



HAL
open science

Influence de la nature des liants et des paramètres de formulation sur la résistance mécanique des comprimés obtenus par compression humide

Marie Cesaroni

► **To cite this version:**

Marie Cesaroni. Influence de la nature des liants et des paramètres de formulation sur la résistance mécanique des comprimés obtenus par compression humide. Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01770734

HAL Id: hal-01770734

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770734>

Submitted on 8 Jun 2021

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
2013

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 8 octobre 2013, sur un sujet dédié à :

**INFLUENCE DE LA NATURE DES LIANTS ET DES
PARAMÈTRES DE FORMULATION SUR LA
RÉSISTANCE MÉCANIQUE DES COMPRIMÉS
OBTENUS PAR COMPRESSION HUMIDE**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Marie CESARONI**

née le 21 septembre 1988 à Thionville (57)

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 Barbara MOREAU, Adjoint de formation, Alcon France
M. Emmanuel MICHON, Adjoint au responsable de production, Alcon France
M. Philippe MARCHAL, Ingénieur de recherche, CNRS

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Jean-Michel SIMON

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

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

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	<i>Microbiologie</i>
Pierre LABRUDE	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	<i>Biologie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Florence DUMARCAÏ	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Luc FERRARI	<i>Toxicologie</i>

Caroline GAUCHER-DI STASIO
Stéphane GIBAUD
Thierry HUMBERT
Frédéric JORAND
Olivier JOUBERT
Francine KEDZIEREWICZ
Alexandrine LAMBERT
Faten MERHI-SOUSSI
Christophe MERLIN
Blandine MOREAU
Maxime MOURER
Coumba NDIAYE
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Caroline PERRIN-SARRADO
Virginie PICHON
Anne SAPIN-MINET
Marie-Paule SAUDER
Gabriel TROCKLE
Mihayl VARBANOV
Marie-Noëlle VAULTIER
Emilie VELOT
Mohamed ZAIYOU
Colette ZINUTTI

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD

Chimie physique, Pharmacologie
Pharmacie clinique
Chimie organique
Environnement et Santé
Toxicologie
Pharmacie galénique
Informatique, Biostatistiques
Hématologie
Microbiologie
Pharmacognosie
Chimie organique
Epidémiologie et Santé publique
Informatique
Chimie organique
Pharmacologie
Biophysique
Pharmacie galénique
Mycologie, Botanique
Pharmacologie
Immuno-Virologie
Mycologie, Botanique
Physiologie-Physiopathologie humaines
Biochimie et Biologie moléculaire
Pharmacie galénique

Sémiologie

Anglais

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

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

D'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.

De 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 FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier **Mme Francine KEDZIEREWICZ** de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse.

J'adresse tous mes remerciements à **Mme Véronique Falk**, Maître de Conférences, de m'avoir proposé et accepté de diriger ce travail de thèse. Je la remercie pour ses remarques et ses critiques pertinentes, pour son écoute et sa gentillesse au cours de ces deux dernières années à l'ENSIC.

Je remercie également **Mme Barbara MOREAU, M. Emmanuel MICHON et M. Philippe MARCHAL** d'avoir la gentillesse de m'accorder du temps pour participer à mon jury de thèse.

Je tiens également à remercier **M. Laurent Falk**, Directeur du Laboratoire Réactions et Génie des Procédés (LRGP), de m'avoir accueillie au sein du laboratoire.

J'exprime toute ma gratitude à **Amal TITA**, doctorante, de m'avoir encadrée au cours de mon travail. Je la remercie de m'avoir consacré une partie de son temps à ma formation et au suivi de mon travail. Je la remercie également pour sa collaboration, pour les données expérimentales qu'elle m'a fournies.

Je remercie **toute l'équipe** du Centre de Génie Chimique des Milieux Rhéologiquement Complexes (GEMICO) de m'avoir si bien accueillie et permis de réaliser mon travail dans les meilleures conditions.

Je remercie **mes grands-parents** pour les valeurs et les principes qu'ils m'ont inculqués, pour leur amour, leur grande générosité et pour leurs bons petits plats !

Je remercie **mes parents et mon frère**, et aussi **mon chien Ayrthon**, d'avoir toujours été présents pour moi dans les moments les plus durs. Je les remercie de m'avoir écouté et rassuré de nombreuses heures au téléphone depuis mon entrée à la faculté ! Je les remercie pour leur amour et leur gentillesse !

Je remercie mon amour, **Laurent**, pour la joie de vivre qu'il m'apporte au quotidien, pour son amour et son extrême tendresse. Je te dit tout simplement « Merci pour ce que tu es et pour tout ce que tu fais pour moi ! ». Je remercie également ses parents pour leur gentillesse et leur générosité.

Je remercie vivement **toute ma famille** de France, d'Italie, du Cambodge, de Belgique... d'être présente dans ma vie.

