# L'influence de la nature des liants dans le procédé de compression humide : cas du lactose

Chloée Pszczolinski

▶ **To cite this version:**

Chloée Pszczolinski. L'influence de la nature des liants dans le procédé de compression humide : cas du lactose. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01733130

**HAL Id: hal-01733130**
**https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733130**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

# UNIVERSITE DE LORRAINE
# 2014

---

# FACULTE DE PHARMACIE

# T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 11 juillet 2014, sur un sujet dédié à :

# L'INFLUENCE DE LA NATURE DES LIANTS DANS LE PROCEDE DE COMPRESSION HUMIDE : CAS DU LACTOSE

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Chloée PSZCZOLINSKI**

née le 2 septembre 1988

## Membres du Jury

Président : Mme Francine KEDZIEREWICZ, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie - Nancy

Juges : Mme Véronique FALK, Maître de Conférences, ENSIC – Nancy, Directeur de Thèse
Mme Colette ZINUTTI, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie - Nancy
M. Philippe MARCHAL, Ingénieur de recherche, CNRS - Nancy

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**
**FACULTÉ DE PHARMACIE**
**Année universitaire 2013-2014**

***DOYEN***
Francine PAULUS
***Vice-Doyen***
Francine KEDZIEREWICZ
***Directeur des Etudes***
Virginie PICHON
***Président du Conseil de la Pédagogie***
Brigitte LEININGER-MULLER
***Président de la Commission de la Recherche***
Christophe GANTZER
***Président de la Commission Prospective Facultaire***
Chantal FINANCE
***Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle***
Béatrice FAIVRE

| | |
|---|---|
| ***Responsable ERASMUS :*** | Francine KEDZIEREWICZ |
| ***Responsable de la filière Officine :*** | Francine PAULUS |
| ***Responsables de la filière Industrie :*** | Isabelle LARTAUD,<br>Jean-Bernard REGNOUF de VAINS |
| ***Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :*** | Jean-Michel SIMON |
| ***Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :*** | Jean-Bernard REGNOUF de VAINS |
| ***Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :*** | Raphaël DUVAL |

***DOYENS HONORAIRES***

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

***PROFESSEURS EMERITES***
Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

***PROFESSEURS HONORAIRES***

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

***MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES***

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

***ASSISTANTS HONORAIRES***

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

**Faculté de Pharmacie** **Présentation**

| ***ENSEIGNANTS*** | *Section CNU** | *Discipline d'enseignement* |
|---|---|---|
| ***PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS*** | | |
| Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ | *82* | *Thérapie cellulaire* |
| Chantal FINANCE | *82* | *Virologie, Immunologie* |
| Jean-Yves JOUZEAU | *80* | *Bioanalyse du médicament* |
| Jean-Louis MERLIN | *82* | *Biologie cellulaire* |
| Alain NICOLAS | *80* | *Chimie analytique et Bromatologie* |
| Jean-Michel SIMON | *81* | *Economie de la santé, Législation pharmaceutique* |
| ***PROFESSEURS DES UNIVERSITES*** | | |
| Jean-Claude BLOCK | *87* | *Santé publique* |
| Christine CAPDEVILLE-ATKINSON | *86* | *Pharmacologie* |
| Raphaël DUVAL | *87* | *Microbiologie clinique* |
| Béatrice FAIVRE | *87* | *Biologie cellulaire, Hématologie* |
| Luc FERRARI ¤ | *86* | *Toxicologie* |
| Pascale FRIANT-MICHEL | *85* | *Mathématiques, Physique* |
| Christophe GANTZER | *87* | *Microbiologie* |
| Frédéric JORAND ¤ | *87* | *Environnement et Santé* |
| Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13) | *86* | *Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile* |
| Isabelle LARTAUD | *86* | *Pharmacologie* |
| Dominique LAURAIN-MATTAR | *86* | *Pharmacognosie* |
| Brigitte LEININGER-MULLER | *87* | *Biochimie* |
| Pierre LEROY | *85* | *Chimie physique* |
| Philippe MAINCENT | *85* | *Pharmacie galénique* |
| Alain MARSURA | *32* | *Chimie organique* |
| Patrick MENU | *86* | *Physiologie* |
| Jean-Bernard REGNOUF de VAINS | *86* | *Chimie thérapeutique* |
| Bertrand RIHN | *87* | *Biochimie, Biologie moléculaire* |
| ***MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS*** | | |
| Béatrice DEMORE | *81* | *Pharmacie clinique* |
| Julien PERRIN | *82* | *Hématologie biologique* |
| Marie SOCHA | *81* | *Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique* |
| Nathalie THILLY | *81* | *Santé publique* |

***MAITRES DE CONFÉRENCES***

| | | |
|---|---|---|
| Sandrine BANAS | *87* | *Parasitologie* |
| Mariette BEAUD | *87* | *Biologie cellulaire* |
| Emmanuelle BENOIT | *86* | *Communication et Santé* |
| Isabelle BERTRAND | *87* | *Microbiologie* |
| Michel BOISBRUN | *86* | *Chimie thérapeutique* |
| François BONNEAUX | *86* | *Chimie thérapeutique* |
| Ariane BOUDIER | *85* | *Chimie Physique* |
| Cédric BOURA | *86* | *Physiologie* |
| Igor CLAROT | *85* | *Chimie analytique* |
| Joël COULON | *87* | *Biochimie* |
| Sébastien DADE | *85* | *Bio-informatique* |
| Dominique DECOLIN | *85* | *Chimie analytique* |
| Roudayna DIAB | *85* | *Pharmacie galénique* |
| Natacha DREUMONT | *87* | *Biochimie générale, Biochimie clinique* |
| Joël DUCOURNEAU | *85* | *Biophysique, Acoustique* |



| ***ENSEIGNANTS (suite)*** | *Section CNU** | *Discipline d'enseignement* |
|---|---|---|
| Florence DUMARCAY | *86* | *Chimie thérapeutique* |
| François DUPUIS | *86* | *Pharmacologie* |
| Adil FAIZ | *85* | *Biophysique, Acoustique* |
| Caroline GAUCHER | *85/86* | *Chimie physique, Pharmacologie* |
| Stéphane GIBAUD | *86* | *Pharmacie clinique* |
| Thierry HUMBERT | *86* | *Chimie organique* |
| Olivier JOUBERT | *86* | *Toxicologie* |
| Francine KEDZIEREWICZ | *85* | *Pharmacie galénique* |
| Alexandrine LAMBERT | *85* | *Informatique, Biostatistiques* |
| Faten MERHI-SOUSSI | *87* | *Hématologie* |
| Christophe MERLIN | *87* | *Microbiologie* |
| Maxime MOURER | *86* | *Chimie organique* |
| Coumba NDIAYE | *86* | *Epidémiologie et Santé publique* |
| Francine PAULUS | *85* | *Informatique* |
| Christine PERDICAKIS | *86* | *Chimie organique* |
| Caroline PERRIN-SARRADO | *86* | *Pharmacologie* |
| Virginie PICHON | *85* | *Biophysique* |
| Anne SAPIN-MINET | *85* | *Pharmacie galénique* |
| Marie-Paule SAUDER | *87* | *Mycologie, Botanique* |
| Gabriel TROCKLE | *86* | *Pharmacologie* |
| Mihayl VARBANOV | *87* | *Immuno-Virologie* |
| Marie-Noëlle VAULTIER | *87* | *Mycologie, Botanique* |
| Emilie VELOT | *86* | *Physiologie-Physiopathologie humaines* |
| Mohamed ZAIOU | *87* | *Biochimie et Biologie moléculaire* |
| Colette ZINUTTI | *85* | *Pharmacie galénique* |

***PROFESSEUR ASSOCIE***

| | | |
|---|---|---|
| Anne MAHEUT-BOSSER | *86* | *Sémiologie* |

***PROFESSEUR AGREGE***

| | | |
|---|---|---|
| Christophe COCHAUD | *11* | *Anglais* |

¤ *En attente de nomination*

**Disciplines du Conseil National des Universités* :*

*80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*
*81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*
*82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*
*85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*
*86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*
*87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle*

*11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

# SERMENT DES APOTHICAIRES

**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**Ð' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**Ð'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**

« LA FAC ULTE N' ENTEND D ONNER AUC UNE APPROBATION, NI I MPROBATION A UX OPINIONS E MISES DANS L ES T HESES, C ES OPINIONS DOIVENT E TRE C ONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

# Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Madame Francine Kedzierewicz de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse. Je la remercie de m'avoir soutenue depuis si longtemps : durant mes études de pharmacie, mon année Erasmus, puis pour mon admission en pharma plus à l'ENSIC et enfin pour ma thèse de pharmacie.

Un grand merci à Madame Véronique Falk qui m'a encadrée durant ma thèse, mais aussi durant mes années pharma plus à l'ENSIC. Elle m'a intégrée dans son équipe de recherche et, durant mon stage, elle m'a laissé toute l'autonomie que je désirais, tout en étant là quand j'en avais besoin. Elle a pris le temps de m'aider à réaliser mon projet de recherche et développement, de répondre à mes questions et mes attentes. Elle m'a fait découvrir la recherche par tâtonnements en redéfinissant mon projet au cours de son évolution. Ainsi j'ai pu utiliser cette base de travail afin de passer ma thèse.

Je remercie également Monsieur Philippe Marchal d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je le remercie également de m'avoir donné des conseils en vue de la soutenance orale et j'espère que je saurai les utiliser.

Je souhaite remercier également Madame Colette Zinutti pour l'intérêt qu'elle porte à ma thèse en ayant accepté de faire partie du jury et en prenant le temps de me lire.

Mes remerciements s'adressent aussi à toutes les personnes travaillant au LRGP que j'ai pu croiser durant mon stage de recherche et de développement, pour leur accueil, leur sympathie, leur disponibilité pendant cette année.

Merci également à la presse Instron®, sans laquelle je n'aurais pas pu réaliser cette thèse et qui a failli nous quitter en juillet dernier ! Mais qui, à force de réparations, a tenu le coup jusqu'au bout !
Merci aussi, aux équipes de réparations, informatique et atelier, d'être toujours capables de répondre à nos attentes !

Mes remerciements les plus sincères vont à ma famille, qui est toujours présente quand il le faut !

Enfin merci, à tous mes amis : aussi bien ceux d'enfance, que ceux rencontrés durant mes études de pharmacie, mon année Erasmus, mes études d'ingénieur et durant mes différents stages.

Un remerciement aussi aux étudiants de pharma plus qui ont, comme moi, réalisé ce projet de recherche et développement et qui m'ont soutenue quand le temps commençait à être long et avec qui j'ai partagé de très bon moments à l'ENSIC mais aussi en dehors.

# Résumé

Parmi toutes les formes pharmaceutiques existantes, comme les gélules, les sachets, les injectables…, ce sont les comprimés qui sont les plus couramment utilisés : de ce fait, une grand part de la production de s industries pharmaceutiques concerne cette forme et l'optimisation du procédé de compression les intéresse particulièrement.

C'est dans cette optique que j'ai réalisé cette thèse afin de progresser dans le domaine de la formulation de comprimés.
Lors de la réalisation de cette forme pharmaceutique, il y a toujours présence de liants qui jouent différents rôles. Ce sont, le plus souvent, des excipients inertes qui servent à la tenue mécanique, à la conservation, à la libération du principe actif…du comprimé.
Dans cette thèse, seront développées les propriétés de certains liants a fin d'observer leur influence dans le mécanisme de compression et ainsi, de pouvoir dans le futur maîtriser parfaitement cette opération.

Ce travail de thèse a été réalisé au Laboratoire Réactions et Génie des Procédés (LRGP) de l'Université de Lorraine pendant un an et sera décliné en trois parties.
La première, sera une synthèse bibliographique, rappelant les données générales sur la compression, le comprimé, les liants dans la pharmacie…
La deuxième, décrira la façon de réaliser les comprimés au LRGP et les méthodes d'interprétation des résultats que ont été mises en place.
La dernière partie, reprendra les expériences réalisées ainsi que les résultats obtenus avec leurs analyses et leurs conclusions.
Pour terminer, une conclusion sera réalisée, reprenant les grandes lignes de résultats et les perspectives sur le sujet.

# Table des matières

Remerciements .....

Résumé .....
Table des matières ..... 1
Table des figures ..... 4
Table des tableaux ..... 7
Table des annexes ..... 7
Abréviations et acronymes ..... 8
I. Introduction ..... 9

I.1. Description du sujet ..... 9
I.2. Contexte du projet et enjeux ..... 10
I.3. Organisation du travail ..... 11

II. Synthèse bibliographique ..... 13

II.1. Introduction ..... 13
II.2. Généralités sur la compression ..... 14

II.2.a. Méthodes ..... 14
II.2.b. Le comprimé ..... 16
II.2.c. Appareillages ..... 17
II.2.d. Etude de la compression ..... 19
II.2.e. Mécanisme de cohésion ..... 20
II.2.f. Les différentes déformations ..... 21
II.2.g. Avantages de la compression en pharmacie ..... 22
II.2.h. Problèmes rencontrés dans l'industrie ..... 23

II.3. Les différents adjuvants ..... 24

II.3.a. Les diluants ..... 24
II.3.b. Les désagrégeants ..... 25
II.3.c. Les liants ..... 25
II.3.d. Les lubrifiants ..... 25
II.3.e. Les autres catégories d'excipients ..... 26

II.4. Critères de comprimabilité ..... 27

II.4.a. Fluidité ou coulabilité ..... 27
II.4.b. Compressibilité ..... 28
II.4.c. Autres propriétés ..... 28

II.5. Contrôles sur les comprimés ..... 29

II.5.a. Contrôles organoleptiques ..... 29
II.5.b. Uniformité de masse des préparations unidoses (essai 2.9.5 P.E.) ..... 30
II.5.c. Résistance à la rupture des comprimés ou dureté (essai 2.9.8 P.E.) ..... 30

II.5.d. Friabilité des comprimés non enrobés (essai 2.9.7 P.E.)....30
II.5.e. Désagrégation des comprimés et des capsules (essai 2.9.1 P.E.)....31
II.5.f. Uniformité de teneur des préparations unidoses (essai 2.9.6 P.E.)....32
II.6. Conclusion....32
III. Matériel et Méthodes....33
III.1. Introduction....33
III.2. Matières premières....33
III.2.a. Les billes de verre....33
III.2.b. Les liants....34
III.2.c. L'eau....38
III.3. Réalisation des comprimés....38
III.3.a. Le mélange....38
III.3.b. La compression....40
III.3.c. Le stockage des comprimés....41
III.3.d. Conclusion....42
III.4. Réalisation de l'expérience....42
III.4.a. Le test brésilien....42
III.4.b. La mesure de la température et de l'activité de l'eau....46
III.4.c. La transition vitreuse....49
III.4.d. Interprétation des résultats....56
III.5. Conclusion....64
IV. Résultats et Discussions....65
IV.1. Introduction....65
IV.2. Présentation du plan d'expérience....65
IV.3. Conditions environnementales des différentes expériences réalisées....66
IV.4. Influence de la teneur en alpha-lactose sur la résistance mécanique....67
IV.4.a. Etude de la résistance mécanique suivant la teneur en alpha-lactose avec W = 0,07 67
IV.4.b. Etude de la résistance mécanique suivant la teneur en alpha-lactose avec W=0,14 72
IV.4.c. Conclusion....73
IV.5. Influence de la granulométrie des billes de verre....74
IV.5.a. Influence de la teneur en alpha-lactose sur la résistance mécanique avec des grosses billes (D=1,76) et W=0,07....74
IV.5.b. Influence de la teneur en alpha-lactose sur la résistance mécanique avec des grosses billes (D=1,76) et W=0,14....78
IV.5.c. Influence de la teneur en alpha-lactose sur la résistance mécanique avec des billes minuscules (D=0,075)....79

IV.5.d. Influence de la teneur en alpha-lactose sur la résistance mécanique avec des petites billes (D=0,25) ..... 81
IV.5.e. Conclusion ..... 82
IV.6. Influence de la teneur en eau ..... 84
IV.6.a. Réalisation de comprimé contenant uniquement de s billes de verre et de l'alpha-lactose ..... 84
IV.6.b. Etude de la résistance mécanique suivant la teneur en alpha-lactose avec W=0,035 85
IV.6.c. Etude de la résistance mécanique suivant la teneur en alpha-lactose avec W=0,07 86
IV.6.d. Conclusion ..... 89
IV.7. Influence des composés seuls ..... 90
IV.7.a. Etude de la résistance mécanique de l'alpha-lactose en présence d'eau et en l'absence de billes ..... 90
IV.7.b. Etude de la résistance mécanique des billes en présence d'eau et en l'absence de liant 93
IV.7.c. Conclusion ..... 95
IV.8. Influence de la nature du liant ..... 96
IV.8.a. Etude de la résistance mécanique suivant la teneur en beta-lactose avec W=0,07 96
IV.8.b. Etude de la résistance mécanique suivant la teneur en glucose avec W=0,07 ..97
IV.8.c. Etude de la résistance mécanique suivant la teneur en glucose avec W=0,07 101
IV.8.d. Conclusion ..... 103
IV.9. Etude de l'énergie de rupture ..... 104
IV.10. Conclusion générale de la partie expérimentale ..... 107
IV.10.a. Rappel des conclusions expérimentales ..... 107
IV.10.b. Récapitulatif des principales conclusions obtenues ..... 111
V. Conclusion et Perspectives ..... 112
V.1. Résultats obtenus et conclusion ..... 112
V.2. Perspectives et ouvertures ..... 113
Bibliographie ..... 115
Glossaire ..... 118
Annexes ..... 119

# Table des figures

Figure 1 : Schéma de la granulation(Shayne Cox Gad 2008) ..... 15
Figure 2 : Synthèse des différentes méthodes d'obtention d'un comprimé ..... 16
Figure 3 : Exemples de comprimés (Shayne Cox Gad 2008) ..... 17
Figure 4 : Schéma des étapes de compression (Kadiri 2004) ..... 17
Figure 5 : Schéma d'une presse alternative (Shayne Cox Gad 2008) ..... 18
Figure 6 : Schéma d'une presse rotative (Shayne Cox Gad 2008) ..... 18
Figure 7 : Force de compression en fonction du déplacement du poinçon supérieur lors de la compression (Shayne Cox Gad 2008) ..... 19
Figure 8 : Cycle de compression idéal(Tita-Goldstein 2013) ..... 20
Figure 9 : Schéma représentant les trois déformations possibles après une compression (Shayne Cox Gad 2008) ..... 21
Figure 10 : Cycle de comportement d'un solide déformable sous contrainte ( Landeau and Lifshitz) ..... 22
Figure 11 : Amas de billes de verre non déformées après compression au microscope numérique (Tita-Goldstein 2013) ..... 34
Figure 12 : Formule développée du lactose ..... 34
Figure 13 : Formule développée du beta-lactose ..... 35
Figure 14 : Formule développée de l'alpha-lactose ..... 36
Figure 15 : Formule développée du glucose ..... 37
Figure 16 : Le mélangeur à cuve type Turbula ® ..... 39
Figure 17 : La presse uniaxiale INSTRON 5569® ..... 40
Figure 18 : Le dispositif de compression(Kadiri 2004) ..... 40
Figure 19 : Le dessiccateur ..... 41
Figure 20 : Principe du test brésilien ..... 43
Figure 21 : Montage du test brésilien ..... 43
Figure 22 : Le pied à coulisse Metland® ..... 44
Figure 23 : Déformation abrasive ..... 44
Figure 24 : Déformation fragile ..... 45
Figure 25 : Déformation ductile ..... 45
Figure 26 : Cycle de rupture(Ribet 2003) ..... 45
Figure 27 : Détermination de l'activité critique de l'eau pour le glucose ..... 47
Figure 28 : Appareil pour relever la température et l'humidité ..... 47
Figure 29 : Exemple de détermination de la température de transition vitreuse ..... 50
Figure 30 : Détermination de la température de transition vitreuse ..... 51
Figure 31 : Evolution des températures de transition vitreuse en fonction de l'activité de l'eau pour le lactose et le glucose (Foster 2002) ..... 54
Figure 32 : Courbe de température de collage et de température de transition vitreuse pour la maltodextrine (Carlos Avilés-Avilés, Christelle Turchiuli, Elisabeth Dumoulin 2013) ..... 56
Figure 33 : Représentation de l'équation de Heckel (Chantraine 2009) ..... 57
Figure 34 : Dimension utilisée pour un comprimé bombé ..... 59

Figure 35 : Cycle de rupture d'une série de 4 comprimés (résultat brut pour X =0,01 et W=0,07)....60
Figure 36 : Evolution de la contrainte moyenne en fonction de la teneur en alpha-lactose avec W=0,14 avec les forces de rupture maximum relevées par l'ordinateur....61
Figure 37 : Evolution de la contrainte moyenne en fonction de la teneur en alpha-lactose avec W=0,14 pour le premier pic de rupture....61
Figure 38 : Paramètres énergétiques associés au cycle de compression....62
Figure 39 : Evolution de la contrainte moyenne en fonction de la teneur en alpha-lactose pour W=0,07....68
Figure 40 : Températures des comprimés et températures de transition vitreuse en fonction de l'activité de l'eau....69
Figure 41 : Evolution de l'activité de l'eau de s comprimés en fonction de celle de l'environnement....70
Figure 42 : Evolution de la perte en eau en fonction de l'humidité relative des comprimés....71
Figure 43 : Evolution de la contrainte moyenne en fonction de la teneur en alpha-lactose avec W=0,14....72
Figure 44 : Exemple de comprimé collé au fond de la matrice....74
Figure 45 : Exemple de comprimé troué....74
Figure 46 : Evolution de la contrainte moyenne en fonction de la teneur en alpha-lactose pour D=1,76 et W=0,07....75
Figure 47 : Evolution des températures en fonction de l'activité de l'eau....76
Figure 48 : Evolution de la contrainte moyenne en fonction de la teneur en alpha-lactose avec W=0,14 et D=1,76....78
Figure 49 : Comprimé clivé en 2 : une lamelle fine et des résidus de compact....80
Figure 50 : Billes remontant le long de la matrice et empêchant la compression....80
Figure 51 : Evolution de la contrainte en fonction de la teneur en alpha-lactose pour D=0,25 et W=0,07....81
Figure 52 : Déformation fragile de s comprimés contenant de l'alpha-lactose et des billes D=0,25....82
Figure 53 : Evolution de la contrainte moyenne en fonction de la teneur en alpha-lactose avec W=0,035....85
Figure 54 : Evolution de la contrainte moyenne en fonction de la teneur en alpha-lactose avec w=0,07....87
Figure 55 : Evolution des températures des comprimés en fonction de l'activité de l'eau des comprimés....88
Figure 56 : Evolution de l'activité de l'eau des comprimés en fonction de celle de l'atmosphère....88
Figure 57 : Evolution de la perte en eau en fonction de l'humidité relative des comprimés....89
Figure 58 : Comprimé de lactose trop humide avant compression....91
Figure 59 : Evolution de la contrainte de rupture des comprimés d'alpha-lactose suivant la teneur en eau....91
Figure 60 : Evolution de la perte en eau des comprimés en fonction de la teneur en eau initiale....92
Figure 61 : Déformation fragile des comprimés d'alpha-lactose....93

Figure 62 : Comprimés contenant des billes et de l'eau après séchage .....94
Figure 63 : Comprimé contenant uniquement des billes sans tenue .....94
Figure 64 : Comprimé collé au fond de la matrice.....94
Figure 65 : Evolution de la contrainte de rupture en fonction de la teneur en beta-lactose.....96
Figure 66 : Evolution de la contrainte de rupture en fonction de la teneur en glucose.....98
Figure 67 : Evolution de la température en fonction de l'activité de l'eau des comprimés.....99
Figure 68 : Comprimé de glucose déformé après test brésilien .....99
Figure 69 : Cycle de rupture des comprimés contenant du glucose pour X=0,045 .....100
Figure 70 : Evolution de la contrainte de rupture en fonction de la teneur en glucose.....101
Figure 71 : Evolution de la contrainte de rupture en fonction de la teneur en glucose.....102
Figure 72 : Evolution de la contrainte de rupture en fonction de l'activité de l'eau pour 3 sucres dont le glucose (Tita-Goldstein 2013).....103
Figure 73 : Evolution du travail en fonction de la force de rupture pour l'alpha-lactose avec W=0,07.....104
Figure 74 : Evolution du travail en fonction de la force de rupture (en échelle logarithmique) pour les comprimés contenant de l'alpha-lactose et pour W=0,07 .....105
Figure 75 : Evolution du travail en fonction de la teneur en alpha-lactose pour W=0,07 .....106
Figure 76 : Evolution de la contrainte de rupture en fonction de la teneur en alpha-lactose pour W=0,07.....106
Figure 77 : Evolution de la contrainte moyenne en fonction de la teneur en alpha-lactose pour D=1.....107
Figure 78 : Evolution de la contrainte moyenne en fonction de la granulométrie pour W=0,07 .....108
Figure 79 : Evolution de la contrainte moyenne en fonction de la teneur en lactose pour D=1 et W=0,07.....109
Figure 80 : Beta-lactose observé au MEB.....109
Figure 81 : Alpha-lactose observé au MEB .....110
Figure 82 : Glucose observé au MEB .....110
Figure 83 : Evolution de la contrainte moyenne en fonction de la teneur en liant pour W=0,07 et D=1.....111

# Table des tableaux

Tableau I : Ecart autorisé pour l'uniformité de masse des comprimés non enrobés ou pelliculés d'après la pharmacopée européenne (European Directorate for the quality of medicines and healthcare 2011) ..... 30
Tableau II : Normes de la pharmacopée européenne sur la dégagation des comprimés(European Directorate for the quality of medicines and healthcare 2011) ..... 31
Tableau III : Propriétés des billes ..... 34
Tableau IV : Propriétés des lactoses alpha et beta(Jelen 2009; DFE pharma 2013) ..... 36
Tableau V : Récapitulatif des propriétés du glucose (Cesaroni 2013) ..... 37
Tableau VI : Coefficients de différents sucres pour le modèle GAB ..... 53
Tableau VII : Coefficient de calcul de la température de transition vitreuse pour le glucose ..... 53
Tableau VIII : Coefficients de calcul de la température de transition vitreuse du lactose selon une loi cubique ..... 53
Tableau IX : Récapitulatif des conditions expérimentales et des paramètres étudiés lors des expériences ..... 66
Tableau X : Récapitulatif des conditions environnementales ..... 67
Tableau XI : Concentrations en alpha-lactose en fonction du rapport X ..... 71
Tableau XII : Concentrations en alpha-lactose des échantillons ..... 73
Tableau XIII : Calcul des valeurs optimales de contraintes ..... 83
Tableau XIV : Concentrations en alpha-lactose des échantillons ..... 86
Tableau XV : Concentrations en glucose des échantillons ..... 100
Tableau XVI : Récapitulatif des expériences d'énergie ..... 105

# Table des annexes

Annexe 1 : Tableau fournissant les valeurs de $t_k^{\alpha}$ pour les intervalles de confiance ..... 119
Annexe 2 : Tableau de suivi des résultats ..... 120
Annexe 3 : Evolution de la contrainte en fonction de la teneur en alpha-lactose pour l'expérience de référence, graphique fournissant tous les points afin de pouvoir observer leur distribution W=0,07 ..... 121
Annexe 4 : Tableau fournissant les valeurs expérimentales de l'expérience de référence pour W=0,07 ..... 122

# Abréviations et acronymes

**AFSSAPS :** Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
**ANSM :** Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
**$a_w$ :** Activité de l'eau
**BET :** Brunauer, Emmett et Teller : c'est un modèle mathématique
**DSC :** Differential Scanning Calorimetry (calorimétrie différentielle à balayage)
**EMMAD :** Elaboration et Mise en forme des Matériaux Divisés
**ENSIC :** Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques
**GAB :** Guggenheim, Anderson et Boer : c'est un modèle mathématique
**LRGP :** Laboratoire Réactions et Génies des Procédés
**MEB :** Microscope Electronique à Balayage
**NA :** Non Applicable
**NC :** Non Connus
**PA :** Principe Actif
**PRD :** Projet de Recherche et Développement
**RMN :** Résonance Magnétique Nucléaire
**Tg :** Température de transition vitreuse

# I. Introduction

## I.1. Description du sujet

La mise en forme de poudres par compression est une voie fréquemment utilisée dans de nombreux secteurs industriels, notamment la pharmacie, les cosmétiques, l'agro-alimentaire ou les détergents. Cette technique permet aussi de valoriser les molécules intéressantes, se présentant souvent sous forme de fines particules, non compressibles directement, donc non commercialisables en l'état. Il faut alors effectuer une formulation du produit, en y ajoutant des adjuvants, tels que les liants, afin d'obtenir une tenue mécanique des compacts suffisante, pour permettre leur manipulation et leur transport, tout en restant compatible avec leur usage final qui nécessite très fréquemment le délitement du compact.

La production de comprimés demande une connaissance approfondie des propriétés physico-chimiques des différentes poudres utilisées (aussi bien le principe actif que les adjuvants). Il est en général important de connaître les propriétés granulométriques, hygroscopiques, rhéologiques, mécaniques, de solubilité…afin de mieux maîtriser les paramètres du procédé de compression. Le comprimé devra répondre à plusieurs contraintes suivant les différents points de vue :

- **Forme :** homogénéité, dureté, taille, épaisseur…
- **Test galénique :** rupture, délitement, dissolution, sécabilité, stabilité…
- **Fabrication :** unidose, reproductibilité, possibilité d'industrialiser…

En pharmacie, ces contraintes peuvent varier suivant les propriétés physico-chimiques des différents principes actifs utilisés, les différentes formulations (comprimés enrobés, à libération modifiée, gastro-résistants, sublinguals…) et suivant les différentes pharmacopées (européenne, américaine ou japonaise…).
L'étape du choix des excipients à ajouter est donc très importante car ils interviendront dans la modification des propriétés physico-chimiques du comprimé.

Afin de travailler de manière spécifique sur le mécanisme d'action des liants et de mieux le comprendre, un système modèle a été choisi : il s'agit de la fabrication de comprimés constitués de billes de verre et de sucres, utilisés comme liants. L'objectif de ce travail est d'étudier la résistance mécanique des comprimés modèles selon la teneur en sucre utilisé comme liant, et selon l'activité de l'eau des comprimés après stockage.

## I.2. Contexte du projet et enjeux

Connaître l'influence des différents liants sur le procédé de compression permettrait aux industriels de choisir plus facilement la formulation de leurs produits. En effet, la compression est une méthode facile et simple à mettre en place au niveau industriel. C'est une technique connue et maîtrisée. La compression, du point de vue physique, représente l'action de comprimer, de réduire un corps et d'amoindrir son volume sans lui enlever de sa force, de sa valeur ou de sa qualité. Les corps gazeux sont les plus compressibles. Toute compression dégage de la chaleur.(Larousse 2013)
La réalisation d'une compression sur un ensemble de particules se fait généralement afin d'augmenter la taille des agglomérats, de réaliser une forme unidose, d'améliorer leur transport et leur stockage.

Dans la plupart des cas, la poudre nécessaire n'est pas comprimée seule : des adjuvants lui sont ajoutés. Ils sont pour rôle de faciliter l'agglomération, la conservation, la tenue mécanique…Bien connaître l'influence de chaque liant permettrait de savoir lequel utiliser dans chaque cas. Pour cela, les industriels ont besoin de connaitre les paramètres ayant une forte influence sur ces données, afin de savoir lequel modifier, selon ce qu'ils souhaitent obtenir.
Par exemple, une modification de la teneur en liant a-t-elle une influence sur la tenue mécanique, sur la dureté ou sur la péremption ?
La quantité d'eau est–elle importante dans la formulation du comprimé ?

Les questions les plus importantes à se poser sont : qu'est-ce qui provoque l'adhésion ? Un changement de la valeur de la surface d'adhésion modifie-t-il la solubilité ?
En effet, s'il était possible de comprimer directement les poudres à sec, les industriels s'affranchiraient alors de s problèmes de stabilité, d'évaporation du solvant permettant l'adhésion, du stockage…Alors s'il était possible de trouver le paramètre le plus important dans l'agrégation de deux poudres (par exemple la force de compression, l'humidité relative…), peut-être qu'il serait possible de les comprimer une à une en couches successives, sans aucun problème.

La formulation a un rôle important à jouer car, différentes formulations entraînent différentes méthodes d'addition des liants, donc cela peut entraîner des modifications dans l'adhésion et la rupture du comprimé. Si la formulation est changée, est-ce le même produit qui est obtenu à la fin avec les mêmes propriétés physico-chimiques comme par exemple la solubilité ?
C'est dans ce cadre que cette étude expérimentale a été menée, afin d'évaluer quels paramètres ont le plus d'influence sur la résistance mécanique d'un comprimé.

## I.3. Organisation du travail

Cette étude est la poursuite des travaux précédemment réalisés par Amal Tita et Marie Cesaroni au LRGP (Cesaroni 2013) (Tita-Goldstein 2013). L'influence de différents liants (saccharose, glucose, fructose, lactose et galactose) a été étudiée et quelques résultats ont été établis :

- **Quatre paramètres ont été testés :** nature du sucre, contrainte de rupture, l'activité de l'eau lors du stockage ($a_w$) et sorption d'eau des sucres.
    - Lien entre la résistance mécanique et le comportement hygroscopique du liant : le saccharose permet l'obtention des comprimés les plus résistants, tandis que le fructose conduit à l'obtention des comprimés les plus mous.
    - Lien entre transition vitreuse et résistance mécanique.
    - Importance de la quantité d'eau sorbée sur la résistance mécanique.(Tita-Goldstein 2013)
- **Influence de la formulation :** la variation de la teneur en sucre modifie la résistance.(Tita-Goldstein 2013)
- **Influence de l'activité de l'eau sur la résistance mécanique des comprimés :** l'eau est un agent plastifiant et rend les comprimés moins résistants. Il existe une relation entre une $a_{w\ critique}$ et la température de transition vitreuse $T_g$ : celle-ci diminue avec l'augmentation de l'$a_w$.(Cesaroni 2013)
- **Influence du rapport sucre/billes sur la résistance mécanique :** plus le rapport augmente, moins le comprimé est dur.(Cesaroni 2013)
- **Influence du volume d'eau ajouté sur la résistance mécanique ainsi que du mode de préparation (à sec ou en sirop) :** il dépend du taux de saturation et donc de la solubilité du liant.(Cesaroni 2013)
- **Influence de la capacité de compression des liants sur la résistance :** cela prouve que la formulation à une forte influence sur la résistance des comprimés.(Cesaroni 2013)

Ce nouveau travail cherche à approfondir les résultats obtenus : pour cela, différents paramètres ont été étudiés :

- **Influence de la teneur en alpha-lactose et en eau sur la résistance mécanique :** augmentation du nombre de mesures afin de mieux cerner l'optimum.
- **Influence de la granulométrie des billes de verre :** dans le but de voir si l'optimum se déplace.
- **Influence de la nature du liant** en testant différents liants (alpha-lactose, beta-lactose, glucose) afin de comparer les résultats obtenus.
- **Etude d'un liant particulier**, avec comme exemple l'alpha-lactose, pour mieux connaître son influence et pouvoir déterminer le rôle de l'eau dans la compression.

Pour chaque étude, un mélange est réalisé, la poudre est comprimée, le compact est laissé à s'équilibrer pendant au moins deux jours et enfin un test de rupture est effectué. La variation des paramètres de départ permet d'étudier leur influence au niveau de la rupture et de tirer des conclusions afin de hiérarchiser leur importance et leur rôle dans la compression.

Cette thèse s'organise en trois grandes parties.

- La première est une **synthèse bibliographique**, afin de rappeler ce qu'est la compression et de faire un état de l'art de ce qui est déjà connu sur ce sujet. Cela permet aussi de faire le point sur les mécanismes et propriétés importantes, nécessaires à une compression correcte.
- La deuxième présente **le matériel utilisé** pour réaliser les expériences, et permet de mettre l'accent sur les **techniques d'interprétation** des résultats qui sont utilisées. Cette partie est aussi une synthèse bibliographique de ses matières premières et méthodes d'analyses utilisées.
- La dernière partie présente **les expériences réalisées** au laboratoire du LRGP ainsi que **les résultats obtenus**. Elle comprend également la présentation des solutions apportées aux problèmes apparus au cours de la réalisation de ces études.

Ce rapport se termine par une conclusion, qui reprend les résultats obtenus, les points importants, les problèmes non résolus, et les questions que l'on peut encore se poser afin d'ouvrir des perspectives à ce travail. Le but étant de développer une méthodologie pour faire un choix des liants en fonction de la coulabilité, la compressibilité, l'aptitude à se fragmenter ou à se déformer plastiquement, à développer de la cohésion…et ainsi obtenir un comprimé avec une résistance correcte.

# II. Synthèse bibliographique

Dans ce premier chapitre, une synthèse bibliographique de la compression et des adjuvants est proposée afin de rappeler les bases du sujet de cette thèse.
Ce chapitre se découpe en quatre parties :

- Un rappel sur le procédé de compression en insistant sur l'appareillage et sur les différents mécanismes mis en jeu. Les avantages et les problèmes de ce procédé au niveau industriel seront également discutés.
- Un approfondissement de la définition d'un adjuvant et une description des différents types rencontrés.
- Puis, sera ensuite présentée une synthèse des caractéristiques qu'une poudre doit posséder pour être facilement comprimable.
- Enfin sera effectuée une description des tests à réaliser en pharmacie, afin de déterminer la bonne conformité d'un comprimé. Leur pertinence sera discutée dans le contexte de cette étude.

## II.1. Introduction

Le terme de compression est un terme générique, utilisé dans de nombreux domaines :

- En informatique : la compression de données permet de réduire la taille des fichiers.
- En mécanique : c'est une contrainte équivalente à l'action d'une force qui exerce une pression à chaque extrémité d'un cylindre ou d'une poutre.
- En thermodynamique : une compression adiabatique permet la réduction du volume d'un corps sans échange de chaleur.
- En secourisme : c'est un geste de premier secours permettant d'arrêter une hémorragie ou un étouffement.
- **En pharmacie :** c'est une opération permettant d'obtenir un comprimé.(Larousse 2013)

La compression au sens général permet donc de réduire un volume, une taille…

**L'obtention d'un compact ou d'un comprimé** est fréquemment rencontrée en pharmacie, mais pas seulement :

- La fabrication d'outillage : les poudres métalliques sont compactées à froid avant d'être frittées.
- L'obtention de céramiques : les poudres sont compactées afin de fabriquer des objets en céramique.
- En cosmétique, afin de réaliser la compression de poudres destinées au maquillage.
- La compression de déchets afin de faciliter les stockage et de diminuer leur encombrement.

- En a groalimentaire, des co mprimés sont é galement fa briqués afin d e f aciliter l a conservation de certains aliments et leur dosage.
- En agriculture, certains engrais sont sous forme de comprimés.
- En h ygiène, l es dé tergents pe uvent ê tre c omprimés pour fa ciliter l e t ransport et l e dosage.
- …(Kadiri 2004)

## II.2. Généralités sur la compression

**La compression,** est une opération pharmaceutique permettant d'obtenir un comprimé.

### II.2.a. Méthodes

Il e xiste t rois pri ncipales méthodes d'agglomération : la **granulation p ar voi e h umide, l a granulation p ar v oie s èche et l a co mpression directe**. L e c hoix s e fa it à pa rtir d es caractéristiques physico-chimiques des composants du comprimé (principe actif et excipients).
La granulation a pour but de transformer des particules de poudres, cristallisées ou amorphes, en a grégats s olides, plus ou m oins ré sistants e t pl us ou m oins pore ux, appelés granulés ou grains. Les particules y sont liées par des liaisons intermoléculaires diverses : forces de Van der Waals, liaisons hydrogène, ponts solides…
Par rapport à un simple mélange de poudres, le granulé présente un certain nombre d'avantages dont :

- Une meilleure conservation de l'homogénéité,
- Un écoulement plus facile,
- Une plus grande aptitude à la compression,
- Une porosité supérieure facilitant la dissolution.(Boussaoud 2009)

#### ➢ Granulation par voie humide

C'est une méthode d'agglomération en plusieurs é tapes. A la poudre est a jouté un l iant (en général liquide) qui permet d'obtenir, après séchage, des granulés à la fois résistants et poreux. Les agglomérats obtenus sont ensuite tamisés afin d'obtenir un mélange de particules de taille homogène (Figure 1). Les derniers adjuvants (désagrégeants, lubrifiants) sont ensuite ajoutés et le mélange final peut alors être comprimé.(Tita-Goldstein 2013; Boussaoud 2009)

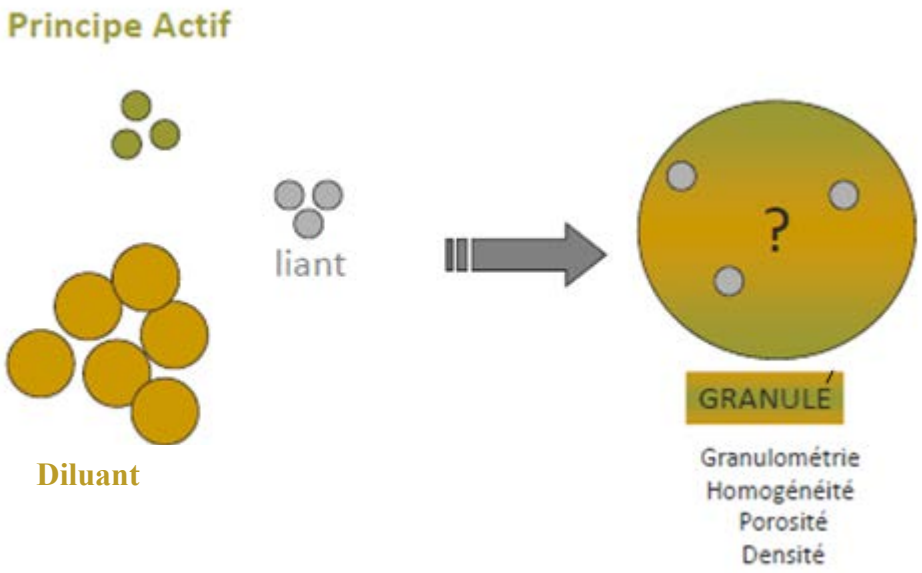



*Figure 1 : Schéma de la granulation(Shayne Cox Gad 2008)*

### ➢ Granulation par voie sèche

C'est un procédé qui est utilisé seulement quand le principe actif ne supporte pas l'humidité, ni le séchage. La poudre est soit comprimée une première fois pour obtenir des briquettes, soit compactée en plaque. Dans les deux cas, le résultat obtenu est ensuite broyé et tamisé. Les derniers adjuvants (désagrégeants et lubrifiants) sont ajoutés au mélange de grains précédemment obtenu et le mélange final est alors comprimé.(Tita-Goldstein 2013)

### ➢ Compression directe

Comme son nom l'indique, avec cette méthode, il n'y a donc qu'une seule étape préalable à la compression : le mélange. Elle est rarement utilisée, car peu de particules sont compressibles directement. En revanche, c'est un procédé très facile à mettre en œuvre et économique.
Les particules, susceptibles d'être comprimées directement, doivent avoir une granulométrie et une fluidité adéquates, ainsi qu' une bonne aptitude à créer des liaisons inter-particulaires. (Cesaroni 2013) Les excipients sont essentiels au succès de la compression directe.
Ils doivent avoir les propriétés suivantes :

- Former un bon mélange c'est-à-dire qu'ils doivent être adaptés à la granulométrie du principe actif afin d'éviter la ségrégation. Cette condition est facile à respecter, pour les excipients disponibles en plusieurs granulométries,
- Un écoulement fluide,
- Une cohésion facile sous l'effet de la pression,
- Une faible sensibilité aux lubrifiants (car ces derniers peuvent dégrader les propriétés des matériaux à déformation plastique).

Les e xcipients les plus u tilisés en c ompression di recte sont l es dé rivés c ellulosiques, l es phosphates, le lactose, le saccharose…(Ribet 2003)

La Figure 2, propose un schéma récapitulatif des différentes méthodes de compression.

