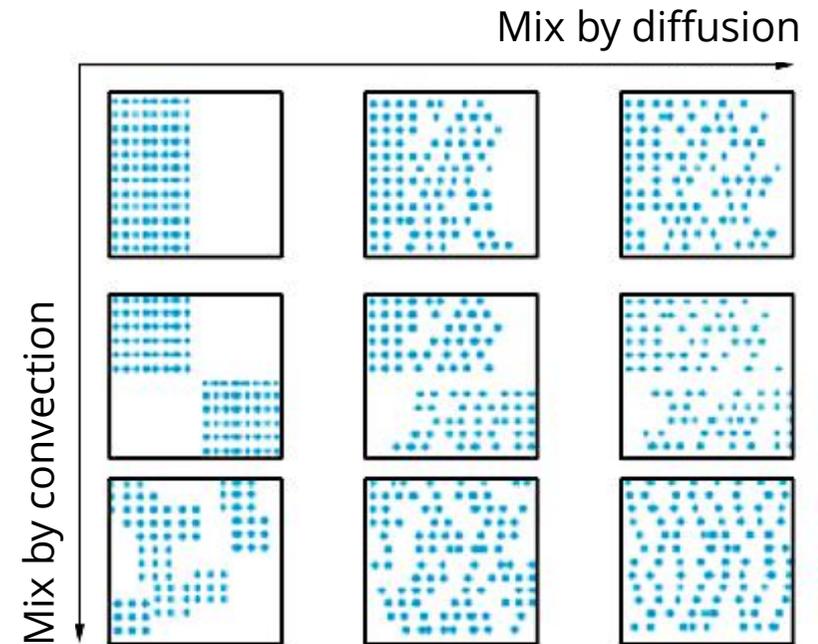
particles are set in motion in blocks within the blender

### Diffusion

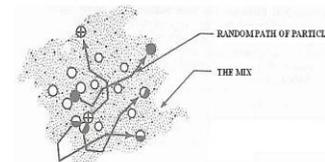
individual and random movements of particles within a powder bed causing them to change position relative to each other.

### Shear mixing

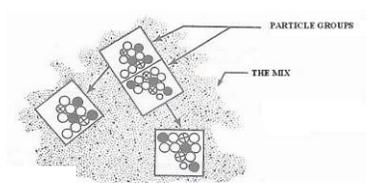
sliding of different layers of particles on top of each other within the mass.



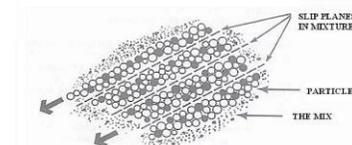
*Diffusion*



*Convection*



*Shear mixing*



*From Berthiaux, ti453-j3397*

# Blending

## Mixing mechanisms

### Ordered mixing

#### Mechanical mixing

division and union of a powder bed by mechanical movements

#### Adhesion

fine particles adhering to larger particles

#### Coating

requires an additive that must be removed later

# Blending

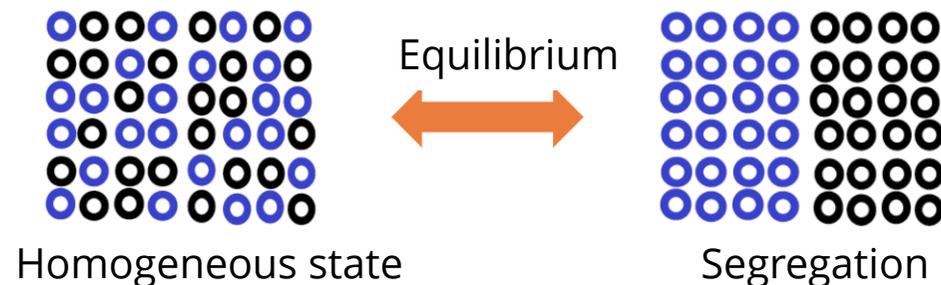
## De-mixing and segregation

De-mixing = reverse process of mixing.

Physico-chemical affinities between certain particles which prevent the homogenization of the system.

Preferential movement of some of the particles in a certain part of the blender.

Segregated mix = separate components.



# Blending

## Causes of segregation in random mixes

### Trajectories

If particles have different sizes and density

$$\text{distance } x = \frac{\text{speed} \times \text{density} \times \text{diameter}^2}{18 \times \text{viscosity}}$$

The equation is annotated with arrows: 'speed' points to  $v_0$ , 'density' points to  $\rho_s$ , 'diameter' points to  $d^2$ , and 'viscosity' points to  $\eta$ .

### Fine powder percolation

Interparticle vacancies can appear during movement (for example, due to vibrations)