Je remercie ma meilleure amie d'enfance, **Caroline**, pour tout ce qu'on a vécu ensemble et pour tous nos moments de rigolade ! Je pourrais passer des heures à les citer... Je te remercie d'être toujours là pour moi depuis 25 ans.

Je remercie également **Laetitia, Adeline, Charlène et Camille** pour les heures passées ensemble sur les bancs de la faculté, pour nos bons moments de rigolade : la patate blonde !
Je remercie Martine, Pierre, Paul pour leur sympathie et leur amitié.

Je remercie également **les filles du basket** pour tous les bons et les mauvais moments passés ensemble sur les terrains de basket !

Enfin, merci à toutes les personnes que j'aurais oublié par mégarde mais qui se reconnaîtront.

Je souhaiterais dédier ce travail à **mon grand-père, Giovanni**, qui bien qu'il ne soit plus avec nous aujourd'hui, aurait été très fier de mon parcours et de mon travail.

Table des matières

Remerciements	7
Table des matières	10
Table des figures	13
Table des tableaux	16
Table des notations	17
Introduction	18
Chapitre I : Synthèse bibliographique	21
I : Les liants utilisés pour la compression	22
I.1 Généralités	22
I.1.1 La granulation humide	22
I.1.2 La granulation sèche	24
I.1.3 La compression directe.....	25
I.1.4 La compression humide	26
I.1.5 Les liants dans l'industrie pharmaceutique.....	27
I.2 Caractérisation des liants utilisés	30
I.2.1 Formules chimiques et propriétés des liants	31
I.2.2 Analyse thermogravimétrique.....	32
I.2.2.a Activité de l'eau.....	32
I.2.2.b Les isothermes de sorption	34
I.2.3 Analyse thermique différentielle	42
II : Méthodes d'étude des paramètres de la compression	45
II.1 Cycles de compression	45
II.1.1 Représentation d'un cycle de compression.....	45
II.1.2 Description des étapes d'un cycle de compression.....	46
II.2 Déformation des particules soumises à la compression.....	47
II.2.1 Déformation élastique	47
II.2.2 Déformation plastique.....	47
II.2.3 Fragmentation.....	48
II.3 Modèles de densification sous contrainte : compressibilité	48
II.4 Cohésion d'un comprimé : comprimabilité	50
II.4.1 Définition.....	50
II.4.2 Liaisons interparticulaires en cours de compression	50

II.4.2.a	Liaisons de Van der Waals, hydrogènes et électrostatiques	50
II.4.2.b	Ponts liquides mobiles	51
II.4.2.c	Enchevêtrement mécanique	51
II.4.2.d	Ponts liquides immobiles.....	51
II.4.2.e	Ponts solides	51
II.4.3	Paramètres impliqués dans la cohésion du comprimé.....	52
III :	Caractérisation des comprimés obtenus après compression	53
III.1	Résistance mécanique après compression	53
III.1.1	Le test de rupture diamétrale (test brésilien)	53
III.1.2	Influence de différents paramètres sur la résistance mécanique	55
III.1.2.a	Paramètres de préformulation.....	55
III.1.2.b	Paramètres de formulation	55
III.2	Différents types de déformation des comprimés.....	56
III.2.1	Déformation abrasive.....	56
III.2.2	Déformation fragile	56
III.2.3	Déformation ductile	56
Chapitre II :	Matériel et Méthodes	57
I :	Les Matières Premières.....	58
I.1	Les billes de verre	58
I.2	Les liants utilisés	59
I.2.1	Caractéristiques physico-chimiques.....	60
I.2.2	Analyse thermogravimétrique.....	60
I.2.3	Analyse calorimétrique.....	61
II :	Réalisation des comprimés.....	61
II.1	Le mélange de bille de verre et de solution de liant.....	61
II.1.1	La préparation des solutions de liants :	61
II.1.2	Le mélange.....	62
II.2	La compression.....	63
II.2.1	Le dispositif de compression : La presse INSTRON 5569®.....	63
II.2.2	Le mode opératoire.....	64
II.3	Stockage des comprimés en attente de l'équilibre.....	65
III :	Caractérisation des comprimés après stockage	65
III.1	Mesure de l'activité de l'eau des comprimés.....	65
III.2	Le test de rupture diamétrale des comprimés (test brésilien)	65
Chapitre III :	Résultats et Discussion	66
I :	Influence de l'activité de l'eau sur la résistance mécanique des comprimés	67
I.1	Résistance mécanique des comprimés	67

I.2	Température de transition vitreuse des sucres.....	71
I.3	Isothermes de sorption des sucres.....	72
I.4	Un paramètre clé : l'eau sorbée.....	76
II :	Influence des paramètres de formulation sur la résistance mécanique des comprimés	78
II.1	Influence du rapport sucre/billes.....	78
II.1.1	Influence de la concentration en sucre.....	78
II.1.2	Influence du taux de saturation.....	80
II.1.3	Influence de la teneur en sucre.....	82
II.2	Influence du mode de préparation.....	83
II.2.1	Influence de la teneur massique en lactose.....	84
II.2.2	Influence du taux de saturation.....	85
II.2.3	Observation de la surface du comprimé au Microscope Electronique à Balayage (Jeol JSM T330A) 85	
II.2.4	Un paramètre clé : la solubilité du sucre	87
II.3	Influence de la comprimabilité des liants	88
	Conclusion et Perspectives.....	90
	Annexes.....	93
	Références bibliographiques.....	95