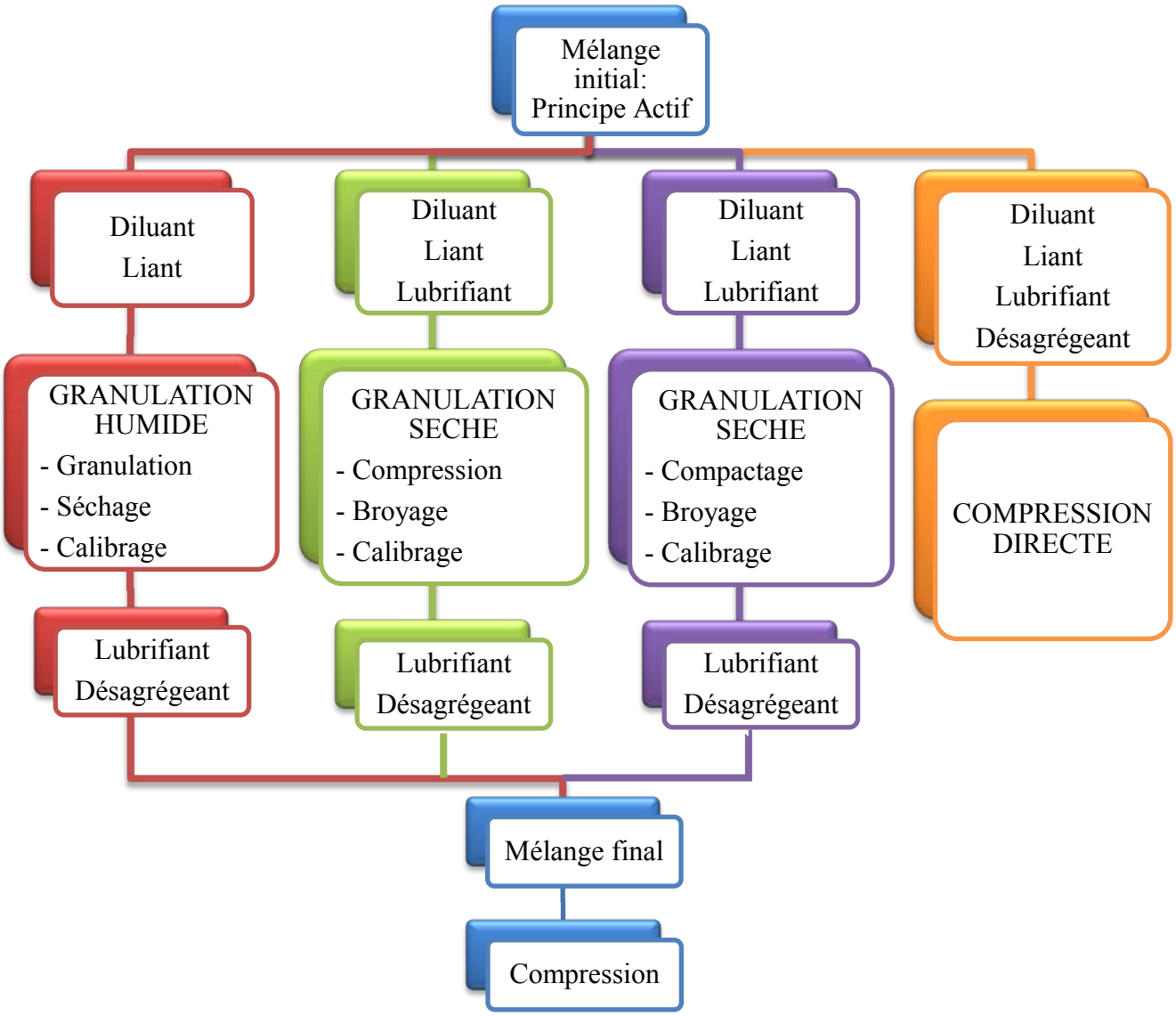



*Figure 2 : Synthèse des différentes méthodes d'obtention d'un comprimé*

### II.2.b. Le comprimé

Selon la pharmacopée européenne, les comprimés sont des préparations solides, contenant une unité de pri se d'un e ou pl usieurs s ubstances a ctives. Il s s ont de stinés à l a voi e ora le. L es comprimés sont obtenus en agglomérant, par compression, un volume constant de particules ou par un a utre proc édé de fa brication approprié, tel que l 'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation). Ils sont avalés, croqués, dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration et certains doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active.(European Directorate for the quality of medicines and healthcare 2011)

C'est une forme très pratique car elle facilite le transport, prend peu de place. Elle est facilement stable. L'administration est unidose.

Il existe des comprimés de formes, tailles et couleurs différentes, sécables ou non, avec ou sans impressions : cette grande diversité est due à des modes de fabrication multiples, et présente des avantages en matière de sécurité ( Figure 3). En effet, ils sont en général facilement différenciables, ce qui peut permettre aux patients de ne pas les confondre.

*Figure 3 : Exemples de comprimés (Shayne Cox Gad 2008)*

### II.2.c. Appareillages

La compression industrielle se fait en quatre étapes, illustrées sur la Figure 4 :

- **Le remplissage** de la matrice avec le mélange,
- **L'arasement :** le surplus de matière est éliminé afin d'obtenir des comprimés homogènes,
- **La compression :** application d'une pression sur le mélange par un poinçon, pour obtenir un compact. Le lit de poudre est débarrassé de l'excès d'air et le nombre de points de contact entre les particules augmente. Il y a ainsi création de liaisons,
- **L'éjection :** le poinçon inférieur remonte pour laisser sortir le comprimé. Mais il y a eu stockage d'énergie lors des précédentes étapes et c'est à ce moment-là qu'il y a restitution : ce phénomène, appelé décharge, expansion ou retour élastique de comprimé peut entraîner son clivage.(Boussaoud 2009) Le comprimé est évacué de la matrice : il continue à se relaxer, à se dilater, ce qui peut, suivant le taux l'humidité, entraîner la formation de fissures.

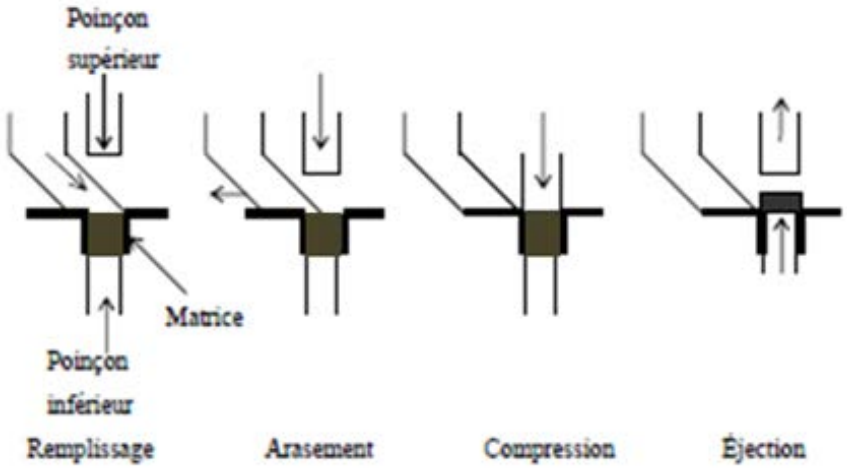



*Figure 4 : Schéma des étapes de compression (Kadiri 2004)*

Il existe deux grandes catégories de presse à comprimer :

- **Les presses alternatives** (Figure 5) ont une force de compression très élevée, sont peu onéreuses mais ont un faible rendement (6 000 comprimés par heure en moyenne).

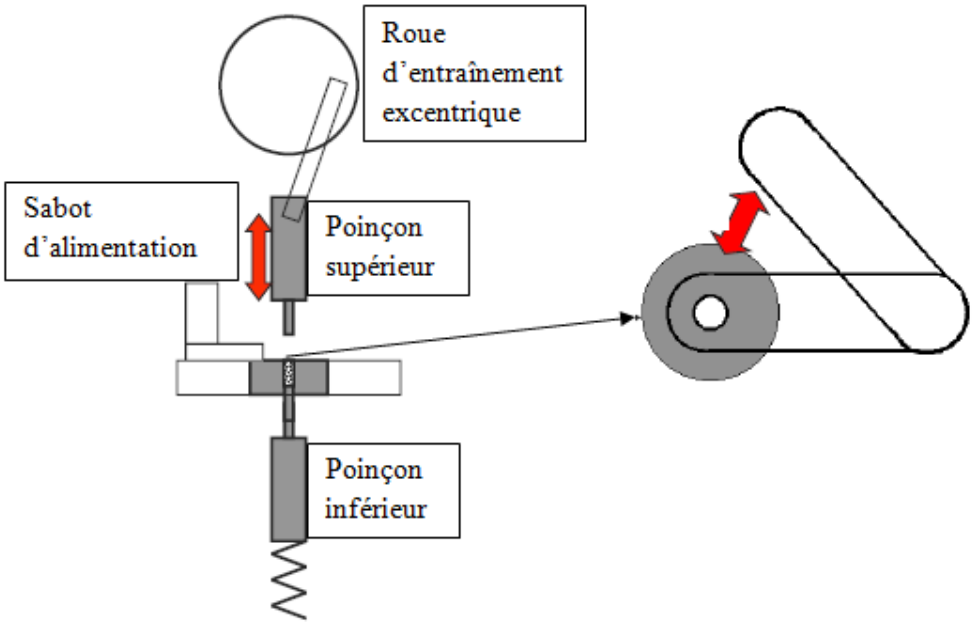



*Figure 5 : Schéma d'une presse alternative (Shayne Cox Gad 2008)*

- **Les presses rotatives** (Figure 6 ) **:** la compression se fait de façon continue et progressive donc elle est moins brutale et le rendement est plus élevé (1 000 000 comprimés par heure pour les plus performantes).

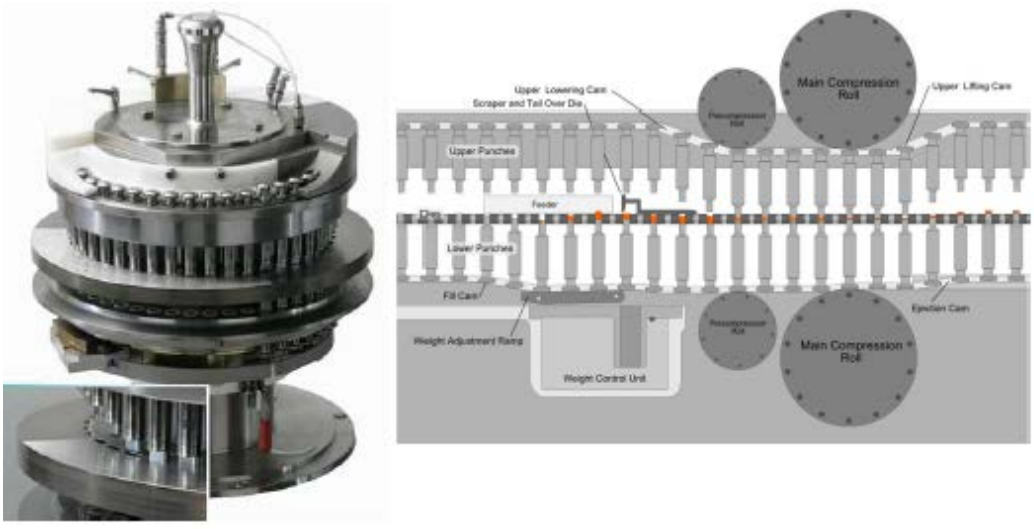



*Figure 6 : Schéma d'une presse rotative (Shayne Cox Gad 2008)*

Lors de la compression, il est important de pouvoir régler la force de celle-ci afin d'obtenir le comprimé voulu. La pression utilisée dépend, en effet, des liants, de la taille des particules…

Il est aussi important de régler le volume de la chambre de compression : cela conditionnera le poids des comprimés. L'industriel peut choisir de faire des comprimés épais de petit diamètre ou des comprimés fins de grand diamètre.

Il existe ensuite des opérations pouvant poursuivre la compression :

- L'enrobage,
- La coloration,
- Le conditionnement.

### II.2.d. Etude de la compression

Pour étudier la compression, la force de compression ou la contrainte sont mesurées en fonction du déplacement du poinçon supérieur. Ce qui conduit au graphique de la Figure 7.

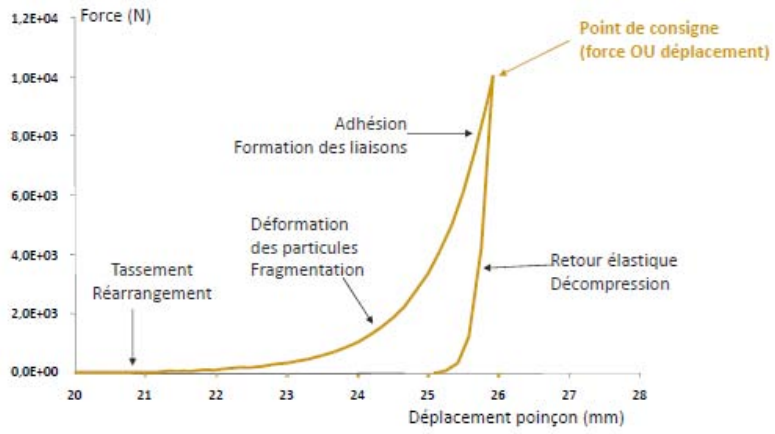



*Figure 7 : Force de compression en fonction du déplacement du poinçon supérieur lors de la compression (Shayne Cox Gad 2008)*

Cette étude peut-être définie en trois étapes :

- **Tassement de la poudre :** le poinçon rentre dans la matrice. Les particules glissent alors les unes sur les autres : cela tend vers un arrangement sans espaces inter-particulaires. A la fin, les particules ne peuvent plus glisser les unes par rapport aux autres.
- **Compression de la poudre :** les particules se déforment élastiquement puis plastiquement. Les particules sont tassées dans la matrice, le poinçon les écrase : une réduction du lit de poudre est observée. Il y a alors **cohésion :** création des liaisons inter-particulaires. La porosité diminue lorsque la contrainte augmente. Le lit de poudre emmagasine de l'énergie.
- **Décompression :** la pression diminue et le compact subit une déformation élastique globale plus ou moins importante. Une partie de l'énergie stockée lors de la compression est donc restituée.(Cesaroni 2013; Tita-Goldstein 2013)

Un cycle idéal consisterait à obtenir un triangle rectangle c'est-à-dire une phase de tassement la plus courte possible, une courbe de compression la moins concave possible et une courbe de décompression la plus verticale possible (Figure 8).(Ribet 2003)

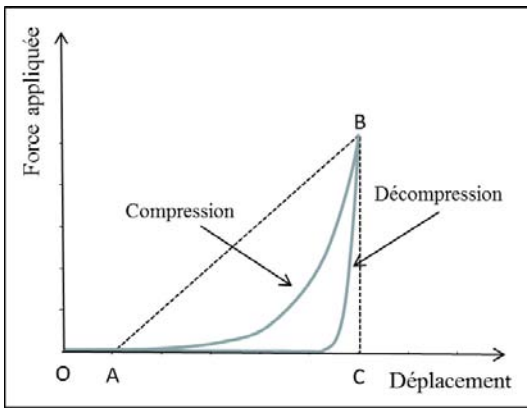



*Figure 8 : Cycle de compression idéal(Tita-Goldstein 2013)*

### II.2.e. Mécanisme de cohésion

Lors de la compression, il y a création de points de contact entre les particules. Le comprimé aura une bonne tenue mécanique, uniquement s'il y a formation de liaisons solides entre ces points. Différents mécanismes de liaisons sont possibles :

- **Formation de ponts solides :** il y a réaction chimique entre les particules, des fusions ou des cristallisations peuvent être observées. En général, c'est à ce moment-là qu'une augmentation de la température est observée. Ces ponts sont principalement responsables de la dureté du comprimé.
- **Les ponts de liants pendulaires :** formation de liaisons fortes grâce aux macromolécules ou aux polymères de haute viscosité.
- **Utilisation des forces d'attraction :** elles dépendent de la nature des particules et de la distance entre celles-ci. Elles concernent les particules de petites tailles. Elles sont de trois types :
  - *Les interactions électrostatiques :* ce sont des forces attractives entre deux charges :

$$F_{12} = \frac{q_1 * q_2}{4 * \pi * \varepsilon_0 * r^2} \qquad \text{Équation 1}$$

    Avec :
    - $F_{12}$ force entre 1 et 2, selon la loi de Coulomb, en N
    - $q_1 * q_2$ représente le produit des charges des particules 1 et 2, en C
    - $r$ la distance entre ces particules, en m
    - $\frac{1}{4*\pi*\varepsilon_0}$ est la constante universelle et vaut $9.10^9$ N.m$^2$.Coulomb$^{-2}$.
  - *Les interactions moléculaires* comme celles de Van der Waals ou les liaisons hydrogène,

- *Les forces capillaires et tensions interfaciales* qui forment des ponts liquides quand les poudres sont humides. Il y a formation d'un ménisque qui lie deux particules. Les forces disparaissent lors de l'évaporation du liquide.

- **L'enchevêtrement :** création de liaisons inter-particulaires, il y a une sorte de cohésion apparente sans qu'il y ait d'attraction physique ou chimique. Cela est dû à la forme et à la rugosité des particules.(Kadiri 2004; Ribet 2003; Condotta 2005)

### II.2.f. Les différentes déformations

Lors d'un cycle de compression, les particules sont déformées et éventuellement fragmentées par l'enfoncement du poinçon dans la matrice. Quand les particules sont tassées et qu'il n'y a plus d'espace, elles ne peuvent alors plus bouger. L'écrasement par le poinçon provoque alors des déformations. Il en existe 3 sortes (Figure 9) :

- **Déformation élastique :** Un corps est dit élastique lorsqu'il est capable de retrouver sa forme initiale. Il subit une compression, il se déforme, la force cesse d'être appliquée et il reprend sa forme initiale : il a donc subi une déformation réversible. Ce type de déformation n'est pas favorable à l'obtention de comprimés.

- **Déformation plastique :** un solide est dit plastique quand il est incapable de retrouver sa forme initiale. Il subit une compression, il se déforme : la force cesse et il reste dans le même état. C'est une déformation irréversible donc permanente. C'est ce que l'on recherche pour obtenir des comprimés, car dans ce cas, il y a un enchevêtrement des particules et donc, une bonne cohésion.

- **Fragmentation :** ce terme est utilisé quand le solide se rompt avec l'application de la force. C'est aussi irréversible.(Landeau and Lifshitz )
  Le lactose appartient à cette catégorie.

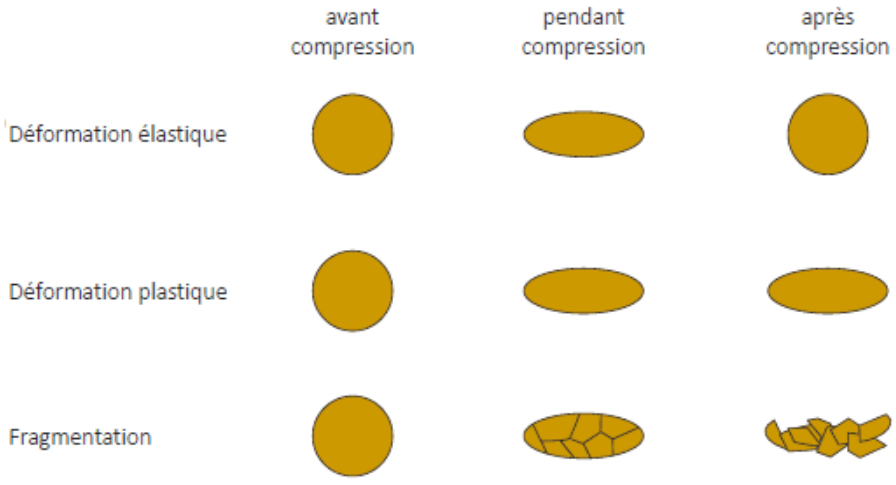



*Figure 9 : Schéma représentant les trois déformations possibles après une compression (Shayne Cox Gad 2008)*

La Figure 10 représente une courbe contrainte-déformation. La première partie de la courbe correspond à la loi de Hooke qui donne la relation linéaire suivante :

$$\sigma = \varepsilon E \qquad \textit{Équation 2}$$

Avec :

- σ : contrainte normale (MPa)
- $\varepsilon = \frac{\Delta l}{l}$ : déformation relative (%)
- E = module de Young (MPa) ou d'élasticité dans le cas de la compression uniaxiale. (Ribet 2003)

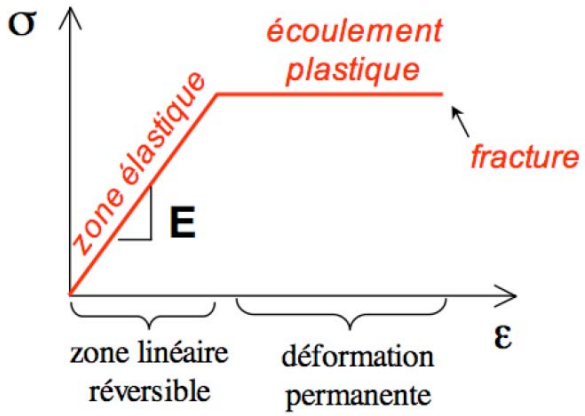



*Figure 10 : Cycle de comportement d'un solide déformable sous contrainte (Landeau and Lifshitz)*

## II.2.g. Avantages de la compression en pharmacie

La formulation d'une poudre sous forme de comprimé présente les avantages suivants :

- **Un dosage précis :** forme unidose dans un blister ce qui permet au patient de savoir le dosage qu'il prend par comprimé. Cela facilite l'observance des traitements. En cas de dosage trop important, certains comprimés sont sécables : il est alors possible de les couper pour diminuer la dose.
- **Un conditionnement pratique :** dans un blister avec un conditionnement secondaire, la boîte de comprimés prend peu de place.
- **Un transport facile :** les comprimés sont généralement solides, donc il y a peu de risque de casse et les boîtes s'empilent facilement.
- **Un coût faible avec un excellent rendement :** la production du comprimé nécessite peu d'investissement (une presse), peu de préparation (un mélange voire une granulation), de contrôles maîtrisés pour une cadence de fabrication élevée (en moyenne 300 000 comprimés par heure pour une rotative).(Kadiri 2004)
- **Un coût d'entretien faible** : le coût des poinçons est petit par rapport à la durée de vie de l'appareil.(Kadiri 2004)

- **Possibilité d'être en milieu sec** ce qui, le plus souvent, favorise la stabilité des éventuelles substances actives sensibles à l'humidité.
- **Le goût :** possibilité de masquer certaines saveurs désagréables à l'aide d'enrobage.(Ribet 2003) Celui-ci peut aussi servir à modifier la cinétique de libération du principe actif.

### II.2.h. Problèmes rencontrés dans l'industrie

Lors de la compression, il peut y avoir quelques problèmes entraînant la production de comprimés non conformes, l'arrêt d'une ligne de production ou une casse machine…Quelques exemples, les plus courants dans l'industrie pharmaceutique, sont cités ci-dessous :

- **L'usure, voire la rupture du poinçon :** à force de comprimer, le poinçon s'abime. Il s'use sur les bords et peut même se tordre ou se rompre. Cela est dû à la fatigue mécanique, mais aussi au collage des poudres dans les aspérités du poinçon. Cela peut entraîner des non-conformités (le comprimé n'a pas la forme attendue, car le poinçon est usé et il n'est plus droit) ou des arrêts de production suite à la casse du poinçon. Il est donc intéressant de faire un plan de maintenance afin de remplacer régulièrement les poinçons et d'éviter ce problème.
- **Une mauvaise dissolution :** en effet, le comprimé se dissout plus ou moins vite suivant sa forme et la pression appliquée pour le fabriquer. Ce problème dépend de la formulation (maîtrise de la porosité) ainsi que des conditions de compression (force, humidité…).
- **Le clivage des comprimés :** ce problème a lieu durant l'éjection et la décharge du comprimé. On peut alors observer un phénomène de fissuration du comprimé.
- **Le collage de la poudre :** ce phénomène peut entraîner le clivage du comprimé ou l'encrassement de la machine, ce qui peut provoquer la rupture du poinçon et ainsi bloquer la ligne de production lors de la maintenance : il est donc utile d'avoir une formulation correcte avec une atmosphère contrôlée (humidité, température…) afin d'éviter ce phénomène.
- **La coulabilité :** elle peut avoir des conséquences sur l'homogénéité du comprimé et ainsi, créer des problèmes d'uniformité de teneur, mais aussi influer sur le remplissage correct de la matrice. Cette propriété dépend aussi de la formulation : il est donc intéressant de la maîtriser.
- **Modification du comportement** selon les conditions de température, d'humidité : lors de la compression, la température peut augmenter. De plus, celle-ci est variable suivant les saisons. Les variations de température et d'humidité peuvent entraîner des modifications du comportement des poudres et des mélanges et ainsi affecter la qualité du comprimé obtenu. Les usines de production ne sont pas toujours régulées en température et rarement en humidité (en effet, il est plus facile de réguler la température que l'humidité), il pourrait donc être intéressant de le faire mais cela entraînerait forcément un coût important.(Kadiri 2004)

D'autres problèmes sont exclusivement liés à la formulation comme :

- **La lubrification** du comprimé réduit les frottements entre les matériaux et la poudre mais peut fragiliser sa structure.
- **Le volume du mélange de poudre** à compresser : il doit permettre d'obtenir des comprimés de masse uniforme avec un dosage correct du principe actif dans chacun des compacts obtenus. Le volume doit aussi être adapté à la taille de la matrice s'il n'est pas possible de régler le poinçon inférieur.
- **L'obtention du mélange :** les résultats dépendent de la granulation, du mélangeur, de l'ordre d'ajout des composants.
- **Les propriétés des poudres** comme la porosité, la granulométrie… ont une importance sur les forces nécessaires à la compression et la tenue mécanique finale du compact.(Kadiri 2004)

Tous ces problèmes peuvent se rencontrer en industrie et entraîner la fabrication de produits non conformes ou des arrêts des lignes de production. Il est donc important de bien maîtriser la formulation afin de les éviter au maximum.

## II.3. Les différents adjuvants

Il est très rare de compresser une poudre seule directement. En général, d'autres substances (poudre ou liquide), appelées en pharmacie, excipients, sont ajoutées afin d'aider à la compression et au maintien du compact.
Certaines substances ajoutées ont un rôle particulier : en voici une liste non exhaustive.

### II.3.a. Les diluants

Ce sont des substances inertes qui servent à obtenir un volume de poudre suffisant (par exemple pour fabriquer un comprimé d'une taille spécifique). (Larousse 2013)

Le lactose est le diluant le plus utilisé en pharmacie bien qu'il soit classé dans les excipients à effet notoire, car il est contre-indiqué dans certains cas (comme pour la galactosémie, le syndrome de malabsorption ou le déficit en lactase).(Afssaps 2009)

### II.3.b. Les désagrégeants

Ce sont des substances qui détruisent l'unité et la cohésion d'un ensemble organisé, et ainsi, le décomposent en ses éléments constitutifs. Dans un comprimé, ils permettent, lors de l'administration, le délitement et donc, la dispersion du principe actif. En général, ils favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé et donc l'écartement des particules. Cela peut se faire automatiquement dès leur ajout ou alors en fonction de certaines conditions environnementales. Par exemple, les comprimés à libération modifiée contiennent des désagrégeants qui sont actifs en présence d'un certain pH. (Larousse 2013; European Directorate for the quality of medicines and healthcare 2011)
Les plus courants en pharmacie sont la cellulose microcristalline et l'amidon.

### II.3.c. Les liants

Ce sont des excipients utilisés pour lier ou agglomérer en masse solide, des particules sous forme de granulés ou grains. Ils sont aussi appelés agglutinants.
Ils permettent de réduire la force de compression en favorisant les liaisons inter-particulaires. (Larousse 2013)
Les liants en pharmacie sont souvent des polymères naturels ou synthétiques. Les exemples les plus courants sont la cellulose microcristalline, l'hydroxypropyl méthylcellulose ou la polyvinyl pyrrolidone. (Swarbrick 2002)

### II.3.d. Les lubrifiants

Ce sont des substances qui servent à atténuer les frottements, en rendant les contacts glissants. Ils ont soit un rôle :

- **Anti-adhérent :** ils diminuent l'adhérence des particules sur les poinçons et la matrice.
- **Antifriction :** ils réduisent les frottements entre les particules et donc améliorent la transmission de la force de compression et l'écoulement donc la fluidité des particules lors du remplissage de la matrice.

Les plus courants en pharmacie sont le stéarate de calcium, le talc et l'amidon.

Ils apportent aussi l'aspect brillant et non-poussiéreux du comprimé. En effet, l'aspect visuel du comprimé est aussi très important en pharmacie.
Cependant, l'ajout d'une quantité trop importante de lubrifiant au mélange à comprimer peut avoir des effets négatifs sur la résistance des compacts car il réduit la création des liaisons inter-particulaires et donc la cohésion finale des comprimés. (Larousse 2013; European Directorate for the quality of medicines and healthcare 2011)

### II.3.e. Les autres catégories d'excipients

Il existe d'autres types d'adjuvants de compression qui ont généralement un rôle particulier et sont utilisés en faible quantité en pharmacie :

- **Les édulcorants** confèrent une saveur sucrée.
- **Les aromatisants** imprègnent d'arômes les substances, ce qui permet de masquer des goûts ou des odeurs désagréables.
- **Les colorants** permettent de donner un aspect visuel plus attractif pour les consommateurs. Ils améliorent la présentation et la sécurité en limitant les confusions.(Chantraine 2009)
- **Les tensioactifs** ont un pouvoir mouillant, émulsifiant, moussant voir bactéricide. Ils sont utilisés dans certaines formulations particulières comme les émulsions.
- **Les conservateurs** assurent le maintien de la formulation à l'abri de toute altération.
- **Les excipients modifiant la libération du principe actif :** cas particulier des désagrégeants comme les polymères cellulosiques.
- **Les mélanges effervescents** qui comprennent un couple carbonate-acide organique solide qui produit un dégagement gazeux quand le comprimé entre en contact avec de l'eau.(Chantraine 2009)
- …

(European Directorate for the quality of medicines and healthcare 2011; Larousse 2013)

Le rôle premier des adjuvants est donc de fournir différentes possibilités au formulateur, afin qu'il puisse proposer un produit aux propriétés d'usage satisfaisantes tant d'un point de vue thérapeutique que technique comme par exemple, faciliter le transport, la stabilité, la conservation…

En pharmacie, les excipients doivent notamment toujours être inertes vis-à-vis du principe actif. Ils permettent aussi en général l'obtention d'un mélange homogène.(Cesaroni 2013)

## II.4. Critères de comprimabilité

C'est l'aptitude d'une substance à donner un comprimé lorsqu'une pression est exercée.
Elle dépend de plusieurs facteurs qui diffèrent suivant les propriétés des poudres.

### II.4.a. Fluidité ou coulabilité

**La coulabilité** d'une poudre est son aptitude à s'écouler librement de manière régulière et constante sous forme de particules individuelles.
Industriellement, lors de nombreuses étapes de procédés, les solides divisés sont manipulés, transportés ou stockés. L'aptitude à l'écoulement des poudres conditionne donc les performances et le bon fonctionnement des procédés et joue un rôle sur la qualité du produit final. Ainsi, une poudre possédant une bonne coulabilité s'écoule sans aide. À l'opposé, une poudre cohésive a une faible coulabilité et un dispositif mécanique doit être prévu pour faciliter sa mise en mouvement (agitation, vibration). Le comportement dynamique des poudres lors de leur écoulement dépend de nombreuses caractéristiques. Il est difficile de l'exprimer par un seul index applicable de manière universelle. La coulabilité, en particulier pour des poudres constituées de particules fines, dépend en grande partie, de l'intensité et de la nature des forces d'interaction entre les particules.
De plus, la coulabilité n'est pas uniquement une propriété inhérente à la poudre. Selon sa vitesse de déplacement, l'humidité ou la température environnante, une poudre peut avoir des comportements totalement différents.(Guigon and Saleh 2009)

Il existe deux tests classiquement utilisés :

- **Le test entonnoir :** d'après la pharmacopée, 100 g de poudre doivent s'écouler en moins de 10 secondes.(European Directorate for the quality of medicines and healthcare 2011)
- **L'aptitude au tassement :** le test est réalisé dans un voluménomètre de tassement équipé d'une éprouvette de 250 ml. On laisse s'écouler 100 g de poudre dans celle-ci et elle subit des mouvements verticaux, plusieurs mesures sont faites :
    - Volume Vrac : réorganisation de la poudre sans tassement : $V_0$.
    - Volume apparent après 10 tassements : $V_{10}$
    - Volume apparent après 500 tassements : $V_{500}$
    - L'aptitude au tassement est $V_{10} - V_{500}$. Si cette différence est supérieure à 20 ml, elle est alors significative d'un mauvais écoulement et donc d'une phase de tassement importante. Ce la traduit la présence persistante d'air entre les particules.(Ribet 2003)

En compression directe, les excipients utilisés permettent en général d'obtenir notamment une coulabilité aisée du mélange.

### II.4.b. Compressibilité

Tous les corps peuvent être comprimés, c'est-à-dire diminués de volume sous l'action d'une pression.
La compressibilité représente l'évolution du comportement du matériau sous l'effet de la pression.
C'est une caractéristique d'un corps, définissant sa variation relative de volume sous l'effet d'une pression appliquée. C'est une valeur très grande pour les gaz, faible pour les liquides et très faible pour les solides usuels.(Larousse 2013)

### II.4.c. Autres propriétés

Il existe d'autres propriétés qui sont aussi importantes :

- **La forme des particules :** elle s'observe au microscope électronique à balayage ou au microscope optique. Elle affecte les propriétés comportementales comme l'écoulement, la dissolution, la cohésion…
- **La solubilité :** c'est le nombre de parties, en volume, du liquide nécessaire pour dissoudre une masse définie de la substance considérée. La solubilité augmente avec la température et un produit est plus soluble à l'état amorphe que cristallin.
- **La teneur en eau** est de trois types :
    - *L'eau de constitution :* c'est l'eau liée à la formule de la molécule, elle est déjà présente au départ dans les poudres. Elle se mesure par la méthode de Karl-Fisher.
    - *L'eau d'adsorption :* c'est l'eau présente en surface des particules dans les conditions d'utilisation. Elle se mesure par la perte à la dessiccation.
    - *L'eau libre :* c'est l'eau en excès. Elle se détermine par un awmètre.

      La teneur en eau est un paramètre qui affecte les propriétés rhéologiques et les masses volumiques.
- **L'hygroscopie** est la capacité thermodynamique et cinétique d'un matériau à atteindre un état d'équilibre dans des conditions de température et de pression de vapeur d'eau données. Une poudre est dite hygroscopique si elle adsorbe une quantité d'eau relativement importante à faible humidité relative, à température et pression ambiantes.
- **L'électricité statique** affecte les propriétés physiques et peut entraîner :
    - *Le mottage :* il y a création d'agglomérats ce qui perturbe les opérations de compression et l'écoulement.
    - *Le démélange :* cela peut provoquer un collage aux parois de sappareils et favoriser une ségrégation.

- **La granulométrie :** c'est la distribution de taille des particules. En dessous d'une taille critique, les particules subissent entre elles des forces attractives et répulsives. Elles s'agglomèrent à la surface qui les supporte quand l'attraction est supérieure à la répulsion. Pour faire une analyse granulométrique, les techniques sont multiples : tamisage, microscopie, modification du champ électrique, diffraction de la lumière, sédimentation…
- **La surface spécifique :** c'est la surface développée par gramme de produit. Le plus souvent est utilisée la méthode B.E.T. (Brunauer, Emmett et Teller qui est un modèle mathématique) décrite par la pharmacopée européenne. (European Directorate for the quality of medicines and healthcare 2011)
- **La masse volumique :** c'est la masse moyenne par unité de volume. La pharmacopée européenne ( European Directorate for the quality of medicines and healthcare 2011) en distingue trois niveaux :
    - *La masse volumique vraie ou pycnométrique* correspond au volume vrai excluant les vides interstitiels.
    - *La masse volumique particulaire* prend en compte la masse volumique vraie et la porosité intra-particulaire ouverte.
    - *La masse volumique apparente* dépend de la masse volumique des particules et de leur arrangement dans le lit de poudre.
- **La porosité :** c'est le rapport entre le volume vide et le volume de la poudre.

(Chantraine 2009)

## II.5. Contrôles sur les comprimés

En pharmacie, une fois un lot de comprimés réalisé, il ne peut être distribué. En effet, il doit subir quelques analyses afin de déterminer sa conformité. Ci-dessous, sont présentés les principaux tests effectués sur un comprimé afin de pouvoir libérer le lot.

### II.5.a. Contrôles organoleptiques

C'est le premier contrôle réalisé visuellement : il est rapide et simple, et permet de noter les anomalies. Sont observés:

- L'homogénéité des poudres (très facile si il y a des poudres colorées).
- La présence ou non de fissures.
- La brillance.
- La rugosité.
- Le clivage.
- La couleur
- …

### II.5.b. Uniformité de masse des préparations unidoses (essai 2.9.5 P.E.)

D'après la pharmacopée européenne, il faut choisir 20 comprimés au hasard et déterminer la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui indiqué dans le Tableau I mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.(European Directorate for the quality of medicines and healthcare 2011)

*Tableau I : Ecart autorisé pour l'uniformité de masse des comprimés non enrobés ou pelliculés d'après la pharmacopée européenne (European Directorate for the quality of medicines and healthcare 2011)*

| Masse moyenne | Ecarts limites en pourcentage de la masse moyenne | Ecarts non tolérés |
|---|---|---|
| **X ≤ 80 mg** | ±10% | ±20% |
| **80 mg< X <250 mg** | ±7.5% | ±15% |
| **X ≥250 mg** | ±5% | ±10% |

### II.5.c. Résistance à la rupture des comprimés ou dureté (essai 2.9.8 P.E.)

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la résistance à la rupture des comprimés, mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement.
La dureté des comprimés est un paramètre qui influence le délitement : pour cela, il doit être contrôlé à intervalles de temps réguliers au cours de la compression, afin d'ajuster la force de compression si nécessaire. Des appareils spéciaux donnent la pression minimum nécessaire pour briser un comprimé. Le comprimé subit une pression croissante jusqu'à l'écrasement.

Pour réaliser ce test, il faut placer le comprimé entre les mâchoires de l'appareil en tenant compte, le cas échéant, de sa forme, de la barre de cassure et de la gravure. Pour chaque détermination, il faut veiller à orienter le comprimé de la même façon par rapport à la direction d'application de la force. Les mesures sont effectuées sur 10 comprimés, en prenant soin d'éliminer tout débris avant chaque détermination et les résultats sont exprimés en donnant la valeur moyenne, les valeurs minimales et maximales des forces mesurées en Newton.
Il faut aussi indiquer le type d'appareil et, le cas échéant, l'orientation des comprimés.(European Directorate for the quality of medicines and healthcare 2011)

### II.5.d. Friabilité des comprimés non enrobés (essai 2.9.7 P.E.)

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la friabilité des comprimés non enrobés, c'est-à-dire le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée, ou présente des signes d'abrasion ou de rupture, sous l'effet de chocs mécaniques ou d'une attrition.

Cet essai permet d'estimer la résistance des comprimés lors des opérations de conditionnement, d'éventuel enrobage et pendant le transport.
Il faut prélever un nombre de comprimés entiers correspondant aussi près que possible à une masse de 6,5 g pour des comprimés ayant une masse unitaire inférieure ou égale à 650 mg. Pour ceux dont la masse est supérieure à 650 mg, il faut alors prélever un échantillon de 10 comprimés entiers. Les comprimés sont soigneusement dépoussiérés avant l'essai. Les comprimés à tester, sont placés dans un tambour rotatif. 100 rotations sont alors réalisées. A chaque rotation, les comprimés roulent ou glissent, et tombent sur la paroi ou, les uns sur les autres. Ils sont donc soumis à des frottements et des chutes pendant un temps déterminé. Ces comprimés sont pesés avant et après le traitement. La perte doit être minime (maximum 1%), sinon, ils ne pourront pas supporter toutes les manipulations qu'ils auront à subir jusqu'au moment de l'utilisation.(European Directorate for the quality of medicines and healthcare 2011)

## II.5.e. Désagrégation des comprimés et des capsules (essai 2.9.1 P.E.)

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à se désagréger dans un temps prescrit, en milieu liquide et dans les conditions expérimentales décrites ci-après.
Un appareil à six cuves en matière plastique plongées dans un bain est utilisé. La désagrégation est totale une fois que tout le comprimé est passé à travers la grille.
Six comprimés par lot de production sont prélevés. Chaque comprimé est placé dans une des cuves, puis l'appareil est mis en marche : il mime le mouvement de l'estomac car il se déplace horizontalement et verticalement.
Le temps de désagrégation est alors mesuré et celui-ci doit respecter différentes normes fournies dans le Tableau II suivant le type de comprimé.(European Directorate for the quality of medicines and healthcare 2011)

*Tableau II : Normes de la pharmacopée européenne sur la désagrégation des comprimés(European Directorate for the quality of medicines and healthcare 2011)*

| Comprimés | Temps (min) | Milieu de dispersion | Température du milieu (°C) |
|---|---|---|---|
| **Non enrobés** | 15 | eau | 36-38 |
| **Enrobés** | 60 | eau | 36-38 |
| **Dispersibles** | <3 | eau | 15-25 |
| **Solubles** | <3 | eau | 15-25 |

Cas particulier des comprimés effervescents : le comprimé est mis dans un récipient de 200mL d'eau distillée à 15-25°C. Le comprimé doit être désagrégé en moins de 5 minutes : il y aura alors formation de nombreuses bulles de gaz.(European Directorate for the quality of medicines and healthcare 2011)

### II.5.f. Uniformité de teneur des préparations unidoses (essai 2.9.6 P.E.)

L'essai d'uniformité de teneur des préparations unidoses est basé sur la détermination de la teneur individuelle en substance(s) active(s) des unités composant l'échantillon, permettant de vérifier que les teneurs individuelles en substance active se trouvent dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon.
Il faut doser le principe actif contenu dans chaque comprimé. Pour réaliser cet essai, il faut prélever dix unités de la préparation à examiner, et doser individuellement la (ou les) substance(s) active(s) dans chacune d'elles au moyen d'une méthode analytique appropriée.
Le résultat doit se trouver dans les limites d'environ 15 % par rapport à la moyenne, si une valeur se trouve entre 15 % et 25 % par rapport à la moyenne, il faut recommencer avec 20 autres comprimés. Mais aucune de ces valeurs ne doit dépasser 25%.(European Directorate for the quality of medicines and healthcare 2011)

## II.6. Conclusion

Dans ce premier chapitre, une synthèse bibliographique en 4 parties a été réalisée.

Tout d'abord, un rappel général sur la compression a été fait. C'est le sujet principal de cette thèse. L'accent a été mis sur les mécanismes de compression.
Puis, une explication a été fournie sur l'utilisation des différents adjuvants, qui sont utiles en compression, ainsi que leurs rôles.
Ensuite, les principaux critères de compressibilité ont été soulignés et enfin un rappel pharmaceutique a été fourni sur les conditions que doivent respecter les comprimés après compression.

Tous ces critères montrent que le comportement du mélange de poudres a une importance cruciale sur la compression, et qu'il est intéressant de mener une étude expérimentale concernant l'influence des liants lors de la compression humide.

Dans la prochaine partie, seront présentés le dispositif expérimental et les matériaux utilisés, afin de faire les expériences pour caractériser le comportement d'une poudre ou d'un mélange lors de sa compression.

# III. Matériel et Méthodes

## III.1. Introduction

Dans ce chapitre, l'objectif est de présenter les dispositifs expérimentaux utilisés, et les matières premières mises en jeu dans les expériences réalisées, pour observer le comportement des poudres en compression.
Cette partie montrera aussi la méthode mise en œuvre pour interpréter les résultats des tests : les contraintes de rupture des comprimés seront étudiées.

## III.2. Matières premières

Lors de la réalisation des comprimés, sont utilisées :

- Des billes de verre,
- Un liant : soit du lactose (alpha ou beta), soit du glucose,
- De l'eau déminéralisée et filtrée dans certaines expériences.

### III.2.a. Les billes de verre

Des billes de verre sont utilisées pour les tests, car elles ont l'avantage de ne pas se déformer lors de la compression. Ainsi, l'influence des liants seuls est étudiée car, dans ce cas, l'obtention d'un comprimé présentant une tenue mécanique suffisante pour permettre sa manipulation est uniquement due à la présence de liants.

#### ➢ La granulométrie

Les billes de verres ont été caractérisées par microscopie électronique à balayage et par granulométrie laser. Elles sont sphériques, non poreuses et surtout, ne se déforment pas, ni ne se fragmentent lors de la compression (Figure 11). (Tita-Goldstein 2013)
Les billes utilisées sont de quatre diamètres différents (Tableau III) :

- 150 à 250 micromètres (les grosses billes),
- 75-150 micromètres (les billes intermédiaires qui serviront de référence),
- 0-50 micromètres (les petites billes),
- 7-10 micromètres (les microbilles).