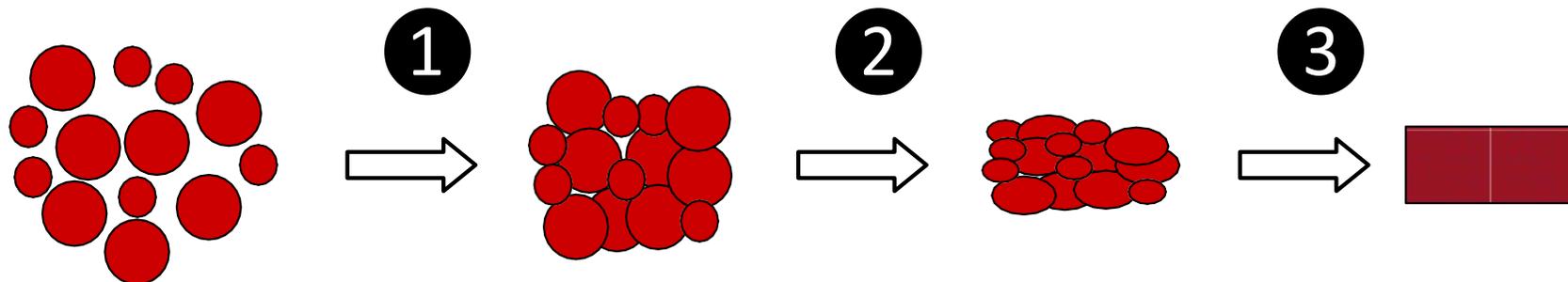
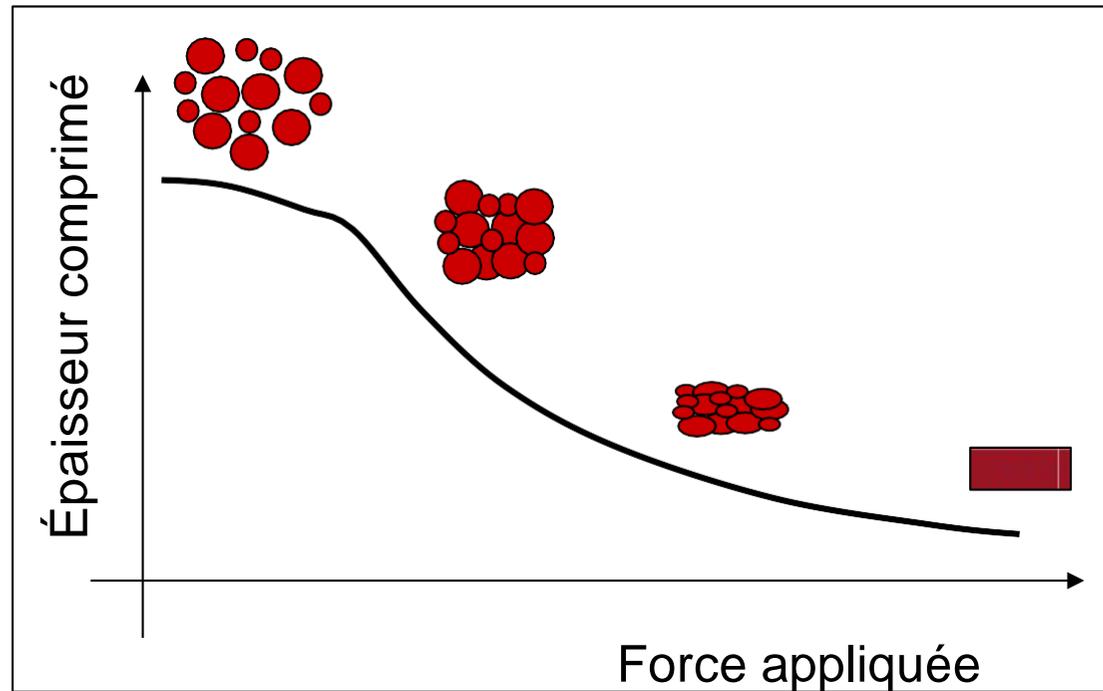
They can be filled by the small particles which are then found at the bottom of the powder bed.

### Fine powder elutriation

Small particles move to the top of the powder bed due to air flow (for example: during emptying of a silo).

# Principe de formation d'un compact

- Transformation des poudres

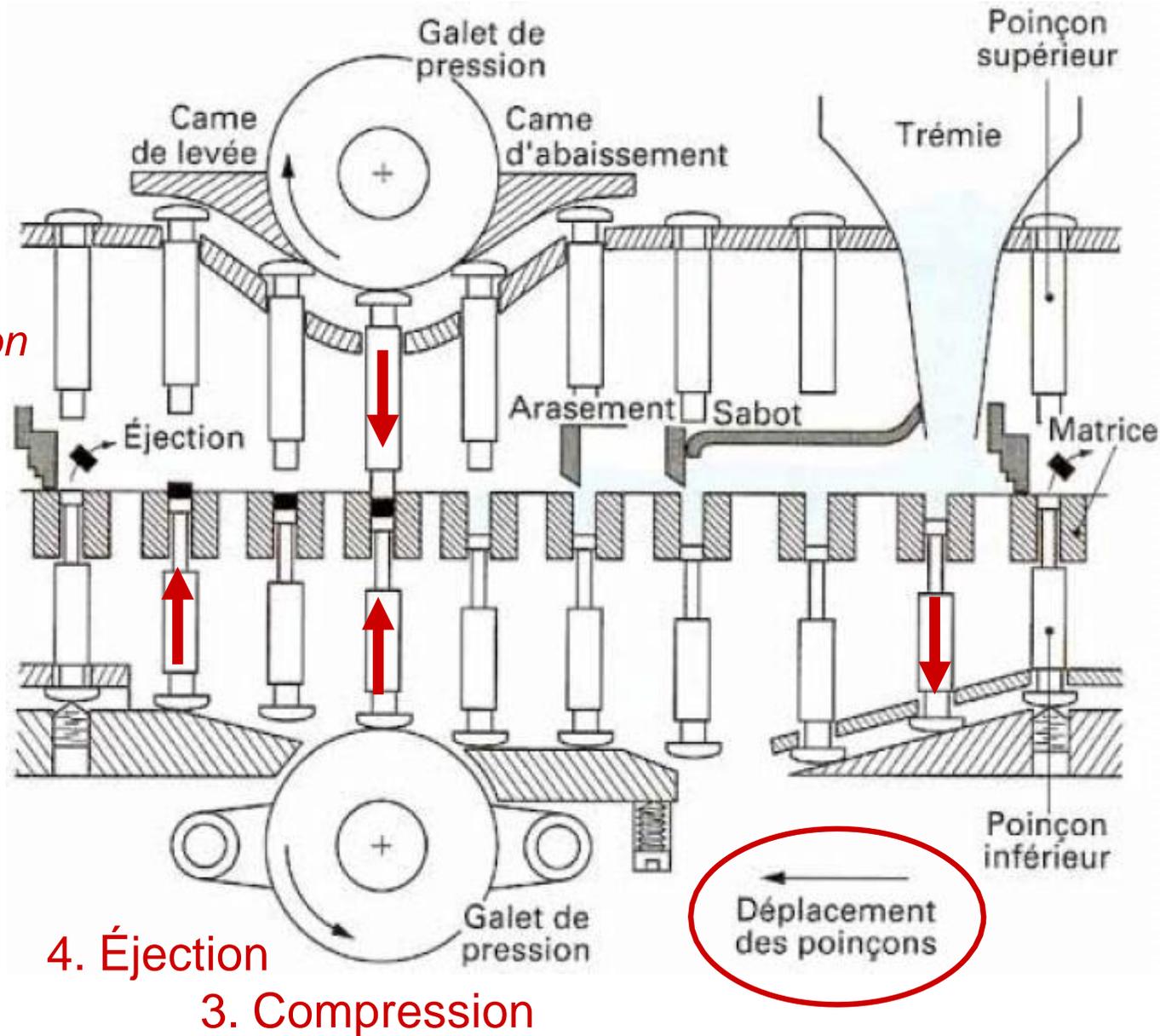


# Contraintes technologiques

1. Alimentation

2. Arasage Remplissage

5. Évacuation



4. Éjection

3. Compression

# Aspects Process

- **Ce qu'il faut:**

1. Un mélange **homogène**

= obtention de doses unitaires  
dosées en PA  
*(uniformité de teneur)*

2. Un mélange **fluide**

= obtention de la régularité de  
masse des doses unitaires  
*(uniformité de masse)*