Table des figures

Figure 1 : Fabrication des comprimés : différentes voies.....	22
Figure 2 : Exemples des différents dispositifs de granulation humide [5].....	23
Figure 3 : Schéma d'une presse à rouleaux d'après [7]	25
Figure 4 : Allure générale des isothermes de sorption	32
Figure 5 : Représentation schématique des différentes pressions	33
Figure 6 : Equilibre entre l'eau libre en surface de l'échantillon et l'air environnant	33
Figure 7 : Différents types d'isothermes suivant la classification de l'IUPAC.....	34
Figure 8 : Isothermes de sorption du glucose cristallisé [28].....	38
Figure 9 : Isothermes de sorption du glucose amorphe [28]	38
Figure 10 : Isothermes de sorption du galactose cristallisé [28]	39
Figure 11 : Isothermes de sorption du lactose cristallisé [33].....	39
Figure 12 : Isotherme de sorption du lactose amorphe [28].....	40
Figure 13 : Isotherme de sorption de la cellulose microcristalline [36].....	40
Figure 14 : Mécanisme du mottage durant le stockage des sucres amorphes.	43
Figure 15 : Cycle de compression	45
Figure 16 : Représentation schématique des 3 types de déformation se produisant lors de la compression des poudres.....	47
Figure 17 : Classification des forces de liaisons interparticulaires (M. CESARONI).....	50
Figure 18 : Test de rupture diamétrale	53
Figure 19 : Différents types de déformation des comprimés	56
Figure 20 : Billes de verre observées au Microscope Electronique à Balayage pour différents grossissements	59
Figure 21 : Mélangeur Turbula® T2F	63
Figure 22 : La presse uniaxiale INSTRON 5569	63

Figure 23 : Le dispositif de compression (poinçon et matrice).....	64
Figure 24 : Contraintes de rupture moyennes en fonction de l'activité de l'eau des comprimés à 25°C (température de stockage).....	68
Figure 25 : Evolution de la Tg en fonction de l'Aw (sucres sous forme amorphe).....	70
Figure 26 : Température de transition vitreuse en fonction de l'Aw critique de chaque sucre (glucose, galactose, lactose, fructose et saccharose).....	71
Figure 27 : Isothermes de sorption de l'eau pour le glucose, galactose et lactose (sous forme de poudre) à 35°C.....	72
Figure 28 : Modélisation de la courbe de sorption du glucose.....	74
Figure 29 : Modélisation de la courbe de sorption du galactose.....	74
Figure 30 : Modélisation de la courbe de sorption du lactose.....	75
Figure 31 : Contraintes de rupture en fonction de l'eau liée au sein des comprimés à 25°C (température du stockage).....	76
Figure 32 : Pour un taux de saturation en sirop de <u>9%</u> : Contrainte de rupture (MPa) en fonction de la concentration en sirop (% m/m).....	79
Figure 33 : Pour un taux de saturation en sirop de <u>35%</u> : Contrainte de rupture (MPa) en fonction de la concentration en sirop (% m/m).....	79
Figure 34 : Pour un taux de saturation en sirop de <u>70%</u> : Contrainte de rupture (MPa) en fonction de la concentration en sirop (% m/m).....	79
Figure 35 : Pour une concentration en sirop de <u>5% m/m</u> : Contrainte de rupture (MPa) en fonction du taux de saturation en sirop (%)......	80
Figure 36 : Pour une concentration en sirop de <u>35% m/m</u> : Contrainte de rupture (MPa) en fonction du taux de saturation en sirop (%)......	80
Figure 37 : Pour une concentration en sirop de <u>55% m/m</u> : Contrainte de rupture (MPa) en fonction du taux de saturation en sirop (%)......	80
Figure 38 : Contrainte de rupture en fonction de la teneur massique en sucre X.....	82
Figure 39 : Influence de la teneur massique en sucre (lactose) sur la contrainte de rupture des comprimés.....	84

Figure 40 : Influence du taux de saturation sur la résistance mécanique des comprimés avec du lactose ($X=0,010$ et A_w très faible).....	85
Figure 41 : Influence de la comprimabilité des liants	89