*Tableau III : Propriétés des billes*

| Billes | Grosses | Référence | Petites | Microbilles |
|---|---|---|---|---|
| **Diamètre (µm)** | 150-250 | 75-150 | 0-50 | 7-10 |
| **Masse volumique (g.cm$^{-3}$)** | 2,725 | 2,486 | 2,491 | 2,063 |
| **Diamètre médian (µm)** | 215 | 122 | 31 | 9,2 |
| **D=diamètre médian/diamètre médian billes de référence** | 1,76 | 1 | 0,25 | 0,075 |

Les masses volumiques des billes ont été déterminées à l'aide d'un pycnomètre à Hélium.

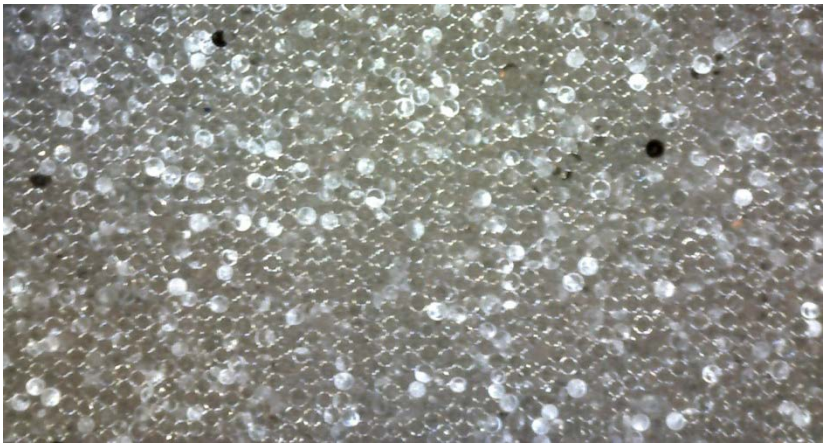


*Figure 11 : Amas de billes de verre non déformées après compression au microscope numérique (Tita-Goldstein 2013)*

## III.2.b. Les liants

### ➢ Le lactose

**Le lactose** est un diholoside, c'est-à-dire un sucre complexe composé de l'association de deux sucres simples, le glucose et le galactose, reliés par une liaison osidique particulière β1-4, (d'où le nom officiel de β-D-galactopyrannosyl(1→4)D-glucopyrannose). Par hydrolyse, il se retransforme en ses deux sucres simples. Sa formule chimique brute est **$C_{12}H_{22}O_{11}$** (Figure 12).

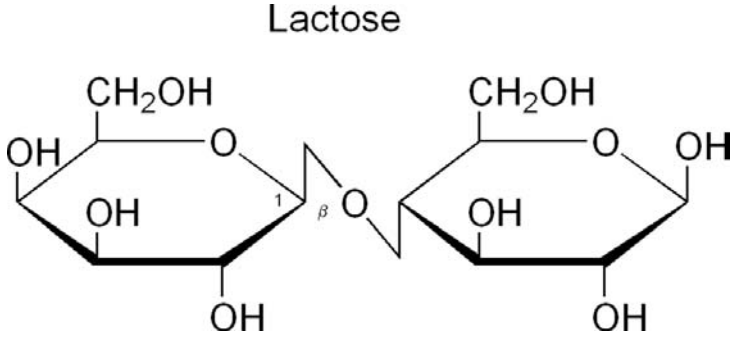



*Figure 12 : Formule développée du lactose*

Le lactose est rencontré en forte concentration dans le lait des mammifères et confère un apport nutritionnel et énergétique important. En effet, dans le tube digestif des nourrissons, il est converti en glucose et en galactose grâce à l'enzyme β-galactosidase (une lactase), molécules qui seront absorbées séparément.
Il est un excipient à effet notoire car il y a des personnes intolérantes au lactose. Bien que présente chez tous les bébés mammifères, cette enzyme peut faire défaut chez certains adultes, conduisant à une intolérance au lactose. Le lactose n'est plus dégradé en sucres simples, ne peut plus être absorbé, et reste donc dans le tube digestif. Ce sont alors les bactéries intestinales qui le métabolisent (produisant de l'hydrogène, du méthane, du di oxyde de carbone) ce qui conduit à un inconfort intestinal, voire des diarrhées.(Jelen 2009)
Le lactose est le moins sucré de sa famille mais, consommé en trop grande quantité, il peut provoquer un diabète.
Le lactose dispose d'une monographie à la pharmacopée européenne. C' est une poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, facilement mais lentement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96%. Sa solubilité augmente avec la température.(European Directorate for the quality of medicines and healthcare 2011)
C'est aussi une poudre sensiblement sucrée.
Le lactose est aussi connu pour avoir un comportement fragmentaire lors de sa compression.(Kadiri 2004)

Le lactose existe sous deux stéréo-isomères qui diffèrent par la position d'un groupement OH et d'un hydrogène. Ces deux formes sont liées et passent de l'une à l'autre en continu : c'est la mutarotation. La vitesse de ces passages est déterminée par des facteurs comme la température, la concentration, le solvant ou le pH de la solution. Pour les sucres, on parle de forme anomériques. Le carbone asymétrique portant le groupement hydroxyle susceptible de bouger est appelé carbone anomère et le groupement hydroxyle est appelé OH hémiacétalique. En général, à température ambiante, un équilibre est obtenu : 40% d'alpha-lactose et 60% de beta-lactose. Ces deux formes ont des propriétés différentes : morphologique, solubilité, cristallisation, activité optique...(Jelen 2009 ; José J .B. Machado, João A . Coutinho, and Eugénia A. Macedo 2000)

- Le beta-lactose est la forme anhydre, de formule brute **$C_{12}H_{22}O_{11}$ (**Figure 13**).** C'est un matériel cristallin souple et très fin. Si une solution de lactose est cristallisée au-dessus de 93, 5°C alors, il n'y aura formation que de beta-lactose. Cette forme est la plus cassante.(DFE pharma 2013)

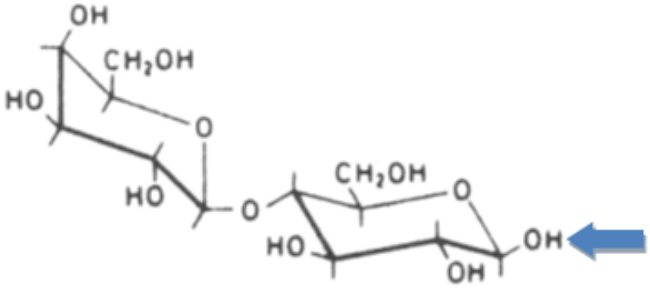



*Figure 13 : Formule développée du beta-lactose*

- L'alpha-lactose est la forme monohydratée, de formule brute $C_{12}H_{22}O_{11}, H_2O$ (Figure 14). Il est dur et confère une texture plus granuleuse au produit le contenant. Cette forme est obtenue par cristallisation à des températures inférieures à 93,5°C. Ici chaque molécule de lactose reste associée à une molécule d'eau. L'eau est incorporée dans le cristal.(DFE pharma 2013)

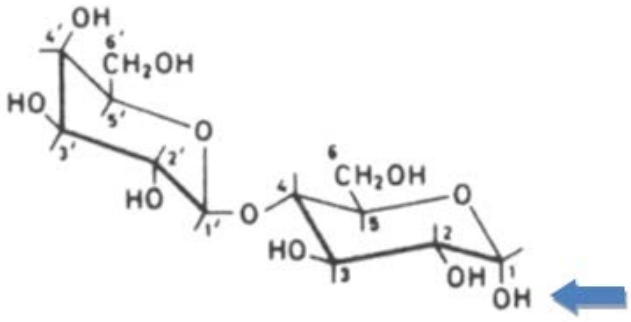



*Figure 14 : Formule développée de l'alpha-lactose*

Ces deux formes sont aussi connues pour avoir une faible affinité avec l'humidité de l'air, ce qui fait d'eux des produits très stables dans le temps. Le beta-lactose se solubilise plus rapidement dans l'eau. En solution, les deux anomères ont la même solubilité finale : en effet, il y a un état d'équilibre de mutarotation entre les deux formes. Le beta-lactose paraît aussi être plus sucré mais cela est probablement dû au fait qu'il se dissout plus rapidement dans la salive.(DFE pharma 2013)

Les propriétés de ces deux types de lactose sont résumées dans le Tableau IV.

*Tableau IV : Propriétés des lactoses alpha et beta(Jelen 2009; DFE pharma 2013)*

| Propriétés | α-lactose monohydrate | β-lactose anhydre |
|---|---|---|
| **Masse Molaire ($g.mol^{-1}$)** | 360,3 | 342,3 |
| **Masse volumique ($g.cm^{-3}$)** | 1,545 | 1,59 |
| **Point de fusion (°C)** | 202 | 252 |
| **Activité optique ($\alpha^{20}_{589}$)** | +91,1 | +33,5 |
| **Solubilité dans l'eau à 20°C (g/100mL)** | 21 | 50 |
| **Température de transition vitreuse (°C)** | 101 ± 1 | 101 ± 1 |

Dans la partie expérimentale seront utilisés :

- L'alpha lactose monohydraté 99,5% Acros®,
- Le beta-lactose Sigma®.

### ➢ Le glucose anhydre

**Le gl ucose** (**Glc**) est une poudre c ristalline bl anche ou s ensiblement bl anche, à l a s aveur sucrée, f acilement soluble d ans l 'eau et as sez s oluble dans l 'alcool à 9 6%.(European Directorate for the quality of medicines and healthcare 2011)
C'est un aldohexose, principal représentant de s oses. Il e st d irectement a ssimilable p ar l'organisme. Il est s ouvent pré sent d ans l a na ture s ous form e de c omposés, l iés à d' autres molécules qui ne sont pas des sucres. Ces composés glucosides font partie des hétérosides.

Le glucose est produit :

- Par photosynthèse par certaines plantes.
- Par biosynthèse par l'homme et les animaux.
- Par hydrolyse enzymatique des fibres cellulosiques.
- Par hydrolyse acide de l'amidon en production industrielle.(Cesaroni 2013)

Sa formule brute est $\mathbf{C_6H_{12}O_6}$ (Figure 15). Ses propriétés sont résumées dans le Tableau V.

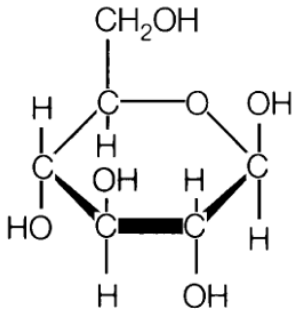



*Figure 15 : Formule développée du glucose*

*Tableau V : Récapitulatif des propriétés du glucose (Cesaroni 2013)*

| Sucre | Masse Molaire ($g.mol^{-1}$) | Solubilité (eau à 25°C) ($g.L^{-1}$) | Température de transition vitreuse (°C) |
|---|---|---|---|
| **Glucose** | 180,2 | 910 | 31,0±1 |

Le glucose est connu pour avoir un comportement ductile.
Pour les études, du D(+) glucose anhydre Prolabo® de formule brute $\mathbf{C_6H_{12}O_6}$ est utilisé.

### III.2.c. L'eau

De l'eau déminéralisée et filtrée est utilisée dans les expériences réalisées.
L'eau permet la dilution des poudres et leur solubilisation afin d'obtenir plus facilement des mélanges homogènes.
L'eau permet aussi la création de liaisons lors de la compression : elle sert de « colle » entre les particules dissoutes en créant des ponts solides lors du séchage. Ces ponts permettent au comprimé d'acquérir une meilleure résistance mécanique finale.
Elle peut aussi agir comme un plastifiant, en diminuant la température de transition vitreuse des composés amorphes.(Carlos Avilés-Avilés, Christelle Turchiuli, Elisabeth Dumoulin 2013; W. Robert Mitchell et al. 2013)

La quantité d'eau dans le comprimé sera calculée avec l'expression suivante :

$$W = \frac{m_{liquide}}{m_{billes}} \qquad \textit{Équation 3}$$

Où :

- $m_{liquide}$ est la masse d'eau introduite dans le mélange (kg),
- $m_{billes}$ est la masse de billes introduite dans le mélange (kg),
- W représente le rapport massique.

## III.3. Réalisation des comprimés

La réalisation des comprimés se fait toujours de la même manière, afin d'être suffisamment reproductible au niveau des expériences. Cette production se fait par série de 4 comprimés, ce qui prend environ 40 minutes, ainsi chaque expérience peut être réalisée en une matinée ou un après-midi, afin de conserver des conditions environnementales similaires.

### III.3.a. Le mélange

#### ➢ Mode opératoire

Quinze grammes de billes et une masse de liant variable suivant les expériences sont placés dans un récipient en plastique de 180 ml à usage unique. L'eau est ajoutée au dernier moment à l'aide d'une seringue. La quantité ajoutée est pesée afin de vérifier la reproductibilité et permettre l'interprétation des résultats.

### ➢ Rappel sur les mélanges

Le mélange est une étape importante dans la préparation d'une poudre composée. Le but est toujours d'obtenir un mélange homogène c'est-à-dire que la concentration de chacun des constituants à l'échelle d'observation (ici la taille du comprimé) soit égale à la concentration dans la totalité de l'échantillon.
Les propriétés des solides influencent la qualité du mélange :

- **La masse volumique** influe sur la stabilité : les particules les plus denses ont tendance à sédimenter alors que les plus légères se retrouvent en surface.
- **La taille des constituants :** il va utmieux mélanger des particules de mêmes dimensions. Il peut donc être nécessaire de broyer les plus grosses avant le mélange.
- **Les proportions :** si un composant est en très faible proportion il sera toujours plus difficile de le répartir correctement ; pourtant, si c'est un principe actif, il est très important qu'il le soit uniformément afin d'éviter le surdosage ou le sous-dosage de certains comprimés.

Pour tous les mélangeurs, il y a des paramètres-clés à définir, comme le temps de mélange, la vitesse d'agitation ou le taux de remplissage. L'ajustement de ces paramètres permettra d'obtenir un résultat homogène.(Chantraine 2009)

### ➢ Le mélange

Le récipient cylindrique en plastique contenant le mélange est fermé après ajout du barreau magnétique. Celui-ci est ensuite mis dans le mélangeur TURBULA ® ( Figure 16) pendant vingt minutes à 67 tours/min afin d'obtenir un mélange homogène.

*Figure 16 : Le mélangeur à cuve type Turbula ®*

Le Turbula est un **mélangeur à chute libre** : il a un multiaxe de révolution et tourne sur lui-même afin d'assurer le mélange.(Chantraine 2009)

### III.3.b. La compression

#### ➢ La presse INSTRON 5569 ®

La compression est réalisée avec une presse uniaxiale INSTRON 5569® (Figure 17), dont la photo est disponible ci-dessous.

*Figure 17 : La presse uniaxiale INSTRON 5569®*

Le poinçon fait deux centimètres de diamètre.
La Figure 18 montre plus en détail le dispositif.

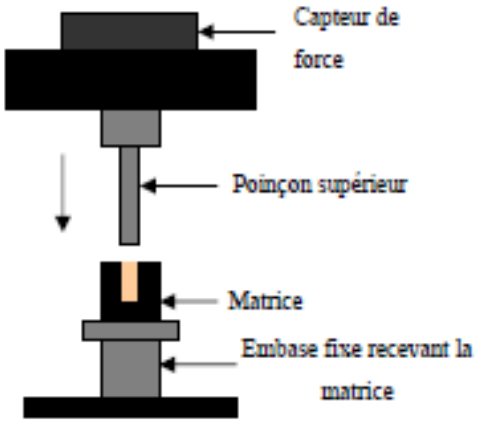



*Figure 18 : Le dispositif de compression(Kadiri 2004)*

La méthode de compression a été programmée à l'aide du logiciel Bluehill3® et comprend les étapes successives suivantes :

- Descente du poinçon à 20 mm/min jusqu'à 0,01kN ce qui correspond au contact poudre-poinçon.
- Compression à 5 mm/min jusqu'à 25kN.
- Remontée du poinçon à 10 mm/min.

Cette méthode permet d'obtenir des comprimés identiques.

#### ➢ Le mode opératoire

Deux grammes et demi de poudre sont prélevés et introduits dans la matrice. Le programme de compression est lancé. Le poinçon descend alors, comprime la poudre. Il suffit ensuite de récupérer le comprimé et de le peser.
Pour chaque série, 4 comprimés de 2,5 g environ sont réalisés afin d'obtenir des comprimés d'environ 5 mm d'épaisseur.

### III.3.c. Le stockage des comprimés

#### ➢ Le dessiccateur

Chaque comprimé réalisé est stocké dans un dessiccateur en verre avec des joints rodés et graissés contenant du sel de silice déshydratant, permettant de réguler l'humidité relative (Figure 19).
Les comprimés sont stockés pendant au moins 2 jours afin d'atteindre une valeur stationnaire de l'activité de l'eau.

*Figure 19 : Le dessiccateur*

- **Sel de silice**

Pour réaliser une dessiccation maximale, du sel de silice de 2 à 6 mm de diamètre de la marque Prolabo® est utilisé. Le sel de silice est un hydroxyde de silicium $Si(OH)_4$ polymère d'acide silicique, préparé à partir de silicate de sodium. L'intérieur de chaque grain de silice est composé d'atomes de silicium reliés entre eux par des atomes d'oxygène (un silicate). En surface, des groupes silanol (Si–OH) subsistent et sont responsables de la très forte polarité du gel de silice. En présence d'eau, cette surface s'hydrate ce qui provoque une diminution de la polarité.
Ce réactif absorbe la vapeur d'eau afin de maintenir un environnement sec pour le produit. Lorsque la capacité d'adsorption du sel est épuisée, le composé devient inutile : il sera alors régénéré par chauffage dans une étuve à 120-140°C pendant environ 3 heures, puis réutilisé. Il est adapté à de nombreuses applications de séchage mais il n'est pas recommandé pour les composés fortement acides ou fortement alcalins. Sa capacité d'adsorption d'eau est d'au moins 27,3% à 23°C.(European Directorate for the quality of medicines and healthcare 2011)

### III.3.d. Conclusion

La compression sert à former des liens entre les particules sous pression : il y a formation de ponts solides. Une fois comprimée, la poudre n'a plus les mêmes propriétés (taille, porosité…). Lors du séchage et de la conservation des comprimés, le solvant a tendance à s'évaporer et, de nouveau, les propriétés du comprimé peuvent être modifiées. En effet, l'évaporation d'eau entraîne le séchage du comprimé et augmente sa dureté, ou alors casse les comprimés si les ponts ne tiennent que grâce à l'eau.(Carlos Avilés-Avilés, Christelle Turchiuli, Elisabeth Dumoulin 2013)

## III.4. Réalisation de l'expérience

Une fois les comprimés réalisés, différents tests sont menés afin d'étudier leur résistance mécanique.

### III.4.a. Le test brésilien

C'est un test de rupture diamétrale. Il est très facile à mettre en œuvre : il suffit de rompre le comprimé entre deux plateaux en appliquant une force perpendiculaire à l'épaisseur du comprimé (Figure 20).
Il est parfois difficile de faire une interprétation de ce test : en effet, il n'y a pas toujours de véritable rupture (le comprimé tombe parfois sur le côté) ou celui-ci ne se casse pas diamétralement.

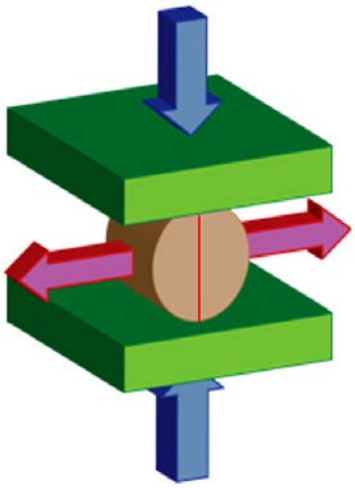


*Figure 20 : Principe du test brésilien*

### ➢ La presse INSTRON 5569 ®

Le même appareillage que pour la compression est utilisé en changeant le montage (Figure 21). Un capteur de force de 2kN est utilisé car sa gamme de mesure est plus adaptée. Deux plateaux, supérieur et inférieur, sont montés puis le comprimé est positionné sur la tranche.

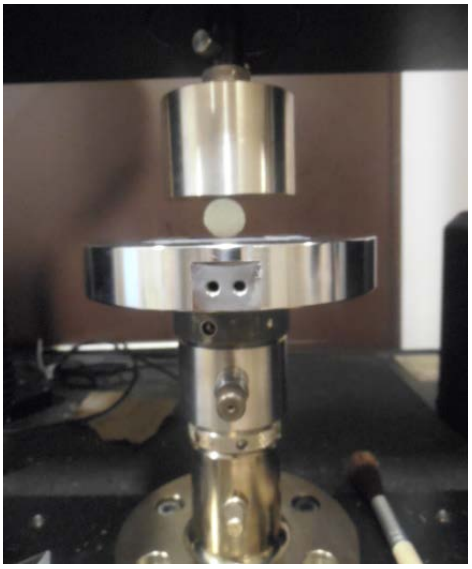


*Figure 21 : Montage du test brésilien*

Pour garantir la reproductibilité des expériences, une méthode enregistrée avec le logiciel Blue Hill® est utilisée :

- Descente du poinçon à 5 mm/min sur une distance maximale de 7mm. Cette valeur de déplacement permet d'atteindre de manière certaine la rupture du comprimé, ou, le cas échéant, une déformation suffisante pour être interprétée,
- Remontée à 20 mm/min.

### ➢ Le mode opératoire

L'épaisseur du comprimé est mesurée avec un pied à coulisse Metland ® (Figure 22) et il est déposé sur un de ses cotés. Des irrégularités de surface de la tranche peuvent générer quelques difficultés pour le maintien du comprimé en position verticale. Le test de rupture est ensuite lancé avec l'ordinateur. Le plateau supérieur descend et applique ainsi une force sur le comprimé qui se déforme. Il suffit ensuite de relever la force maximale atteinte au moment de la rupture.
Pour chaque série, trois comprimés sur les quatre qui ont été fabriqués, sont cassés, le dernier servant de témoin pour relever l'activité de l'eau. Si la rupture ne se passe pas correctement pour l'un des comprimés (par exemple il tombe sur le coté et se casse seul avant l'arrivée du plateau supérieur), le témoin peut alors être cassé.

*Figure 22 : Le pied à coulisse Metland®*

### ➢ Les déformations obtenues

Après rupture du comprimé, différents types de déformations sont observés (Tita-Goldstein 2013) :

- **Déformation abrasive** (Figure 23) **:** le comprimé s'effrite, il émet des poussières. En général, ce type de cassure est observé pour une valeur d'activité de l'eau faible.

*Figure 23 : Déformation abrasive*

- **Déformation f ragile** (Figure 24) **:** le comprimé s e cas se véritablement en deux morceaux.

*Figure 24 : Déformation fragile*

- **Déformation ductile** (Figure 25) **:** le comprimé s'écrase, s'aplatit mais ne se rompt pas. C'est irréversible. Cette observation est faite pour les valeurs d'activité de l'eau les plus élevées.

*Figure 25 : Déformation ductile*

La Figure 26 présente l'allure de la courbe attendue pour la valeur de la force en fonction du déplacement du poinçon lors d'un test de rupture.

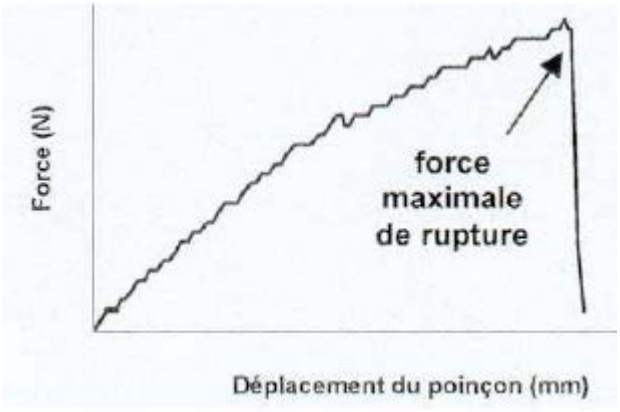



*Figure 26 : Cycle de rupture(Ribet 2003)*

### III.4.b. La mesure de la température et de l'activité de l'eau

Lors de la réalisation de la compression du mélange et de la rupture de sc omprimés, la température et l'humidité ambiante sont relevées.

#### ➢ Activité de l'eau et humidité relative

Beaucoup de substances sont hygroscopiques.
L'activité de l'eau dans un produit traduit le degré de liaison de l'eau au support. Elle est définie par :

$$a_w = \frac{P}{P_0} \qquad \textit{Équation 4}$$

- $a_w$ : activité de l'eau,
- P : pression de vapeur de l'eau,
- $P_0$ : pression de vapeur saturante de l'eau à l'équilibre à la même température.

L'activité de l'eau dans un produit est aussi l'humidité relative de l'air en équilibre ($HR_E$) avec la relation suivante:

$$HR_E = a_w * 100 \qquad \textit{Équation 5}$$

L'humidité relative se rapporte à la phase gazeuse alors que l'activité de l'eau à la phase condensée de l'eau adsorbée.

En général, pour les poudres alimentaires, à une activité de l'eau donnée, le pourcentage d'eau sorbée diminue lorsque la température augmente. Pour un pourcentage d'eau sorbée donné, une augmentation d'activité de l'eau est observée avec l'augmentation de température. En effet, les liaisons hydrogène entre l'eau et les carbohydrates se cassent et permettent aux molécules d'eau de se libérer.

Lors des études réalisées précédemment au laboratoire, le tracé de la courbe donnant la contrainte de rupture en fonction de l'activité de l'eau a permis de déterminer une valeur critique d'$a_w$ (Figure 30). En effet, pour cette valeur d'activité de l'eau critique, un changement de concavité caractérisant le changement d'état brutal du sucre est observé. Quand l'activité de l'eau est supérieure à l'activité critique, l'état vitreux passe à l'état caoutchouteux. Par commodité, cette valeur a été lue comme l'abscisse correspondant à l'intersection avec la droite contrainte de rupture égale à 1 MPa (valeur signifiant que le comprimé à une tenue mécanique correcte) (Sugimoto M. et al. 2005). Les activités critiques de l'eau pour le glucose et le lactose ont été déterminées et valent respectivement 0,330 (Figure 27) et 0,565.(Tita et al. 2012)

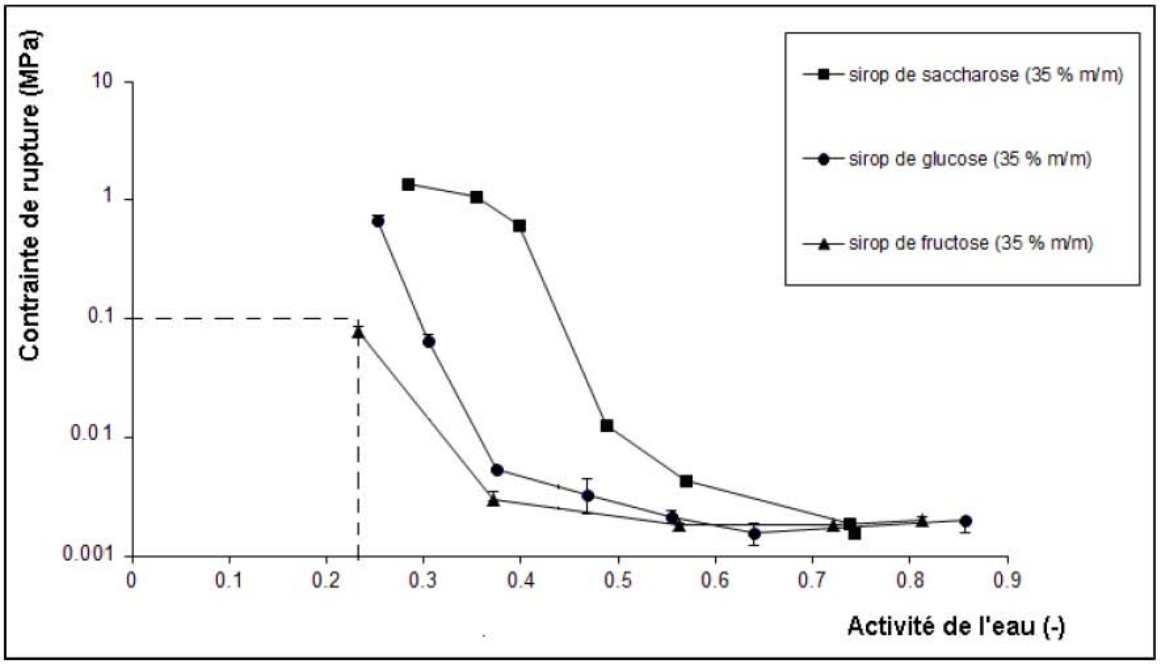



*Figure 27 : Détermination de l'activité critique de l'eau pour le glucose*

### ➢ L'appareillage

L'Hygrolab Rotronic® (Figure 28) permet d'accéder aux valeurs de température et d'activité de l'eau atmosphérique. Il suffit de mettre le capteur vers l'extérieur et d'attendre quelques minutes, afin d'obtenir la stabilisation.
Pour mesurer l'activité de l'eau du comprimé témoin, il suffit de placer le comprimé dans une cellule et de positionner le capteur à l'intérieur de celle-ci puis d'attendre la stabilisation pour relever les valeurs de température et d'activité de l'eau du comprimé.

*Figure 28 : Appareil pour relever la température et l'humidité*

### ➢ Influence de l'humidité relative

Le taux d'humidité relative modifie le comportement du comprimé lors de son stockage :

- La présence d'eau à la surface des particules réduit les forces attractives de faible énergie (liaison de type Van Der Waals ou Hydrogène) et donc diminue la cohésion du comprimé.
- La présence d'eau peut aussi provoquer le passage de l'état vitreux à l'état caoutchouteux. Il y a alors franchissement de la température de transition vitreuse. Il pourrait donc y avoir une influence sur la cohésion ou sur le mode de déformation du comprimé.
- La présence d'eau peut aussi entraîner la solubilisation de certaines matières comme le lactose et lors du séchage une cristallisation avec création de ponts solides est alors observées. Il y a alors augmentation de la dureté du comprimé.(Cesaroni 2013)

### ➢ Influence de la température et de l'humidité de stockage

Elles ont toutes deux des effets analogues sur la cohésion. Une augmentation de la température ou de l'humidité de stockage peut provoquer la dégradation du comprimé et provoquer la rupture des liaisons solides.

### ➢ Influence de la teneur en eau

La quantité d'eau évaporée d'un comprimé peut être estimée par :

$$H_{evap} = \frac{m_{initiale} - m_{finale}}{m_{initiale}} * 100 \qquad \text{Équation 6}$$

Avec :

- $H_{evap}$ représente l'humidité évaporée du produit (%),
- $m_{finale}$ représente la masse de l'échantillon après compression et dessiccation (mg),
- $m_{initiale}$ représente la masse de l'échantillon après compression (mg).

Les isothermes de sorption/désorption peuvent être représentées en traçant $H_{evap}$ en fonction de HR (humidité relative du milieu).(Chantraine 2009)

### ➢ Influence de la saturation en eau

La saturation en eau représente la fraction volumique de porosité occupée par le liquide. Elle est fournie par la relation :

$$S = \frac{V_{eau} * (1-\varepsilon) * \rho_{billes}}{\varepsilon * m_{billes}} = \frac{W\,(1-\varepsilon) * \rho_{solide}}{\varepsilon * \rho_{eau}} \qquad \textit{Équation 7}$$

Avec :

- S est la saturation
- $V_{eau}$ représentant le volume d'eau ($m^3$)
- ε est la porosité finale (0,37±0.02) déterminée auparavant par A.Tita (Tita-Goldstein 2013)
- $\rho_{billes}$ est la masse volumique des billes ($kg.m^{-3}$)
- $m_{billes}$ est la masse de billes (kg)
- $\rho_{solide}$ est la masse volumique totale : billes + sucre ($kg.m^{-3}$)
- $\rho_{eau}$ est la masse volumique de l'eau ($kg.m^{-3}$)
- W est la teneur en eau ($kg_{eau}.kg_{billes}^{-1}$).

Ce rapport permet d'évaluer la quantité d'eau maximum à ajouter au comprimé car si la valeur de la saturation dépasse 1, il y aurait alors présence d'eau en trop ce qui serait inutile.

## III.4.c. La transition vitreuse

### ➢ La température de transition vitreuse Tg

Toutes les substances amorphes peuvent montrer deux comportements différents :

- Soit elles sont dures et rigides (**état vitreux**).
- Soit elles sont molles et flexibles (**état caoutchouteux**).

Ces propriétés viscoélastiques dépendent de la température.
Il existe une température appelée température de transition vitreuse ($T_g$) :

- **Si T >Tg :** le polymère est caoutchouteux : il sera déformable sous l'action d'une contrainte.
- **Si T<Tg :** le polymère est vitreux : il sera fragile sous pression mais il se cassera à des forces plus élevées que les composés caoutchouteux.(W. Robert Mitchell et al. 2013)

La transition vitreuse se produit dans les polymères amorphes ou non cristallisés (c'est-à-dire des polymères dont les chaînes ne sont pas arrangées en cristaux ordonnés, mais disposées au hasard).(Foster Kylie D., Bronlund John E., Paterson A.H.J 2006)

Pour minimiser la formation de cristaux, il faut utiliser la voie de séchage la plus rapide : c'est-à-dire franchir la température de transition vitreuse du produit.
Par contre, lors d'un séchage plus lent, il n'y aura pas de franchissement de la courbe de transition vitreuse et les molécules s'arrangeront les unes par rapport aux autres dans un état d'énergie libre minimal. Dans ces conditions, il y aura apparition de cristallisation et donc formation d'un cristal stable.

Dans un polymère, il peut se produire quatre catégories de mouvements moléculaires :

- Translation de molécules entières qui permet l'écoulement.
- Flexion et torsion combinée de segments (40 à 50 atomes de carbone) de molécules qui conduisent à l'élasticité du matériau (force de rappel).
- Mouvement de quelques atomes le long de la chaîne principale ou à côté des groupes fonctionnels.
- Vibration des atomes autour de leur position d'équilibre. Cependant, les atomes n'ont pas de position d'équilibre régulière au sein du polymère amorphe, contrairement aux mailles cristallines.

La température de transition vitreuse est la température à partir de laquelle les deux premiers mouvements sont impossibles ; en revanche, le matériau possède alors assez d'énergie pour activer les deux derniers.

La température de transition vitreuse est généralement caractérisée par une modification rapide des propriétés : physiques, mécaniques, électriques et thermiques du matériau.

Pour déterminer la température de transition vitreuse, il suffit d'observer une propriété thermodynamique (par exemple la température) par rapport au volume spécifique (Figure 29).
Une augmentation brutale de la pente de la courbe est observée et par extrapolation, la température de transition vitreuse peut être déduite. Mais cette zone de transition vitreuse reste large : il n'y a pas de rupture nette entre l'état vitreux et caoutchouteux mais une plage d'évolution.

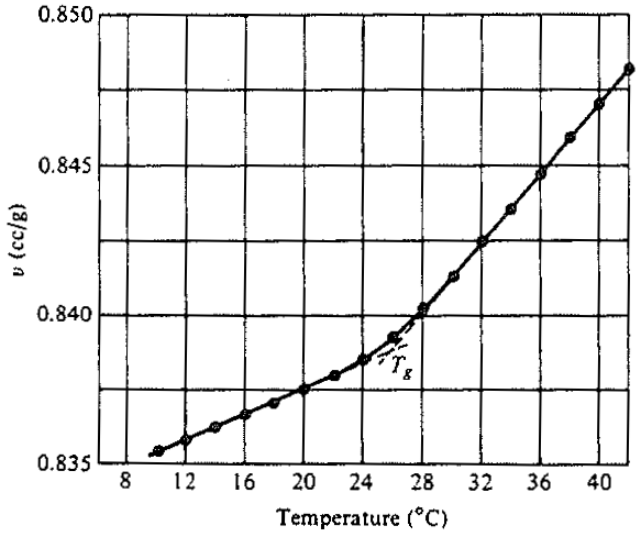



*Figure 29 : Exemple de détermination de la température de transition vitreuse*

Une autre méthode de détermination de cette température est la DSC (calorimétrie différentielle à balayage) (Figure 30) :

- De petits échantillons de polymères et une référence inerte sont isolés et chauffés.
- L'enthalpie est mesurée en fonction de la température ou de la quantité de chaleur.
- Un système de contrôle se charge de maintenir à la même température, les échantillons et la référence.

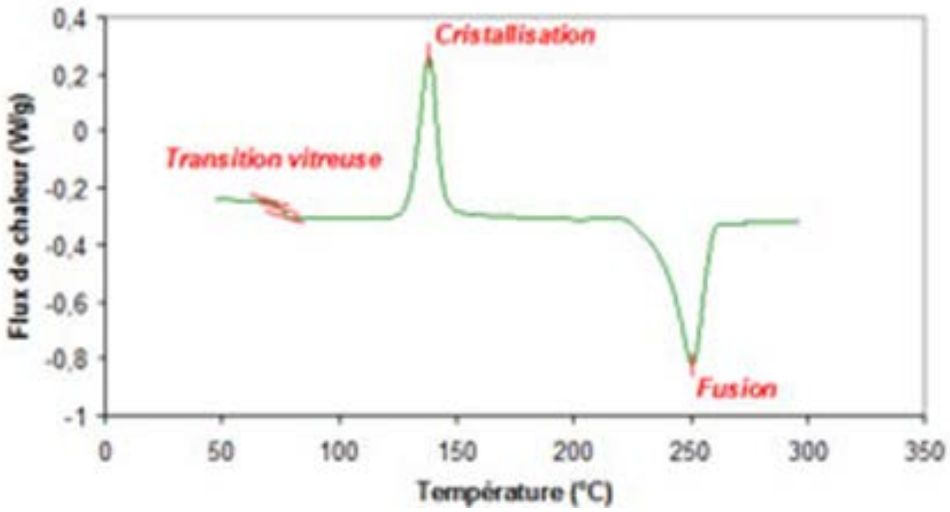



*Figure 30 : Détermination de la température de transition vitreuse*

### ➢ Les facteurs influençant la température de transition vitreuse

- **Le volume libre :** c'est le volume qui n'est pas occupé par les molécules elles-mêmes :

$$v_f = v - v_s \qquad \textit{Équation 8}$$

Avec :

- $v_f$ : volume libre ($cm^3$)
- $v$ : volume spécifique ($cm^3$)
- $v_s$ : volume spécifique des molécules compactées ($cm^3$).

Plus le volume libre est grand, plus les molécules peuvent bouger et plus la température de transition vitreuse est basse. C'est pourquoi cette température augmente quand la pression extérieure augmente : les fortes pressions compriment les polymères et réduisent le volume libre. De la même façon, plus la mobilité des molécules diminue, plus la température de transition vitreuse augmente, car il faut plus d'énergie thermique pour provoquer les mouvements des chaînes.(W. Robert Mitchell et al. 2013)

- **Les forces d'attractions entre les molécules :** plus les liaisons sont fortes, plus l'énergie thermique pour les rompre est élevée.
- **La mobilité interne des chaînes :** elle dépend de leur liberté à tourner autour des liaisons.
- **La rigidité des chaînes :** les chaînes ayant des difficultés à se tordre ou à fléchir entraînent des températures de transition vitreuse plus élevées. L'énergie d'activation augmente avec la rigidité.

- **La longueur de la chaîne :** la température de transition vitreuse d'une chaîne de longueur x varie selon :

$$T_g = T_g^{inf} - \frac{C}{X}$$ *Équation 9*

Avec :

  - C : constante pour un polymère donné,
  - X : longueur de chaîne,
  - $T_g^{inf}$ : valeur asymptomatique de $T_g$ pour une longueur de chaîne infinie.

Plus les chaînes sont courtes, plus leur mobilité est grande (si X diminue, Tg diminue). La diminution de la température de transition vitreuse avec X est seulement perceptible pour les chaînes relativement courtes.

L'ajout de plastifiant aux polymères les rend plus souples. Il agit comme intermédiaire entre les chaînes, en formant des liaisons secondaires de moins forte intensité que les chaînes elles-mêmes.(Lecomte-Beckers.)

- **La teneur en humidité** : son augmentation diminue la température de transition vitreuse. Il y a donc un lien entre le comportement hygroscopique d'une poudre et son état amorphe.(Leaper and Prime 2013)

Les propriétés des glucides changent avec l'humidité de l'air : quand celle-ci augmente, les poudres voient leur masse augmenter car il y a alors adsorption d'eau et leur température de transition vitreuse diminue.(Cesaroni 2013)

Lorsqu'un produit est séché en-dessous de sa température de transition vitreuse, alors :

- Sa capacité thermique diminue.
- La viscosité de la solution augmente.
- Le volume libre des molécules diminue.
- Le coefficient d'électrique et le coefficient d'expansion thermique diminuent. (Gianfrancesco 2009)

### ➢ Calcul des températures de transition vitreuse

La température de transition vitreuse peut être calculée de différentes manières.
Pour le glucose, le modèle de Gordon et Taylor est utilisé (Foster 2002) :

$$Tg = \frac{W_1 * T_{g1} + k * W_2 * T_{g2}}{W_1 + k * W_2}$$ *Équation 10*

*valable pour $0 < a_w < 0{,}65$*

Avec :

- $W_1$: fraction massique du composé 1 (généralement le composé majoritaire, soit ici le sucre) qui peut se calculer par $W_1 = 1\text{-}W_2$ ,
- $W_2$: fraction massique du composé 2 (généralement le composé minoritaire ou le diluant, soit ici l'eau). Cette valeur peut se calculer par $W_2 = \frac{1}{1+\frac{1}{X_e}}$ avec Xe déterminé par

le modèle GAB en considérant que chacun des sucres se trouve sous sa forme amorphe. La formule se trouve ci-dessous :

$$Xe = \frac{M_0 * c * f * a_w}{(1 - f * a_w) * (1 - f * a_w + c * f * a_w)}$$ *Équation 11*

Avec :

- $M_0$, c, f : coefficients constant pour chaque liant (Tableau VI)
- $a_w$ : activité de l'eau

*Tableau VI : Coefficients de différents sucres pour le modèle GAB*

| Composés | $M_0$ (g/100g) | f | c | Zone d'utilisation |
|---|---|---|---|---|
| **Glucose amorphe** | 5,148 | 1,411 | 4,014 | $0 < a_w < 0,43$ |
| **Glucose cristallin** | 6,341 | 0,923 | 0,151 | $0 < a_w < 1$ |
| **Lactose amorphe** | 6,27 | 1,01 | 2,81 | $0 < a_w < 0,5$ |

- $T_{g1}$ : température de transition vitreuse du composé 1,
- $T_{g2}$ : température de transition vitreuse du composé 2 (ici l'eau),
- k : constante (Tableau VII).

*Tableau VII : Coefficient de calcul de la température de transition vitreuse pour le glucose*

| Sucre | $T_{g1}$ (°C) | k | $T_{g2}$ (°C) |
|---|---|---|---|
| **Glucose** | 33,7 | 4,08 | -135 |

L'autre type de modélisation, servant pour le lactose, utilise une loi cubique pour représenter l'évolution de la courbe de transition vitreuse.

La formule est la suivante :

$$Tg = a + b*a_w + c*a_w^2 + d*a_w^3$$ *Équation 12*

*valable pour $0 < a_w < 0,575$*

Avec a, b, c et d, des coefficients qui sont déterminés grâce à des isothermes de sorption.
Les paramètres pour le lactose amorphe sont donnés dans le Tableau VIII.

*Tableau VIII : Coefficients de calcul de la température de transition vitreuse du lactose selon une loi cubique*

| Sucres | a | b | c | d |
|---|---|---|---|---|
| **Lactose** | 99,458 | -366,33 | 652,06 | -530,66 |

La Figure 31 présente l'évolution des températures de transition vitreuse en fonction de l'activité de l'eau pour le glucose (calculé avec le modèle de Gordon et Taylor) et pour le lactose (avec la loi cubique).