3. Un mélange permettant  
la **fabrication**

**industrielle** de comprimés

Poudre **compressible**

*(réduction de volume = éliminer l'air)*

ET

Poudre **comprimable**

*(cohésion = liaisons  
interparticulaires)*

*Résistance mécanique (dureté)*

# Coulabilité - écoulement

- **Caractérisation des poudres**
  - vitesse d'écoulement et angle de repos



# Coulabilité - compressibilité

- **Caractérisation des poudres**

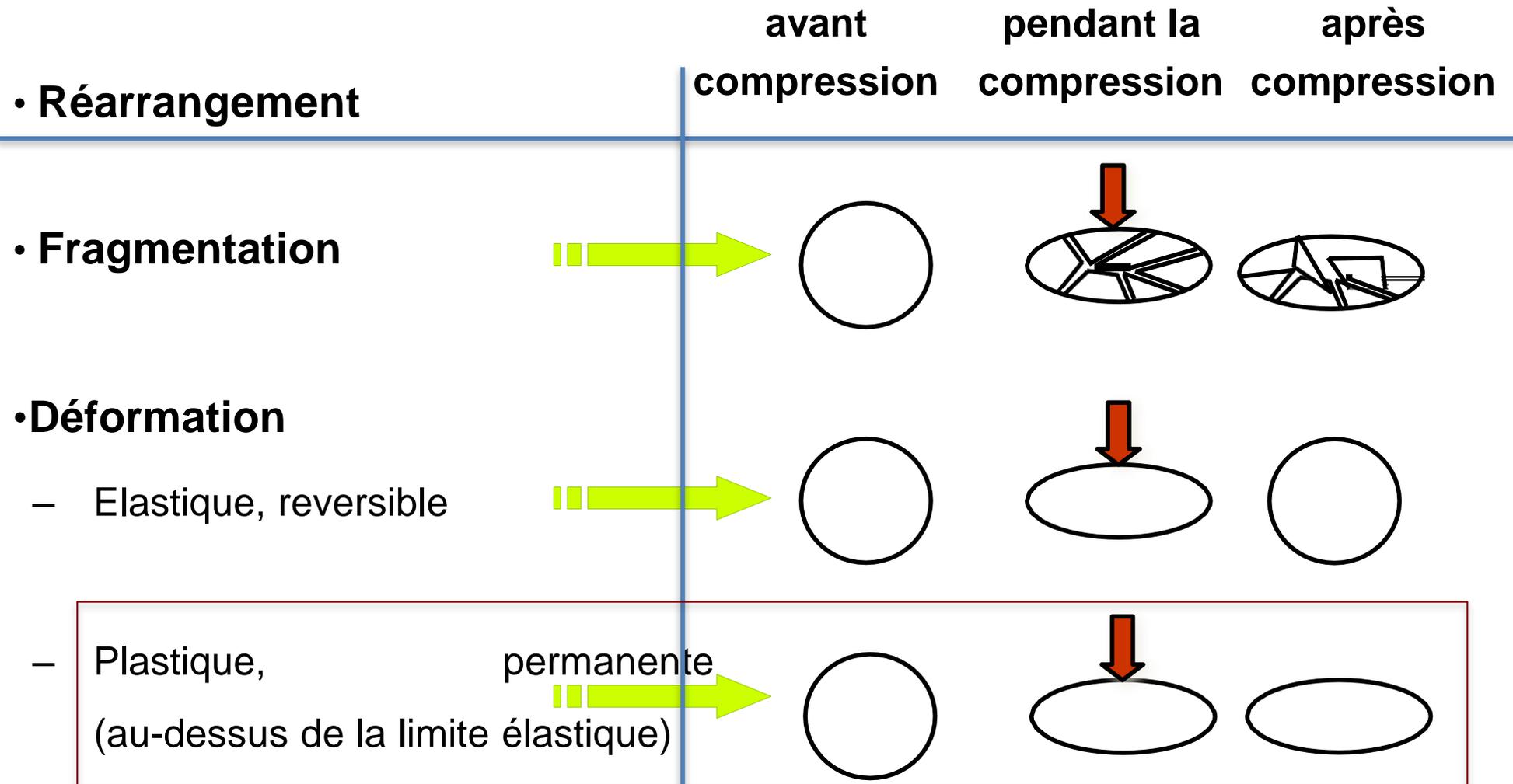
- Tassement

- Indice de Carr  $I_c(\%) = \frac{V_0 - V_f}{V_0} \times 100$
- Indice d'Haussner  $I_h = \frac{V_f}{V_0} \times 100$

Indice de Carr	coulabilité	Rapport de Haussner
< 10	Excellent	1,00-1,11
11-15	Bon	1,12-1,18
16-20	Assez bon	1,19-1,25
21-25	Passable	1,26-1,34
26-31	Mauvais	1,35-1,45
32-37	Très mauvais	1,46-1,59
> 38	Très très mauvais	> 1,60



# Comprimabilité



# Process après mélange

Mélange de poudres = PA + Excipients

Compression  
directe

Granulation Sèche

Compactage

Concassage

Calibrage

Granulation Humide

Mouillage  
(+ excipients)

Granulation  
(MG)

Séchage  
(LAF, Etuve)

Calibrage

Garantit la répartition en PA  
Densifie la matière  
Favorise l'homogénéité d'un mélange  
Améliore l'écoulement  
Améliore l'aptitude à la compression

- **Caractérisation physico-chimique spécifique de la fabrication d'une forme solide**

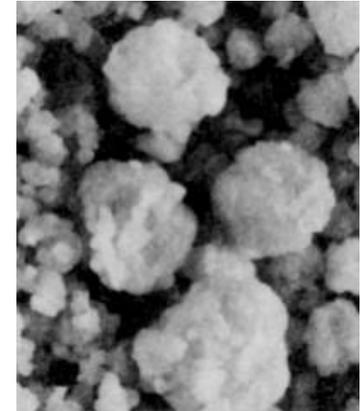
- *Propriétés des granulés*

- Bases physico-chimiques de la granulation humide
- Mouillabilité des solides – phénomènes d'étalement et d'adhésion
- Bases physico-chimiques de l'hydratation et du séchage
- Technologie (granulation) applicable également à l'enrobage