Table des tableaux

Tableau I : Les désintégrants	28
Tableau II : Les agents d'écoulement.....	28
Tableau III : Les agents antifriction	28
Tableau IV : Les liants utilisés pour la compression directe.....	29
Tableau V : Formules chimiques et propriétés du glucose, galactose, lactose et de la cellulose microcristalline.....	31
Tableau VI : Valeur des différents paramètres du modèle G.A.B. (issue de la littérature).....	41
Tableau VII : Modèles de densification	48
Tableau VIII : Caractéristiques physico-chimiques du glucose, galactose, lactose et de la cellulose microcristalline.....	60
Tableau IX : Description des différents sels (dessicants).....	65
Tableau X : Paramètres de modélisation des courbes de transition vitreuse par le modèle de Gordon et Taylor, d'après [28].....	69
Tableau XI : Comparaison de la température de transition vitreuse des sucres expérimentales à celles données dans la littérature	71
Tableau XII : Valeurs prédites des différents paramètres du modèle G.A.B	73
Tableau XIII : Paramètres de modélisation des courbes de sorption de différents sucres	73
Tableau XIV : Images MEB de la surface d'un comprimé avant et après séchage	86
Tableau XV : Concentrations en sucre du mélange sucre/billes de verre	87
Tableau XVI : Classement par ordre décroissant de la dureté des comprimés à base de sirop	89

Table des notations

A_w	Activité de l'eau
B.E.T	Modèle mathématique de Brunauer, Emmett et Teller
DSC	Technique calorimétrie différentielle à balayage
DVS	Technique de sorption dynamique de vapeur (analyse thermogravimétrique)
G.A.B	Modèle mathématique de Guggenheim, Anderson et Boer
HR_E	Humidité relative de l'air en équilibre
MEB	Microscopie électronique à balayage
T_g	Température de transition vitreuse
T.S.S	Modèle mathématique de Timmermann
X	Taux de saturation = fraction de volume poreux occupé par le liant en fin de compression

Introduction

Selon la Pharmacopée Européenne [1], un « comprimé » est une « préparation solide, destinée à la voie orale, contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion ou la cryodessiccation (lyophilisation) ». Son nom fait référence au procédé d'obtention.

« Les comprimés sont avalés ou croqués, dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration, certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active (comprimé à sucer ou sublingual). »

Les particules sont constituées d'une ou plusieurs substances actives, additionnées ou non d'excipients. Les quatre principaux adjuvants sont les diluants, liants, désagrégants et les lubrifiants. D'autres adjuvants de compression comme les édulcorants, les colorants, les tensioactifs, les conservateurs...peuvent être également utilisés.

La mise en forme des poudres par compression est une opération fréquemment utilisée dans de nombreux secteurs industriels tels que la pharmacie, les cosmétiques, l'agro-alimentaire ou les détergents.

En effet, les comprimés bénéficient des avantages suivants:

- un dosage précis par unité de prise facilitant l'observance du traitement par les patients,
- un conditionnement et un transport pratiques grâce à leur solidité et leur volume réduit,
- un prix de revient relativement faible due à une simplicité de fabrication nécessitant peu d'étapes de préparation et à une cadence élevée [2],
- la possibilité de contrôler la cinétique de libération et/ou masquer la saveur désagréable de certains principes actifs par enrobage,
- un milieu sec favorable à la stabilité des principes actifs sensibles aux conditions de stockage (humidité) [2],
- la mise en forme de très fines particules de principes actifs souvent non compressibles directement et qui ne peuvent être commercialisées qu'après reformulation galénique.

Cependant la mise au point des comprimés peut s'avérer parfois délicate et demande alors la connaissance approfondie des propriétés physico-chimiques, rhéologiques et mécaniques des

excipients utilisés. L'intérêt de maîtriser les paramètres du procédé de compression et d'analyser les propriétés fondamentales des poudres est donc important puisque le comprimé doit répondre à la fois à des contraintes technologiques (cohésion adaptée, homogénéité), à des contraintes galéniques (délitement du compact, sécabilité, stabilité) et à des contraintes réglementaires très strictes. En production pharmaceutique, la qualité du comprimé est jugée au premier abord sur son apparence et la présence ou non de fissures. Le comprimé doit avoir une solidité suffisante pour satisfaire à toutes ces contraintes, et plus particulièrement, il doit résister aux différentes sollicitations mécaniques de l'étape de conditionnement. Par conséquent, la résistance mécanique des comprimés est un paramètre clé caractéristique et qu'il est indispensable de contrôler tout au long du processus de fabrication.

C'est pourquoi, l'ajout de certains adjuvants, en particulier l'ajout de liants, a pour objectif d'obtenir une tenue mécanique des comprimés suffisante pour permettre leur manipulation et leur transport, tout en restant compatible avec leur usage final qui nécessite très fréquemment le délitement du comprimé. Selon Zhang et al. [3], lors d'une compression directe, le choix du liant est crucial.

Dans l'industrie pharmaceutique, les liants sont généralement ajoutés sous forme solide et ceci nécessite leur ajout en quantité assez importante ; ils peuvent également être ajoutés sous forme de solution notamment lors de l'étape de granulation humide. Dans notre étude, nous avons opté pour la mise en solution des liants afin de faciliter leur emploi et leur mélange. De plus, afin de focaliser notre étude sur leur mécanisme d'action, un système modèle a été choisi : un mélange de billes de verre et de liant en solution (glucose, galactose ou lactose).