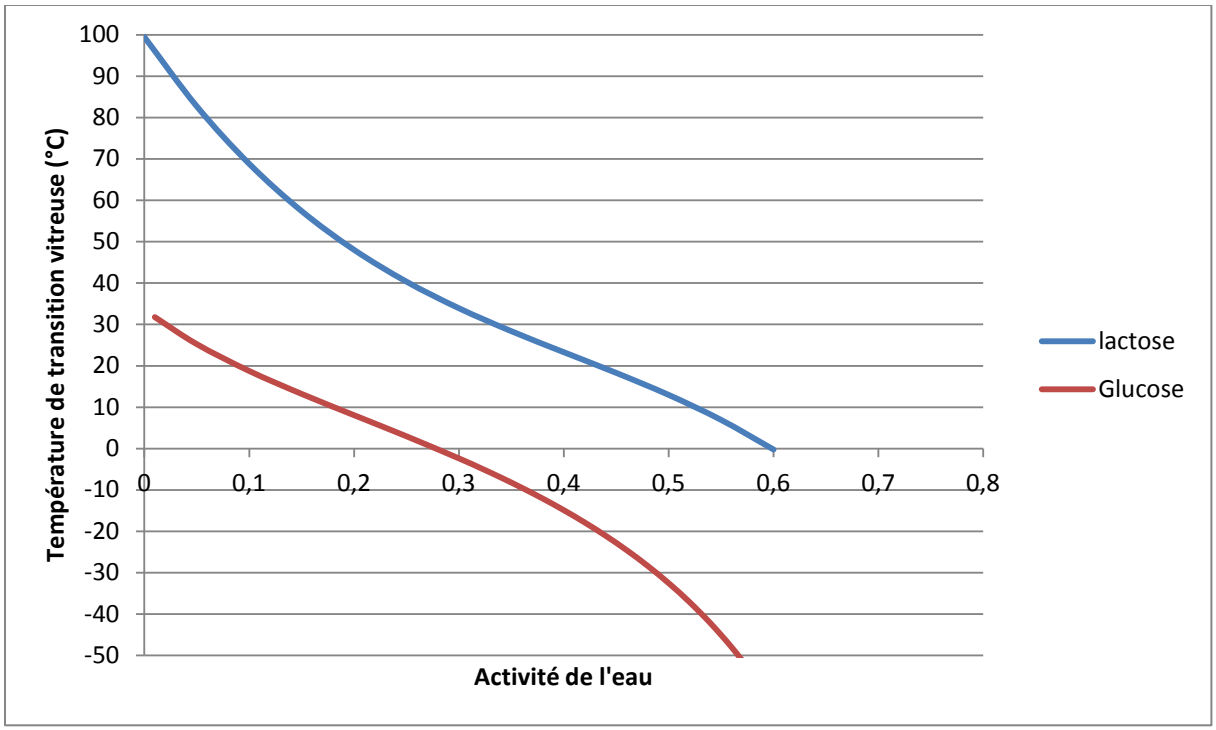



*Figure 31 : Evolution des températures de transition vitreuse en fonction de l'activité de l'eau pour le lactose et le glucose (Foster 2002)*

### ➢ Interprétation

L'eau, agissant comme un plastifiant, diminue les températures de transition vitreuse. Plus l'activité de l'eau augmente, plus la température de transition vitreuse diminue.

Lorsque la température de transition vitreuse est supérieure à la température de stockage, le comprimé reste dans son état vitreux (stable). En revanche, si la température de stockage devient supérieure à $T_g$, le comprimé change alors d'état et devient caoutchouteux : il perd alors toute sa dureté.
Dans la littérature, la température de transition vitreuse du lactose est donnée égale à 101°C±1, et il faut remarquer que cette valeur correspond au produit totalement deshydraté, cas qui se retrouve peu fréquemment dans la réalité.
Par ailleurs, les travaux précédents ont montré qu'il existe un lien entre température de transition vitreuse et activité critique de l'eau. En effet, la température de transition vitreuse augmente linéairement lorsque l'activité critique de l'eau diminue donc si une propriété est connue, l'autre peut être déterminée aisément.(Cesaroni 2013)

### ➢ Mutarotation des formes anomères pour le lactose

Comme vu précédemment au paragraphe III.2.b, il existe deux anomères pour le lactose : la forme beta et la forme alpha. Le passage d'une forme à l'autre s'appelle la mutarotation. Celle-ci est très rapide en solution aqueuse. C'est une réaction très fortement activée thermiquement, rendant inévitable la coexistence des deux anomères en solution aqueuse, ainsi que l'apparition de la forme beta au passage de la température de fusion des formes cristallines. En revanche, un chauffage au -delà de 160°C induit la recristallisation vers un composé contenant 50% de chaque forme, tandis que le retour à température ambiante s'apparente à une trempe et produit un verre de lactose composé également de 50% de chaque forme.
Plus la température de transition vitreuse est approchée, plus le taux de beta-lactose augmente. Par contre, une fois celle-ci franchie, les deux anomères apparaissent en quantités égales, et cette proportion relative devient indépendante de la température. Lorsqu'il y a 50% de chaque forme, l'écart d'énergie entre les deux anomères est quasi-nul à l'état solide amorphe.
Les deux anomères sont observables par RMN.(Lefort 2009)

Les deux anomères ayant quelques propriétés différentes : le passage d'une forme à l'autre peut-il influencer les résultats.

### ➢ Température de collage

Lorsque la température de stockage est supérieure à la température de transition vitreuse, il y a apparition du « collapse » : le produit devient amorphe caoutchouteux alors qu'il était amorphe rigide. Il y a donc collage voire « mottage » des particules entre elles : c'est-à-dire qu'il y a formation de ponts liquides qui se solidifient pour former des ponts solides puis des agrégats. (Cesaroni 2013)
Dans les formes pharmaceutiques comme les comprimés, il faut éviter le phénomène de mottage car le principe actif et les excipients compressés doivent pouvoir être redispersés par le patient lors de l'utilisation du comprimé afin de bénéficier de l'efficacité des matières premières entrant dans sa composition.

Lors de la fabrication du comprimé, des liaisons, des ponts solides sont créés. Cela se fait grâce à l'ajout d'excipients à la poudre comme des liants. Lors de la compression, les différentes particules s'agglomèrent.
Les travaux menés par C. Avilés-Avilés et son équipe (Carlos Avilés-Avilés, Christelle Turchiuli, Elisabeth Dumoulin 2013) ont montré, dans le cas de l'opération de séchage qu'il existe une zone de collage (Figure 32) où la création de liaisons sera maximale. Cette zone de collage maximal dépend de la température de transition vitreuse et de l'activité de l'eau ainsi que de la composition du produit.

La température de collage ou « sticky temperature » (Ts) permet de déterminer cette zone à partir de la transition vitreuse.

$$T_s = Tg + 20°C$$ *Équation 13*

Avec :

- $T_s$ représentant la température de collage,
- Tg la température de transition vitreuse.

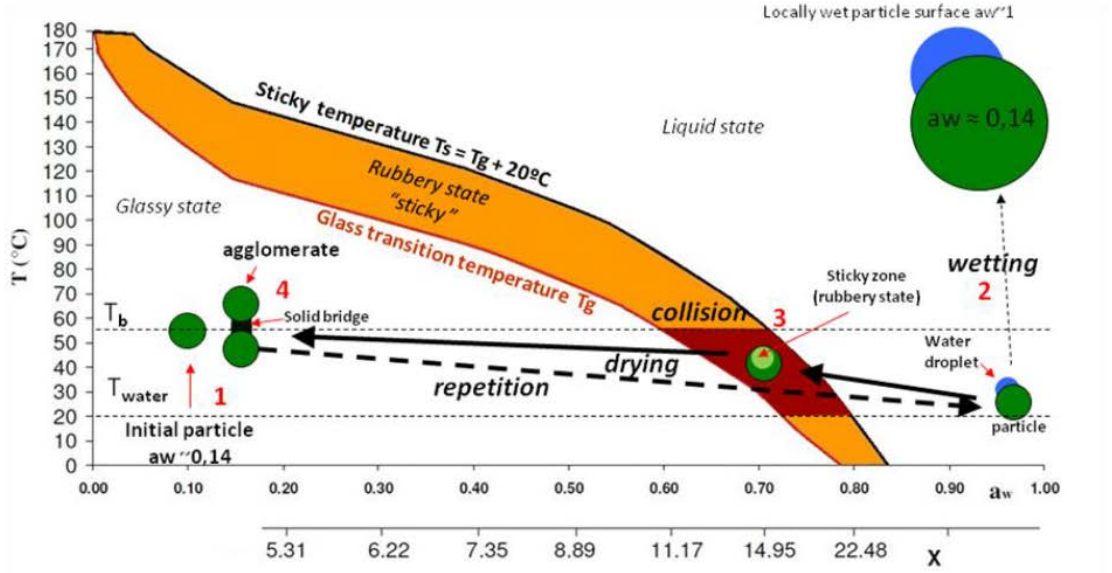



*Figure 32 : Courbe de température de collage et de température de transition vitreuse pour la maltodextrine (Carlos Avilés-Avilés, Christelle Turchiuli, Elisabeth Dumoulin 2013)*

En général, la température de « collage » est atteinte dans le domaine des températures supérieures de 10 à 30°C à la température de transition vitreuse mais cela dépend cependant des matériaux considérés.(Gianfrancesco 2009)

Les travaux de Foster (Foster 2002), confirment que le taux de cohésion d'un sucre amorphe est en relation avec une fonction de (T-Tg). Par exemple, pour le lactose, à partir de la valeur de T-Tg=25°C, un collage instantané est observé. Il y a une augmentation proportionnelle du taux de cohésion avec l'augmentation de cette valeur.

### III.4.d. Interprétation des résultats

En pharmacie, pour exploiter les cycles de compression, les équations d'**Heckel** ou de **Kawakita** sont utilisées. Ce sont des modèles de densification sous contrainte. Cela permet de comparer et de caractériser le comportement des poudres soumises à la compression.

### ➢ Analyse par le modèle de Heckel

Ce modèle suppose que la réduction du volume de poudre sous la pression obéit à une cinétique d'ordre 1.
Durant la compression, l'équation d'Heckel est :

$$Ln\left(\frac{1}{1-\rho_r}\right) = Ln\left(\frac{1}{1-\rho_0}\right) + K * P_a = -Ln(\varepsilon) \qquad \text{Équation 14}$$

Avec :

- $\rho_r$ = densité relative
- $\rho_0$ = densité relative initiale
- $P_a$= pression appliquée (Pa)
- K= constante du matériau
- ε = porosité du comprimé.

En général quand on trace $Ln\left(\frac{1}{1-\rho_r}\right)=f(P_a)$ , l'allure des courbes présentées sur la Figure 33 est obtenue.

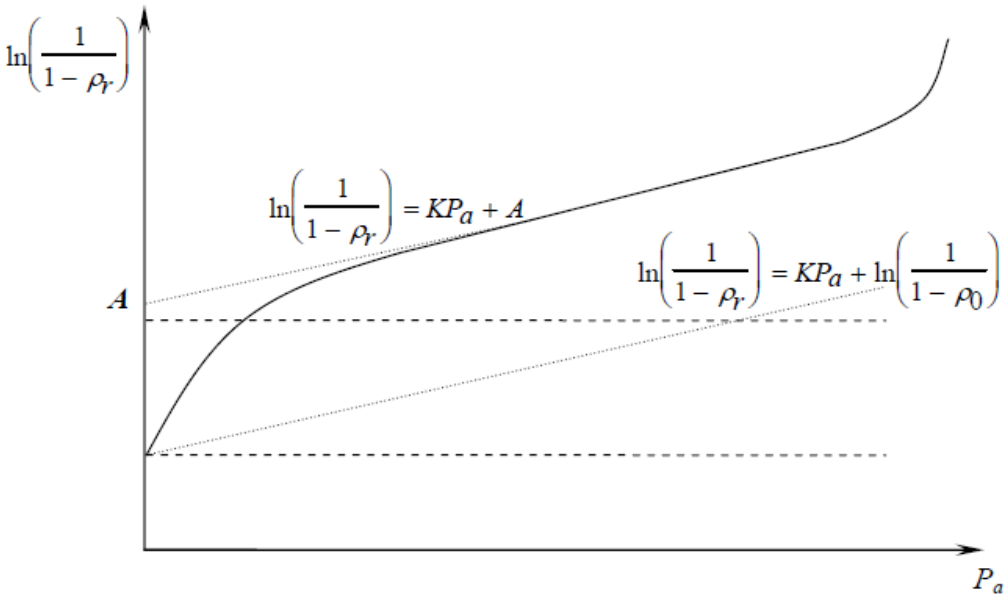



*Figure 33 : Représentation de l'équation de Heckel (Chantraine 2009)*

La pre mière pa rtie, non l inéaire, correspond a u ré arrangement de s p articules. L a p artie suivante, linéaire, représente les déformations plastiques.(Kadiri 2004; Florence Chantraine et al. 2007)
Ce modèle ne s 'applique cependant p as bi en pour les fa ibles e t l es fort es pressions de compaction.(Chantraine 2009)

### ➢ Analyse par le modèle de Kawakita

L'équation utilisée est :

$$\frac{P_a}{C} = \frac{1}{a*b} + \frac{P_a}{a} \qquad \textit{Équation 15}$$

Avec :

- $P_a$ la pression (Pa),
- a (-) et b ($Pa^{-1}$) des constantes déduites de la courbe,
- $C=\frac{V_0-V_p}{V_0}$ où $V_0$ est le volume initial apparent et $V_p$ le volume sous la pression ($m^3$).

Cette équation est la plus adaptée pour les faibles pressions et les grandes porosités.(Kadiri 2004)

### ➢ Calcul de la contrainte de rupture

En supposant que les contraintes de traction et de compression sont équivalentes, la contrainte de rupture diamétrale pour un comprimé cylindrique plat est calculée par l'équation de **Fell et Newton** :

$$\sigma_{rd} = \frac{2*F_{max}}{\pi*d*e} \qquad \textit{Équation 16}$$

- $\sigma_{rd}$ : contrainte de rupture diamétrale (MPa),
- $F_{max}$ est la force maximale de rupture (N),
- D est le diamètre (mm),
- e est l'épaisseur du comprimé (mm).

Cette équation est applicable si le respect de ces 4 propriétés est assuré :

- la densité de distribution dans le comprimé est homogène.
- Le comprimé se déforme en suivant la loi de Hooke.
- Le comportement du comprimé est isotrope.
- Le comprimé subit une contrainte.(Podczeck 2012)

Si ces conditions ne sont pas respectées, il pourra y avoir des erreurs de calculs et il faudra éventuellement envisager l'ajout d'un facteur de correction.

Dans le cas d'un comprimé bombé (Figure 34), la contrainte de rupture diamétrale ne peut pas être déduite par l'expression ci-dessous. Elle peut être calculée numériquement par éléments finis.
Cependant, la contrainte de rupture dans le comprimé est à calculer pour chaque forme donnée. Une équation permettant de la calculer en fonction de la force de rupture et de la forme a été établie par Pitt et al.(Pitt KG, Newton JM, and Stanley P 1991) et s'écrit sous la forme :

$$\sigma_t = \frac{10*F}{\pi * D^2} * (2{,}84 * \frac{h}{D} - 0{,}126 * \frac{h}{t} + 3{,}15 * \frac{t}{D} + 0.01)^{-1}$$ *Équation 17*

Avec :

- $\sigma_t$ est la contrainte de rupture (Pa),
- F est la force de rupture (N),
- D est le diamètre (m),
- h est l'épaisseur totale du comprimé (m),
- t est l'épaisseur de la partie cylindrique plate du comprimé (m).(Kadiri 2004)

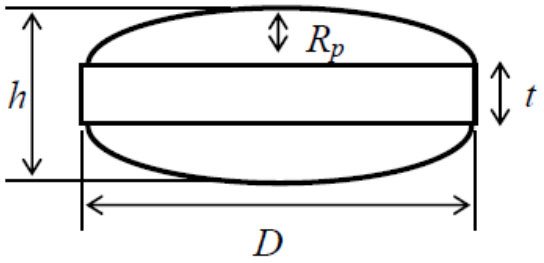



*Figure 34 : Dimension utilisée pour un comprimé bombé*

De plus, la force de rupture est une fonction dépendante des conditions environnementales. Dollimore et Heal (Podczeck 2012) ont montré un changement significatif dans la résistance de rupture diamétrale d'un comprimé de silice selon la quantité d'eau adsorbée ou désorbée. Il est donc essentiel de contrôler les conditions environnementales avant et durant les tests de rupture.

### ➢ Intervalle de confiance

Dans la suite du travail, les courbes représentant la contrainte de rupture en fonction des paramètres opératoires seront tracées. Pour plus de précision et pour une meilleure interprétation, l'intervalle de confiance fixé à 95% sera tracé et calculé à l'aide de l'expression suivante :

$$\left[x_m - t_\alpha^k * \frac{\sqrt{S}}{n} \; ; \; x_m + t_\alpha^k * \frac{\sqrt{S}}{n}\right]$$ *Équation 18*

- $\mathbf{x_m}$ représente la moyenne : $\mathbf{x_m} = \frac{1}{n} * \sum(\mathbf{x_i})$
- $\boldsymbol{S}$ représente la variance : $\boldsymbol{S} = \frac{1}{n-1} * \sum(\mathbf{x_i} - \mathbf{x_m})^2$
- $\boldsymbol{n}$ représente le nombre d'échantillons
- $\mathbf{t_\alpha^k}$ est donné par la loi de Student, il se lit dans des tables (disponible en Annexe 1) où l'on prendra α=95% et k=n-1.
  Pour n=4 comprimés, on obtiendra alors un $\mathbf{t_{0,05}^3 = 3{,}182}$
  Pour n=3 comprimés, on obtiendra alors un $\mathbf{t_{0,05}^2 = 4{,}303}$

Ce calcul de l'intervalle de confiance, permettra de faire figurer des barres d'erreurs sur les représentations graphiques donnant l'intervalle de confiance à 95%. Cela signifiera que 95 % des valeurs expérimentales seront comprises dans ces barres. Cela permet d'évaluer la fiabilité des résultats et de pouvoir faire une meilleure interprétation à partir d'échantillons de taille réduite (3 ou 4 comprimés).(Breton 2008)

### ➢ Analyse des cycles de rupture

La réalisation du test brésilien sur les comprimés permet de tracer des courbes présentant la force en fonction du temps pendant la rupture (Figure 35) et le logiciel d'acquisition des données relève la valeur maximale de force de rupture de chaque cycle.

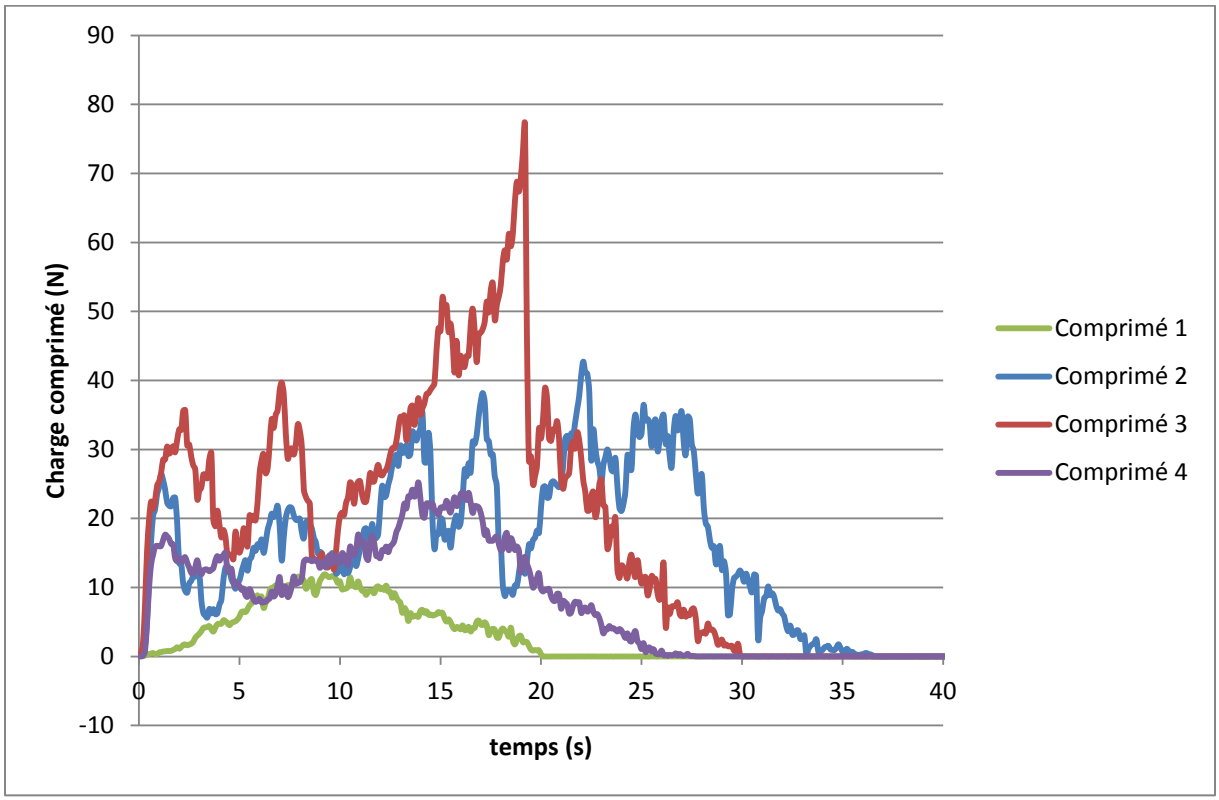



*Figure 35 : Cycle de rupture d'une série de 4 comprimés (résultat brut pour X=0,01 et W=0,07)*

Le type de cassure des comprimés et les cycles de rupture, dont un est disponible en Figure 35, ont été ensuite étudiés.

Cette figure présente plusieurs pics de rupture et la valeur maximale relevée par le logiciel lors du test ne correspond donc pas forcément au premier pic mais au pic le plus important. Par exemple, pour le comprimé 3 (en rouge) la valeur fournie par l'ordinateur est 78N alors que la valeur maximale du premier pic est de 35N.

L'ensemble des tests de rupture pour chaque série de comprimés a été ré exploité, a fin de pouvoir relever une nouvelle valeur maximale de force de rupture, qui représentera cette fois la force de rupture mesurée sur le premier pic. Cette valeur est plus représentative de la rupture diamétrale : en effet, lors de ce test, certains comprimés restaient en place et continuaient à être écrasés (d'où l'existence des pics suivants) tandis que d'autres tombaient sur le coté.

Ainsi, par exemple, avec les pics relevés par l'ordinateur la Figure 36 est tracée et une fois les pics de rupture réexploités la Figure 37 est obtenue.

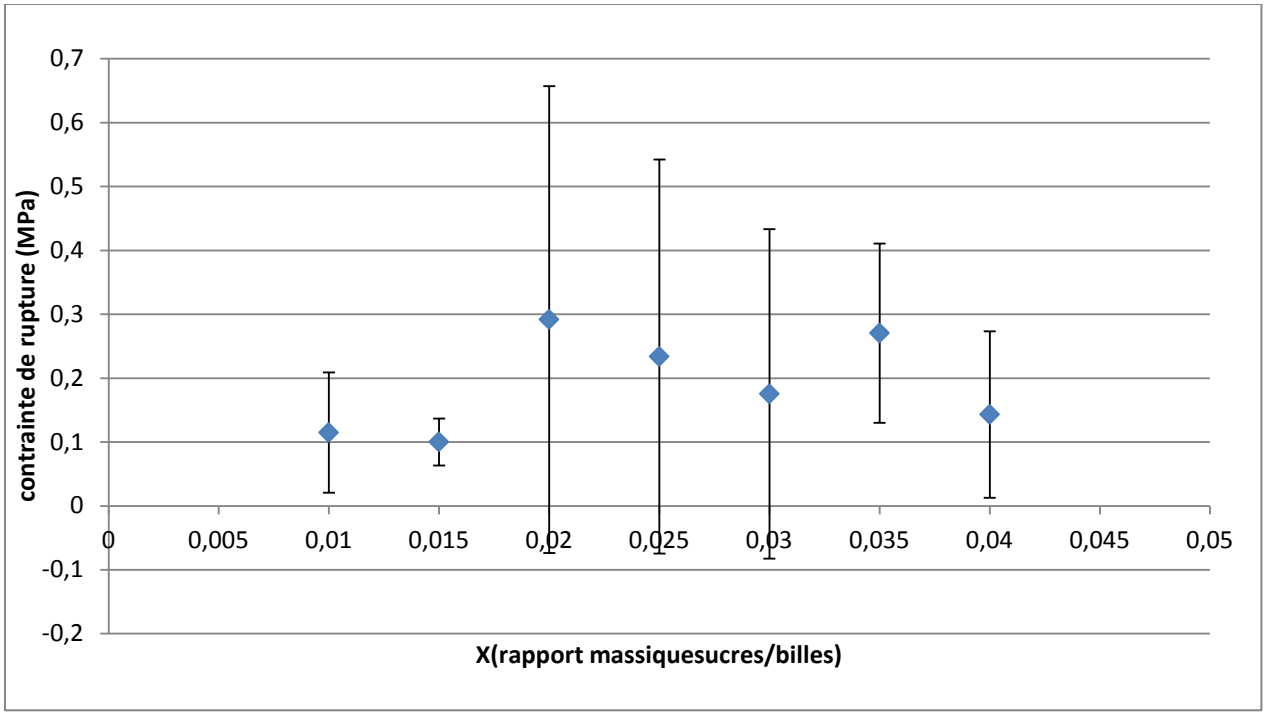



*Figure 36 : Evolution de la contrainte moyenne en fonction de la teneur en alpha-lactose avec W=0,14 avec les forces de rupture maximum relevées par l'ordinateur*

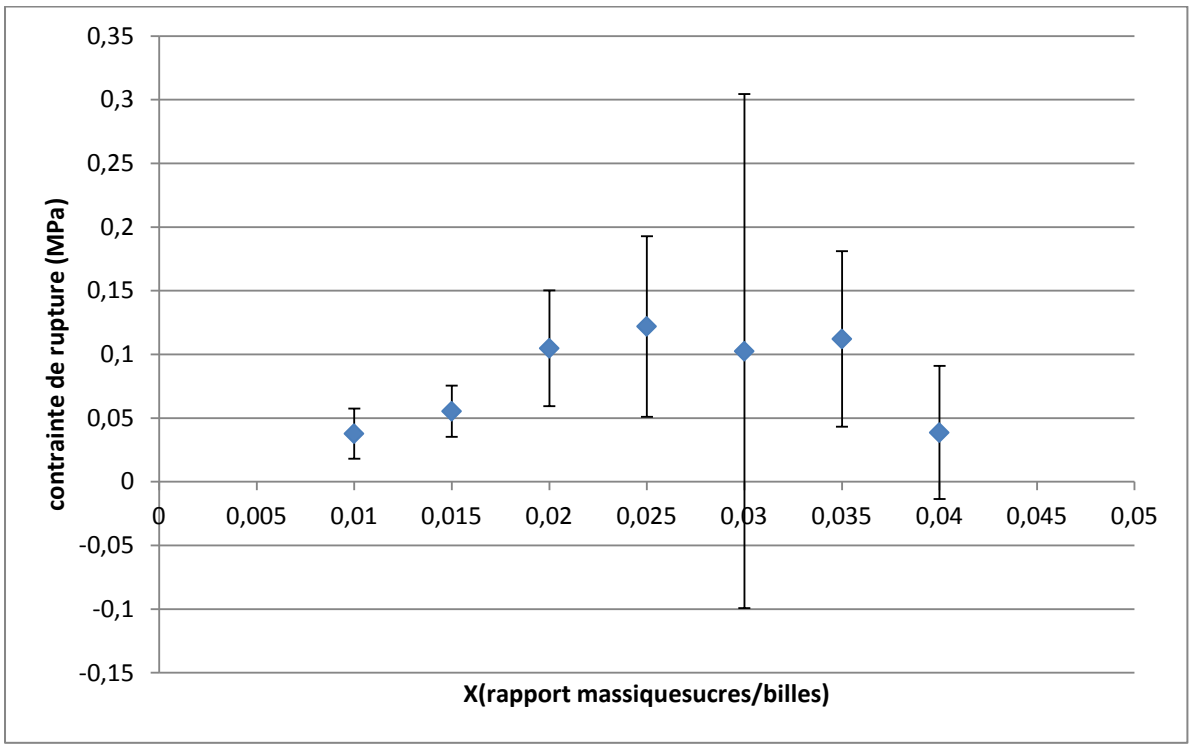



*Figure 37 : Evolution de la contrainte moyenne en fonction de la teneur en alpha-lactose avec W=0,14 pour le premier pic de rupture*

La courbe obtenue avec la Figure 37 est plus régulière et plus facilement exploitable que celle obtenue avec la Figure 36.

### ➢ Paramètres énergétiques

La force de rupture peut être tracée en fonction du déplacement. L'aire sous la courbe représente alors l'énergie nécessaire à la réalisation d'un comprimé ou l'énergie de rupture en fonction du type d'essai réalisé et peut être calculée par l'expression suivante:

$$W = \int F_{sup} * dh \qquad \text{Équation 19}$$

Avec :

- W : représente l'énergie nécessaire à l'obtention d'un comprimé ou à la rupture du comprimé (J).
- $F_{sup}$ est la force exercée par le poinçon supérieur(N).
- h est la distance parcourue par le poinçon (m).

Les aires sous la courbe force-déplacement (Figure 38) permettent de calculer l'énergie totale mise en jeu pour la compression. Elle est égale à :

$$E_T = E_1 + E_2 + E_3 \qquad \text{Équation 20}$$

Avec :

- $E_1$ représentant l'énergie qui est perdue par frottement des particules entre elles et sur les parois de la matrice pendant la compression.
- $E_2$ représentant l'énergie efficace pour réaliser le compact.
- $E_3$ est l'énergie restituée lors de l'expansion du comprimé.(Ribet 2003)

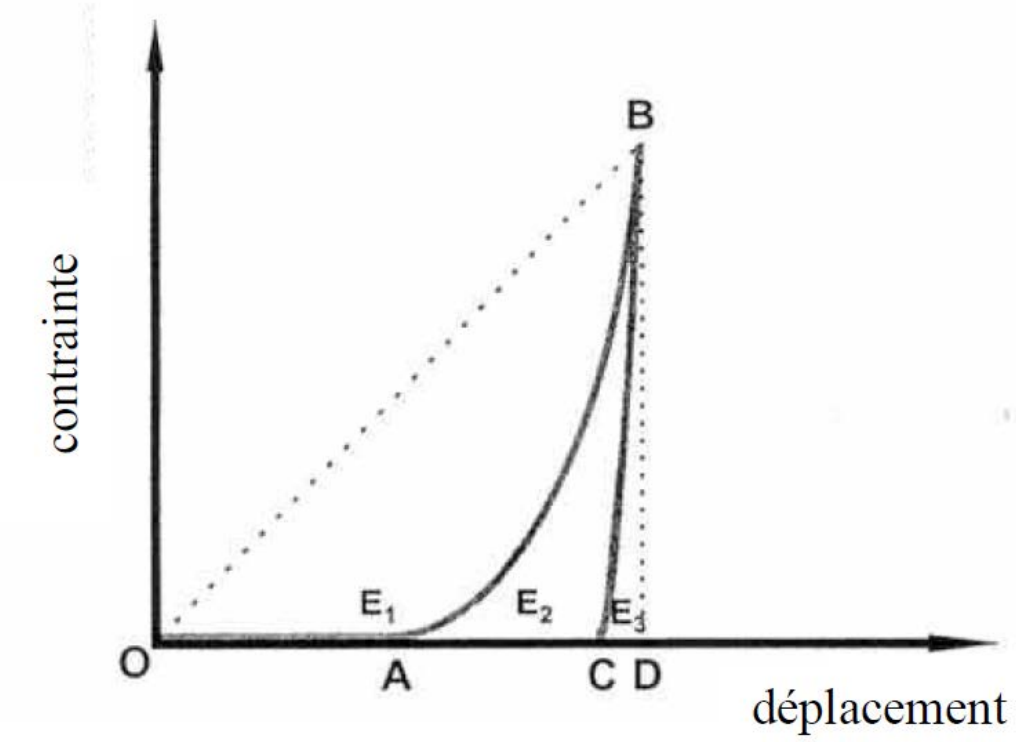



*Figure 38 : Paramètres énergétiques associés au cycle de compression*

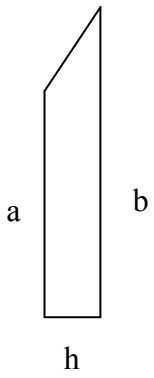
Cette méthode sera donc utilisée pour les cycles de rupture. Le calcul de l'aire sous la courbe permettra d'estimer la quantité de travail à fournir pour obtenir la rupture du comprimé.

La charge en fonction du déplacement du poinçon sera tracée et la valeur de l'aire sous la courbe calculée par estimation avec Excel grâce à la méthode des trapèzes :

$$A=\sum \frac{a+b}{2} * h$$ *Équation 21*

Avec :

- A représente l'aire sous la courbe (J).
- a représente la longueur d'un côté du trapèze (N).
- b représente la longueur de l'autre côté du trapèze (N).
- h représente la largeur du trapèze (m).




### ➢ Compressibilité

Il est aussi possible d'évaluer l'aptitude de la poudre à se compacter. La capacité dont la poudre dispose pour se réarranger sous une pression, est définie par :

$$C_t = \frac{H_0 - H_{0.5}}{H_0} * 100$$ *Équation 22*

Avec :

- $C_t$ représente le coefficient de compression,
- $H_0$ est la hauteur du lit de poudre avant compression,
- $H_{0,5}$ est la hauteur après compression sous une force de pression de 0,5MPa.

Si le coefficient est inférieur à 25%, la poudre aura une très bonne capacité au réarrangement alors que si celui-ci est supérieur à 30%, la poudre a une mauvaise capacité de réarrangement sous pression.
Ce coefficient peut servir à déterminer la quantité utile de poudre à mettre dans une matrice. En effet, une poudre ayant une faible capacité de réarrangement devra plutôt être utilisée en petite quantité afin d'obtenir un comprimé résistant.(Florence Chantraine et al. 2007)

## III.5. Conclusion

Cette partie a eu pour objectif de présenter l'organisation des expériences. Il faut dans un premier temps créer le comprimé et dans un second temps l'analyser.
Différentes méthodes d'analyses ont été présentées : certaines seront utilisées par la suite, d'autres sont là à titre d'information. Cette liste est bien entendu non exhaustive puisque lors de la réalisation d'un comprimé, il y a encore d'autres paramètres qui entrent en jeu comme la force de compression, la forme des grains de la poudre…

Dans le prochain chapitre, des expériences seront réalisées en faisant varier la teneur en sucre, en eau ainsi que la granulométrie. Le test brésilien sera utilisé pour analyser l'effet de la variation de ces paramètres et la contrainte, l'énergie ainsi que le travail nécessaires pour obtenir la rupture seront calculés. Certains paramètres seront donc fixés tandis que d'autres seront subis : par exemple les conditions environnementales comme la température et l'activité de l'eau seront relevées mais ne seront pas maîtrisées. Toutefois, elles pourront être utiles pour l'interprétation des résultats.

Ce quatrième chapitre contiendra donc toutes les différentes expériences réalisées et leurs interprétations.

# IV. Résultats et Discussions

## IV.1. Introduction

Dans cette partie expérimentale, le comportement des comprimés sera étudié par une mesure de leur résistance mécanique. Les conditions d'humidité ambiantes et celle du comprimé seront relevées afin de réaliser une meilleure interprétation.
La formulation des comprimées variera suivant différentes granulométries des billes de verre, suivant le type de liant ainsi que la teneur de celui-ci et de celle en eau…
Après avoir réalisé ces expériences, les résultats seront interprétés afin de tirer des conclusions.

## IV.2. Présentation du plan d'expérience

Dans le Tableau IX, l'ensemble des expériences réalisées au laboratoire du LRGP est présenté. Ce tableau récapitule les paramètres variables ainsi que les différences entre les expériences réalisées.

Pour rappel :

- $\mathbf{W} = \frac{m_{liquide}}{m_{billes}}$ *Équation 3*

- $\mathbf{X} = \frac{masse_{sucre}}{masse_{billes}}$ *Équation 23*

- $\mathbf{D} = \frac{diamètre\ médian}{diamètre\ médian\ billes\ de\ référence}$ *Équation 24*

*Tableau IX : Récapitulatif des conditions expérimentales et des paramètres étudiés lors des expériences*

| Expériences | Billes (D) | Eau (W) | Liant | Paramètre variable | Paramètres étudiés |
|---|---|---|---|---|---|
| **Expérience 1 de référence** | 1 | 0,07 | Alpha-lactose | X variant de 0,001 à 0,04 | Influence de la solubilité |
| **2** | 1 | 0,14 | Alpha-lactose | X variant de 0,001 à 0,04 | Influence de la solubilité |
| **3** | 1,76 | 0,07 | Alpha-lactose | X variant de 0,001 à 0,04 | Influence de la solubilité et de la granulométrie |
| **4** | 1,76 | 0,14 | Alpha-lactose | X variant de 0,001 à 0,04 | Influence de la solubilité et de la granulométrie |
| **5** | 0,075 | 0,07 ou 0,14 | Alpha-lactose | X variant de 0,001 à 0,04 | Influence de la solubilité et de la granulométrie |
| **6** | 0,25 | 0,07 | Alpha-lactose | X variant de 0,001 à 0,04 | Influence de la solubilité et de la granulométrie |
| **7** | 1 | 0 | Alpha-lactose | X variant de 0,001 à 0,04 | Rôle de l'eau |
| **8** | 1 | 0,035 | Alpha-lactose | X variant de 0,003 à 0,015 | Influence de la solubilité |
| **9** | 1 | 0,07 | Alpha-lactose | X variant de 0,011 à 0,017 | Influence de la solubilité : réduction de l'intervalle |
| **10** | Absentes | Présente | Alpha-lactose | W variant de 0 à 0,175 | Influence de la solubilité, alpha-lactose fragile |
| **11** | 1 | Présente | Absent | W variant de 0 à 0,175 | Rôle du liant et de l'eau |
| **12** | 1 | 0,07 | Beta-lactose | X variant de 0,01 à 0,045 | Influence de l'anomérie |
| **13** | 1 | 0,07 | Glucose | X variant de 0,045 à 0,075 | Influence de la solubilité, glucose ductile |
| **13 bis** | 1 | 0,07 | Glucose | X variant de 0,045 à 0,075 | Influence de la solubilité, glucose ductile |

## IV.3. Conditions environnementales des différentes expériences réalisées

Dans le Tableau X, est disponible un récapitulatif des conditions environnementales des expériences réalisées. Le laboratoire n'étant pas climatisé, celles-ci évoluent suivant le mois et la saison. Ainsi en été, l'activité de l'eau et de la température sont beaucoup plus élevées que lors de la réalisation des expériences en hiver. C'est en automne que l'activité de l'eau est la plus élevée.

*Tableau X : Récapitulatif des conditions environnementales*

| Expériences | Compression | | Rupture | | Mois | Saison |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Température (°C) | Activité de l'eau (%) | Température (°C) | Activité de l'eau (%) | | |
| **1** | 20,9 ± 1,7 | 25,5 ± 9,6 | 17,9 ± 0,3 | 36,3 ± 1,1 | Mars | Hiver |
| **2** | 19,5 ± 0,3 | 35,6 ± 0,2 | 19,4 ± 0,2 | 23,8 ± 0,6 | Mars | Hiver |
| **3** | 22,9 ± 0,1 | 47,5 ± 0,7 | 22,5 ± 0,1 | 55,5 ± 0,6 | Juin | Eté |
| **4** | 23,2 ± 0,1 | 47,9 ± 0,6 | 23,5 ± 0,2 | 52,2 ± 1,3 | Juin | Eté |
| **5** | 24,0 ± 0,1 | 50,0 ± 0,5 | NA | NA | Juillet | Eté |
| **6** | 20,9 ± 0,3 | 46,5 ± 0,9 | 20,8 ± 0,3 | 59,4 ± 1,5 | Octobre | Automne |
| **7** | 25,6 | 52,0 | NA | NA | Juillet | Eté |
| **8** | 26,4 ± 0,4 | 50,5 ± 0,4 | 24,3 ± 0,3 | 48,6 ± 3,1 | Juillet | Eté |
| **9** | 28,9 ± 0,2 | 43,0 ± 0,9 | 25,4 ± 0,4 | 44,4 ± 0,4 | Juillet | Eté |
| **10** | 27,0 ± 1,5 | 40,5 ± 0,6 | 25,9 ± 0,5 | 45,4 ± 2,2 | Juillet | Eté |
| **11** | 21,8 ± 0,4 | 63,0 ± 1,8 | 20,2 ± 0,4 | 34,8 ± 0,1 | Octobre | Automne |
| **12** | 26,9 ± 0,4 | 45,4 ± 0,5 | 27,8 ± 0,2 | 47,0 ± 1,5 | Juillet | Eté |
| **13** | 28,1 ± 0,4 | 44,8 ± 0,5 | 28,7 ± 0,6 | 43,2 ± 1,0 | Juillet | Eté |
| **13 bis** | NC | NC | 19,8 ± 0,1 | 58,3 ± 0,6 | Octobre | Automne |

Ainsi, l'influence de ces paramètres sur la compression et la rupture lors de la réalisation des expériences pourrait avoir une importance. En effet, ce paramètre n'a jamais pu être régulé, mais il a été subi.

## IV.4. Influence de la teneur en alpha-lactose sur la résistance mécanique

Le but de cette première série d'expériences, est d'étudier l'influence de la concentration en lactose sur la dureté du comprimé et d'évaluer si la teneur en eau a une influence.

### IV.4.a. Etude de la résistance mécanique suivant la teneur en alpha-lactose avec W = 0,07

#### ➢ Résumé des conditions opératoires

Composition :

- 15 g de billes avec D=1,
- W=0,07,
- X variant de 0,01 à 0,04.

### ➢ Résultats obtenus

Afin d'assurer plus facilement le suivi des manipulations, un tableau type a été élaboré. Il est fourni en Annexe 2.

Pour chaque série, la contrainte de rupture est calculée à l'aide de l'expression suivante :

$$\sigma_{rd} = \frac{2*F_{max}}{\pi*d*e} \qquad \textit{Équation 16}$$

La contrainte de rupture moyenne a été tracée en fonction du rapport X (alpha-lactose/billes) et les barres d'erreurs représentent l'intervalle de confiance à 95% (Figure 39).
Le détail des valeurs est donné en Annexe 3 et en Annexe 4.

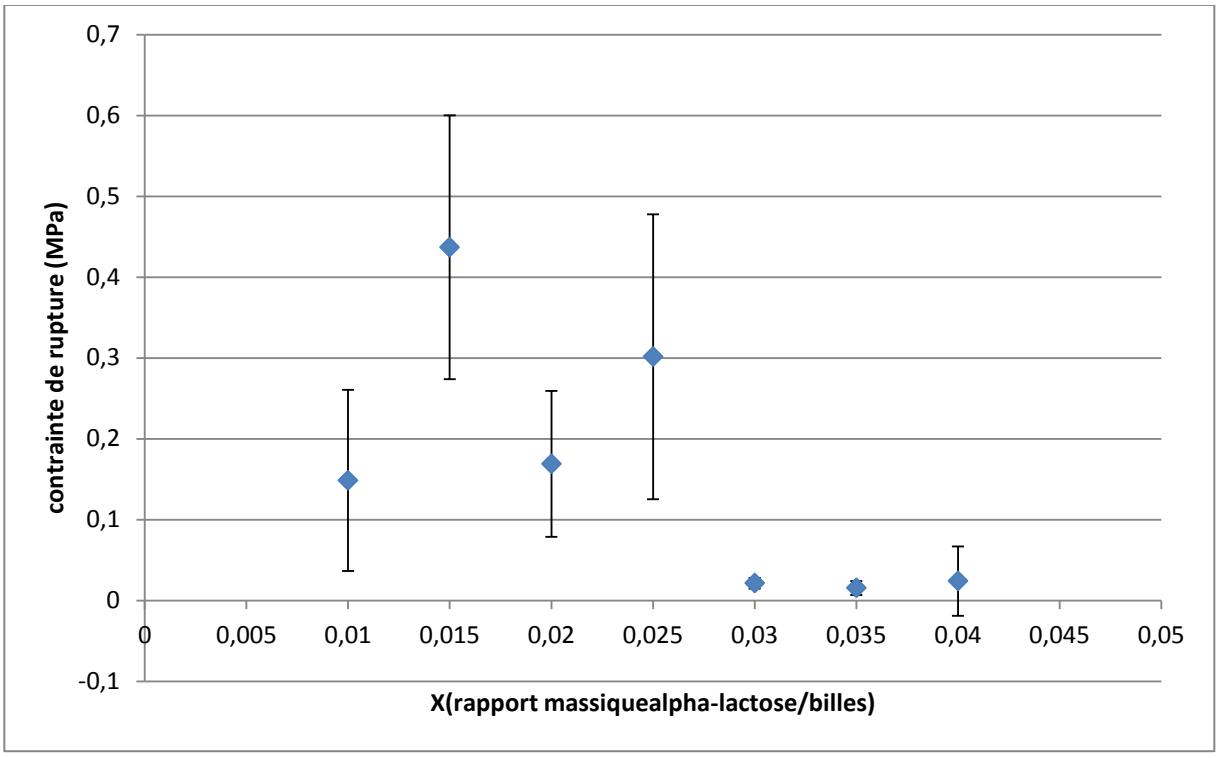



*Figure 39 : Evolution de la contrainte moyenne en fonction de la teneur en alpha-lactose pour W=0,07*

### ➢ Interprétation

Sur la Figure 39, pour une teneur en sucre inférieure à 0,02, la contrainte est forte tandis que pour une teneur supérieure, elle chute et devient rapidement très faible. Cette courbe semble présenter un maximum de résistance aux alentours de X=0,015. Il est cependant difficile de conclure : aucun résultat ne paraît réellement évident.
Différentes hypothèses peuvent être alors envisagées :

- Tout d'abord, réalisation d'une étude sur l'activité de l'eau : vérification que l'activité de l'eau des comprimés se trouve bien en-dessous de l'activité critique du lactose (III.4.b) qui est de 0,565. C'était bien toujours le cas.