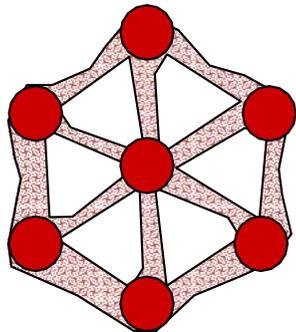
# Granulation (physico-chimie)

- **Granulation humide**

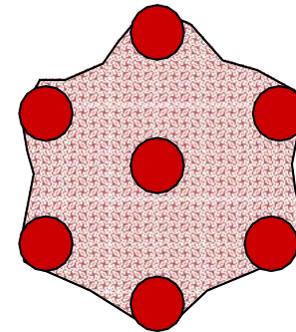
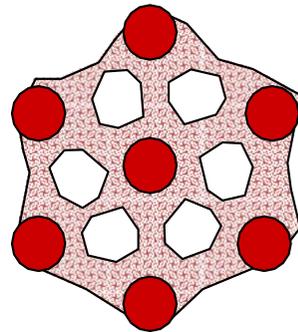
Création de **liaisons liquides mobiles** par **pulvérisation d'un liquide** permettant le lien entre les particules élémentaires donnant des **ponts solides après séchage**.



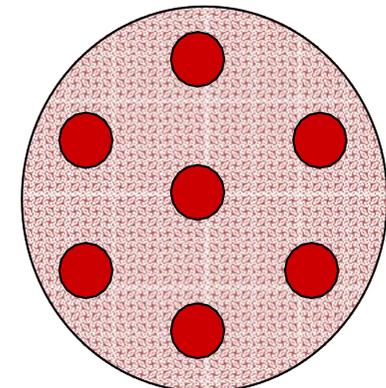
État pendulaire  
(10% saturation)



État funiculaire  
(25% saturation) **État capillaire**  
(90% saturation)



Gouttelette



# Granulation (technologie)

- **Granulation**

*(Mélange / mouillage)*

- Mélangeur malaxeur à socs
- Mélangeur Granulateur MG

- **Calibrage**

- Granulateur oscillant
- Extrudeur

- **Séchage**

- Étuve à plateaux
- LAF : Lit d'air fluidisé

- **Mélange / Granulation /  
Séchage**

- MGS Mélangeur-granulateur-sécheur
- LAF : Lit d'air fluidisé

- **Calibrage**

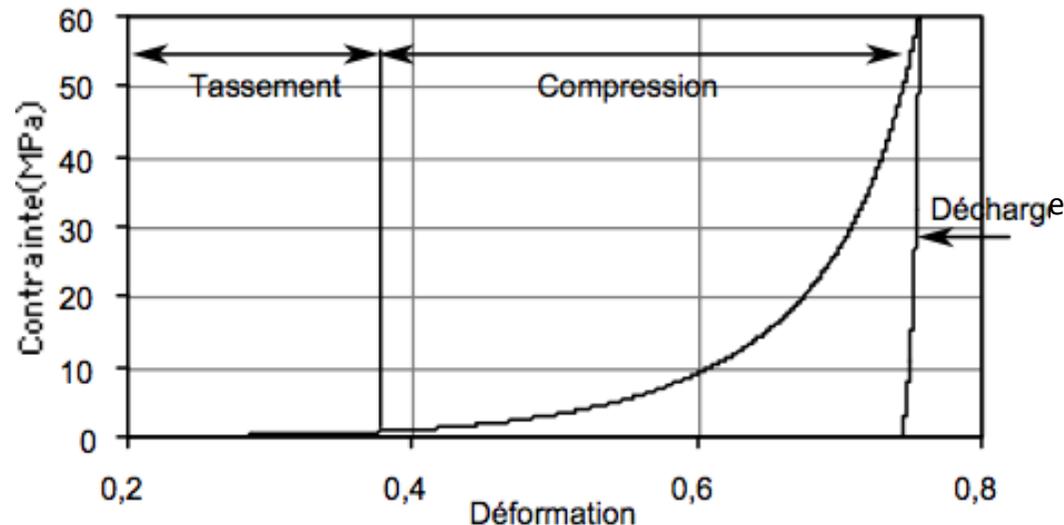
- Granulateur oscillant

# Pré-formulation, Formulation, Process

- **Caractérisation physico-chimique spécifique de la fabrication d'une forme solide**

- *Propriétés en compression*

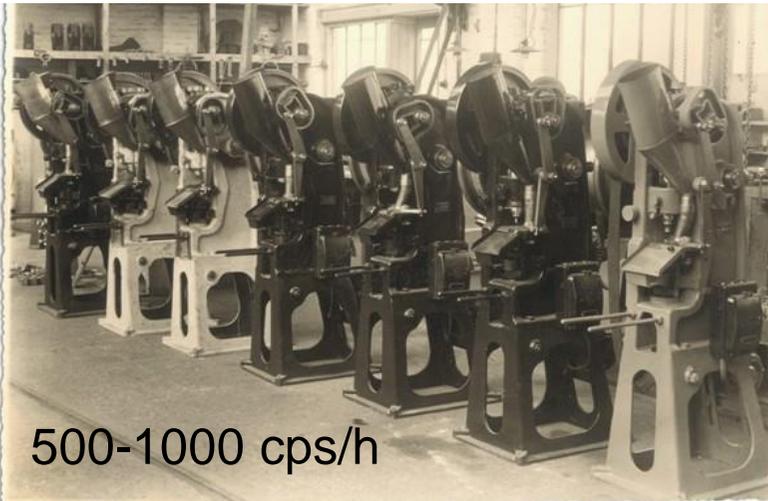
- Extensométrie et propriétés mécaniques des comprimés
- Propriétés en compression d'excipients pharmaceutiques
- Technologie (compression)