Les différentes études réalisées ont été menées en étroite collaboration avec Amal Tita, doctorante, qui, dans le cadre de sa thèse, a effectué certaines études semblables à celles que j'ai entreprises. De ce fait, j'ai étudié des sucres différents des siens, l'objectif étant d'échanger et d'enrichir nos résultats respectifs. Mon travail était axé sur le rôle des liants et l'impact de certains paramètres de formulation à l'échelle de la production pharmaceutique. Par ailleurs, Amal Tita m'a fourni certains résultats de ses études afin de permettre l'interprétation des résultats expérimentaux.

Pour chaque étude, nous avons mesuré la contrainte de rupture des comprimés modèles en fonction de la nature du liant en solution et également en fonction de certains paramètres tels que la quantité d'eau libre, la teneur en sucre, le mode de préparation et la comprimabilité des liants.

Dans une première partie, nous avons choisi de travailler à un taux de saturation constant (35%) et une concentration de liant en solution fixe et égale à 35%. Pour chaque liant, les mesures de contrainte de rupture moyennes ont pu être corrélées à celles de l'humidité relative de stockage ou plus précisément à celles de l'activité de l'eau des comprimés c'est-à-dire la répartition de l'eau libre et de l'eau liée au sein des comprimés.

Dans une deuxième partie, pour chaque liant, nous nous sommes placées dans des conditions d'activité de l'eau très faible ce qui correspond aux conditions optimales pour obtenir des comprimés résistants. Nous avons fait varier le taux de saturation du mélange billes de verre/liant tout en gardant constant la concentration du liant en solution. Nous avons ensuite gardé le taux de saturation constant et fait varier la concentration en liant. Nous avons alors mis en évidence la relation existante entre la contrainte de rupture et la teneur en liant du comprimé.

Dans une troisième partie, nous avons testé l'influence du mode de préparation des comprimés sur la résistance mécanique des comprimés. Nous n'avons donc pas préparé de solution de liant mais réalisé un mélange à sec des billes de verre et du liant auquel nous avons ajouté un volume constant d'eau (1 mL ou 2 mL). Nous avons fait varier la teneur en liant. Ce volume d'eau correspond à un taux de saturation fixé. Les conditions de stockage doivent permettre aux comprimés d'atteindre, à l'équilibre, une activité de l'eau très faible. Nous avons alors mesuré les contraintes de rupture moyennes des comprimés en fonction de leur teneur en liant. Ensuite pour une teneur en liant fixée, nous avons déterminé la quantité minimale d'eau requise pour obtenir des comprimés de bonne résistance.

Dans une dernière partie, le système modèle a été modifié : les billes de verre ont été remplacées par de la cellulose microcristalline. Pour chaque sucre, nous nous sommes placées dans des conditions d'activité de l'eau très faible et nous avons fixé le taux de saturation du mélange (35%) et la concentration du liant en solution (35%). Les mesures des contraintes de rupture moyennes ainsi obtenues ont été comparées à celles de la deuxième étude.

L'étude des propriétés physiques et techno-fonctionnelles des sucres a été réalisée grâce aux techniques de calorimétrie différentielle à balayage (DSC) et de sorption dynamique de vapeur (DVS). Cette étude nous permettra de discuter de nos résultats.

Les perspectives possibles en industrie pharmaceutique seront également abordées.

Chapitre I : Synthèse bibliographique

« Savoir s'étonner à propos est le premier mouvement de l'esprit vers la découverte »
L. Pasteur (1822-1895)

I : Les liants utilisés pour la compression

I.1 Généralités

D'après la Figure 1 [4], il existe trois principales méthodes de fabrication d'un comprimé, le choix se faisant principalement selon les caractéristiques physico-chimiques des substances présentes dans le comprimé (principe actif et excipients).