- Ensuite les températures de transition vitreuse ont été calculées à l'aide de l'expression ci-dessous afin de vérifier qu'elles n'étaient pas atteintes :

$$Tg = a + b*a_w + c*a_w^2 + d*a_w^3 \qquad \textit{Équation 12}$$

La température de transition vitreuse a été tracée en fonction de l'activité de l'eau (Figure 40) pour les valeurs d'$a_w$ mesurées expérimentalement. Sur la même figure, les valeurs de température de stockage des comprimés ont été représentées.

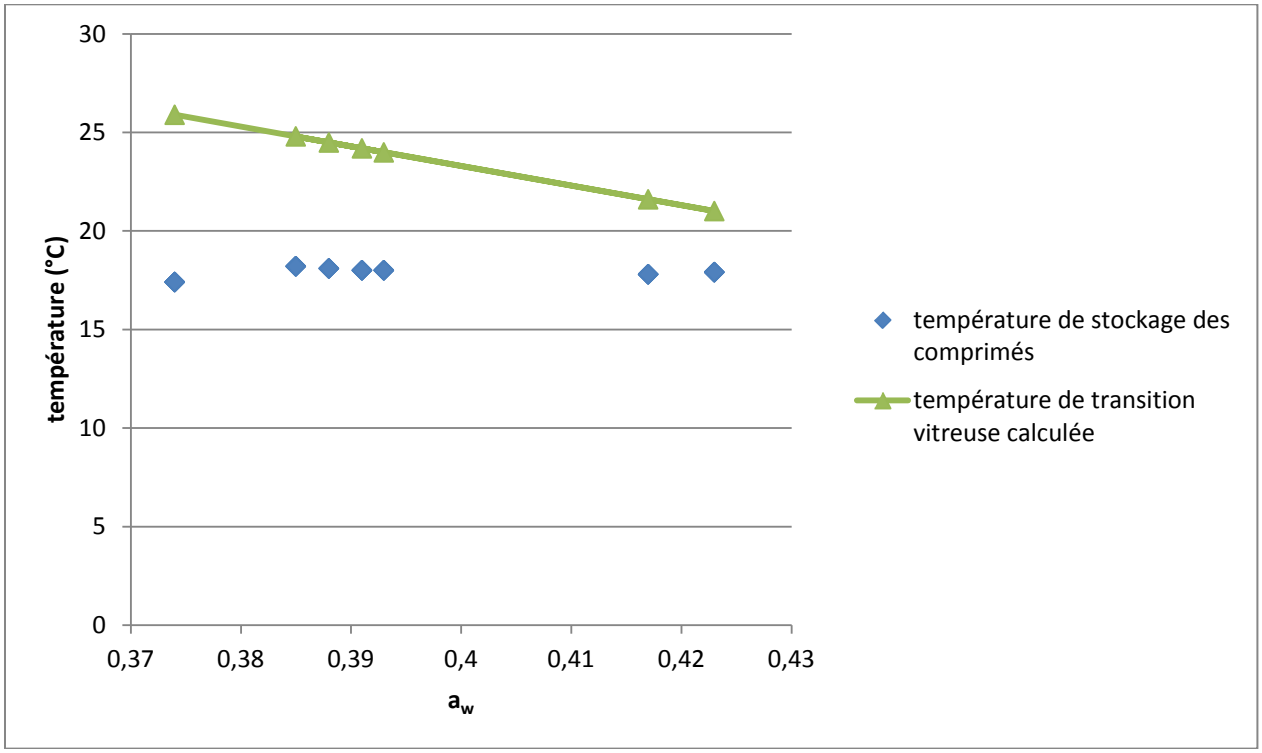



*Figure 40 : Températures des comprimés et températures de transition vitreuse en fonction de l'activité de l'eau*

Ainsi, les valeurs de température de stockage étaient inférieures aux valeurs de température de transition vitreuse. Lors de cette expérience, il n'y a pas eu de changement d'état pour le lactose. En revanche, les températures relevées sont celles de stockage et de l'air ambiant lors de la rupture, aucune information n'est disponible sur l'évolution de la température lors de la compression qui est susceptible d'augmenter et de dépasser la Tg pendant un temps très court.

- Pour vérifier l'indépendance des expériences par rapport aux conditions ambiantes, l'activité de l'eau dans les comprimés a été tracée en fonction de l'activité de l'eau de l'atmosphère ( Figure 41). Si l'expérience est suffisamment reproductible, les points représentants l'activité des comprimés devraient se retrouver sur une horizontale ce qui prouverait alors que l'$a_w$ du comprimé est indépendante de l'$a_w$ atmosphérique.

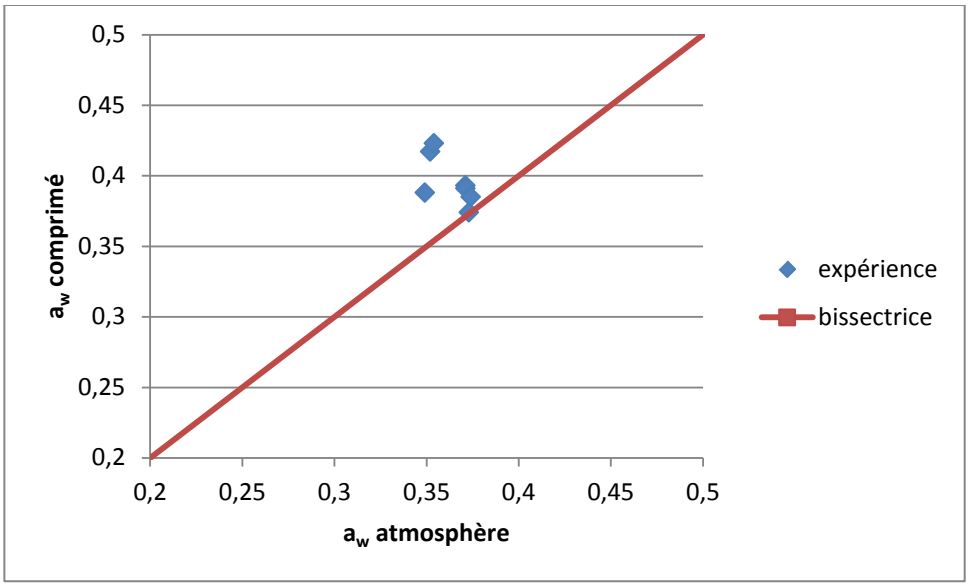



*Figure 41 : Evolution de l'activité de l'eau des comprimés en fonction de celle de l'environnement*

Sur la Figure 41, les points expérimentaux se trouvent presque tous au même endroit. En l'occurrence, aucune variation significative entre les comprimés cassés en premier et ceux en dernier est observée. Comme les comprimés ne se trouvent pas sur la bissectrice, cela prouve qu'il n'y a pas de proportionnalité, donc de lien, entre l'activité de l'eau de l'atmosphère et celle des comprimés. Cela montre que les comprimés ne s'équilibrent pas avec l'humidité de l'air ambiant lors de l'ouverture du dessiccateur. Les comprimés ont donc tous séché convenablement et régulièrement. Leur état est indépendant de ses conditions extérieures. Par contre, se trouver en dessous de la bissectrice aurait été mieux, mais les comprimés n'ont pas pu être séchés davantage.

- La capacité maximum d'adsorption des dessiccants a été déterminée : en effet, le pourcentage d'eau adsorbée lors du séchage a été calculé. Le graphique représentant la quantité évaporée en fonction de l'humidité relative des comprimés a été tracé (Figure 42). Ces deux paramètres sont calculés à l'aide des formules ci-dessous :

$$HR_E = a_w * 100 \qquad \text{Équation 5}$$

$$H_{evap} = \frac{m_{initiale} - m_{finale}}{m_{initiale}} * 100 \qquad \text{Équation 6}$$

Cela permet aussi de vérifier que les expériences sont reproductibles et que la préparation des comprimés reste homogène. Une fois le séchage réalisé, environ 7,3% de l'eau s'est évaporée dans chaque comprimé (Figure 42). Ce chiffre est à comparer avec l'eau contenue au départ. En effet, un peu plus d'1g d'eau est ajoué à 15g de billes. En réalisant un calcul inverse et en partant du principe que le mélange est homogène, la quantité d'eau exacte ajoutée dans chaque comprimé peut être calculée. Ici, chaque comprimé est composé, en moyenne, au départ de 17% d'eau.

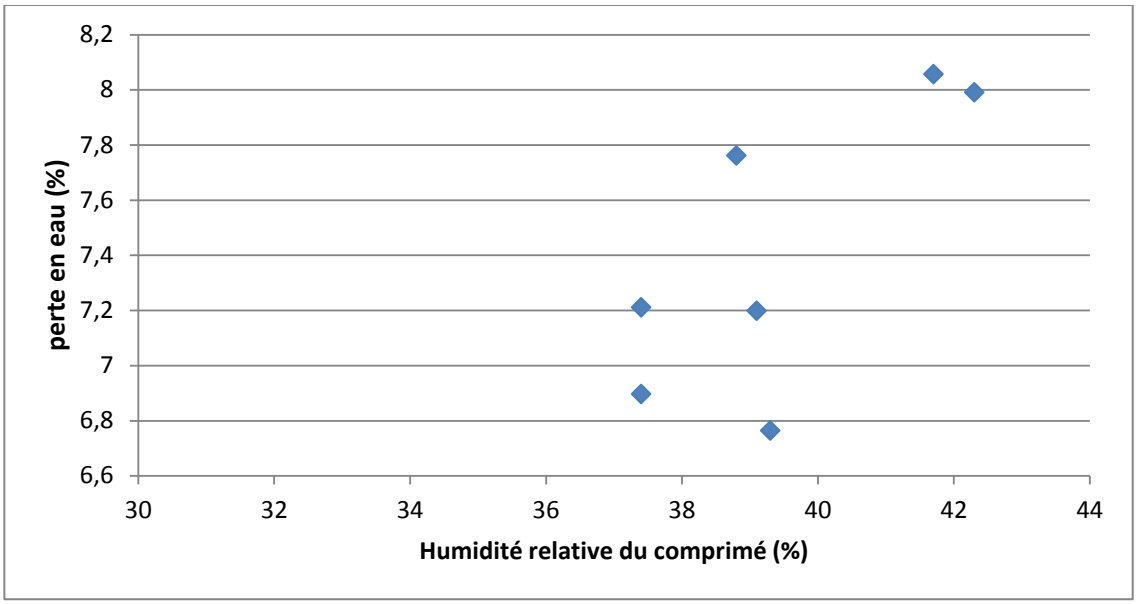



*Figure 42 : Evolution de la perte en eau en fonction de l'humidité relative des comprimés*

### ➢ Conclusion

Dans cette expérience, la contrainte chute aux environs d'un rapport en sucre de X=0,015.
Il est intéressant de comparer cette valeur avec celle de la solubilité du lactose. En effet, la solubilité de l'alpha-lactose est de 210 $g.L^{-1}$. A partir du rapport sucres/billes, il est possible de calculer la concentration en sucre du mélange (Tableau XI) :

$$C_{lactose} = \frac{X * m_{billes}}{V_{eau}} \qquad \text{Équation 25}$$

Avec :

- $C_{lactose}$ représente la concentration en lactose du mélange réalisé,
- X est le rapport massique sucres/billes,
- $m_{billes}$ représente la masse de billes pesée (g),
- $V_{eau}$ représente le volume d'eau ajoutée au mélange (L).

*Tableau XI : Concentrations en alpha-lactose en fonction du rapport X*

| X | $m_{billes}$ (g) | $V_{eau}$(L) | $C_{lactose}$ ($g.L^{-1}$) |
|---|---|---|---|
| **0,010** | 15,0048 | 0,001 | 150 |
| **0,015** | 15,0030 | 0,001 | 225 |
| **0,020** | 15,0048 | 0,001 | 300 |
| **0,025** | 15,0056 | 0,001 | 375 |
| **0,030** | 15,0066 | 0,001 | 450 |
| **0,035** | 15,0094 | 0,001 | 525 |
| **0,040** | 15,0044 | 0,001 | 600 |

En faisant le calcul inverse, afin de trouver le rapport pour une concentration correspondant à la solubilité, X est alors égal à 0,014.

Pour des concentrations inférieures à la solubilité, le comprimé est résistant alors qu'une fois la solubilité franchie, la résistance diminue fortement (Tableau XI et Figure 39).
Cette chute de la résistance pourrait être due à une perturbation dans le mélange et ainsi les ponts solides ne se feraient plus correctement, ce qui diminuerait la résistance du comprimé.

### IV.4.b. Etude de la résistance mécanique suivant la teneur en alpha-lactose avec W=0,14

#### ➢ Résumé des conditions opératoires

Composition :

- 15 g de billes avec D=1,
- W=0,14,
- X variant de 0,01 à 0,04.

#### ➢ Résultats obtenus

La Figure 43 représente la contrainte moyenne de rupture en fonction de la teneur en alpha-lactose pour W égal à 0,14.

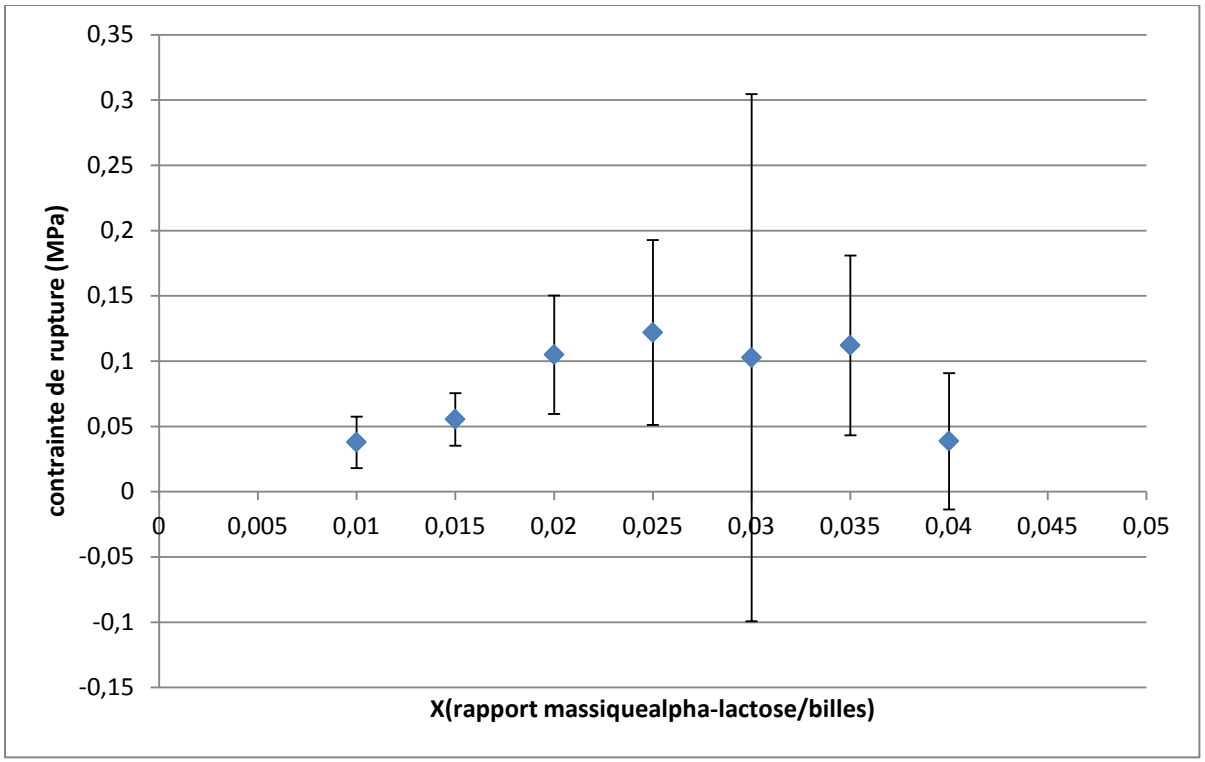



*Figure 43 : Evolution de la contrainte moyenne en fonction de la teneur en alpha-lactose avec W=0,14*

### ➢ Interprétation

Les interprétations se font comme précédemment :

- L'activité de l'eau des comprimés se trouve toujours en-dessous de l'activité critique du lactose.
- La température de stockage des comprimés reste inférieure à la température de transition vitreuse.
- L'expérience est reproductible et indépendante des conditions extérieures : chaque comprimé atteint la même activité de l'eau finale.
- L'expérience est homogène dans sa préparation : chaque comprimé contient environ 31,8% d'eau et en perd 13,4%.

Les concentrations en alpha-lactose des échantillons sont calculées en sachant que pour 2 ml d'eau le rapport correspondant à la solubilité est de X=0,028 (Tableau XII).

*Tableau XII : Concentrations en alpha-lactose des échantillons*

| X | $m_{billes}$ (g) | $V_{eau}$(L) | $C_{lactose}$ ($g.L^{-1}$) |
|---|---|---|---|
| **0,010** | 15,0014 | 0,002 | 75 |
| **0,015** | 15,0029 | 0,002 | 112 |
| **0,020** | 15,0060 | 0,002 | 150 |
| **0,025** | 15,0040 | 0,002 | 188 |
| **0,030** | 15,0057 | 0,002 | 225 |
| **0,035** | 15,0023 | 0,002 | 263 |
| **0,040** | 15,0007 | 0,002 | 300 |

### ➢ Conclusion

Comme précédemment, une fois la solubilité franchie, la contrainte de rupture chute fortement et le maximum de résistance se produit aux alentours de la solubilité.
D'autre part, la résistance est plus faible pour W=0,14 (maximum 0,13MPa) que pour W=0,07 (maximum 0,45MPa). Ces valeurs, inférieures à 1, sont relativement basses sachant que dans les travaux de Sugimoto et al., il est admis que la tenue mécanique d'un comprimé est correcte à partir d'une valeur de contrainte de rupture égale à 1 MPa.(Sugimoto M. et al. 2005)

## IV.4.c. Conclusion

Dans ces deux expériences où la teneur en alpha-lactose et le volume d'eau varient, il a été montré que la solubilité de l'alpha-lactose est un paramètre important dans la préparation des comprimés par cette voie.

## IV.5. Influence de la granulométrie des billes de verre

Le but des séries d'expériences suivantes est d'étudier si la granulométrie, donc la taille des particules comprimées, a un rôle dans la résistance mécanique des comprimés et plus particulièrement si la surface des particules joue un rôle dans la tenue mécanique.

### IV.5.a. Influence de la teneur en alpha-lactose sur la résistance mécanique avec des grosses billes (D=1,76) et W=0,07

#### ➢ Résumé des conditions opératoires

Composition :

- 15 g de billes avec D=1,76,
- W=0,07,
- X variant de 0,01 à 0,04.

#### ➢ Résultats obtenus

Pour cette expérience, il y a eu quelques problèmes d'humidité :

- Certains comprimés étaient trop mous du fait de l'humidité élevée, et sont restés collés à la matrice (Figure 44). En les ôtant manuellement, certains se sont retrouvés légèrement tordus.

*Figure 44 : Exemple de comprimé collé au fond de la matrice*

- Pour les mêmes raisons, certains comprimés étaient cassés en deux dès leur fabrication et n'ont donc pas pu être exploités pour le test de rupture.
- D'autres se sont décollés mais présentaient un trou au milieu (Figure 45).

*Figure 45 : Exemple de comprimé troué*

Certains comprimés étaient donc inutilisables pour le test de rupture, mais, à chaque teneur différente, il y avait au moins 3 comprimés corrects : souvent un seul était inexploitable. Le calcul de l'intervalle de confiance est adapté à chaque fois au nombre de valeurs réellement obtenues.

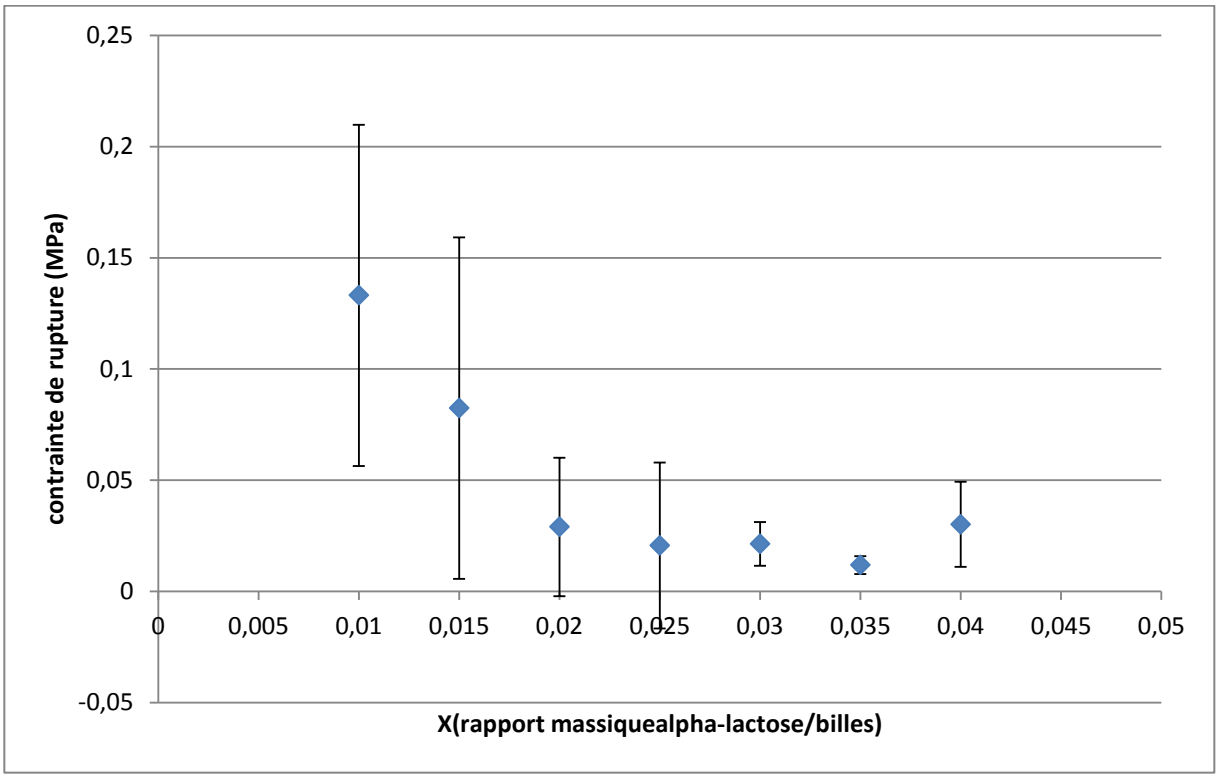



*Figure 46 : Evolution de la contrainte moyenne en fonction de la teneur en alpha-lactose pour D=1,76 et W=0,07*

### ➢ Interprétation

Sur la Figure 46, la résistance est élevée pour les basses teneurs en sucre tandis qu'elle chute avec l'augmentation de celle-ci.

Selon le même mode opératoire, en représentant la température de stockage et la température de transition vitreuse en fonction de l'activité de l'eau (Figure 47), les points expérimentaux se trouvaient au-dessus de la courbe de transition vitreuse.

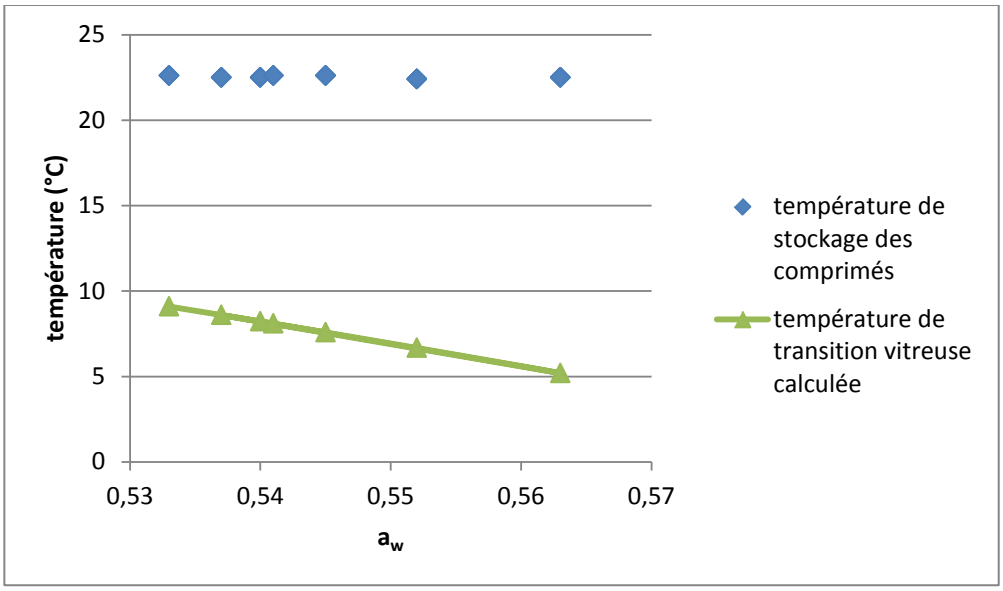



*Figure 47 : Evolution des températures en fonction de l'activité de l'eau*

Les comprimés sont en équilibre avec la température ambiante, ce dépassement pourrait être dû soit :

- Au sel de silice utilisé comme desséchant qui serait saturé en eau et donc inefficace. Il n'absorberait plus l'eau dans les comprimés et ne les sècherait donc plus.
- Au temps de séjour trop long des comprimés dans le dessiccateur avant de pouvoir effectuer le test de rupture : en effet, suite à une panne de la presse Instron®, les comprimés sont restés plus d'une semaine dans le dessiccateur, donc ils ont pu sécher puis réabsorber de l'eau suite à un défaut d'étanchéité…Il y a dû avoir obtention d'un équilibre entre les comprimés, les dessicants et la température ambiante.

Y a-t-il eu un changement d'état lors du séchage du comprimé ?

Par contre, cette expérience est indépendante des conditions extérieures car les points représentant l'activité de l'eau des comprimés en fonction de celle de l'atmosphère se trouvent sur une horizontale.
Cette expérience reste aussi homogène dans la préparation et le séchage : il y a 16,7% d'eau ajoutée et 8,6% évaporée en moyenne.

Afin de connaître l'influence du taux de recouvrement, la surface des billes a été déterminée :

$$S = n * 4 * \pi * R^2 \qquad \textit{Équation 26}$$

Avec :

- R qui est le rayon (m)
- n le nombre de bille d'où $\mathbf{n} = \frac{masse_{billes}}{\rho_{billes} * \frac{4}{3} * R^3 * \pi}$
- $\rho_{bille}$ la masse volumique des billes ($kg.m^{-3}$)
- $masse_{billes}$ la masse des billes (kg).

Cela a permis de calculer un rapport massique sucre/bille dit optimal :

$$X_{opt} = \frac{masse_{sucre,optimal}}{masse_{billes}} \qquad \textit{Équation 27}$$

Ainsi la relation suivante a pu être déterminée ce qui permettra d'étudier l'effet du taux de recouvrement :

$$X_{opt,1} = \frac{X_{opt,référence}}{D} \qquad \textit{Équation 28}$$

Avec :

- $D = \frac{\text{diamètre médian}}{\text{diamètre médian billes de référence}}$ *Équation 24*
- $X_{opt,\ référence}$ étant calculé pour D=1
- $X_{opt,1}$ étant calculé en faisant varier D.

Dans ce cas, pour D=1,76 et W=0,07, $X_{opt,référence}$ est alors égal à 0,014, d'où $X_{opt,1}$ = 0,008.

### ➢ Conclusion

Comme précédemment, la résistance du comprimé dépend de la solubilité : elle a tendance à chuter aux environs de X=0,014.
Par extrapolation, différentes suppositions peuvent être faites :

- La résistance chute en fait après 0,008, ce qui correspondrait à la valeur calculée ci-dessus.
- Le taux de recouvrement a une influence sur la tenue mécanique des comprimés : lorsqu'il est optimal, la résistance est maximale.

Les contraintes de rupture sont moins élevées que dans la première expérience (maximum 0,14 MPa alors qu'avant 0,45 MPa est atteint). Cela semble logique au vu de la granulométrie plus grosse des billes : le lactose a moins de surface à recouvrir donc il a moins de possibilité de création de liaisons solides. Par suite, la résistance mécanique du comprimé est plus faible.

Il serait aussi intéressant de savoir s'il y a eu un changement de structure, suite au franchissement de la température de transition vitreuse. Il faudrait réussir à refaire cette expérience dans les mêmes conditions, mais lors du séchage, les comprimés resteraient en dessous de la température de transition vitreuse. Cela permettrait de pouvoir déterminer l'influence de celle-ci. Cette expérience sera donc exploitée mais il ne faudra pas perdre l'idée de la possibilité d'un changement d'état.

### IV.5.b. Influence de la teneur en alpha-lactose sur la résistance mécanique avec des grosses billes (D=1,76) et W=0,14

#### ➢ Résumé des conditions opératoires

Composition :

- 15 g de billes avec D=1,76,
- W=0,14,
- X variant de 0,01 à 0,04.

#### ➢ Résultats obtenus

La représentation de la contrainte de rupture en fonction de la teneur en alpha-lactose est disponible sur la Figure 48.

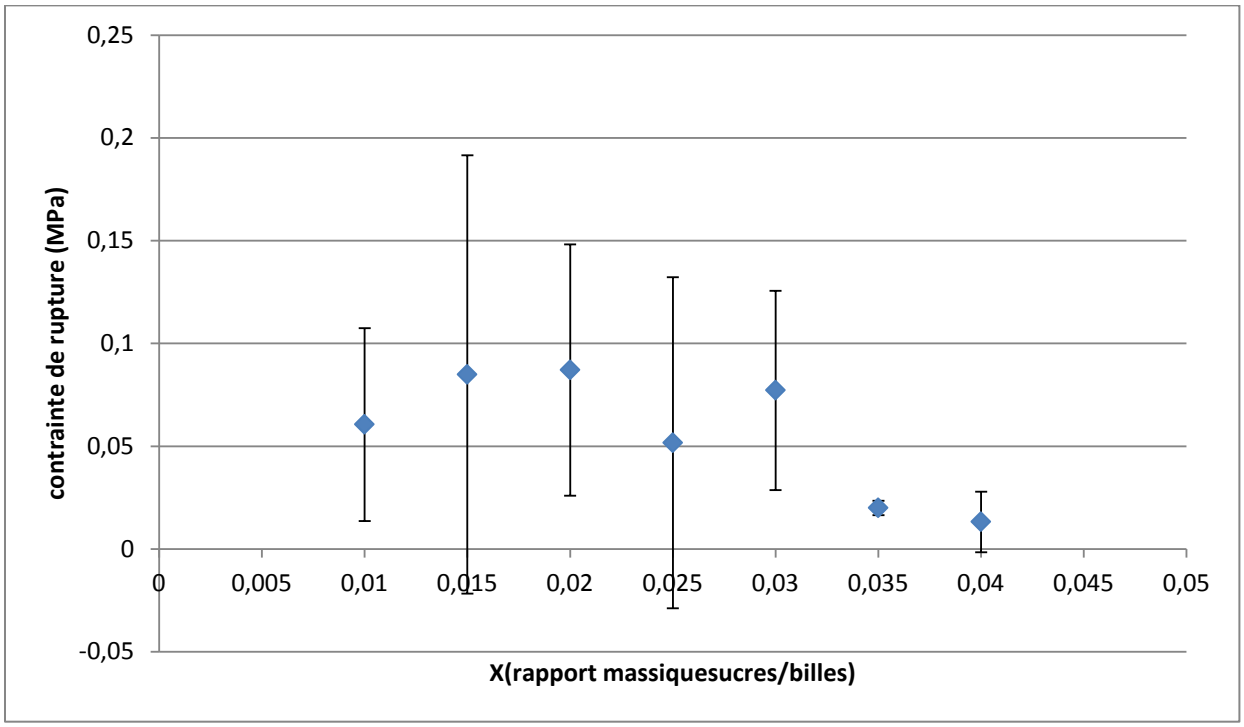



*Figure 48 : Evolution de la contrainte moyenne en fonction de la teneur en alpha-lactose avec W=0,14 et D=1,76*

#### ➢ Interprétation

Comme précédemment, la température des comprimés dépasse la température de transition vitreuse mais l'expérience reste reproductible et indépendante des conditions extérieures.
De la même façon qu'auparavant les comprimés contiennent au départ 23,7 % d'eau et en perdent environ la moitié lors du séchage soit 15%.

Il a été observé que la résistance mécanique est plus faible (0,09MPa au maximum) qu'avec les billes de taille normale (0,15MPa). Cela est cohérent avec le franchissement de la température de transition vitreuse : en effet, le comprimé se trouve alors dans un état caoutchouteux et il est donc déformable sous pression.
Une chute de la résistance est toujours observée après franchissement de la solubilité (X=0,028) et un pic au niveau de $X_{opt,1}$=0,016.

#### ➢ Conclusion

Ainsi que précédemment les mêmes conclusions peuvent être tirées, à savoir :

- Influence de la solubilité du lactose,
- Influence du taux de recouvrement,
- Influence de la granulométrie,
- Influence éventuelle du franchissement de la température de transition vitreuse.

### IV.5.c. Influence de la teneur en alpha-lactose sur la résistance mécanique avec des billes minuscules (D=0,075)

#### ➢ Résumé des conditions opératoires

Initialement, le protocole expérimental aurait dû être le même en changeant uniquement la granulométrie des billes. Mais, la masse de mélange à introduire dans la matrice a été diminuée : les petites billes de silice étant beaucoup plus légères, réaliser un comprimé de 2,5 grammes était irréalisable car le volume dépassait alors celui de la matrice. En effet, pour une même masse, la silice occupe un volume beaucoup plus important que les billes de référence précédemment étudiées.
Les comprimés ont été réalisés avec 0,5 ou 1 gramme de mélange pour W égal à 0,07 ou 0,14.

#### ➢ Résultats obtenus

Le cycle de compression s'est déroulé normalement, mais lors de s phases d'éjection et d'expansion du comprimé, celui-ci se clivait.
Les comprimés obtenus étaient en 2 morceaux (Figure 49) :

- Une fine lamelle compressée restait au fond de la matrice : elle se décollait facilement mais faisait en général moins de 1 mm d'épaisseur.
- Un résidu de poudre sous forme de petits agglomérats se détachait du poinçon : c'est la lamelle supérieure du comprimé qui s'effritait.

*Figure 49 : Comprimé clivé en 2 : une lamelle fine et des résidus de compact*

De plus les particules étaient tellement fines, qu'elles étaient poussées par le poinçon sous la matrice et remontées le long de ses parois extérieures de celle-ci sans subir de compression (Figure 50).

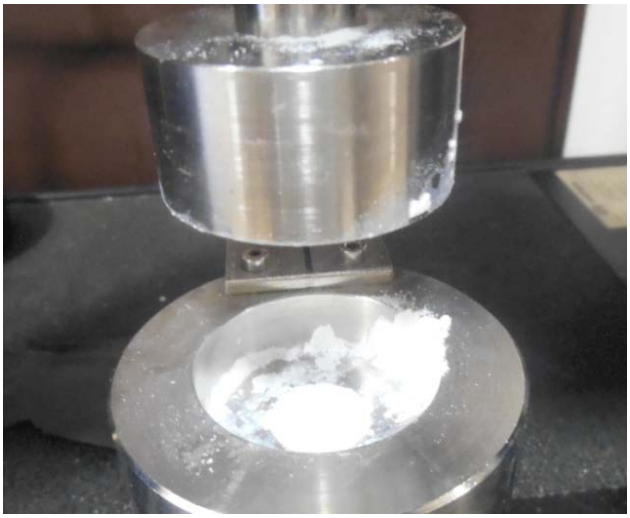


*Figure 50 : Billes remontant le long de la matrice et empêchant la compression*

### ➢ Interprétation

Tous les comprimés étant clivés, il a été impossible de mener le test de rupture.

### ➢ Conclusion

La silice ayant une granulométrie beaucoup plus petite que celle des billes de référence, un phénomène de clivage a été observé. Lors de la compression, l'air est emprisonné entre les particules et quand la pression cesse, l'air cherche à sortir : le comprimé se dilate et se clive.
Au niveau de la rupture, aucun test n'ayant été possible à réaliser, les conclusions n'ont pas pu être enrichies.

Par contre, la force de pression lors de la compression pourrait être diminuée afin de limiter le phénomène de clivage ou une matrice de plus petit diamètre pourrait être utilisée afin de faciliter l'évacuation de l'air.

### IV.5.d. Influence de la teneur en alpha-lactose sur la résistance mécanique avec des petites billes (D=0,25)

#### ➢ Résumé des conditions opératoires

Composition :

- 15 g de billes avec D=0,25,
- W=0,07,
- X variant de 0,01 à 0,04.

#### ➢ Résultats obtenus

La Figure 51 représentant la contrainte de rupture en fonction de la teneur en alpha-lactose a été tracée.

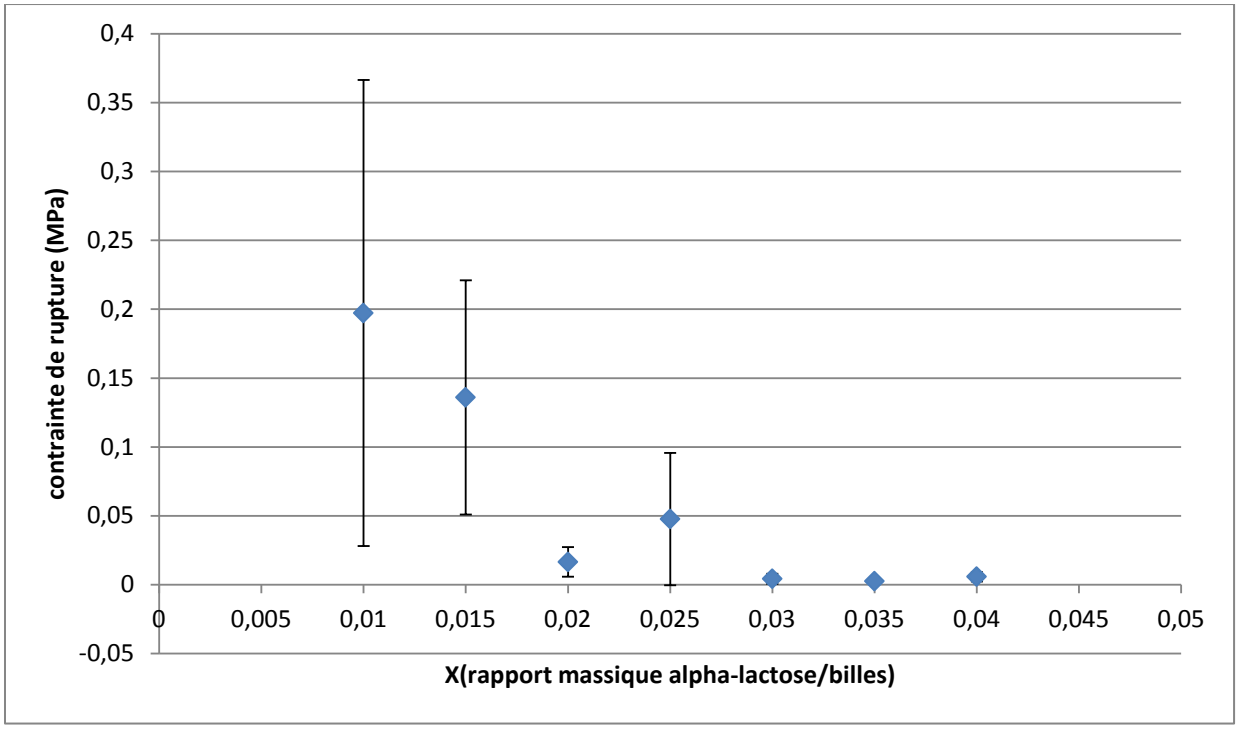



*Figure 51 : Evolution de la contrainte en fonction de la teneur en alpha-lactose pour D=0,25 et W=0,07*

### ➢ Interprétations

De même que pour les expériences précédentes :

- L'activité de l'eau des comprimés est inférieure à l'activité critique de l'alpha-lactose.
- La température de stockage des comprimés se trouve au-dessus de la température de transition vitreuse du lactose.
- Les comprimés ont séché uniformément et régulièrement : ils contenaient 16,9% d'eau et en ont perdu 7,9%.
- Le logiciel ayant été changé, le premier pic lors du test de rupture a été obtenu directement, il n'y a donc pas eu de réinterprétation à faire.
- Les cassures étaient nettes (Figure 52), ce qui confirme le caractère fragile du lactose.

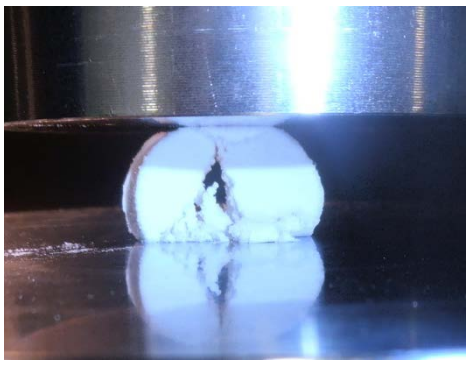


*Figure 52 : Déformation fragile des comprimés contenant de l'alpha-lactose et des billes D=0,25*

### ➢ Conclusion

Une chute de rupture est observée une fois la solubilité franchie à X=0,014. Cela confirme les conclusions faites auparavant : avant la solubilité, la résistance est élevée, après, elle chute fortement.
Par contre, la résistance est moins élevée (au maximum 0,2MPa) qu'avec les billes D=1 (0,45MPa). Cette valeur est du même ordre de grandeur que celle obtenue avec D=1,76.
Pour l'étude de l'influence du taux de recouvrement, $X_{opt,1}$ est ici égal à 0,056 et d'après la Figure 51, cette valeur correspond à une contrainte très faible voir nulle. Cela ne confirme pas les résultats attendus.

## IV.5.e. Conclusion

En testant quatre granulométries différentes : une plus grande, une plus petite et une minuscule par rapport à l'expérience de référence, quelques conclusions ont été tirées :

- Si les particules sont trop petites, l'air aura un rôle très important : il entraînera le clivage du comprimé.

- Il existe une influence de la granulométrie car plus le taux de recouvrement de la surface est grand, plus les liaisons seront solides et plus il y aura de résistance. C'est-à-dire que plus il y a de surface disponible entre le liant et les particules, plus le comprimé est dur. Les valeurs optimales de résistance attendue sont données dans le Tableau XIII. Avec les billes les plus petites, le taux de recouvrement est encore plus grand mais la résistance n'est pas augmentée pour autant : cela pourrait vouloir dire qu'il n'y a pas assez d'eau pour former des ponts solides. En effet, toute l'eau est déjà utilisée et un nombre maximum de liaisons est obtenu. Si le diamètre est diminué, alors la surface disponible est augmentée, et il faudrait donc augmenter la teneur en liquide.