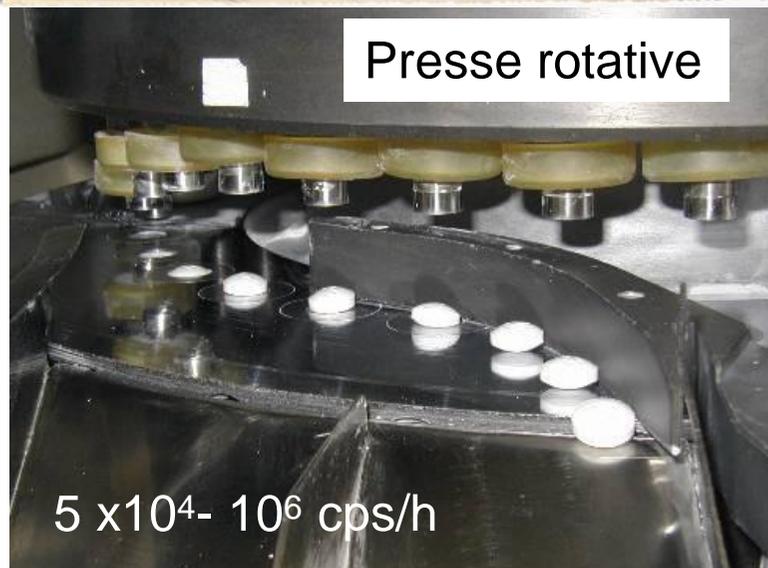
# Process

- **Compression**

19<sup>e</sup> s: Premières productions de masse



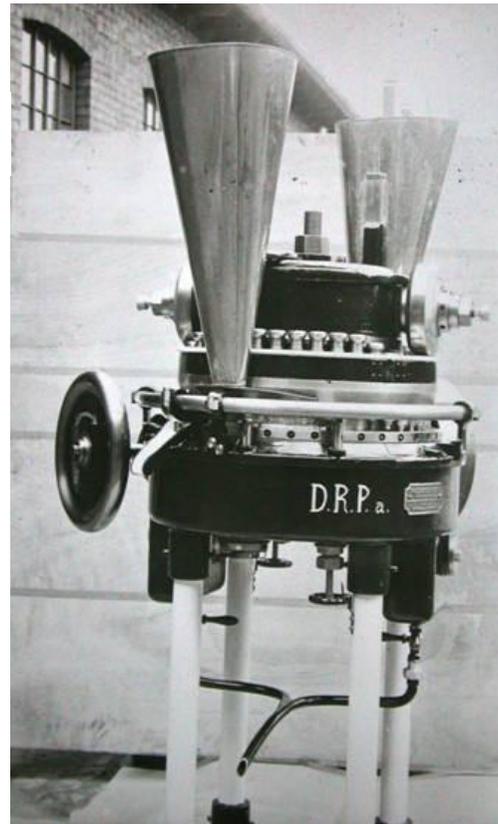
500-1000 cps/h



Presse rotative

$5 \times 10^4 - 10^6$  cps/h

1903: cps bicouches

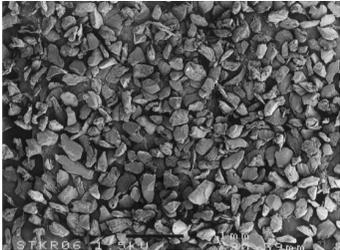
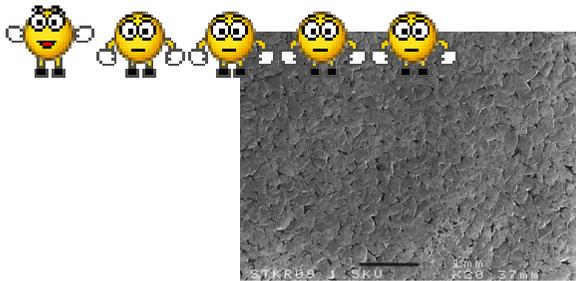