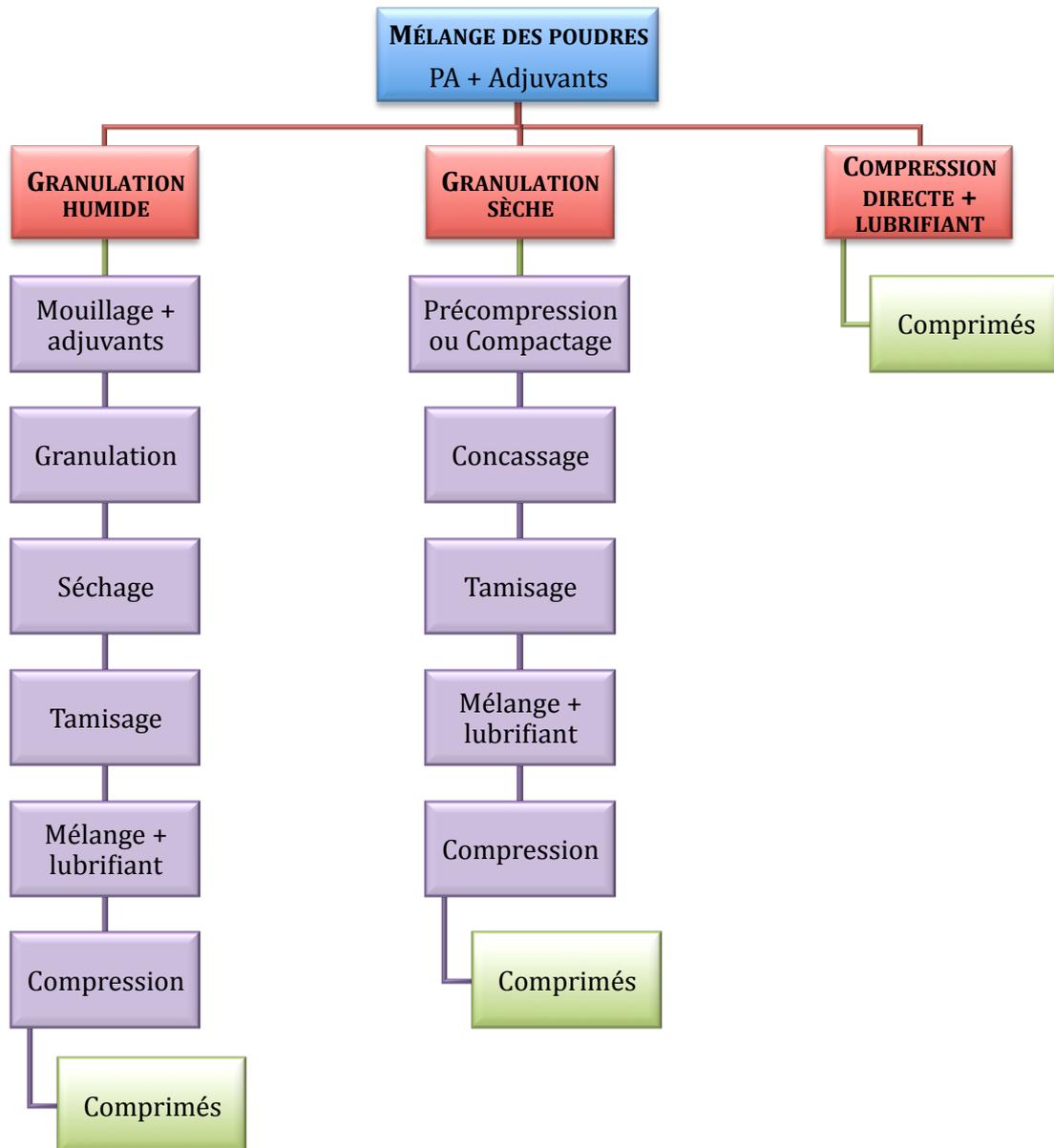


Figure 1 : Fabrication des comprimés : différentes voies

I.1.1 La granulation humide

La granulation humide (Figure 1) est le procédé le plus utilisé aujourd'hui en industrie pharmaceutique.

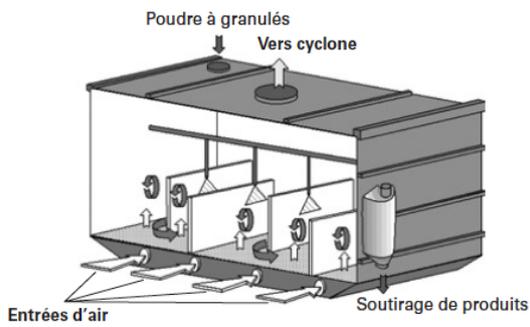
Plusieurs dispositifs permettent de mettre en œuvre ce procédé (Figure 2) :

- i. le lit fluidisé
- ii. le mélangeur-granulateur à fort taux de cisaillement
- iii. le tambour rotatif
- iv. le plateau tournant ou l'assiette granulatrice

i)

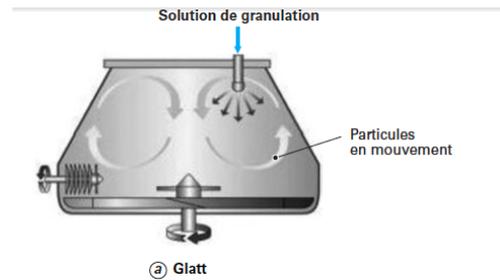


(a) cascade de lit fluidisé

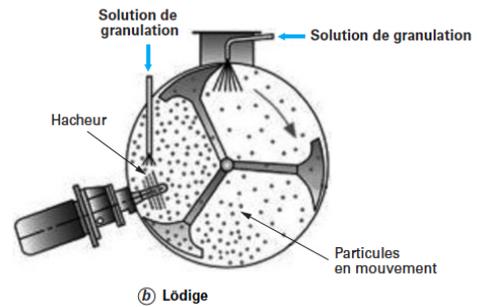


(b) lit fluidisé compartimenté

ii)