*Tableau XIII : Calcul des valeurs optimales de contraintes*

| D | $X_{opt,\ référence}$ | W | $X_{opt,1}$ |
|---|---|---|---|
| **1,76** | 0,014 | 0,07 | 0,008 |
| **1,76** | 0,028 | 0,14 | 0,016 |
| **0,25** | 0,014 | 0,07 | 0,056 |

- Il existe un lien entre la résistance d'un comprimé et la solubilité du liant : les courbes avec les grosses billes ou les billes normales ont tendance à évoluer de la même manière.
- L'importance du rôle de l'eau : en effet, si le comprimé sèche ou s'il se stabilise à humidité ambiante, finalement, le même type de courbe (avec des pics au même endroit) est obtenu. En l'occurrence, cela peut vouloir dire que lors du franchissement de la température de transition vitreuse, il y aurait une certaine marge d'erreur avant d'observer une variabilité autour de la cible. En l'occurrence, est-il utile de sécher le comprimé. Ou le franchissement de la température de transition vitreuse a-t-il une influence.
  Il faudrait refaire des expériences en faisant varier la température de stockage afin d'observer à partir de laquelle une courbe ayant une autre allure est obtenue. Cela permettrait donc de déterminer la marge sans modification visible aux alentours de la transition vitreuse.

Suite à ces expériences, le véritable rôle de l'eau peut se poser. En effet, est-ce utile de mettre plus d'eau : ne joue-t-elle un rôle qu'au niveau de la solubilité ou augmente-t-elle la taille du film de liant recouvrant les billes ?
Il serait aussi utile de savoir si le fait d'augmenter la surface disponible pour la création de ponts, nécessite l'ajout de plus de liant ou de plus d'eau, afin de permettre la formation de plus de ponts solides et obtenir ainsi un comprimé plus résistant.

A ce stade, quelques facteurs influençant la résistance mécanique peuvent être déterminés :

- Le nombre de ponts par particule : probablement lié au taux de recouvrement.
- Le taux de liants lié uniquement à la proportion massique.
- L'état du liant : probablement dépendant du mode de séchage.

## IV.6. Influence de la teneur en eau

Le but de cette expérience est d'étudier le comportement et l'influence de l'eau sur la compression.

### IV.6.a. Réalisation de comprimé contenant uniquement des billes de verre et de l'alpha-lactose

#### ➢ Résumé des conditions opératoires

Composition :

- 15 g de billes avec D=1,
- W=0,
- X variant de 0,01 à 0,04.

#### ➢ Résultats obtenus

La compression ne fonctionne pas. En effet, le cycle se déroule normalement mais le comprimé est irrécupérable car il n'a aucune tenue mécanique : le comprimé redevient un amas de poudre quand la pression s'arrête. Il n'y a donc pas de possibilité de réaliser le test de rupture.

#### ➢ Interprétation

Le comprimé obtenu n'a aucune tenue mécanique. L'ajout de l'eau permet la création de liaisons qui assureront la résistance.

#### ➢ Conclusion

L'absence d'eau ne permet en aucun cas d'obtenir un comprimé présentant une tenue mécanique. L'eau a donc un rôle important : elle permet, soit le collage, soit une interaction avec le lactose. En l'absence d'eau, celui-ci seul est inutile.
L'eau agit donc comme un plastifiant ou un lubrifiant ou un solvant : elle a un rôle de liant. Même si elle s'évapore par la suite, elle permet la création des liaisons inter-particulaires.

### IV.6.b. Etude de la résistance mécanique suivant la teneur en alpha-lactose avec W=0,035

#### ➢ Résumé des conditions opératoires

Composition :

- 15 g de billes avec D=1,
- W=0,035,
- X variant de 0,003 à 0,015 afin de rester dans la gamme de solubilité qui se retrouve par le calcul déjà vu pour l'expérience témoin et qui fournit un rapport de X=0,007.

#### ➢ Résultats obtenus

De la même façon que précédemment, la représentation de la contrainte de rupture en fonction de la teneur en alpha-lactose donne la Figure 53.

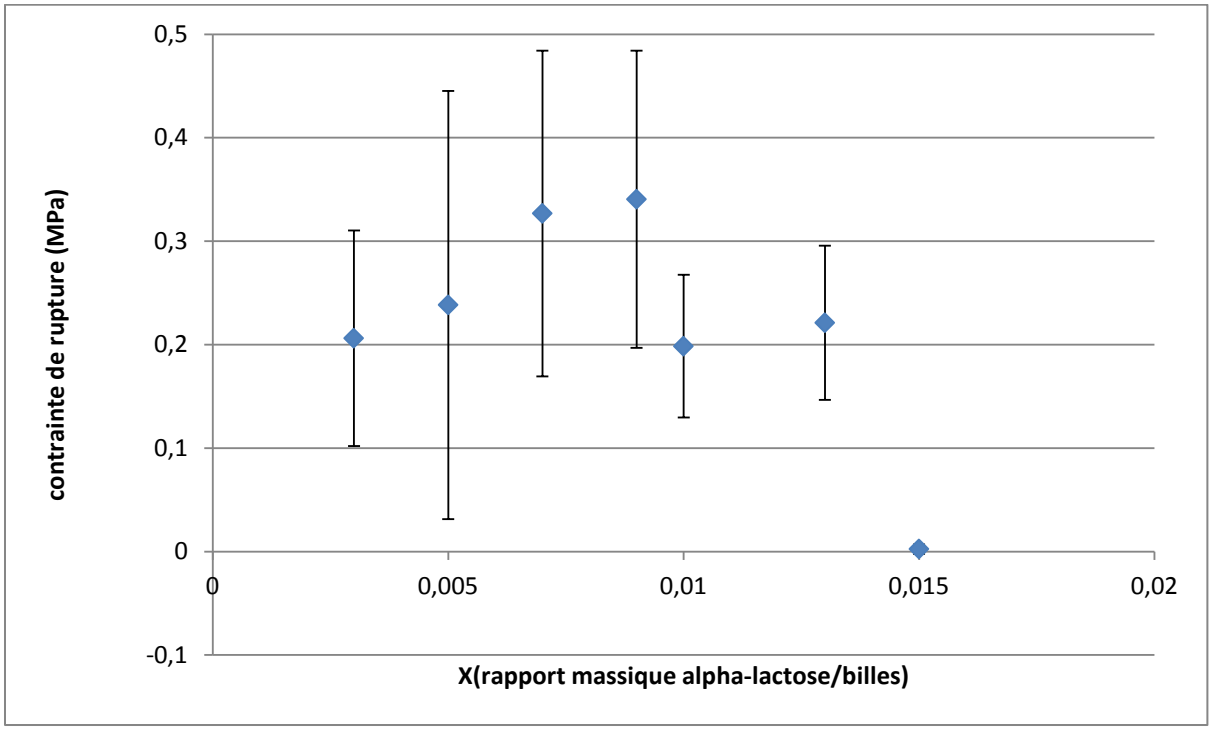



*Figure 53 : Evolution de la contrainte moyenne en fonction de la teneur en alpha-lactose avec W=0,035*

#### ➢ Interprétation

Les interprétations se font comme précédemment :

- L'activité de l'eau des comprimés est en-dessous de l'activité critique de l'alpha-lactose.

- La température de stockage des comprimés est quasiment la même que celle de la transition vitreuse du lactose.
- Les comprimés ont tous séché de la même manière.
- Les comprimés sont homogènes dans la préparation : ils contiennent au départ 10,3% d'eau et lors du séchage, ils perdent 5,1% de leur masse.

Les concentrations des échantillons sont alors calculées. Celles-ci sont disponibles dans le Tableau XIV.

*Tableau XIV : Concentrations en alpha-lactose des échantillons*

| X | $m_{billes}$ (g) | $V_{eau}$(L) | $C_{lactose}$ (g.L$^{-1}$) |
|---|---|---|---|
| **0,003** | 15,0004 | 0,0005 | 90 |
| **0,005** | 15,0056 | 0,0005 | 150 |
| **0,007** | 15,0090 | 0,0005 | 210 |
| **0,009** | 15,0054 | 0,0005 | 270 |
| **0,010** | 15,0011 | 0,0005 | 300 |
| **0,013** | 15,0064 | 0,0005 | 390 |
| **0,015** | 15,0008 | 0,0005 | 450 |

#### ➢ Conclusion

De la même façon qu'auparavant, un maximum de résistance aux environs de la solubilité est observé et une fois celle-ci franchie, la résistance mécanique du comprimé chute.
Les courbes obtenues ont toujours la même allure que les précédentes, bien que la température de transition vitreuse soit atteinte. En l'occurrence, celle-ci a-t-elle véritablement un rôle dans la formation des liaisons et donc dans la résistance des comprimés ?
Le type de rupture observé reste toujours fragile.
La contrainte maximale observée est de l'ordre de 0,3 MPa et reste toujours basse.

### IV.6.c. Etude de la résistance mécanique suivant la teneur en alpha-lactose avec W=0,07

#### ➢ Résumé des conditions opératoires

La même expérience que l'étude de référence est réalisée en réduisant l'intervalle des rapports masse d'alpha-lactose sur masse de billes afin de faire davantage de points proches de la solubilité qui correspond à X=0,014.
Composition :

- 15 g de billes avec D=1,
- W=0,07,
- X variant de 0,011 à 0,017.

### ➢ Résultats obtenus

De la même façon que précédemment, la contrainte de rupture en fonction de la teneur en alpha-lactose est présentée sur la Figure 54.

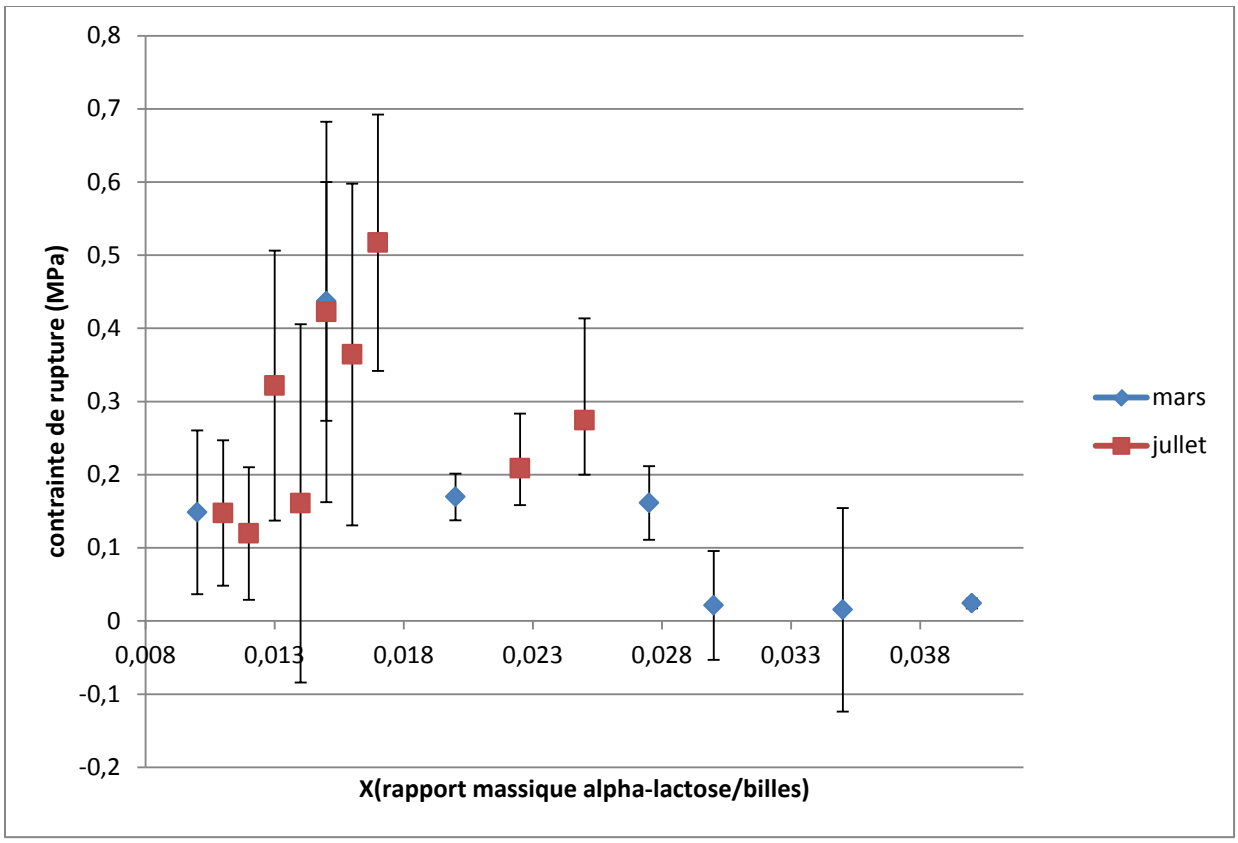



*Figure 54 : Evolution de la contrainte moyenne en fonction de la teneur en alpha-lactose avec w=0,07*

### ➢ Interprétation

Les interprétations se font comme précédemment :

- L'activité de l'eau des comprimés est en-dessous de l'activité critique de l'alpha-lactose.
- La température de stockage des comprimés est presque la même que la température de transition vitreuse du lactose : certains points sont au-dessus, d'autres en-dessous (Figure 55).

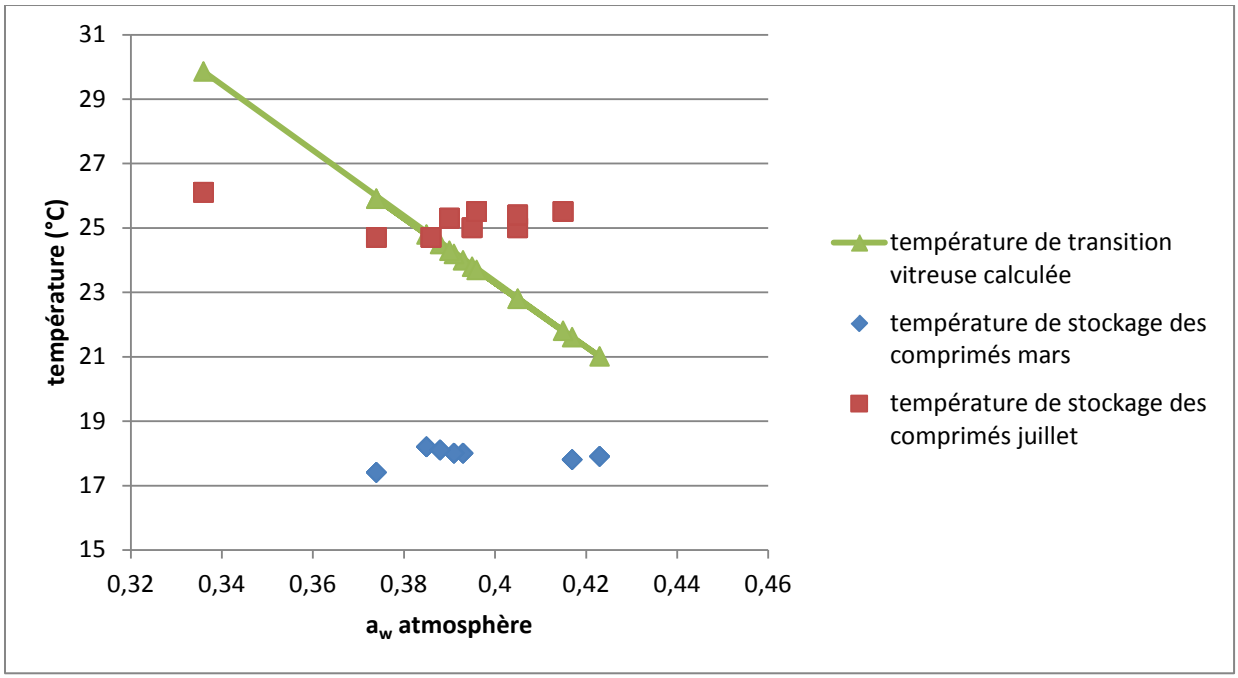



*Figure 55 : Evolution des températures des comprimés en fonction de l'activité de l'eau des comprimés*

- L'expérience, même réalisée en 2 fois, reste parfaitement reproductible. En effet, sur la Figure 56, malgré la différence de température ambiante les comprimés ont tous séché afin d'atteindre une même valeur d'activité de l'eau se trouvant aux alentours de 0,4. Cela permet de voir que le franchissement de la température de transition vitreuse n'a pas d'influence sur l'activité de l'eau finale du comprimé après séchage.

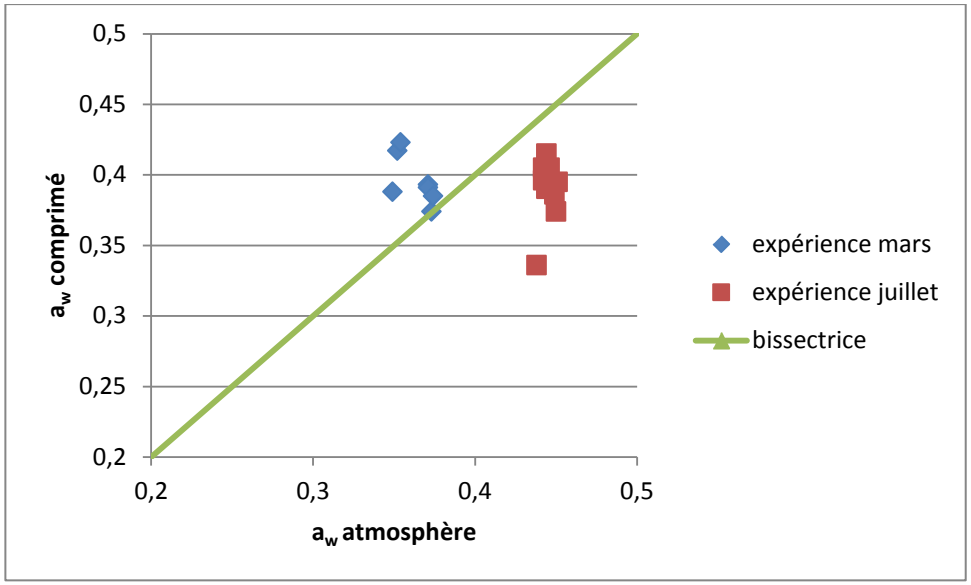



*Figure 56 : Evolution de l'activité de l'eau des comprimés en fonction de celle de l'atmosphère*

- Les comprimés sont homogènes dans la préparation : chaque comprimé contient 16,9% d'eau au départ et en perd 7,2% (Figure 57) : peu importe l'humidité de l'air ambiant lors de la fabrication des comprimés, ceux-ci une fois dans le dessiccateur sèchent à l'identique.

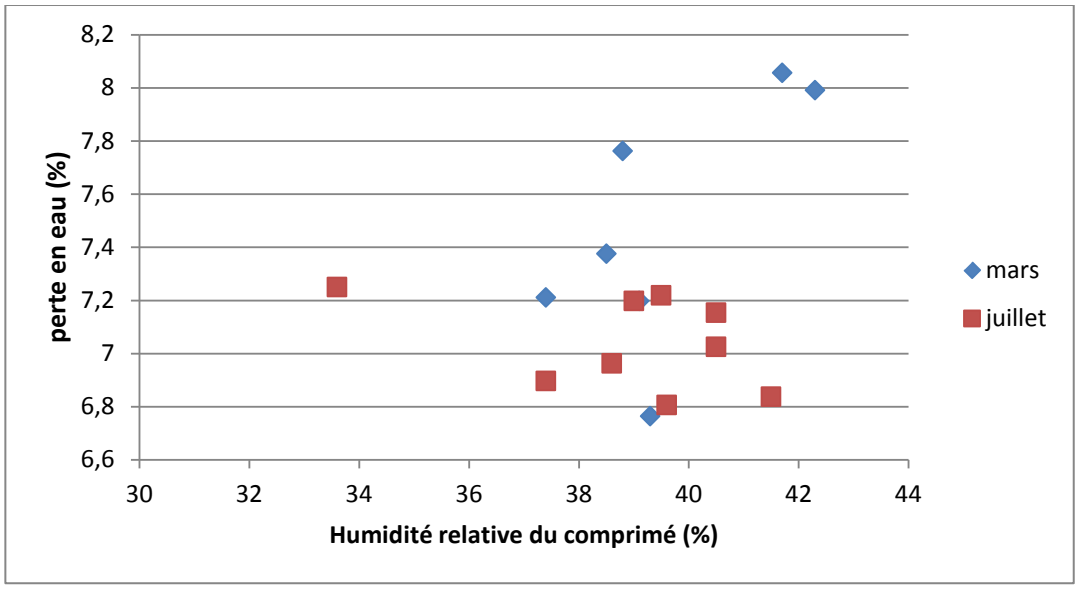



*Figure 57 : Evolution de la perte en eau en fonction de l'humidité relative des comprimés*

➢ **Conclusion**

Le même type de courbe que pour les autres expériences est observé. Le maximum semble être aux alentours de X=0,016. Cette valeur est un peu plus élevée que celle attendue (X=0,014). Une fois passé ce pic, la résistance chute jusqu'à une valeur proche de 0. Cette courbe possède ainsi plus de points que les autres et permet donc de confirmer les résultats obtenus précédemment :

- Une influence de la solubilité : une fois le liant complètement solubilisé en présence d'eau, il y a création de ponts solides lors de la compression. Le surplus d'eau ne se fixe pas et reste libre, il s'évapore lors de l'étape de stockage.
- Les écarts peuvent être dus aux conditions atmosphériques. En effet, les premiers points avaient été faits en mars alors que la deuxième série a été réalisée en juillet. Les effets de la température extérieure et de l'humidité extérieure, qui sont des paramètres subis, sont ainsi observés.

### IV.6.d. Conclusion

Pour conclure, ces trois expériences permettent d'étudier l'influence de la teneur en eau :

- Quand elle est absente, il n'y a plus de collage : l'eau a donc un rôle de liant et permet la formation de ponts solides (notamment des liaisons hydrogène).
- Lorsqu'elle est présente, le comprimé a une tenue correcte. Sa résistance mécanique est maximum aux environs de la solubilité et chute après pour atteindre une résistance nulle.

- Avec toutes ces expériences, quelle que soit la quantité d'eau ajoutée au départ, seule la moitié permet la formation de ponts solides. En effet, dans chacune des études réalisées, environ la moitié de l'eau contenue au départ s'évapore, cela permet de dire que la moitié de l'eau est non liée et reste accessible à l'évaporation. Il existe donc un optimum d'eau à ajouter afin de former le maximum de ponts solides. Dans l'idéal, il faudrait réussir à dessécher davantage et éventuellement à poursuivre l'analyse par une mesure de l'eau liée.
- De plus, la résistance mécanique des comprimés avec W=0,035 est plus faible que celle avec W=0,07 (au maximum 0,3 MPa au lieu de 0,52 MPa). Cela peut aussi vouloir dire que pour une même granulométrie, il y a un optimum d'eau à ajouter afin d'obtenir un maximum de résistance. Grâce aux expériences précédentes, c'est pour la granulométrie de référence (D=1), que l'optimum de résistance est obtenu pour W=0,07. En effet, en utilisant W=0,035 ou W=0,14, la contrainte de rupture est plus faible. La quantité d'eau a donc une influence non seulement sur la formation du comprimé mais aussi sur sa résistance.
  Il est vu aussi que plus W augmente, plus $X_{opt,1}$ augmente, plus il y a de point de contact donc plus il y a de résistance.

## IV.7. Influence des composés seuls

Le but de ces expériences est d'observer le rôle et le comportement de l'alpha-lactose et des billes en présence d'eau afin de pouvoir voir l'influence de chacun séparément.

### IV.7.a. Etude de la résistance mécanique de l'alpha-lactose en présence d'eau et en l'absence de billes

#### ➢ Résumé des conditions opératoires

Composition :

- Pas de billes,
- W variant de 0 à 0,175,
- 10 g d'alpha lactose.

### ➢ Résultats obtenus

Lors de la compression, l'eau se trouve probablement en trop grande quantité car, au-delà de W=0,17, c'est une forme de pâte qui est compressée (Figure 58) et non plus une poudre. Lors de la compression, l'eau ressort, elle est donc en excès. Elle se retrouve sur le poinçon et au fond de la matrice. La quantité d'eau finale dans le comprimé ne sera donc pas celle ajoutée au départ : il y a perte d'eau lors de la compression. Dans la plupart des cas, le comprimé se récupère sans trop de difficulté car il glisse sur le poinçon : il y en a uniquement 2 qui ont été déformés en les récupérant. Par contre, entre chaque comprimé, il fallait bien prendre soin de sécher la matrice et le poinçon afin de ne pas avoir encore plus d'eau et donc de modifier les conditions expérimentales et les résultats.

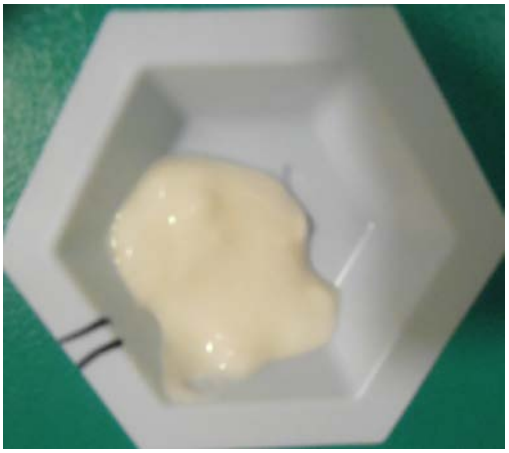


*Figure 58 : Comprimé de lactose trop humide avant compression*

Comme précédemment, une fois le test de rupture réalisé, la contrainte de rupture en fonction de la teneur en eau ajoutée est tracée afin d'obtenir la Figure 59.

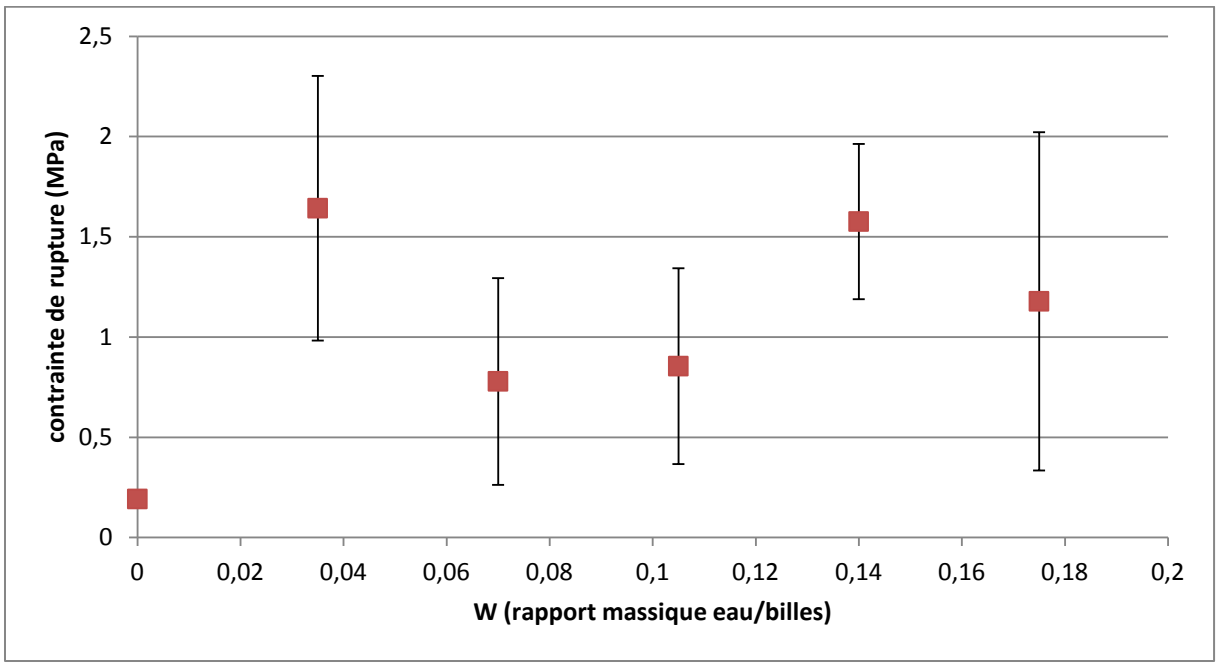



*Figure 59 : Evolution de la contrainte de rupture des comprimés d'alpha-lactose suivant la teneur en eau*

### ➢ Interprétation

De la même manière qu'auparavant, les résultats suivants sont observés :

- La température de stockage des comprimés est environ la même que celle de la transition vitreuse du lactose.
- Les comprimés ont bien séché : les $a_w$ se trouvent toutes sur une horizontale.
- L'évolution du séchage est ensuite observée (Figure 60) : plus il y a d'eau ajoutée, plus il y a de perte de masse dans le comprimé. La fonction de séchage suit une fonction linéaire. Plus il y a d'eau ajoutée, plus la quantité d'eau évaporée est importante, mais la quantité d'eau résiduelle reste identique quelle que soit le mode de préparation (cela est cohérent avec $a_w$ constante).

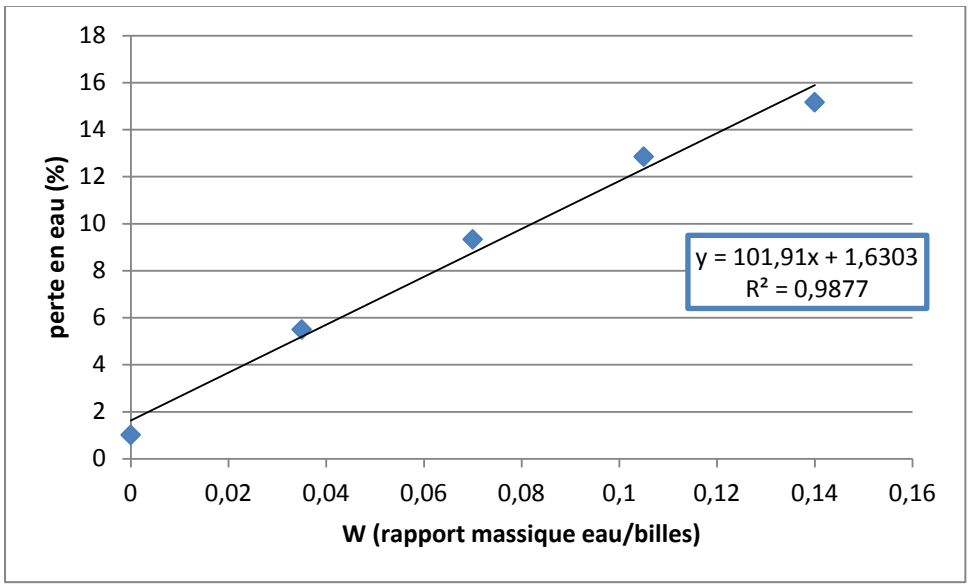



*Figure 60 : Evolution de la perte en eau des comprimés en fonction de la teneur en eau initiale*

### ➢ Conclusion

L'alpha-lactose est un liant entraînant des déformations fragiles car tous les comprimés ont eu des cassures bien nettes (Figure 61). Ce type de cassure s'observe aux environs de la transition vitreuse. En effet la température de transition vitreuse du lactose diminue quand l'activité de l'eau augmente. L'eau adsorbée agit comme plastifiant en induisant la cassure des liaisons hydrogène entre les molécules de sucre.

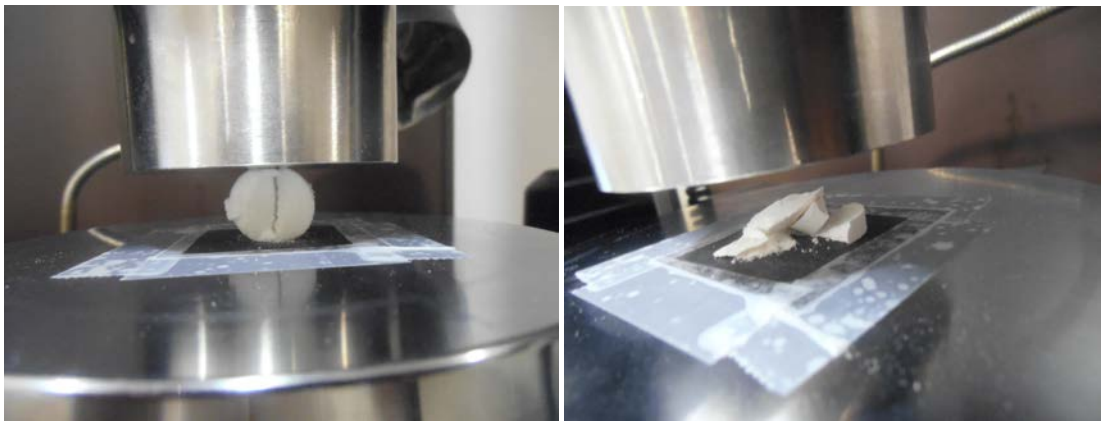


*Figure 61 : Déformation fragile des comprimés d'alpha-lactose*

La solubilité du lactose a un rôle important : en effet, quand il y a trop d'eau, celle-ci devient inutile puisqu'elle est retrouvée au fond de la matrice.
La quantité d'eau à ajouter est donc significative. De plus, plus il y avait présence d'eau, plus le séchage était important, cela signifie qu'une grande partie de l'eau restait libre et ne formait donc pas de ponts solides (d'où l'intérêt de réussir à mesurer l'eau liée).

### IV.7.b. Etude de la résistance mécanique de billes en présence d'eau et en l'absence de liant

#### ➢ Résumé des conditions opératoires

Composition :

- 15 g de billes avec D=1,
- W variant de 0 à 0,175,
- Sans liant.

#### ➢ Résultats obtenus

La compression se réalise correctement mais la rupture est impossible : en effet, les comprimés après séchage n'ont plus aucune tenue mécanique : ils s'effritent au moindre choc ou se sont même déjà cassés dans le dessiccateur (Figure 62).

*Figure 62 : Comprimés contenant des billes et de l'eau après séchage*

### ➢ Interprétations

Pour une compression ne contenant que des billes (W=0), le comprimé se réalise mais il est irrécupérable : il reste au fond de la matrice et s'écroule au touché (Figure 63). L'eau permet momentanément la création de liaisons : mais en son absence, c'est-à-dire après évaporation, il n'y a pas formation de ponts solides permettant d'obtenir une tenue mécanique durable.

*Figure 63 : Comprimé contenant uniquement des billes sans tenue*

Pour une compression contenant une grande quantité d'eau (W=0,175), le comprimé est trop humide : une partie reste collée au fond de la matrice. Cela entraîne la formation de comprimés troués ou déformés donc inexploitables pour le test de rupture (Figure 64).

*Figure 64 : Comprimé collé au fond de la matrice*

Après séchage, pour les autres teneurs en eau, les comprimés n'ont plus aucune tenue mécanique : l'eau s'est évaporée et ne permet donc plus la formation de liaisons.

### ➢ Conclusion

La première série de comprimés avec W= 0 et la dernière avec W=0,175 permettent de confirmer le rôle de l'eau. En effet, en son absence, le comprimé n'a aucune tenue : il n'est donc ni conservable, ni transportable… De même si l'eau est en trop grande quantité, le comprimé se déforme, se troue car il est trop humide et colle à son support, il est donc tout autant inutilisable.
L'eau a donc un rôle de collage entraînant la création de ponts solides mais doit être en quantité raisonnable, elle engendre probablement un optimum de résistance à une quantité déterminée.

L'eau a un rôle de « colle » seulement couplée à un liant. Dans cette expérience, l'absence de liant permet de confirmer son utilité. En effet, le comprimé sans liant se forme correctement mais après séchage (donc évaporation de l'eau libre), le comprimé se désintègre. L'eau seule, permet donc la formation de ponts liquides ( grâce à des forces capillaires transitoires) qui s'évaporent lors du séchage : le compact n'a alors plus aucune tenue.

## IV.7.c. Conclusion

L'alpha-lactose, seul, a une forte résistance. Sa contrainte mécanique est plus élevée ( en moyenne 1MPa) uniquement lorsqu'il y a présence de billes : celles-ci fragilisent le comprimé. De plus, l'alpha-lactose entraine effectivement des déformations fragiles.

Ces expériences permettent aussi de confirmer le rôle de l'eau : lors de la compression d'alpha-lactose ou de billes avec W=0, les mélanges se compriment mais sont très peu résistants voire pas du tout. L'eau permet donc, soit la formation de liaisons, soit l'interaction eau/alpha-lactose par un rôle de lubrifiant. Elle permet ainsi le collage des particules d'alpha-lactose et augmente la résistance du comprimé.

Cette étude montre aussi que l'eau seule est inutile : pour servir de colle, elle a besoin d'un liant. Celui-ci est donc très important pour la tenue mécanique du comprimé et sa concentration, donc la quantité à ajouter aura probablement un optimum.

## IV.8. Influence de la nature du liant

Dans cette série d'expériences, d'autres liants seront testés afin d'observer si l'eau et la solubilité du liant ont bien un rôle important dans la résistance mécanique.

### IV.8.a. Etude de la résistance mécanique suivant la teneur en beta-lactose avec W=0,07

#### ➢ Résumé des conditions opératoires

Composition :

- 15 g de billes avec D=1,
- W=0,07,
- X variant de 0,01 à 0,045 avec du beta-lactose.

#### ➢ Résultats obtenus

Une fois le test brésilien réalisé, la contrainte de rupture en fonction de la teneur en beta-lactose donne la Figure 65.

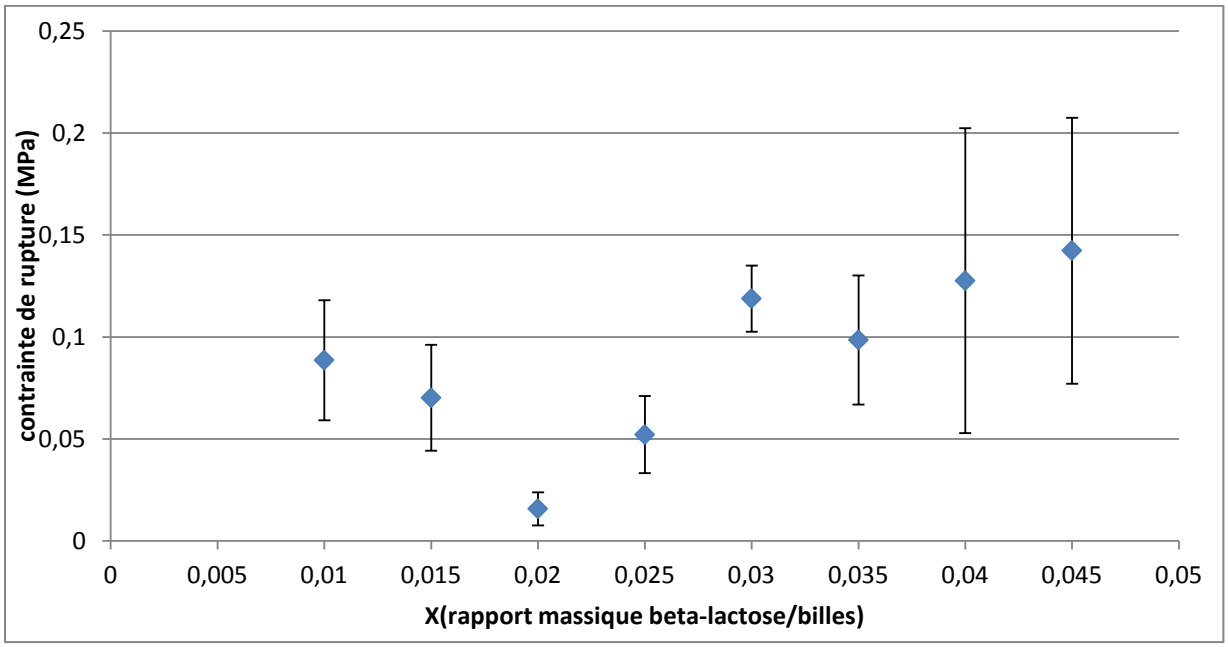



*Figure 65 : Evolution de la contrainte de rupture en fonction de la teneur en beta-lactose*

### ➢ Interprétation

Sur la Figure 65, une courbe évoluant à l'inverse de celle obtenue avec l'alpha-lactose est observée. En effet, la rupture semble atteindre un minimum de résistance (aux alentours de X=0,02) et non plus un maximum au niveau de la solubilité qui est alors de 0,033.
Il est intéressant de comparer cette valeur avec celle de la solubilité du beta-lactose qui est de 500 $g.L^{-1}$. A partir du rapport sucres/billes, il est possible de calculer la concentration en sucre du mélange :

$$C_{lactose} = \frac{X * m_{billes}}{V_{eau}} \qquad \textit{Équation 29}$$

La température de stockage des comprimés se trouve au-dessus de la température de transition vitreuse du lactose.
Les comprimés sont reproductibles et ont séché de la même manière : il y a indépendance avec le milieu extérieur. Au départ, ils sont composés de 17% d'eau et ils en perdent environ 6,8%.
Le beta-lactose est un liant qui entraîne aussi des déformations fragiles : des cassures relativement nettes sont observées.

### ➢ Conclusion

Une courbe à l'inverse de celle attendue est obtenue : des questions sur ces résultats restent en suspens :

- A quel point le franchissement de la température de transition vitreuse est-il important ?
- L'utilisation de beta-lactose peut-elle changer à ce point les résultats ? En effet, l'utilisation de l'autre forme anomère ne peut-elle pas entraîner complètement l'inverse : l'une des formes engendrerait un maximum à la solubilité, l'autre forme un minimum ?

## IV.8.b. Etude de la résistance mécanique suivant la teneur en glucose avec W=0,07

### ➢ Résumé des conditions opératoires

Composition :

- 15 g de billes avec D=1,
- W=0,07,
- X variant de 0,045 à 0,075 pour le glucose afin de rester aux alentours de la solubilité qui vaut alors 0,06.

### ➢ Résultats obtenus

Après réalisation du test de rupture, la contrainte de rupture en fonction de la teneur en glucose est tracée (Figure 66).

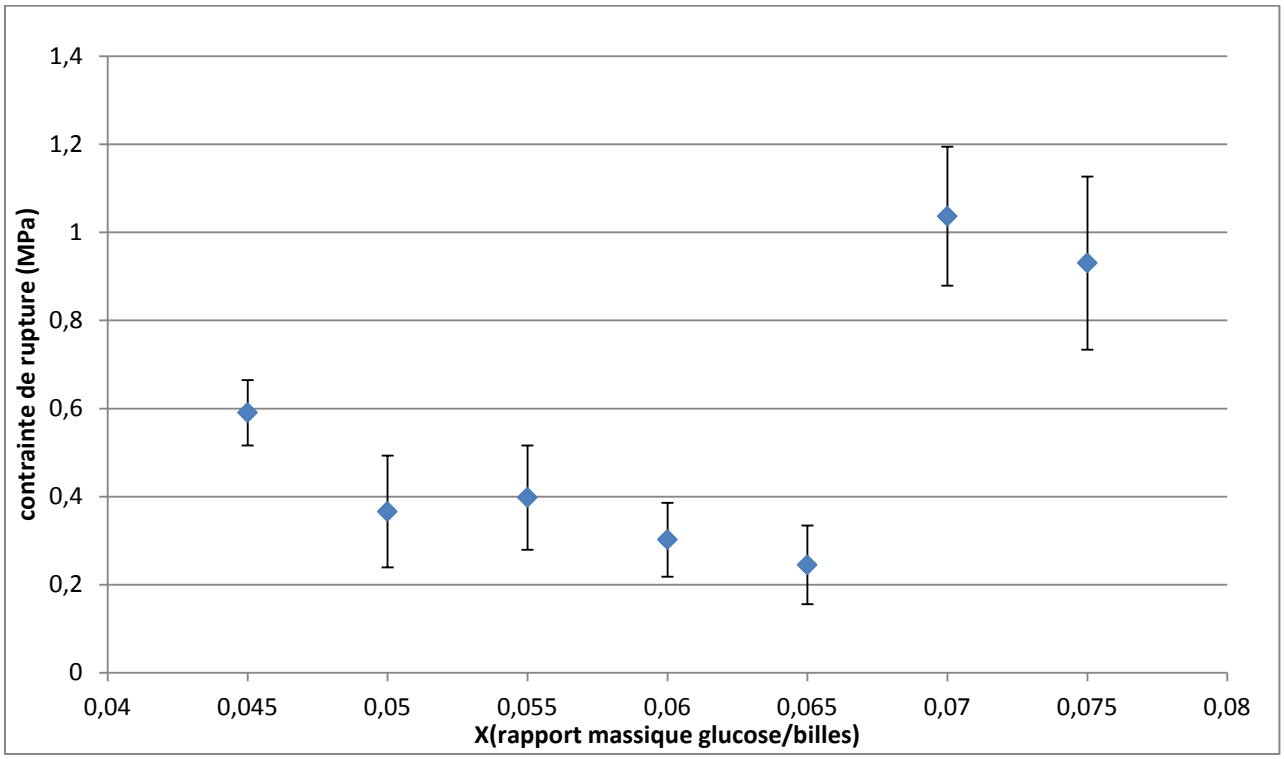



*Figure 66 : Evolution de la contrainte de rupture en fonction de la teneur en glucose*

Sur la Figure 66, une courbe allant à l'inverse de celle attendue est observée.