1970 -BPF



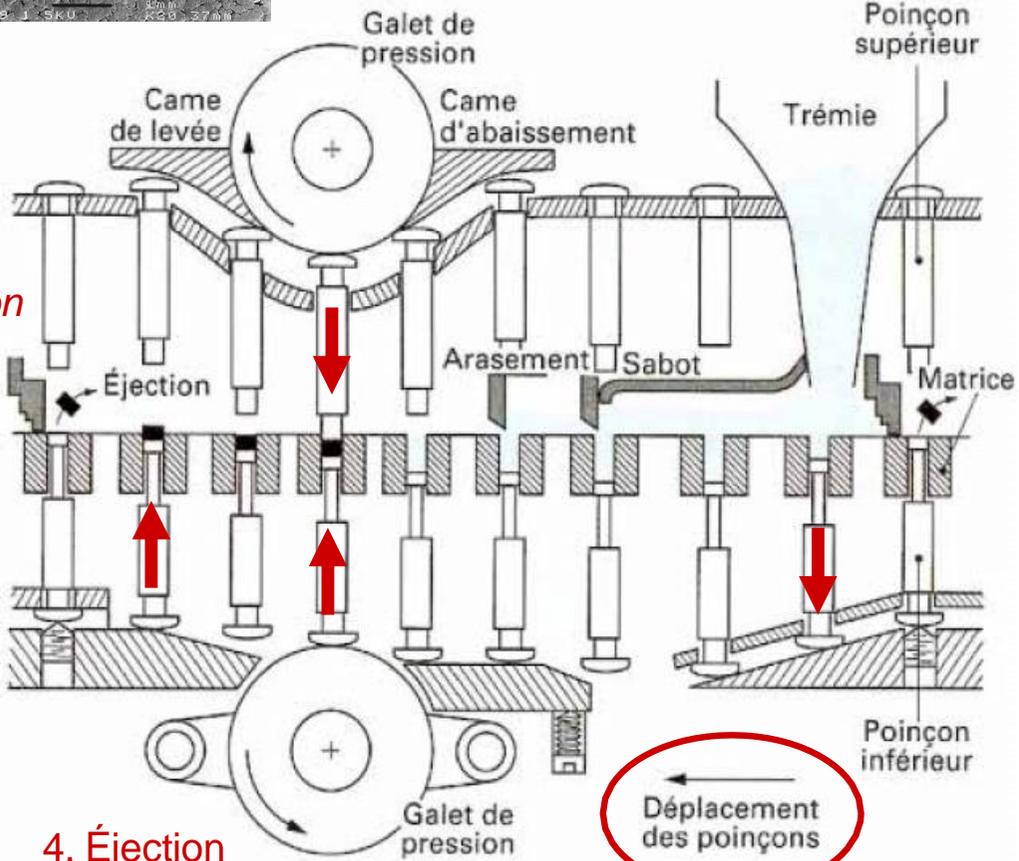
21<sup>e</sup> s: Systèmes modulaires

# Travail de compression



1. Alimentation  
Remplissage

2. Arasage



5. Évacuation

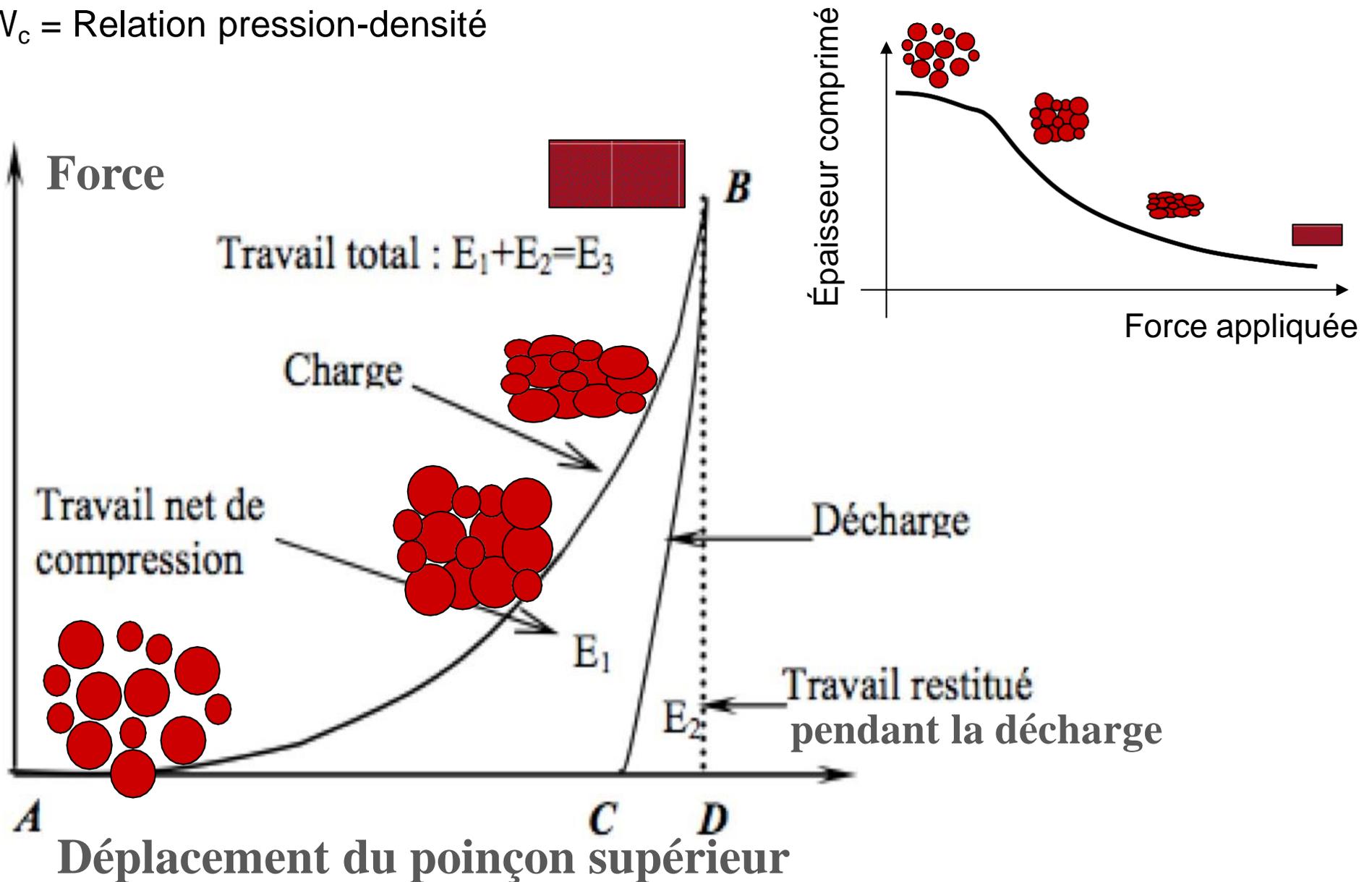


4. Éjection

3. Compression

# Travail de compression

$W_c$  = Relation pression-densité



# Comprimabilité

- **Détermination de l'indice de cohésion**

- Par mesure de la dureté des comprimés

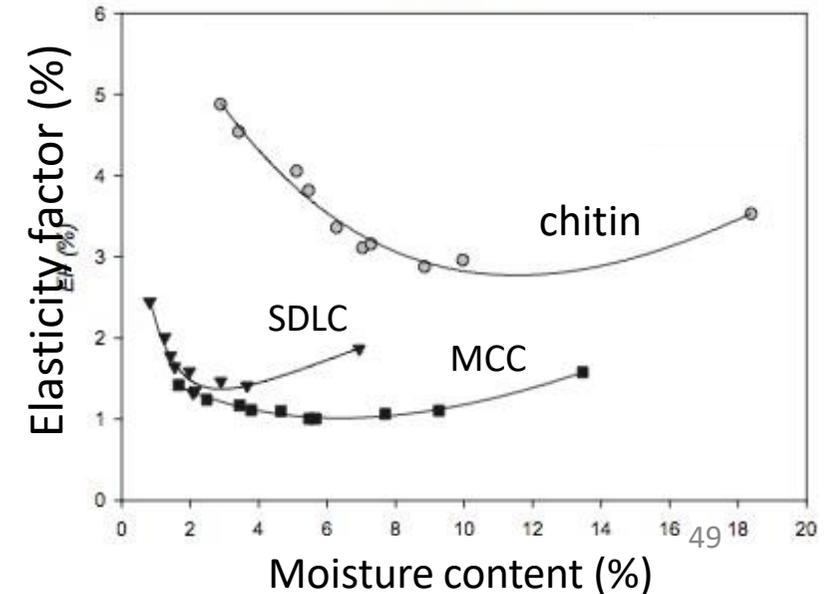