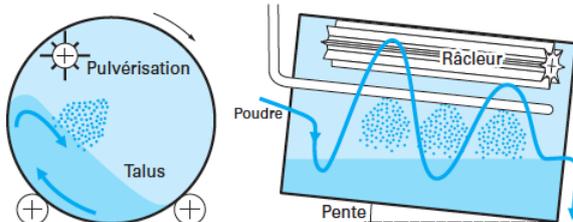
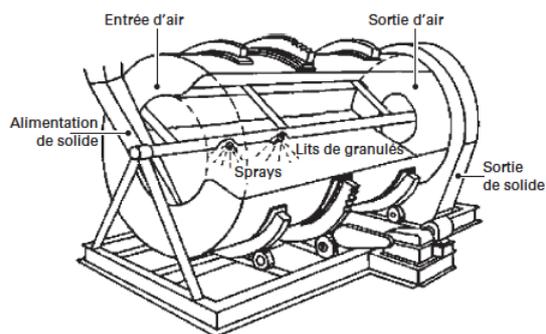


(a) Glatt



(b) Lödige

iii)



iv)



Figure 2 : Exemples des différents dispositifs de granulation humide [5]

Le lecteur intéressé par une description plus précise des différentes techniques pourra se reporter à la référence [5].

La granulation humide consiste en l'agglomération de poudre à l'aide d'un liquide de mouillage (eau ou mélange eau/alcool) suivie par une étape de granulation et de séchage. Les granulés ainsi obtenus s'écoulent plus facilement et présentent une meilleure cohésion sous compression [6].

Malgré sa complexité liée aux nombreuses étapes et à la nécessité d'une main d'œuvre qualifiée, ce procédé s'avère être le mieux adapté pour pallier les différents problèmes rencontrés en compression.

I.1.2 La granulation sèche

Le mélange de poudre est composé d'un ou plusieurs principes actifs, de diluant, de lubrifiant et d'un liant sec pour assurer la formation de liaisons entre les particules de poudre lors de la compression.

C'est une méthode alternative à la granulation humide car elle est adaptée à la fabrication des comprimés contenant un principe actif thermolabile et hydrolysable. En effet, elle permet d'éviter le contact du principe actif avec le liquide de mouillage (eau) et l'étape de séchage qui risquerait de dégrader le produit [6].

La granulation sèche (Figure 1) comporte deux phases de compressions successives. La première compression, ou précompression, donne des comprimés grossiers appelés « briquettes ». Ces dernières sont ensuite broyées pour donner des granulés. Ces granulés sont ensuite tamisés afin d'obtenir un produit avec les caractéristiques requises, puis comprimés sur une machine adéquate.

Lorsque la granulation sèche a en première étape le compactage, le produit final obtenu après passage dans une presse à rouleaux (Figure 3) est appelé « plaquette ».

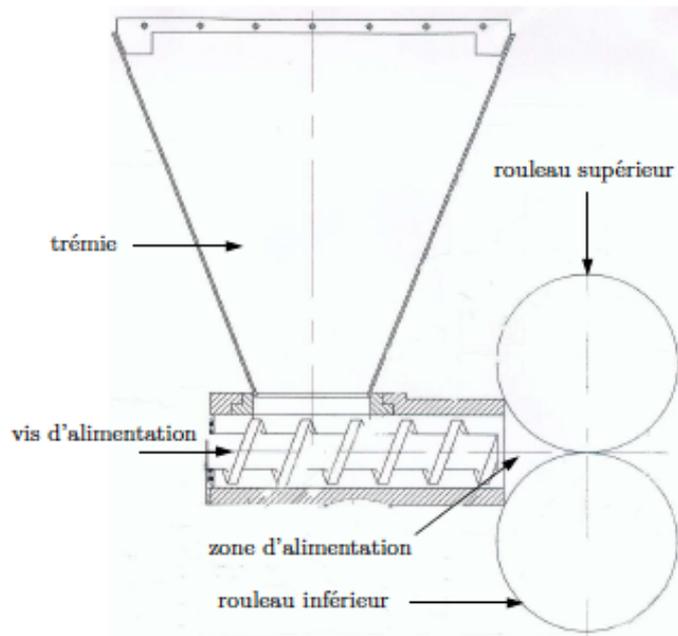


Figure 3 : Schéma d'une presse à rouleaux d'après [7]

C'est une opération rapide et nécessitant moins d'énergie que la granulation humide (pas d'étape de séchage). Cependant, l'étape de broyage génère des poussières dans l'environnement qui pourraient entraîner des pertes de matières premières, accroître le risque de contamination croisée et de toxicité pour les opérateurs.

I.1.3 La compression directe

Elle est définie par Guyot [8] comme la voie qui « consiste à fabriquer des comprimés par compression, directement à partir de matériaux pulvérulents, sans en modifier les caractéristiques physiques ».