### ➢ Interprétation

Les comprimés ont une activité de l'eau inférieure à la valeur de l'activité critique du glucose qui est de 0,31.
La position de la température de stockage des comprimés par rapport à la température de transition vitreuse du glucose est disponible sur la Figure 67.

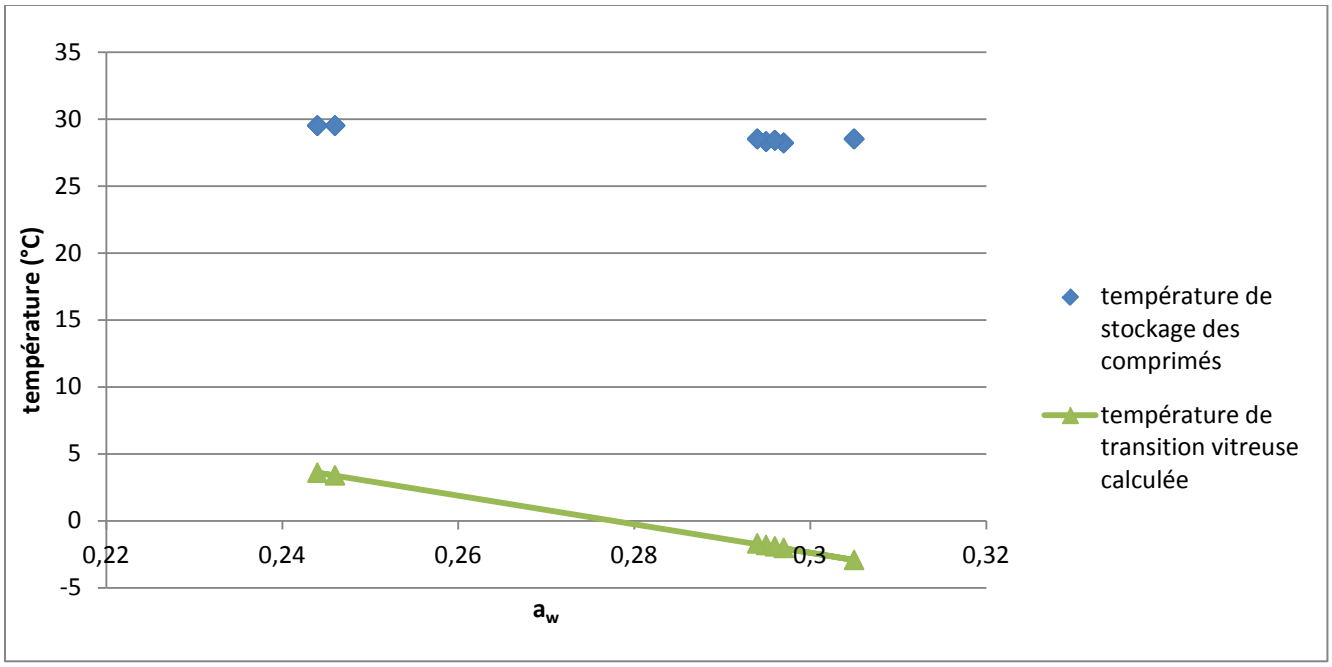



*Figure 67 : Evolution de la température en fonction de l'activité de l'eau des comprimés*

La transition vitreuse est calculée à partir de l'équation :

$$Tg = \frac{W_1 * T_{g1} + k * W_2 * T_{g2}}{W_1 + k * W_2} \qquad \textit{Équation 10}$$

Sur la Figure 67, la température de stockage des comprimés est supérieure à la température de transition vitreuse du glucose.
Les comprimés ont correctement et régulièrement séché : ils ont perdu environ 6,3 % d'eau alors qu'ils en contenaient 16,8% au départ.

Les courbes de rupture n'ont pas été réinterprétées car pour le comprimé de glucose, il n'y avait qu'un seul pic : le glucose permet la formation de comprimés ductiles (Figure 68) qui ne se sont jamais cassés mais se sont écrasés en formant un seul pic (ce qui ne laisse ainsi aucune difficulté de mesure, mais l'absence de cassure rend délicate l'interprétation du test qui est un test de rupture) (Figure 69).

*Figure 68 : Comprimé de glucose déformé après test brésilien*

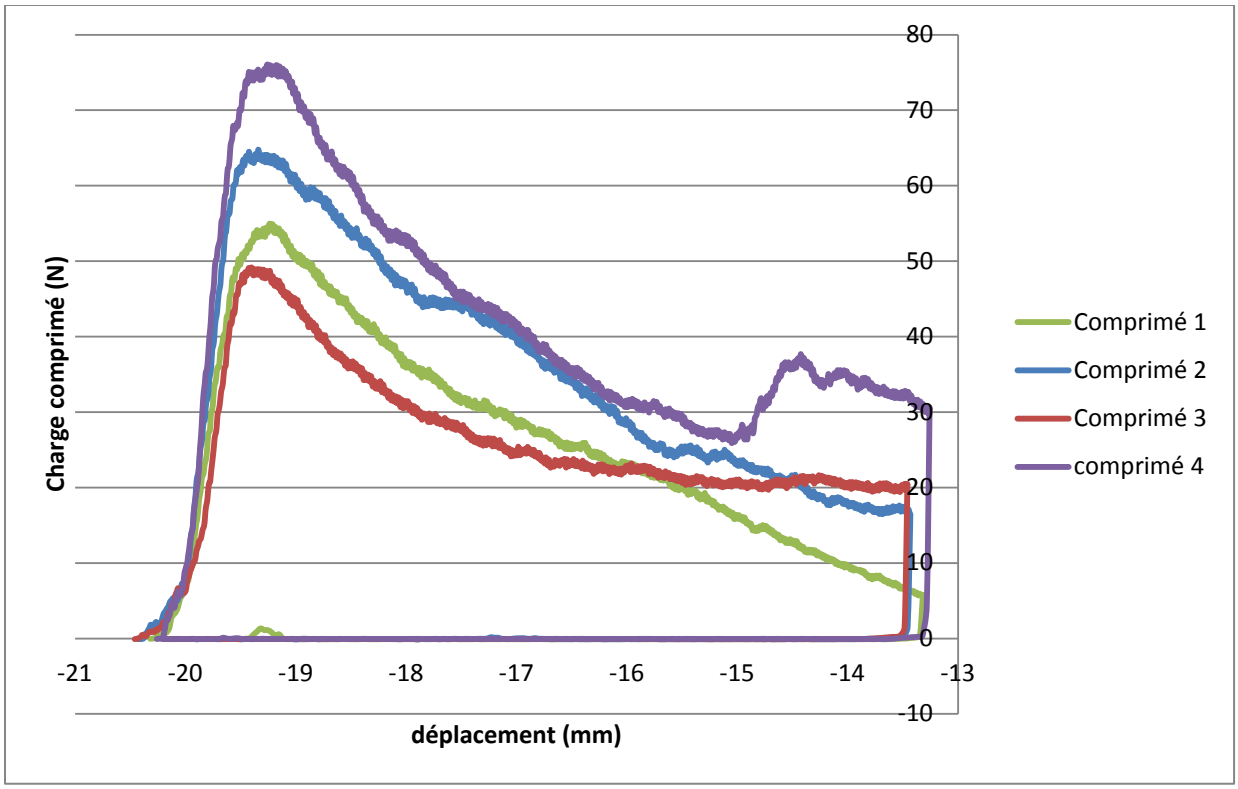



*Figure 69 : Cycle de rupture des comprimés contenant du glucose pour X=0,045*

Les concentrations des échantillons sont calculées en sachant que pour W=0,07 le rapport correspondant à la solubilité est de X=0,06 (Tableau XV).

*Tableau XV : Concentrations en glucose des échantillons*

| X | $m_{billes}$ (g) | $V_{eau}$(L) | $C_{glucose}$ ($g.L^{-1}$) |
|---|---|---|---|
| **0,045** | 15,0065 | 0,001 | 675 |
| **0,050** | 15,0053 | 0,001 | 750 |
| **0,055** | 15,0071 | 0,001 | 825 |
| **0,060** | 15,0023 | 0,001 | 900 |
| **0,065** | 15,0038 | 0,001 | 975 |
| **0,070** | 15,0006 | 0,001 | 1050 |
| **0,075** | 15,0040 | 0,001 | 1125 |

### ➢ Conclusion

Avec cette expérience, un minimum de contrainte est observé : il correspond à la solubilité du glucose dans l'eau.

### IV.8.c. Etude de la résistance mécanique suivant la teneur en glucose avec W=0,07

#### ➢ Résumé des conditions opératoires

La même expérience que précédemment est réalisée mais cette fois-ci au mois d'octobre, la précédente datant de juillet.
Composition :

- 15 g de billes avec D=1,
- W=0,07,
- X variant de 0,045 à 0,075 pour le glucose.

#### ➢ Résultats obtenus

En relevant la contrainte de rupture en fonction de la teneur en glucose la Figure 70 est obtenue.

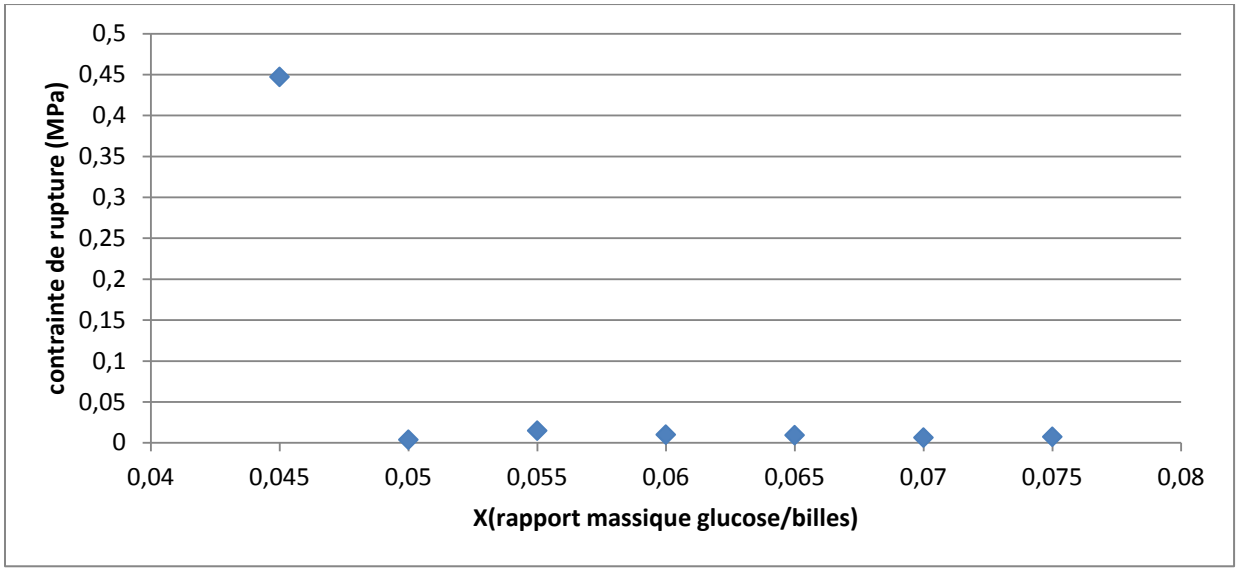



*Figure 70 : Evolution de la contrainte de rupture en fonction de la teneur en glucose*

#### ➢ Interprétations

L'interprétation a lieu comme précédemment :

- La température de stockage des comprimés est au-dessus de la courbe de transition vitreuse.
- Par contre, ici les comprimés ont une activité de l'eau supérieure à l'activité critique du glucose.
- Les comprimés ont tous séché de la même façon sauf le premier lot dont l'activité de l'eau est beaucoup plus faible.

- Les comprimés sont homogènes dans la préparation sauf le premier lot qui a perdu plus de masse : en moyenne, les comprimés contenaient 16,2% d'eau et ils en ont perdu 8%.
- La contrainte est retracée en enlevant le premier point (Figure 71).

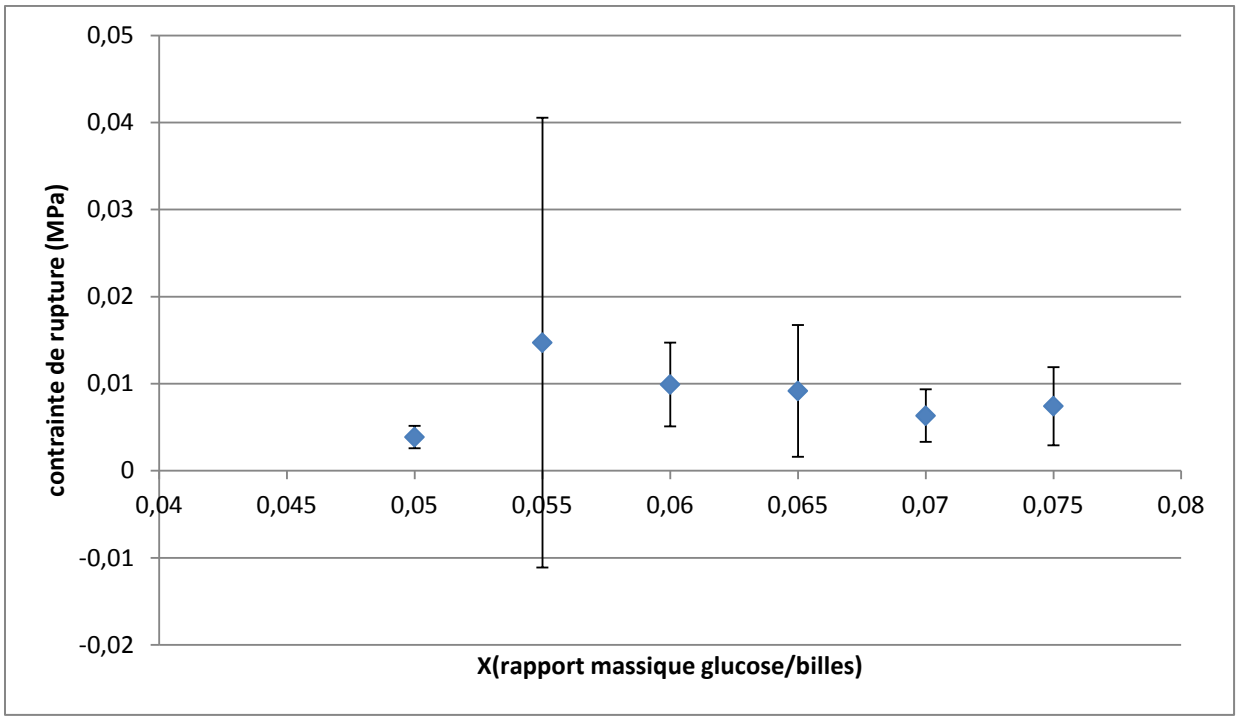



*Figure 71 : Evolution de la contrainte de rupture en fonction de la teneur en glucose*

### ➢ Conclusion

Sur la Figure 71, l'allure de la courbe est conforme à celle attendue. Un pic de résistance est observé légèrement avant la solubilité puis une chute de celle-ci survient. Cela coïncide avec ce qui était attendu.

En utilisant les expériences d'Amal Tita réalisées précédemment dans le laboratoire du LRGP sur le glucose, il est montré que celui-ci a une activité critique de 0,31 et que la contrainte de rupture varie suivant l'activité de l'eau (Figure 72). C'est pourquoi dans les deux expériences, il aurait fallu être en-dessous d'une valeur de 0,2 pour l'activité de l'eau afin de pouvoir étudier correctement le comportement du glucose. Dans la première expérience sur le glucose, l'activité de l'eau est comprise entre 0,2 et 0,4 ce qui correspond à une forte chute de la résistance du glucose, alors que dans l'expérience précédente, ces valeurs sont plus supérieures à 0,4 ce qui correspond à des contraintes très faibles. La Figure 72 a été réalisée avec un sirop de glucose à 35%.(Tita-Goldstein 2013)

Dans le cas vu précédemment, la valeur de la teneur en sucre varie dans chaque expérience, donc les comprimés ne se trouvent plus sur un graphique identique mais sur un graphique en trois dimensions : variation de l'activité de l'eau, variation de la teneur en sucre et variation de la contrainte de rupture. C'est pourquoi, la teneur en sucre a peut-être une influence sur la contrainte ou sur l'activité de l'eau.

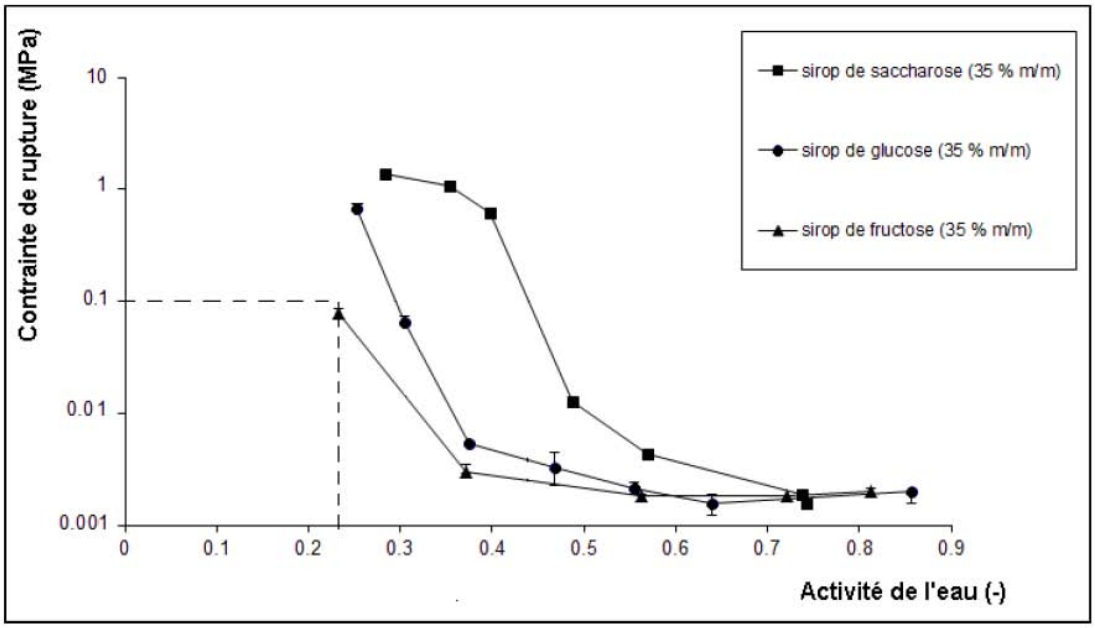



*Figure 72 : Evolution de la contrainte de rupture en fonction de l'activité de l'eau pour 3 sucres dont le glucose (Tita-Goldstein 2013)*

### IV.8.d. Conclusion

Sur les deux expériences utilisant du glucose, une tendance de la courbe de contrainte à suivre les résultats attendus a été observée c'est à dire dépendante de la solubilité et de la teneur en sucre.

La réalisation de ces trois expériences en changeant de liant, confirme bien l'influence de l'eau et de son rôle dans le mécanisme d'adhésion. Elles servent aussi à affirmer l'influence de la solubilité du liant mais sans pouvoir expliquer comment cette solubilité agit. En effet, dans certains cas comme l'alpha-lactose, un maximum de résistance est observé lorsque les comprimés sont proches de la solubilité alors qu'avec le beta-lactose, c'est l'inverse : un minimum est obtenu au niveau de la solubilité.

## IV.9. Etude de l'énergie de rupture

L'énergie de rupture a été calculée à l'aide des expressions suivantes :

$$W=\int F_{sup} * dh \qquad \textit{Équation 19}$$

$$A=\sum \frac{a+b}{2} * h \qquad \textit{Équation 21}$$

L'aire sous la courbe de contrainte de rupture en fonction de la teneur en sucre entre le point de contact et le pic correspondant à la rupture fournissait un calcul approché de cette énergie : ce calcul était donc difficile à réaliser et à interpréter pour les expériences ayant des très petites résistances car l'aire était alors minuscule donc le calcul très imprécis. Ce calcul permet d'obtenir le travail qui représente l'énergie à fournir afin de casser le comprimé.
Une fois ce calcul effectué, le travail de rupture en fonction de la force de rupture a été tracé afin de voir s'il existait une corrélation entre les deux.

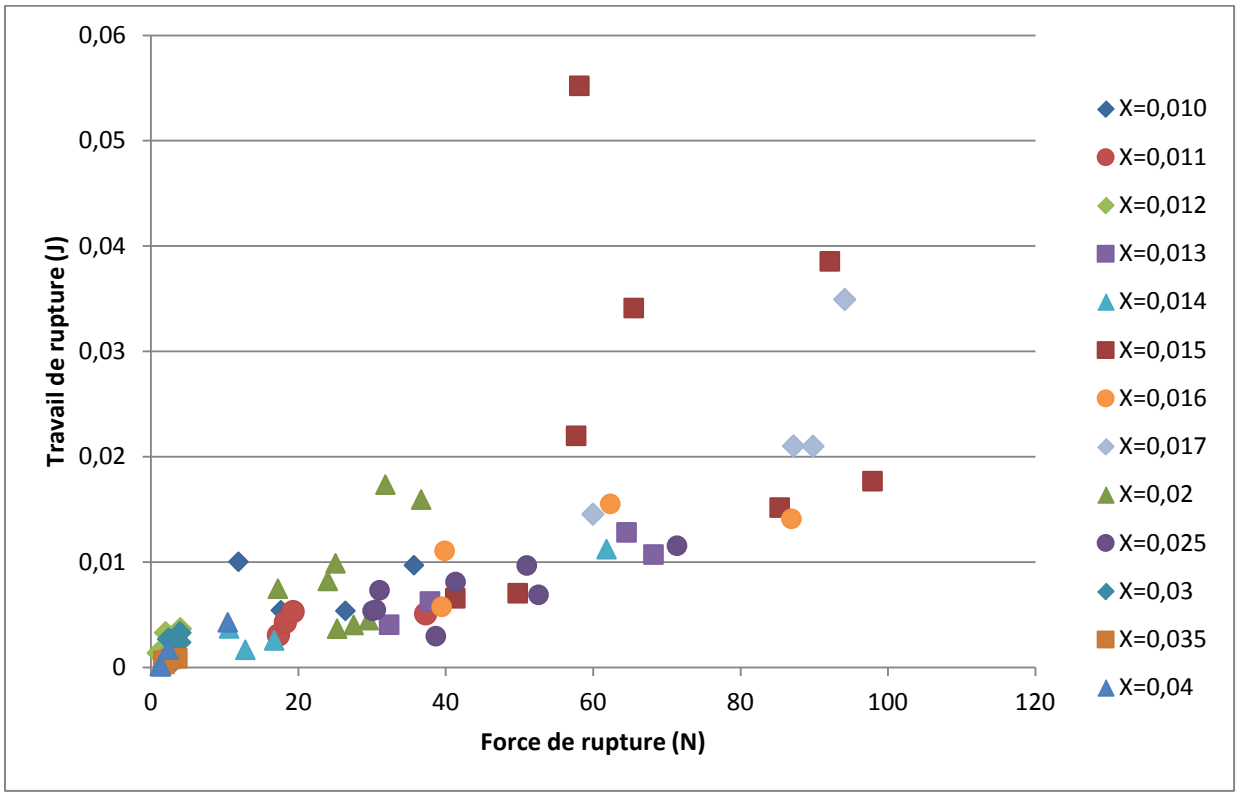



*Figure 73 : Evolution du travail en fonction de la force de rupture pour l'alpha-lactose avec W=0,07*

Sur la Figure 73, un lien entre le travail et la force de rupture est observable : plus la teneur en sucre est proche de la solubilité, plus le travail est élevé. Cela est cohérent avec ce qui était attendu : en effet, plus la solubilité est approchée, plus la force de rupture est élevée, plus la contrainte est forte, plus l'aire sous la courbe est importante et donc plus le travail augmente.

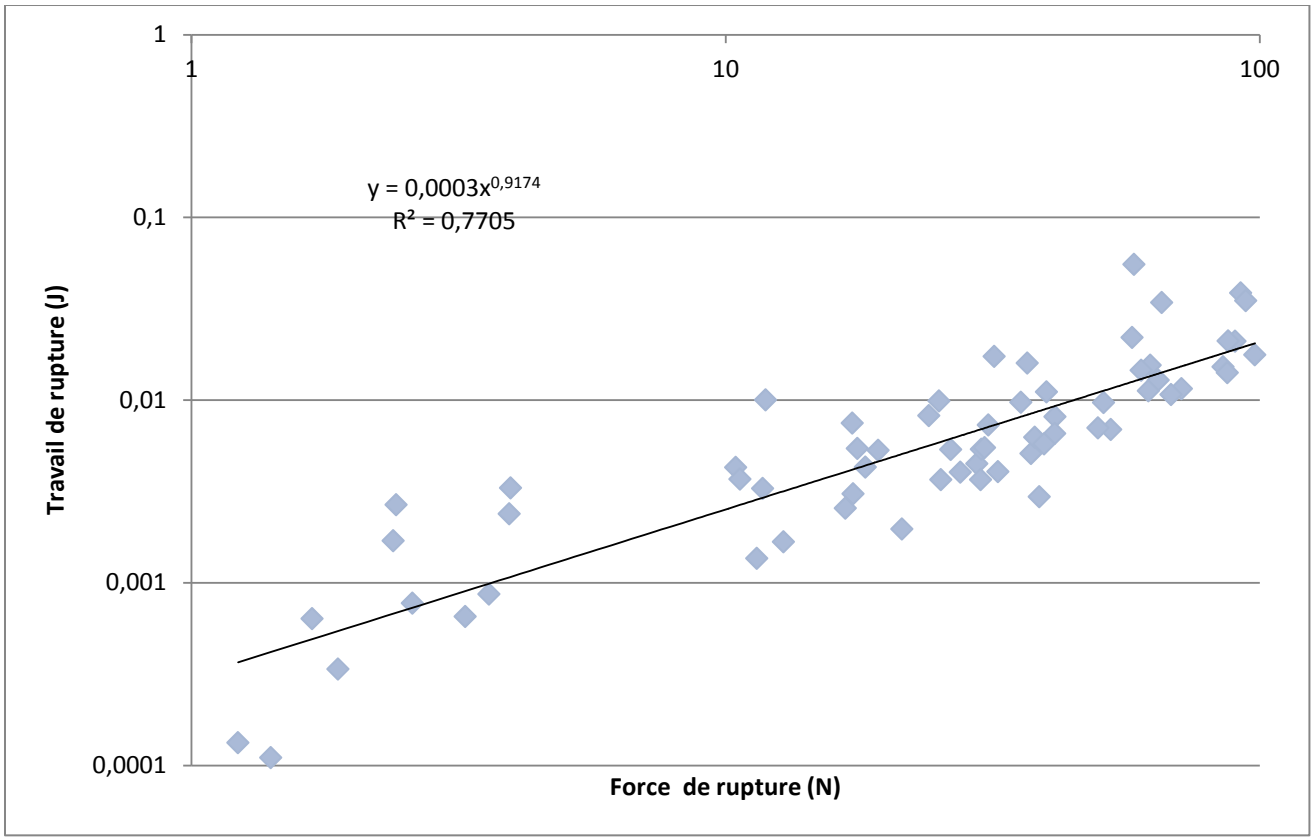



*Figure 74 : Evolution du travail en fonction de la force de rupture (en échelle logarithmique) pour les comprimés contenant de l'alpha-lactose et pour W=0,07*

Sur la Figure 74, représentant l'évolution du travail en fonction de la force de rupture, en échelle logarithmique, une droite est observée. Elle représente une fonction puissance qui indique le lien entre le travail et l'énergie de rupture. Ce type de représentation et de modélisation a été réalisé pour toutes les expériences et les résultats sont disponibles dans le Tableau XVI.

*Tableau XVI : Récapitulatif des expériences d'énergie*

| Expériences | Droite d'énergie | Coefficient de régression |
|---|---|---|
| **Alpha-lactose + W=0,07 + D=1** | $3{,}054.10^{-4}\ x^{0{,}9174}$ | 0,7705 |
| **Alpha-lactose + W=0,035 + D=1** | $1{,}948.10^{-4}\ x^{0{,}9717}$ | 0,7053 |
| **Alpha-lactose + W=0,14 + D=1** | $8.651.10^{-5}\ x^{1{,}1555}$ | 0,9170 |
| **Beta-lactose + W=0,07 + D=1** | $1{,}660.10^{-4}\ x^{1{,}0268}$ | 0,8645 |
| **Glucose + W=0,07 + D=1** | $5{,}349.10^{-4}\ x^{0{,}9601}$ | 0,9094 |
| **Alpha-lactose + W=0,07 + D=0,25** | $1{,}888.10^{-4}\ x^{0{,}9938}$ | 0,8564 |
| **Alpha-lactose W=0,07 + D=1,76** | $7{,}891.10^{-4}\ x^{0{,}5938}$ | 0,2895 |
| **Alpha-lactose + W=0,14 + D=1,76** | $3{,}829.10^{-4}\ x^{0{,}7543}$ | 0,4072 |

L'énergie est une fonction puissance du travail de rupture vu les résultats obtenus dans le Tableau XVI. Pour D=1, les exposants sont très proches de 1 : la fonction pourrait donc tout aussi bien être modélisée par une fonction linéaire. Par contre pour des D supérieurs à 1, les exposants s'éloignent de 1 : la fonction puissance est justifiée dans ces cas.

Le travail de rupture en fonction de la teneur en sucre (Figure 75) ou la contrainte de rupture en fonction de la teneur en sucre (Figure 76) ont été tracés et le même type de graphique est obtenu avec seulement l'unité des axes qui différait. Les courbes ont la même allure et leurs optimums se trouvent aux mêmes endroits. Les barres d'erreurs sont plus faibles lors de l'utilisation du travail de rupture. Au niveau de l'interprétation, les courbes représentant le travail de rupture en fonction du rapport massique sont moins précises que celles utilisant la force de rupture, car le calcul d'aire passe par des approximations mais il peut être plus représentatif pour les comprimés écrasés et non cassés lors du test de rupture.

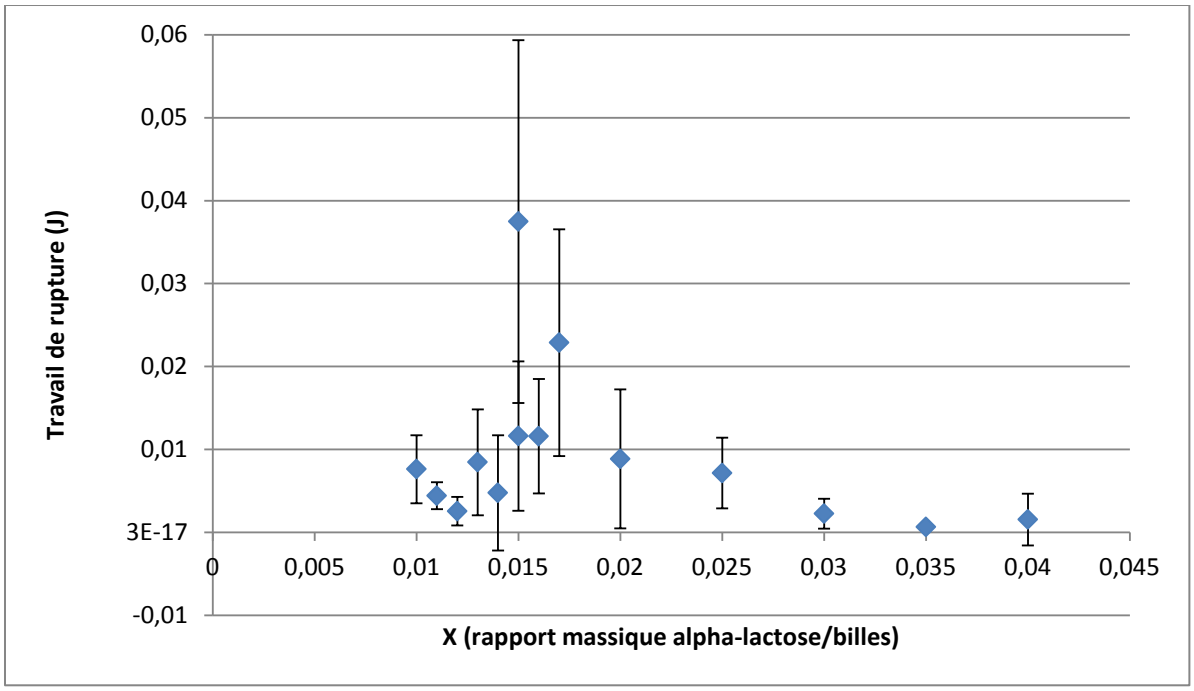



*Figure 75 : Evolution du travail en fonction de la teneur en alpha-lactose pour W=0,07*

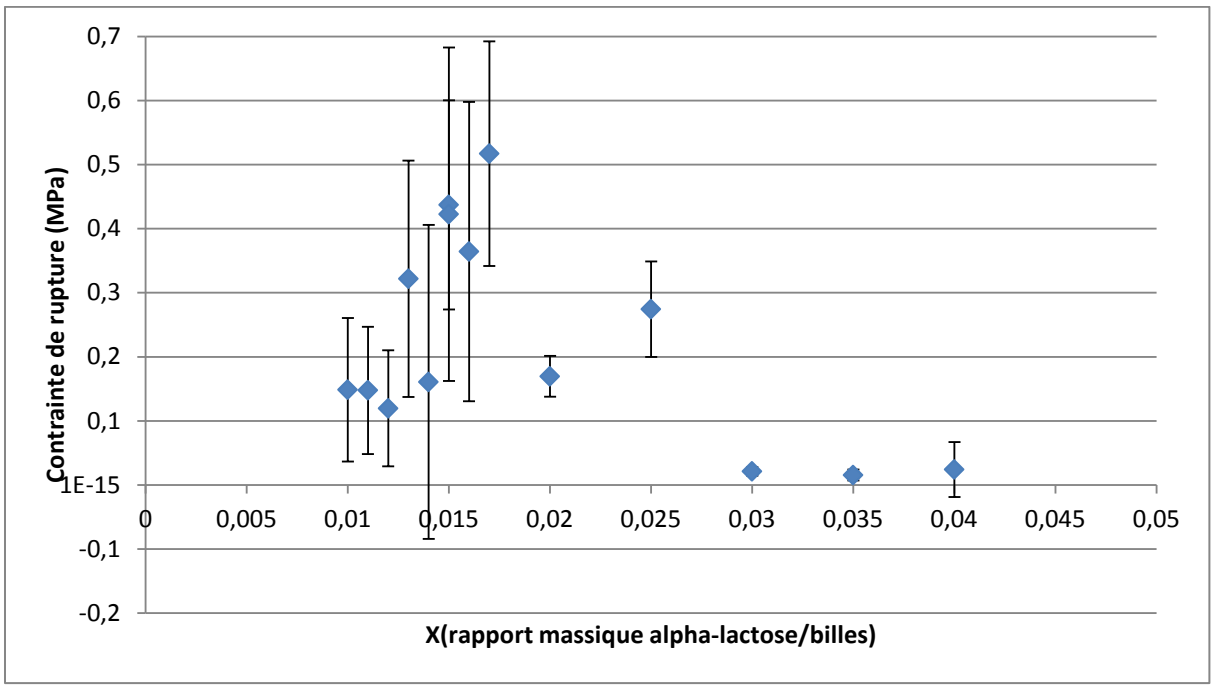



*Figure 76 : Evolution de la contrainte de rupture en fonction de la teneur en alpha-lactose pour W=0,07*

# IV.10. Conclusion générale de la partie expérimentale

## IV.10.a. Rappel des conclusions expérimentales

La résistance dépend de la solubilité du liant : quand la solubilité du liant est atteinte, un pic de résistance est observé. Sur la Figure 77, un pic de résistance est obtenu : celui-ci est décalé suivant la quantité d'eau ajoutée. Ce maximum se trouve toujours aux environs de la solubilité : le mécanisme de celle-ci n'est pas encore connu.
Mais que se passerait-il dans une formulation où il y aurait plusieurs liants avec des solubilités différentes : y aurait-il compétition entre les solubilités ?

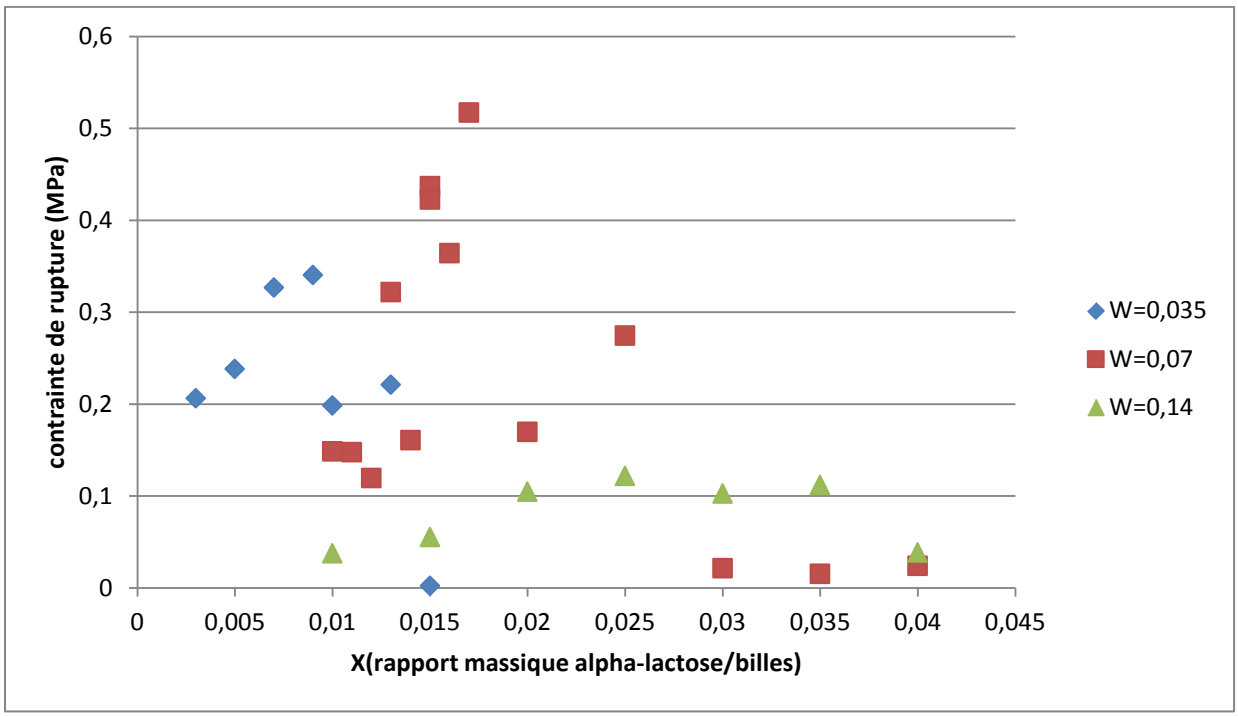



*Figure 77 : Evolution de la contrainte moyenne en fonction de la teneur en alpha-lactose pour D=1*

L'eau est nécessaire à la réalisation des comprimés : elle participe au mécanisme d'adhésion en permettant la formation de liaisons inter-particulaires.
La quantité d'eau a aussi une influence sur la résistance : il y a un optimum d'eau à ajouter pour atteindre un maximum de résistance. Plus il y a d'eau liée, plus la résistance devrait être grande.

Sur la Figure 77, l'influence de la quantité d'eau ajoutée est observée. La contrainte de rupture est plus élevée pour W=0,07. L'optimum de résistance pour les billes de référence (D=1) est atteint pour cette valeur d'eau ajoutée aux billes.

Au vu de s e xpériences, pe u importe l a qua ntité d'e au a u départ, lors du s échage, i l y a évaporation d'e nviron l a moitié. Ce la s ignifie qu' il y a t oujours de l 'eau i nutilisée da ns l es liaisons, celle-ci reste donc libre et s'évapore lors du séchage.
L'influence de la granulométrie a aussi été démontrée : la résistance dépend de la formation de liaisons e t c elles-ci dé pendent du t aux de re couvrement q u'il e st pos sible d'obt enir. U ne granulométrie importante ne permettra pas, en général, une bonne résistance.
En re vanche, lors d e l 'utilisation de pa rticules t rop pe tites, i l y for mation d e l iaisons qui ne tiennent pas, suite à l'action de l'air lors de la décompression du comprimé : c'est ainsi que des comprimés clivés sont obtenus.

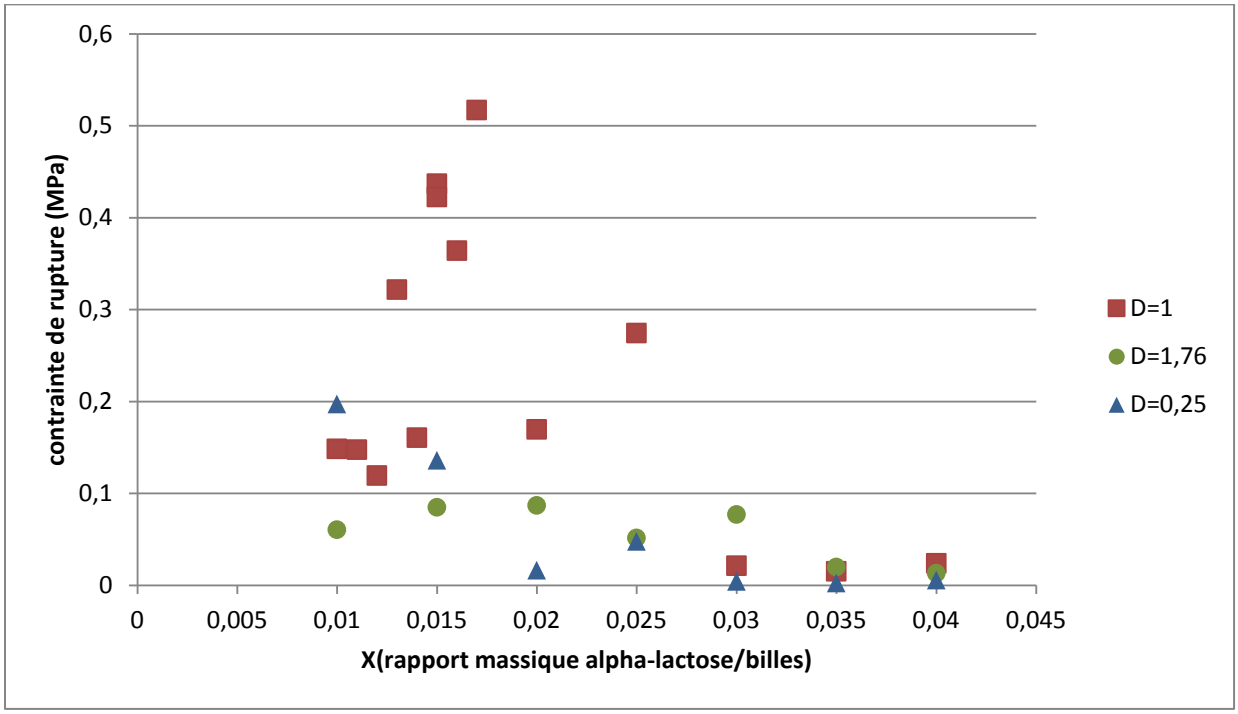



*Figure 78 : Evolution de la contrainte moyenne en fonction de la granulométrie pour W=0,07*

Sur l a Figure 78, l 'influence de l a gr anulométrie est obs ervée. Il e xiste u n optimum d e résistance. Les comprimés contenant les billes de référence sont les plus résistants.

Sur l a Figure 79, l 'influence de l'anomérie est m ontrée : la co urbe es t inversée lorsque l'anomère change de forme. L'alpha-lactose possède un maximum de résistance au niveau de la solubilité a lors que l e be ta-lactose a l ui, un m inimum. L e be ta-lactose e st moins r ésistant q ue l'alpha-lactose.