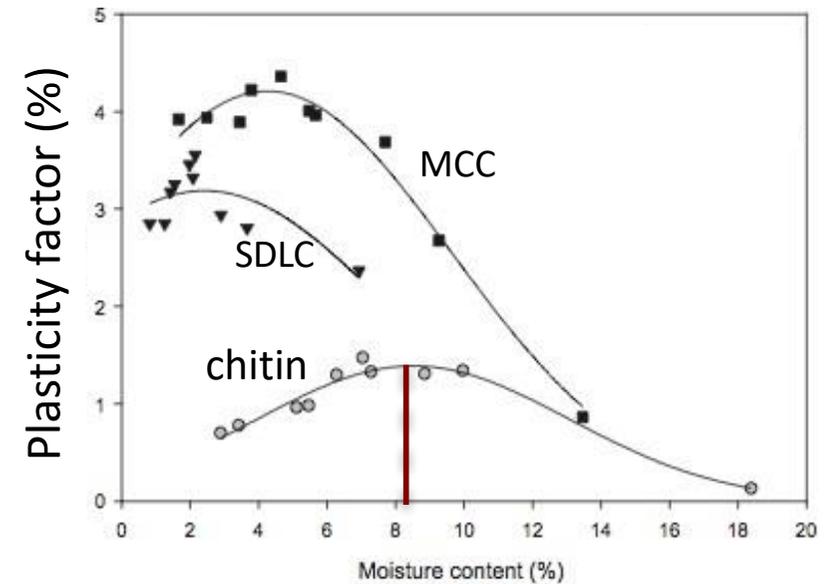
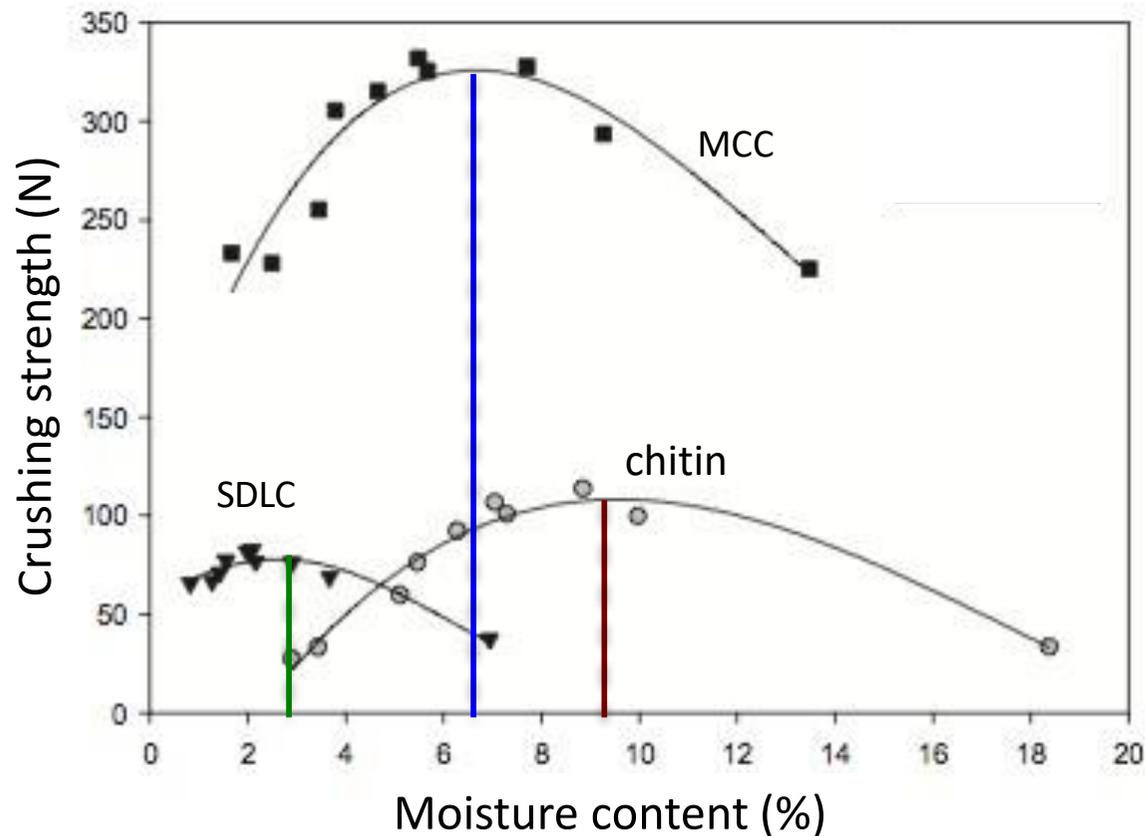
$$IC = \frac{\text{Résistance à la rupture du comprimé}}{\text{Force de compression}}$$

- Plus l'indice de cohésion (IC) est élevé, meilleure est la comprimabilité des granulés.

# Comprimabilité

- **Hygroscopicité et cohésion des compacts**

- comprimés de chitine, cellulose microcristalline et lactose-cellulose spray-dried (Cellactose®)

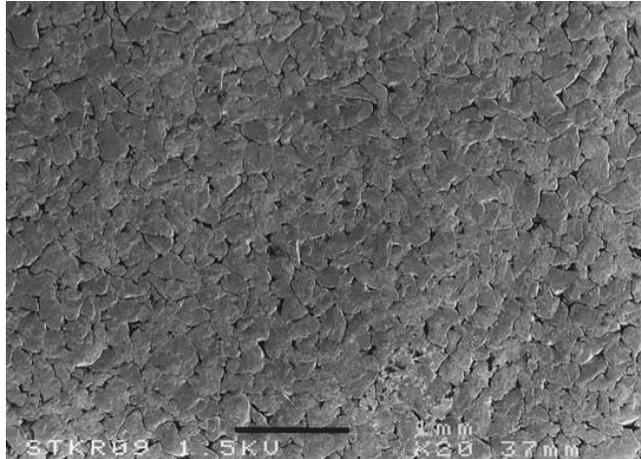


# Compression directe d'acide DL-poly lactique (PLA)



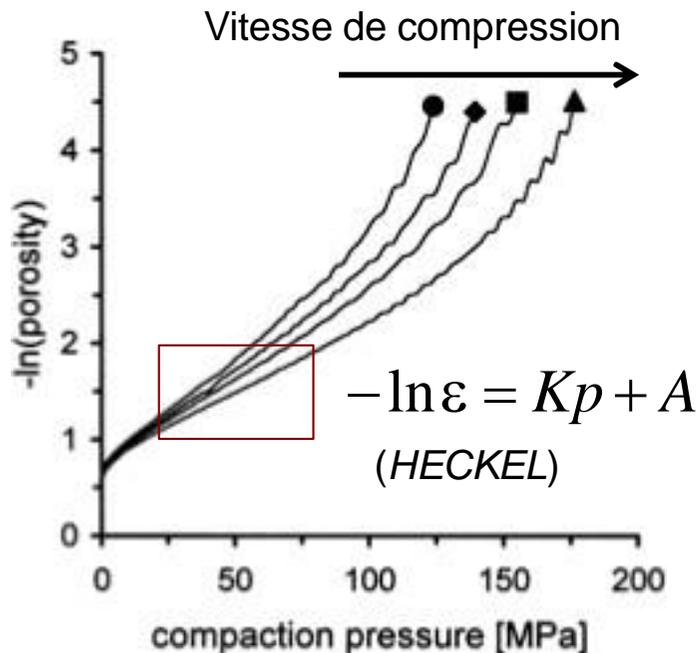
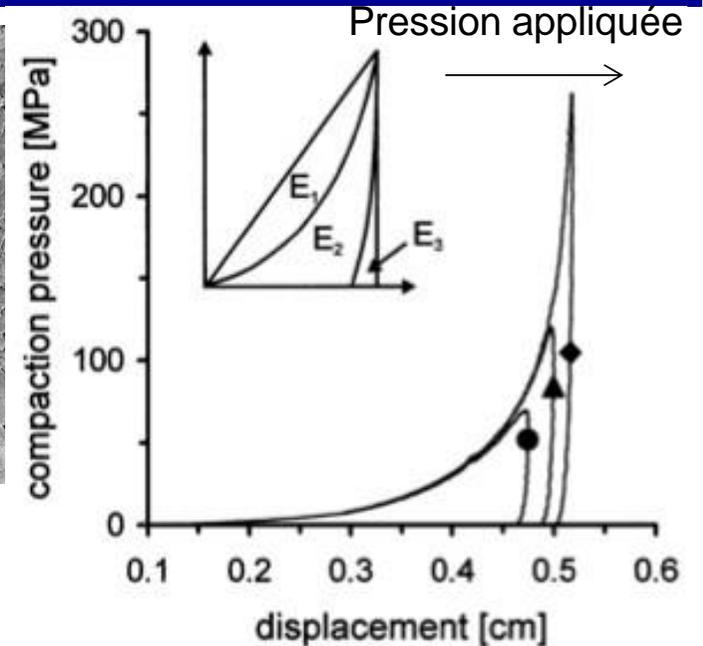
## Avant compression

Angle de repos 40°  
Indice d'Hausner 1,25  
Surface spécifique 0,15 m<sup>2</sup>/g



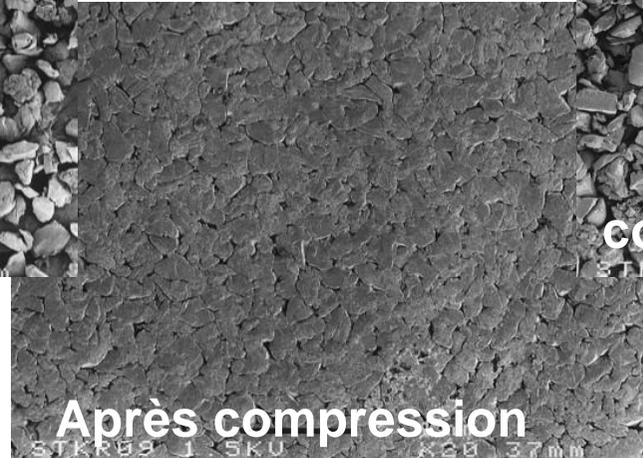
## Après compression

Déformation plastique évidente  
Surface spécifique (S<sub>v</sub>) 0,11 m<sup>2</sup>/g



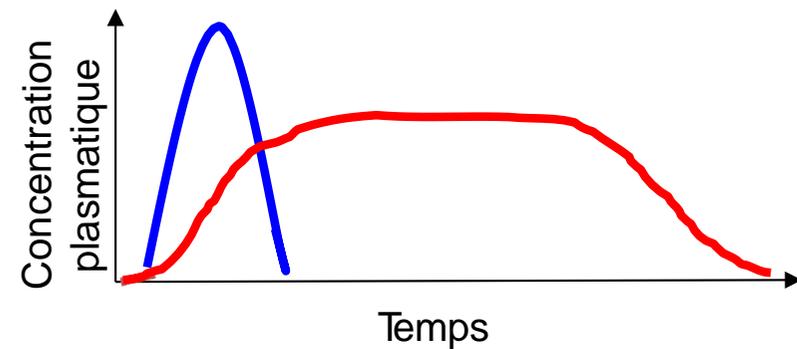
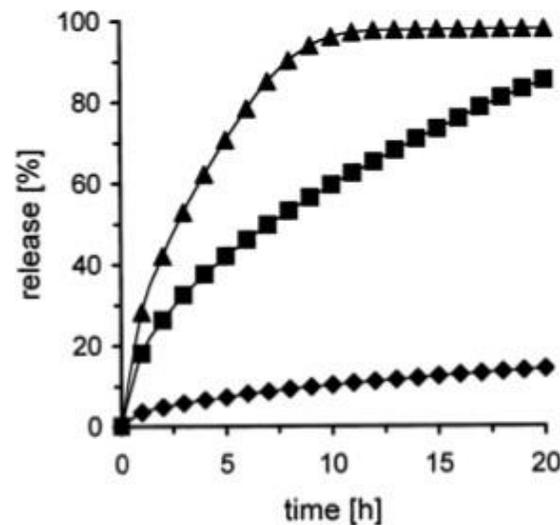
Compaction pressure (MPa)	S <sub>v</sub> (m <sup>2</sup> /g)
0	0.15
23	0.32
38	0.35
75	0.26
190	0.11

# Comportement du compact de PLA en présence d'eau



Expansion du compact

- ▲ Paracétamol
- Théophylline
- ◆ Prednisolone



# Domaines abordés dans l'enseignement

- **Solide à l'échelle moléculaire et cristalline**
  - Production de poudres
    - Génie de la cristallisation
    - Polymorphisme
  - Caractérisation des poudres
    - Dimensions
      - Bases physico-chimiques des techniques expérimentales pour l'analyse granulométrique
      - Granulométrie laser et analyse d'image
    - Porosité
      - Adsorption gazeuse – détermination de la surface spécifique
      - Distribution poreuse – modèles.
      - Porosimétrie à mercure