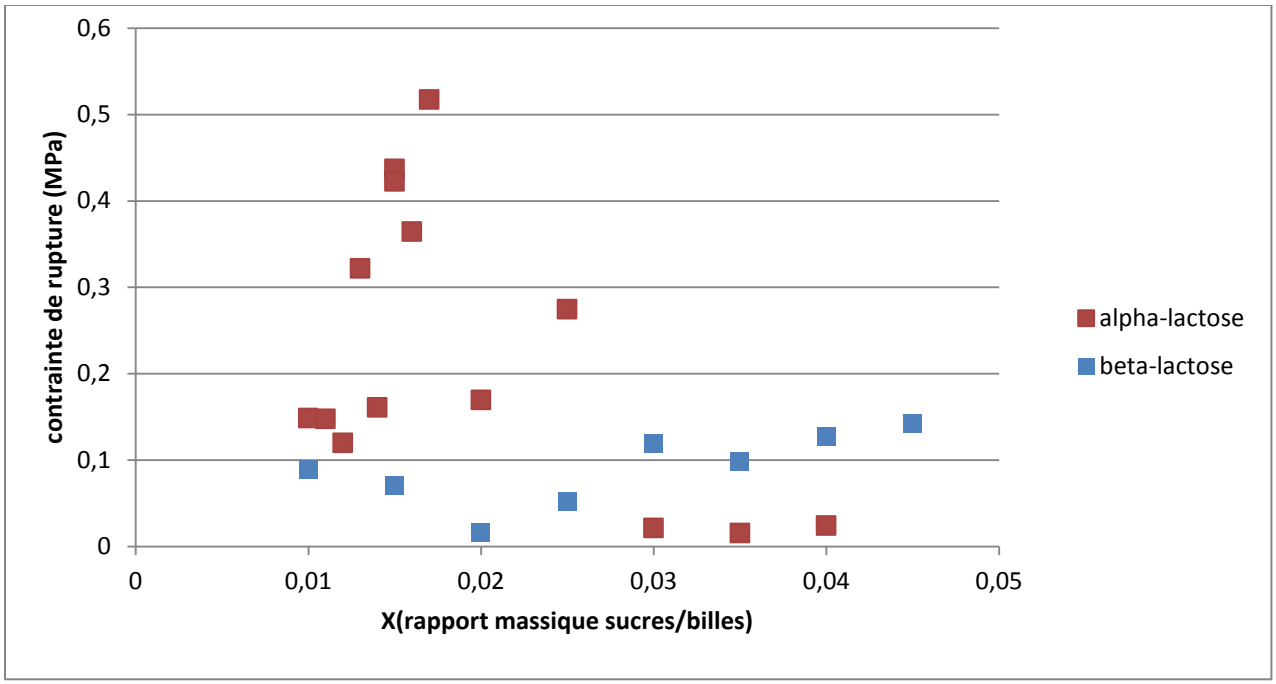



*Figure 79 : Evolution de la contrainte moyenne en fonction de la teneur en lactose pour D=1 et W=0,07*

De plus, le beta-lactose (Figure 80) est formé de petits cristaux alors que l'alpha-lactose (Figure 81) est constitué de plus gros cristaux.

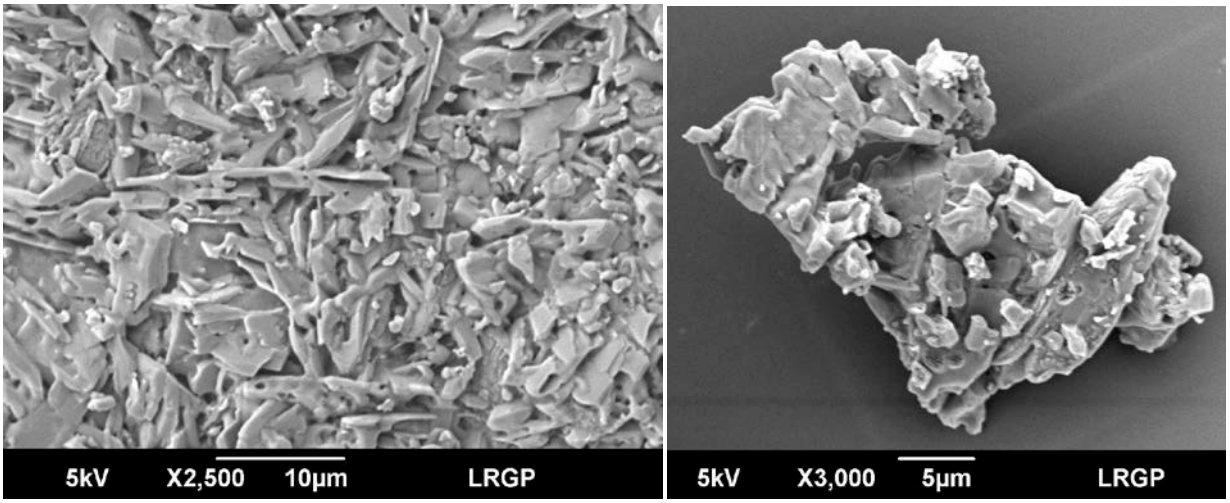



*Figure 80 : Beta-lactose observé au MEB*

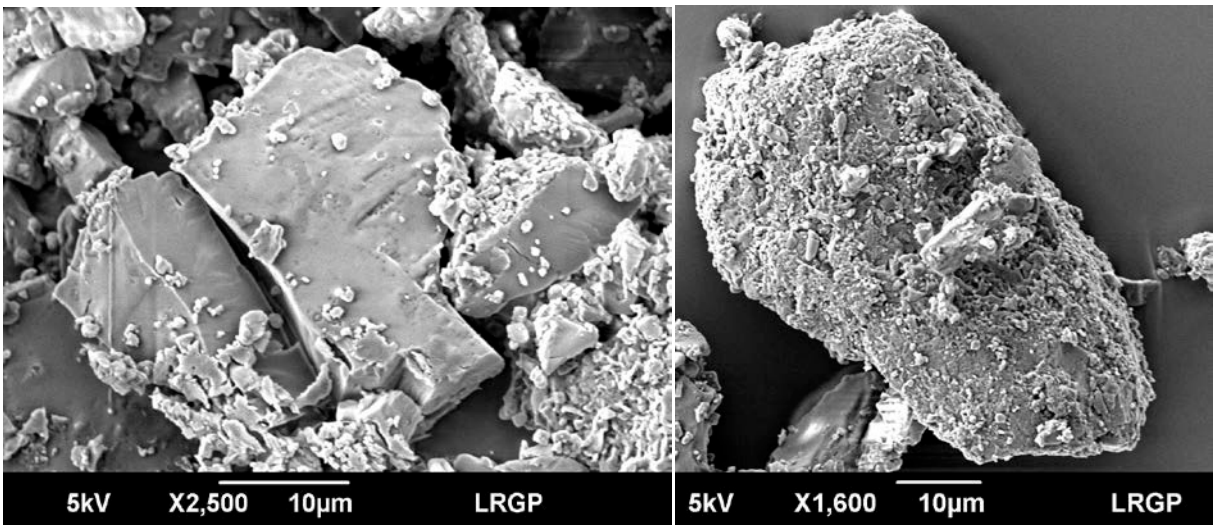



*Figure 81 : Alpha-lactose observé au MEB*

Le glucose (Figure 82) est quant à lui, formé de cristaux brillants et fins en forme de plaque.

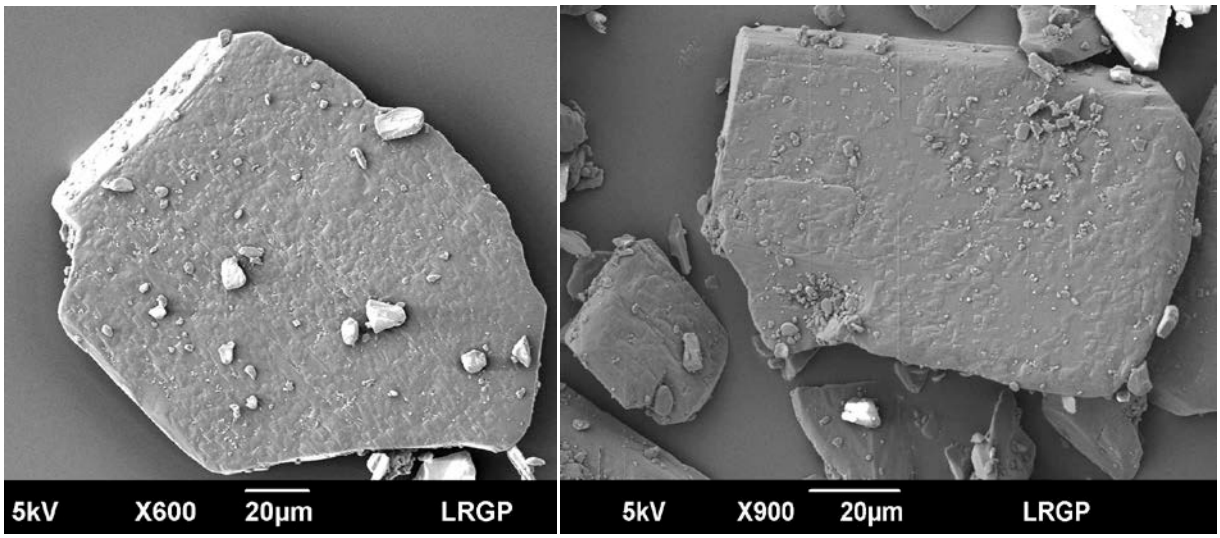



*Figure 82 : Glucose observé au MEB*

Ces différences dans les cristaux composant les poudres peuvent expliquer les comportements différents observés lors du test de rupture.

Sur la Figure 83, l'influence de différents liants a été étudiée. Les courbes suivent les mêmes tendances mais sont déplacées suivant le point de solubilité du liant utilisé. Le lactose et le glucose permettent d'obtenir des comprimés ayant à peu près la même résistance.

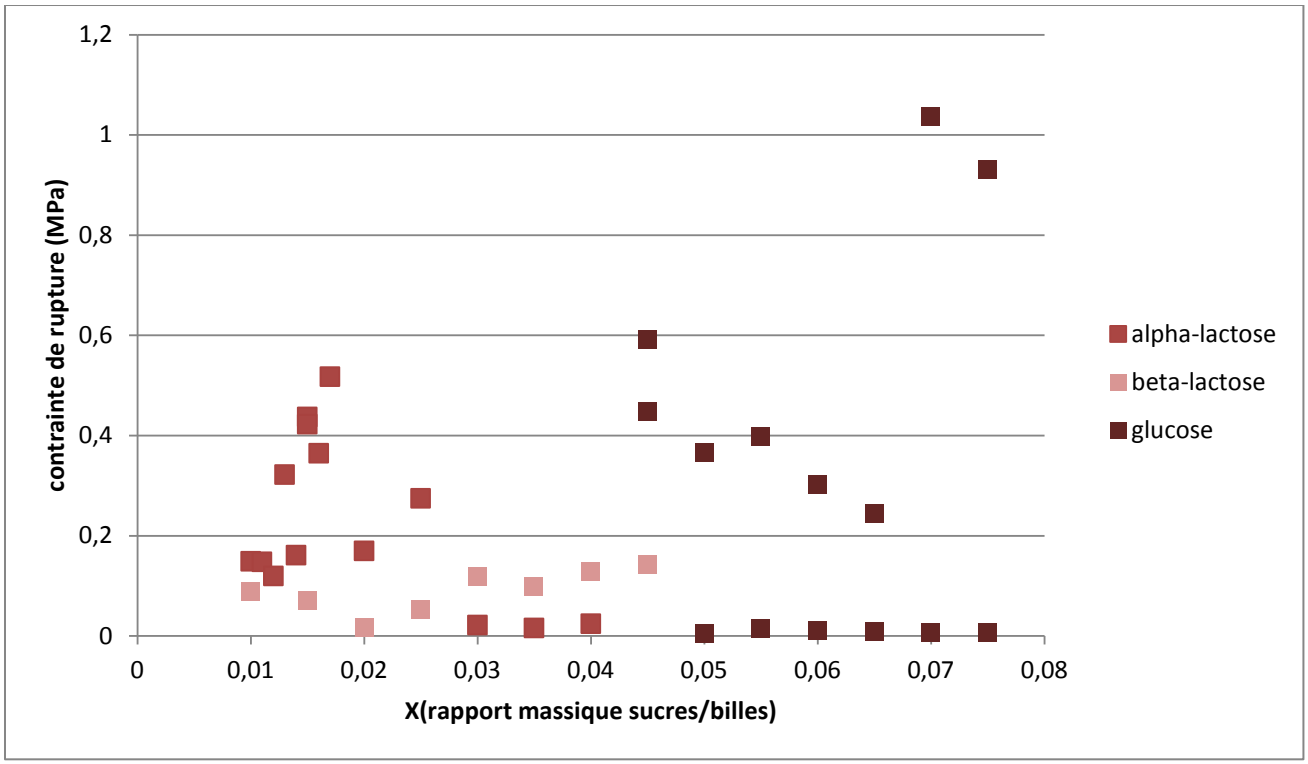



*Figure 83 : Evolution de la contrainte moyenne en fonction de la teneur en liant pour W=0,07 et D=1*

### IV.10.b. Récapitulatif des principales conclusions obtenues

Lors de s e xpériences ré alisées a u l aboratoire du L RGP dura nt c ette t hèse, les c onclusions suivantes ont pu être isolées :

- Forte influence de la solubilité,
- Influence de la granulométrie,
- Influence de l'eau,
- Influence de l'air,
- Influence des liants,
- Influence de l'anomérie.

A c es c onclusions, l'influence de l a t ransition vi treuse et d es c onditions e nvironnementales peut ê tre a joutée. En ef fet, c elles-ci ont proba blement un rôl e mais il n'a pa s pu ê tre correctement déterminé.

Toutes ces expériences confirment l'influence de la formulation d'un comprimé : celui-ci est à réaliser dans de bonnes proportions d'eau et de liant afin d'obtenir une résistance et une tenue optimales.

# V.Conclusion et Perspectives

## V.1. Résultats obtenus et conclusion

La fabrication de comprimés par compression directe est très facile à réaliser, mais nécessite de connaître l'influence de différents paramètres comme l'humidité, la température, la teneur en eau, la formulation… Lors de la création de la formulation d'un comprimé, il faut donc étudier l'influence de chaque paramètre sur la résistance mais aussi sur l'appareillage. Le liant a donc une importance cruciale et connaître toutes ses propriétés (physico-chimiques, pharmaco-techniques…) peut s'avérer très utile.

Le milieu ambiant a aussi une influence caractéristique. En effet, la compression en été ou en hiver, ne se déroule pas de la même façon. Les comprimés fabriqués en été sont toujours moins durs que ceux réalisés en hiver. Ne pas contrôler ce paramètre pourrait avoir des conséquences désastreuses comme le rejet d'un lot qui ne serait pas suffisamment résistant. Réchauffer l'air ambiant, utiliser des dessiccants sont des solutions relativement simples à mettre en œuvre pour remédier à ce problème au niveau industriel.

L'eau est un agent plastifiant qui rend les comprimés plus déformables.
Elle a un **mécanisme d'action très complexe** :

- Elle peut provoquer la formation ou la rupture de liaisons hydrogène.
- Elle provoque des variations de volume dans la matrice.
- Elle agit comme un diluant.
- Elle humidifie le comprimé et empêche sa tenue mécanique à trop forte concentration.
- Elle peut provoquer le passage de l'état vitreux à caoutchouteux.
- Elle intervient sur la température de transition vitreuse : l'augmentation de l'eau libre diminue la $T_g$. Quelques traces d'humidité suffisent à baisser la température de transition vitreuse et à déclencher l'instabilité du comprimé.(Tita-Goldstein 2013)
- Elle s'évapore lors du séchage.(Cesaroni 2013)

Connaître la température de transition vitreuse est intéressante : cela permet de conserver les comprimés durs en s'assurant que la température de stockage est inférieure à celle-ci.
Connaître l'activité critique de l'eau est un très bon indicateur de l'apparition du phénomène de transition vitreuse, qui est à l'origine de l'effondrement de la résistance mécanique des comprimés.

Connaître toutes les propriétés de sliants ainsi que leur mécanisme d'action permettrait de réaliser des comprimés à sec.
La réalisation de compressions à sec, a de nombreux avantages :

- **Limitation des manipulations :** moins d'étapes à réaliser, donc moins de risque d'erreur et moins de matériel à laver…
- **Limitation de la contamination bactérienne :** la préparation est directe (moins d'étapes) donc il y a moins de risques de croissance de micro-organismes.
- **Rapide :** cela évite les stockage et les problèmes de conservation de sdifférentes solutions réalisées aux différentes étapes. Cela a donc aussi un avantage financier.
- **Mélange :** cela évite les problèmes de mélanges qui ne sont pas homogènes, trop visqueux…
- **Agglomération :** une seule étape à faire, le phénomène d'agglomération de particules entre elles n'aurait plus lieu (ceci n'est pas valable si une étape de granulation doit être réalisée, comme c'est souvent le cas en pharmacie).

Avec ces expériences, le rôle de l'eau a pu être mis en évidence dans la formation de liaisons ainsi que le rôle des liants. Une grande influence de la solubilité du liant a ainsi que des conditions environnementales lors de la réalisation des comprimés (activité de l'eau notamment) a été observée .

## V.2. Perspectives et ouvertures

La formation d'un comprimé non conforme ou bien la perturbation d'une ligne de production ne sont pas forcément une conséquence de la formulation. En effet, il y a énormément de paramètres procédé à contrôler pour obtenir une compression efficace : la vitesse de compaction, la forme du comprimé, l'état de lubrification, les variations de température ou d'humidité, l'état d'usure des poinçons ou de la matrice, les frottements avec l'outillage peuvent être responsables de l'arrêt d'une ligne de production.(Kadiri 2004)
En revanche, lors de la compression, des difficultés dues à la formulation peuvent survenir :

- L'homogénéité des poudres (n'est pas forcément parfaite).
- Le caractère cohésif du mélange de poudre.
- Le taux de lubrification de la poudre.
- L'expansion du comprimé lors de son éjection (dépend des propriétés de la poudre mais aussi des paramètres du procédé).
- Le clivage du comprimé.
- La nature des matériaux (poudres fines ou billes…).
- La granulométrie.

Après la réalisation des expériences, il reste encore quelques questions sans réponse :

- Lors de l'utilisation de liants, la solubilité de celui-ci a une forte influence sur la résistance mécanique finale du comprimé. Mais que se passerait-il si plusieurs liants différents étaient utilisés. Leurs solubilités interagiraient-elles entre elles ? Laquelle aurait le plus d'influence ?...
- Lors de l'utilisation de sucre qui dispose de deux formes anomères différentes, est-il possible que lors de la phase de compression ou de séchage, il y ait passage de l'une forme à l'autre ? Cela entraîne-t-il un changement de conformation ? Cela a-t-il de l'influence sur la résistance du comprimé à la rupture ?
- Y a-t-il passage de la forme amorphe à cristalline ou inversement lors de la compression ? Le pourcentage de telle ou telle forme a-t-il une influence sur la résistance ? Est-ce possible de fabriquer des comprimés sans changement d'état ? Ce changement d'état peut-il être quantifié en réalisant une compression tout en faisant une analyse Raman par exemple ?
- L'eau joue un rôle clé : elle solubilise le liant, elle crée des liaisons lors de la compression, elle s'évapore lors du séchage. A-t-elle d'autres rôles importants ?
- Y a-t-il une influence de la force de compression ? Dans chacune des expériences réalisées la force de compression était de 25 kN : que se passerait-il si celle-ci était modifiée ? De même, changer le temps de maintien des comprimés aurait-il une influence ?
- L'influence du séchage : réaliser une comparaison en utilisant un mode de séchage rapide et un mode lent afin de voir si celui-ci a une influence sur la tenue du comprimé.
- L'influence des liants : il faudrait tester d'autres liants qui ne sont pas nécessairement des sucres comme le polyvinylpyrrolidone ou l'hydroxypropylméthylcellulose.

Les essais pourraient se poursuivre dans ce sens, afin de déterminer quels paramètres ont le plus d'influence et de pouvoir se placer directement dans les conditions optimales.

Lors de la réalisation du test de rupture, parfois le comprimé tombait sur le côté ou n'était pas cassé avec une rupture diamétrale ; faire deux mesures simultanées pourrait être envisagé : une vidéo donnant l'évolution de la cassure et la mesure de la force fournissant la force de rupture. La superposition des deux permettrait ainsi d'observer la variabilité des mesures macroscopiques sur un effet à l'échelle microscopique.

# Bibliographie

AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé)
2009 Liste des Excipients à Effet Notoire, guideline européenne de 2003, deuxième révision du 3 mars 2009, 84p.

Boussaoud, Brahim
2009 Diagnostic en génie pharmaceutique. Rapport de stage de fin d'études de DEA Automatique Industrielle. Villeurbanne: Université de Lyon.

Breton, Jean-Christophe
2008 Cours de Statistiques. La Rochelle: IUT Biotechnologie.

Carlos Avilés-Avilés, Christelle Turchiuli, and Elisabeth Dumoulin
2013 Effect of glass transition temperature on maltodextrin agglomerate growth in fluidised bed. 14p. 6th international granulation workshop, 26-28th June 2013, Sheffield, UK

Centre National de Recherche Scientifique
Laboratoire ATILF (Analyse et traitement informatique de la langue française)
2005 Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales. http://www.cnrtl.fr/, accessed October 19, 2013.

Cesaroni, Marie
2013 Influence de la nature des liants et des paramètres de formulation sur la résistance mécanique des comprimés obtenus par compression humide. Thèse de doctorat en Pharmacie. Nancy: Université de Lorraine, 100 p.

Chantraine, Florence
2006 Contribution à la résolution des problèmes posés par la présence de tensioactif au sein de compacts détergents. Thèse de doctorat en Biologie Sciences Santé, Université de Limoges, 214p.

Condotta, Rodrigo
2005 Coulabilité des poudres cohésives : Mesures aux faibles contraintes, granulaires humides et application à une poudre industrielle. Thèse de doctorat Génie des Procédés et Environnement, Institut National Polytechnique de Toulouse, 257p.

DFEpharma
2013 Lactose: some basic properties and characteristics. Summary of excipents. Germany. http://www.dfepharma.com.aspx, accessed September 3, 2013.

European Directorate for the quality of medicines and healthcare
2011 Pharmacopée Européenne, vol.tome 1 et 2 + suppléments. Druckerei C.H.Beck. 7.0. Nördlingen: conseil de l'Europe.

Florence Chantraine, Olivier Mondain-Monval, Gilles Rubinstenn, et al.
2007 From compressibility to structural investigation of sodium dodecyl sulphate-Part 2: A singular behavior under pressure. sciencedirect.com: Powder Technology 177, 41-50.

Foster Kylie D., Bronlund John E., Paterson A.H.J
2006 Glass t ransition re lated c ohesion of a morphous s ugar pow ders. S ciencedirect.com: Journal of Food Engineering, volume 77, Issue 4, 997-1006.

Foster, Kylie D.
2002 The prediction of sticking in dairy powders. Thesis of Doctor of Philosophy in Bioprocess Engineering, Massey University, 170p.

Gianfresco, Alessandro
2009 Spray drying engineering: particle stickiness in relation with agglomeration. Thèse de Doctorat Génie des Procédés Alimentaires, Institut des sciences et industries du vivant et de l'environnement, AgroParisTech, 228p.

Gianfrancesco, Alessandro
2013 Use of thermogravimetry and differential scanning calorimetry to control freeze drying of food products. 13 p., 6th international granulation workshop, 26-28th June 2013, Sheffield, UK.

Guigon, Pierre, Khashayar Saleh
2009 Caractérisation et analyse des poudres-Propriétés comportementales des solides divisés. techniques-ingénieur: J2251, 10 mars 2009

Jelen, Paul
2009 Properties of lactose as determinants of crystallization behaviour and of industrial applications. Agricultural, Food & Nutritional Science. University of Alberta, 42p.

José J.B. Machado, João A. Coutinho, and Eugénia A. Macedo
2000 Solid-liquid equilibrium of alpha-lactose in ethanol/water. Fluid Phase Equilibria 173, 121-134. Portugal.

Kadiri, Moulay Saddik
2004 Compression de poudres pharmaceutiques et interaction avec l'outillage. Analyse expérimentale et modélisation numérique. Thèse de doctorat en Génie des Procédés et Environnement, Institut National Polytechnique de Toulouse, 182p.

Landeau, L.D., and Lifshitz, E.M.
1970 Theory of elasticity, vol.volume 7. 3rd edition. Butterworth Heinemann. Elsevier.

Larousse
2013 Larousse.fr : encyclopédie et dictionnaires gratuits en ligne, http://www.larousse.fr/, accessed October 16, 2013.

Leaper, Mark C., and Dominic C. Prime
2013 The Use of Atomic Force Microscopy in Investigating Particle Caking Mechanisms. Chemical Engineering & Technology: 8p, 6th international granulation workshop, 26-28th June 2013, Sheffield, UK.

Lecomte-Beckers, J.
Physique des Matériaux: partie polymères, Chapitre 4: température de transition des polymères. http://www.metaux.ulg.ac.be/Fichierpourtelech/polym/ch%204.pdf.

Lefort, Ronan
2009 Point de vue sur les propriétés locales des phases. Document de synthèse, HDR en Physique, Institut de physique de Rennes.

Pitt KG, Newton JM, and Stanley P
1991 Effects of compaction variables on porosity and material tensile strength of convex-faced aspirin tablets. University of London school of Pharmacy.

Podczeck, Fridrun
2012 Methods for the practical determination of the mechanical strength of tablets--from empiricism to science. International Journal of Pharmaceutics: volume 436, Issues 1-2, 215–232.

Ribet, Jérôme
2003 Fonctionnalisation des excipients: application à la comprimabilité des celluloses et des saccharoses. Thèse de Doctorat en Sciences Biologie Santé, Université de Limoges, 263p.

Shayne Cox Gad
2008 Pharmaceutical Manufacturing Handbook, Production and Processes, Section 6 Tablet Production 895-1238, Cary, North Carolina

Sugimoto M., Maejima T., Narisawa S., Matsubara K., and Yoshino H.
2005 Factor affecting the characteristics of rapidly disintegrating tablets in the mouth prepared by crystalline transition of amorphous sucrose. International Journal of Pharmaceutics: volume 296, Issues 1-2, 64-72.

Swarbrick, James
2002 Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol.3. Third Edition. New York: Marcel Dekker, Excipients: Powders and Solid Dosage Forms, 1646-1656

Tita, Amal, Diana Campos, Véronique Sadtler, Philippe Marchal, and Véronique Falk
2012 Influence of the binder on the mechanical strength of compacts prepared by modified wet compression method. Powder Technology 230: 86–92.

Tita-Goldstein, Amal
2013 Mise en forme des poudres par compression: Influence du procédé et de la formulation sur la maîtrise des propriétés d'usage. Thèse de Doctorat Génie des Procédés et des Produits, Université de Lorraine, 135p.

W. Robert Mitchell, Christine I. Haider, Busayo Onasile, et al.
2013 Glass transition temperature effects on the breakage and dissolution of single amorphous food particles. *9p.,* 6th international granulation workshop, 26-28th June 2013, Sheffield, UK.

# Glossaire

**Attrition :** séparation de particules ou usure de matériaux par frottements et par chocs.
**Cohésion :** forte un ion de s pa rties c onstituant un groupe (adhérence) ; forc e qui uni t l es particules d'un corps (agrégation).
**Compactibilité** : a ptitude de l a poudr e à form er un c ompact de c ohésion suffisante pa r densification et formation de liaisons inter-particulaires.
**Compressibilité** : aptitude de la poudre à diminuer de volume sous l'effet de la pression.
**Compression :** en pharmacie galénique, c'est une opération permettant d'obtenir un comprimé.
**Comprimé :** forme pha rmaceutique solide, d estinée à l a v oie o rale, éq uivalent à u ne d ose (unité de prise) qui peut contenir une ou plusieurs substances actives (principe actif).
**Liant :** c'est un produit qui sert à agglomérer en masse solide, des particules solides sous forme de poudre ou de granulats.
**Mottage :** agglomération de poudre sous l'effet de l'humidité.
**Procédé :** méthode qu'il faut suivre pour exécuter un ouvrage ou pour faire une opération.

# Annexes

*Annexe 1 : Tableau fournissant les valeurs de $t_k^a$ pour les intervalles de confiance*

| $k$ | 50 % | 60 % | 70 % | 80 % | 90 % | 95 % | 98 % | 99 % | 99,5 % | 99,8 % | 99,9 % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **1** | 1,000 | 1,376 | 1,963 | 3,078 | 6,314 | 12,71 | 31,82 | 63,66 | 127,3 | 318,3 | 636,6 |
| **2** | 0,816 | 1,061 | 1,386 | 1,886 | 2,920 | 4,303 | 6,965 | 9,925 | 14,09 | 22,33 | 31,60 |
| **3** | 0,765 | 0,978 | 1,250 | 1,638 | 2,353 | 3,182 | 4,541 | 5,841 | 7,453 | 10,21 | 12,92 |
| **4** | 0,741 | 0,941 | 1,190 | 1,533 | 2,132 | 2,776 | 3,747 | 4,604 | 5,598 | 7,173 | 8,610 |
| **5** | 0,727 | 0,920 | 1,156 | 1,476 | 2,015 | 2,571 | 3,365 | 4,032 | 4,773 | 5,893 | 6,869 |
| **6** | 0,718 | 0,906 | 1,134 | 1,440 | 1,943 | 2,447 | 3,143 | 3,707 | 4,317 | 5,208 | 5,959 |
| **7** | 0,711 | 0,896 | 1,119 | 1,415 | 1,895 | 2,365 | 2,998 | 3,499 | 4,029 | 4,785 | 5,408 |
| **8** | 0,706 | 0,889 | 1,108 | 1,397 | 1,860 | 2,306 | 2,896 | 3,355 | 3,833 | 4,501 | 5,041 |
| **9** | 0,703 | 0,883 | 1,100 | 1,383 | 1,833 | 2,262 | 2,821 | 3,250 | 3,690 | 4,297 | 4,781 |
| **10** | 0,700 | 0,879 | 1,093 | 1,372 | 1,812 | 2,228 | 2,764 | 3,169 | 3,581 | 4,144 | 4,587 |
| **11** | 0,697 | 0,876 | 1,088 | 1,363 | 1,796 | 2,201 | 2,718 | 3,106 | 3,497 | 4,025 | 4,437 |
| **12** | 0,695 | 0,873 | 1,083 | 1,356 | 1,782 | 2,179 | 2,681 | 3,055 | 3,428 | 3,930 | 4,318 |
| **13** | 0,694 | 0,870 | 1,079 | 1,350 | 1,771 | 2,160 | 2,650 | 3,012 | 3,372 | 3,852 | 4,221 |
| **14** | 0,692 | 0,868 | 1,076 | 1,345 | 1,761 | 2,145 | 2,624 | 2,977 | 3,326 | 3,787 | 4,140 |
| **15** | 0,691 | 0,866 | 1,074 | 1,341 | 1,753 | 2,131 | 2,602 | 2,947 | 3,286 | 3,733 | 4,073 |
| **16** | 0,690 | 0,865 | 1,071 | 1,337 | 1,746 | 2,120 | 2,583 | 2,921 | 3,252 | 3,686 | 4,015 |
| **17** | 0,689 | 0,863 | 1,069 | 1,333 | 1,740 | 2,110 | 2,567 | 2,898 | 3,222 | 3,646 | 3,965 |
| **18** | 0,688 | 0,862 | 1,067 | 1,330 | 1,734 | 2,101 | 2,552 | 2,878 | 3,197 | 3,610 | 3,922 |
| **19** | 0,688 | 0,861 | 1,066 | 1,328 | 1,729 | 2,093 | 2,539 | 2,861 | 3,174 | 3,579 | 3,883 |
| **20** | 0,687 | 0,860 | 1,064 | 1,325 | 1,725 | 2,086 | 2,528 | 2,845 | 3,153 | 3,552 | 3,850 |
| **21** | 0,686 | 0,859 | 1,063 | 1,323 | 1,721 | 2,080 | 2,518 | 2,831 | 3,135 | 3,527 | 3,819 |
| **22** | 0,686 | 0,858 | 1,061 | 1,321 | 1,717 | 2,074 | 2,508 | 2,819 | 3,119 | 3,505 | 3,792 |
| **23** | 0,685 | 0,858 | 1,060 | 1,319 | 1,714 | 2,069 | 2,500 | 2,807 | 3,104 | 3,485 | 3,767 |
| **24** | 0,685 | 0,857 | 1,059 | 1,318 | 1,711 | 2,064 | 2,492 | 2,797 | 3,091 | 3,467 | 3,745 |
| **25** | 0,684 | 0,856 | 1,058 | 1,316 | 1,708 | 2,060 | 2,485 | 2,787 | 3,078 | 3,450 | 3,725 |
| **26** | 0,684 | 0,856 | 1,058 | 1,315 | 1,706 | 2,056 | 2,479 | 2,779 | 3,067 | 3,435 | 3,707 |
| **27** | 0,684 | 0,855 | 1,057 | 1,314 | 1,703 | 2,052 | 2,473 | 2,771 | 3,057 | 3,421 | 3,690 |
| **28** | 0,683 | 0,855 | 1,056 | 1,313 | 1,701 | 2,048 | 2,467 | 2,763 | 3,047 | 3,408 | 3,674 |
| **29** | 0,683 | 0,854 | 1,055 | 1,311 | 1,699 | 2,045 | 2,462 | 2,756 | 3,038 | 3,396 | 3,659 |
| **30** | 0,683 | 0,854 | 1,055 | 1,310 | 1,697 | 2,042 | 2,457 | 2,750 | 3,030 | 3,385 | 3,646 |
| **40** | 0,681 | 0,851 | 1,050 | 1,303 | 1,684 | 2,021 | 2,423 | 2,704 | 2,971 | 3,307 | 3,551 |
| **50** | 0,679 | 0,849 | 1,047 | 1,299 | 1,676 | 2,009 | 2,403 | 2,678 | 2,937 | 3,261 | 3,496 |
| **60** | 0,679 | 0,848 | 1,045 | 1,296 | 1,671 | 2,000 | 2,390 | 2,660 | 2,915 | 3,232 | 3,460 |
| **80** | 0,678 | 0,846 | 1,043 | 1,292 | 1,664 | 1,990 | 2,374 | 2,639 | 2,887 | 3,195 | 3,416 |
| **100** | 0,677 | 0,845 | 1,042 | 1,290 | 1,660 | 1,984 | 2,364 | 2,626 | 2,871 | 3,174 | 3,390 |
| **120** | 0,677 | 0,845 | 1,041 | 1,289 | 1,658 | 1,980 | 2,358 | 2,617 | 2,860 | 3,160 | 3,373 |
| **$\infty$** | 0,674 | 0,842 | 1,036 | 1,282 | 1,645 | 1,960 | 2,326 | 2,576 | 2,807 | 3,090 | 3,291 |

*Annexe 2 : Tableau de suivi des résultats*

**TITRE DE L'ETUDE :**

Date de compression : Date de rupture :

Série :

Masse de sucre (g)=

Masse de billes (g)= X=

Volume d'eau ajouté (mL)=

Masse d'eau ajouté (g)=

Laboratoire :

Température comprimé (°C)= Température rupture (°C)=

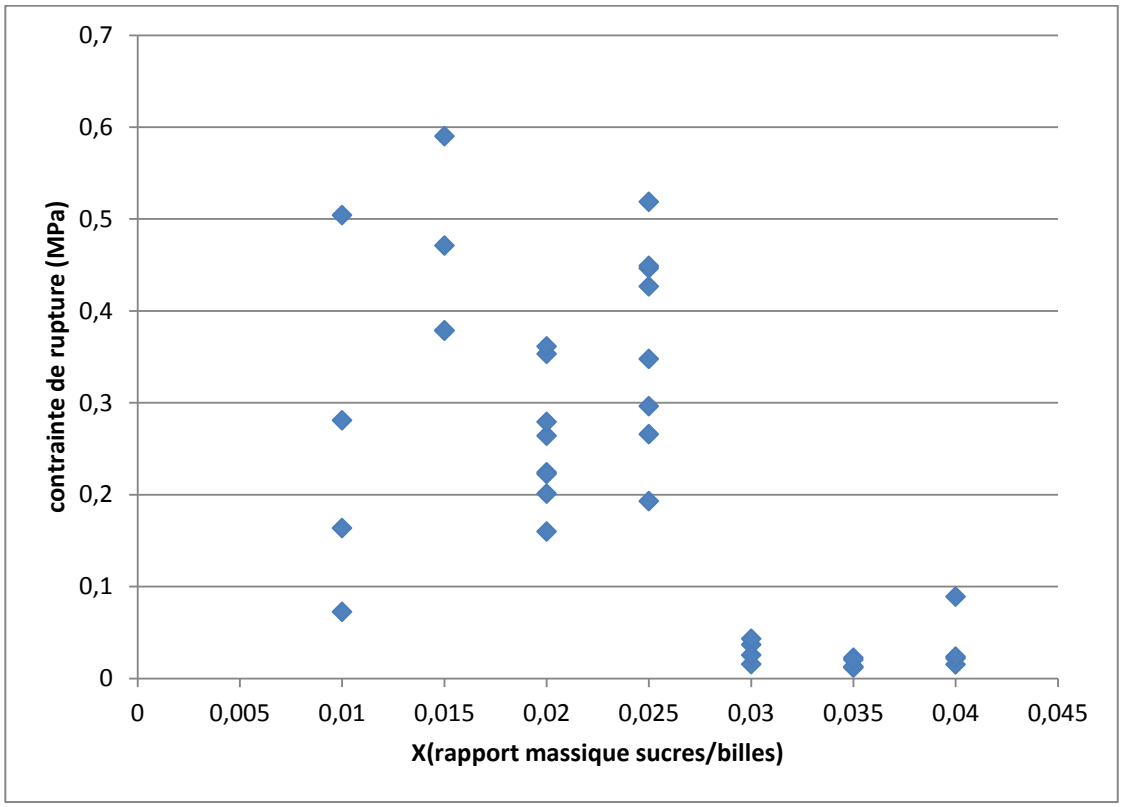
RH comprimé= RH rupture=

| Numéro comprimé | Masse comprimé (g) | Masse comprimé humide (g) | Masse comprimé sec (g) | Epaisseur comprimé (mm) | Fmax (N) | Rupture |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | | | | | |
| 2 | | | | | | |
| 3 | | | | | | |
| 4 | | | | | | |

$a_w$ réelle=

F moyenne=

*Annexe 3 : Evolution de la contrainte en fonction de la teneur en alpha-lactose pour l'expérience de référence, graphique fournissant tous les points afin de pouvoir observer leur distribution W=0,07*



*Annexe 4 : Tableau fournissant les valeurs expérimentales de l'expérience de référence pour W=0,07*

| X | cassure | $a_w$ | Température (°C) | $F_{max}$(N) | D(mm) | E(mm) | sigma(MPa) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **0,01** | R | 0,374 | 17,4 | 25,24 | 20,2 | 4,91 | 0,16200806 |
| **0,01** | R | 0,374 | 17,4 | 11,89 | 20,2 | 5,22 | 0,07178606 |
| **0,01** | E | 0,374 | 17,4 | 42,73 | 20,2 | 4,84 | 0,2782379 |
| **0,01** | E | 0,374 | 17,4 | 77 | 20,2 | 4,86 | 0,49932488 |
| **0,015** | R | 0,393 | 18 | 92,12 | 20,2 | 4,97 | 0,58415257 |
| **0,015** | E | 0,393 | 18 | 58,17 | 20,2 | 4,89 | 0,37490304 |
| **0,015** | E | 0,393 | 18 | 57,7 | 20,2 | 4,85 | 0,37494091 |
| **0,015** | E | 0,393 | 18 | 77,1 | 20,2 | 5,21 | 0,4663859 |
| **0,02** | E | 0,391 | 18 | 36,45 | 20,2 | 5,17 | 0,22219575 |
| **0,02** | R | 0,391 | 18 | 34,12 | 20,2 | 5,40 | 0,19913336 |
| **0,02** | C | 0,391 | 18 | 55,7 | 20,2 | 5,02 | 0,3496876 |
| **0,02** | E | 0,391 | 18 | 43,39 | 20,2 | 5,23 | 0,2614669 |
| **0,025** | R | 0,385 | 18,2 | 30,12 | 20,2 | 4,97 | 0,19099735 |
| **0,025** | C | 0,385 | 18,2 | 71,39 | 20,2 | 5,09 | 0,44202655 |
| **0,025** | E | 0,385 | 18,2 | 70,67 | 20,2 | 5,01 | 0,44455563 |
| **0,025** | C | 0,385 | 18,2 | 82,78 | 20,2 | 5,08 | 0,51355914 |
| **0,03** | E | 0,417 | 17,8 | 2,42 | 20,2 | 4,92 | 0,01550169 |
| **0,03** | E | 0,417 | 17,8 | 5,72 | 20,2 | 4,94 | 0,03649201 |
| **0,03** | E | 0,417 | 17,8 | 7,23 | 20,2 | 5,33 | 0,04275037 |
| **0,03** | E | 0,417 | 17,8 | 3,98 | 20,2 | 4,98 | 0,02518735 |
| **0,035** | R | 0,423 | 17,9 | 1,89 | 20,2 | 5,01 | 0,01188921 |
| **0,035** | E | 0,423 | 17,9 | 3,61 | 20,2 | 5,09 | 0,02235209 |
| **0,035** | R | 0,423 | 17,9 | 2,05 | 20,2 | 5,00 | 0,01292149 |
| **0,035** | E | 0,423 | 17,9 | 3,25 | 20,2 | 5,02 | 0,02040368 |
| **0,04** | R | 0,388 | 18,1 | 2,39 | 20,2 | 4,95 | 0,01521673 |
| **0,04** | R | 0,388 | 18,1 | 3,53 | 20,2 | 5,09 | 0,02185675 |
| **0,04** | R | 0,388 | 18,1 | 3,59 | 20,2 | 4,79 | 0,02362042 |
| **0,04** | C | 0,388 | 18,1 | 14,52 | 20,2 | 5,18 | 0,08834167 |

**FACULTE DE PHARMACIE** **UNIVERSITE DE LORRAINE**

# DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 11 juillet 2014 à 10h30

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présenté par : Chloée Pszczolinski

Sujet : Influence de la nature des liants dans le procédé de compression humide : cas du lactose

Jury :

Président : Mme KEDZIEREWICZ, Maître de Conférences
Directeur : Mme FALK, Maître de Conférences
Juges : M. MARCHAL, Ingénieur de Recherche
Mme ZINUTTI, Maître de Conférences

Vu,
Nancy, le 22 Mai 2014

Le Président du Jury Directeur de Thèse

V. Falk

M. Kedzierewicz M. Falk

Vu et approuvé,
Nancy, le 23 05 2014

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

*Francine PAULUS*

Vu,
Nancy, le - 3 JUIN 2014

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président
Martial DELIGNON

*Pierre MUTZENHARDT*

N° d'enregistrement : 6570

**N° d'identification :**

**TITRE**

**INFLUENCE DE LA NATURE DES LIANTS DANS LE PROCEDE DE COMPRESSION :**

**CAS DU LACTOSE**

**Thèse soutenue le 11 juillet 2014**

**Par Chloée Pszczolinski**

**RESUME :**

Parmi toutes les formes pharmaceutiques existantes, comme les gélules, les sachets, les injectables…, ce sont les comprimés qui sont les plus couramment utilisés : de ce fait, une grande part de la production des industries pharmaceutiques concerne cette forme et l'optimisation du procédé de compression les intéresse particulièrement.

C'est dans cette optique que j'ai réalisé cette thèse afin de progresser dans le domaine de la formulation de comprimés.
Lors de la réalisation de cette forme pharmaceutique, il y a toujours présence de liants qui jouent différents rôles. Ce sont, le plus souvent, des excipients inertes qui servent à la tenue mécanique, à la conservation, à la libération du principe actif…du comprimé.
Dans cette thèse, sont développées les propriétés de certains liants afin d'observer leur influence dans le mécanisme de compression et ainsi, de pouvoir dans le futur, maîtriser parfaitement cette opération.

Ce travail de thèse a été réalisé au Laboratoire Réactions et Génie des Procédés (LRGP) de l'Université de Lorraine pendant un an et est décliné en trois parties.
La première, est une synthèse bibliographique, rappelant les données générales sur la compression, le comprimé, les liants dans la pharmacie…
La deuxième, décrit la façon de réaliser les comprimés au LRGP et les méthodes d'interprétation des résultats que ont été mises en place.
La dernière partie, reprend les expériences réalisées ainsi que les résultats obtenus avec leurs analyses et leurs conclusions.
Pour terminer, une conclusion est réalisée, reprenant les grandes lignes de résultats et évoquant les perspectives sur le sujet.

**MOTS CLES :** Compression, Lactose, Liants

| Directeur de thèse | Intitulé du laboratoire | Nature |
|---|---|---|
| Mme FALK | Laboratoire Réactions et Génie des Procédés<br>ENSIC | **Expérimentale** ☒<br>**Bibliographique** ☐<br>**Thème** 3 |

**Thèmes** **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
**3 – Médicament** **4 – Alimentation – Nutrition**
**5 - Biologie** **6 – Pratique professionnelle**