Elle présente de nombreux avantages, le plus important concerne son utilisation pour les principes actifs thermolabiles et sensibles à l'humidité [2], puisque les étapes de mouillage et de séchage sont éliminées d'où une augmentation de la stabilité du principe actif.

D'autre part, la compression directe est simple à mettre en œuvre et économique. En effet, peu d'étapes de fabrication sont nécessaires par rapport à la granulation humide (Figure 1). Cette simplification se traduit par un gain financier : un temps de fabrication réduit, moins d'équipements nécessaires, moins d'énergie consommée, moins d'excipients à utiliser et

moins de risque de contamination croisée potentielle du fait du nombre d'étapes de fabrication limité.

Cependant, la compression directe présente également certains inconvénients puisqu'elle n'est pas applicable aux matériaux de faible densité et que sa force élevée affecte les caractéristiques physiques du principe actif. Ainsi, les poudres pharmaceutiques directement compressibles sont rares. Ces dernières nécessitent alors un traitement physique de densification avant compression afin d'améliorer leur écoulement, stabiliser la composition et homogénéiser la taille des particules dans le but d'éviter tout phénomène de ségrégation.

D'autre part, les poudres pharmaceutiques doivent être constituées de particules déformables, capables de s'agglomérer entre elles après compression, pour donner un comprimé avec une bonne résistance mécanique [4].

I.1.4 La compression humide

Une autre voie de formulation existe pour augmenter la densité des particules, il s'agit de la compression humide. Dans la littérature, seulement quelques études ont été réalisées sur ce procédé [9,10].

Elle présente de nombreux avantages puisque le solvant (l'eau) joue un rôle clé dans le procédé de compression. En effet, les particules de liants se solubilisent dans l'eau durant la phase de mélange. Ensuite lors de la préparation du comprimé, cette solution de liant va recouvrir les autres excipients et/ou principe actif non dissous. Ainsi durant l'étape de séchage, des ponts solides entre particules se forment. Ils permettent d'accroître la résistance mécanique des comprimés obtenus par compression humide.

Par opposition à la compression humide, la tenue des comprimés obtenus par compression directe est principalement due aux forces de Van der Waals et aux liaisons hydrogènes ; ces dernières étant moins résistantes que celles formées par les ponts solides [11].

Pour notre étude, nous avons adapté le procédé de compression humide. En effet, pour préciser les mécanismes d'action des liants, nous avons choisi des billes de verres comme particules de fabrication du comprimé puisqu'elles ne se déforment pas sous pression. De ce fait, seule l'influence des agents liants a été étudiée.

I.1.5 Les liants dans l'industrie pharmaceutique

Les paramètres gouvernant la compression directe ont été mis en évidence par de nombreux chercheurs [12] et récemment, le développement de nouveaux excipients destinés à la compression directe a fait l'objet de recherches dans le domaine pharmaceutique [2,3,13,14].

En effet, dans l'industrie pharmaceutique, les adjuvants de compression directe, tels que les liants, sont souvent nécessaires pour pallier les différents problèmes physiques, mécaniques et rhéologiques provoqués par la compression directe d'un principe actif seul. Selon Wu et al. [15], le succès de la compression directe est essentiellement lié à la sélection d'excipients appropriés capables de compenser les défauts du principe actif et de conférer à l'ensemble de la formule les qualités requises. En effet, les excipients pour la compression directe doivent garantir une coulabilité aisée du mélange de poudre, un mélange uniforme avec le principe actif et une bonne cohésion afin d'obtenir des comprimés de bonne qualité [3,4]. De plus, il faut noter que ces excipients doivent être totalement inerte. Ils doivent présenter une inertie physico-chimique vis-à-vis du principe actif afin d'éviter toute dégradation ou modification du principe actif susceptibles d'altérer son action ou d'induire une toxicité [2]. Ils exigent également une absence totale d'activité pharmacologique chez le patient et d'être inerte vis-à-vis du conditionnement.

Le chapitre « Tablet Manufacture » [6] de l'Encyclopedia of Pharmaceutical Technology présente les différents excipients utilisés pour la compression directe, à savoir :

- les désintégrants (Tableau I): ils permettent la désintégration du comprimé en présence d'eau. Le mécanisme couramment évoqué est la dissolution et/ou le gonflement du désintégrant au contact de l'eau...Ce gonflement altère la structure compacte du comprimé.
- les lubrifiants : ils comprennent les agents d'écoulement et les agents antifricition.
 - Les agents d'écoulement (Tableau II) : ils améliorent l'écoulement des poudres de la trémie à la cavité de la matrice afin d'assurer un remplissage uniforme pour chaque comprimé.
 - Les agents antifricition (Tableau III) : ils ont comme rôle de réduire le frottement entre les particules et la paroi de la matrice lors de l'étape de compression. Ils facilitent alors l'écoulement du mélange de poudre, la compression et l'éjection.

- les diluants: ils ont un rôle de remplissage permettant d'obtenir un comprimé de taille convenable.

Tableau I : Les désintégrants

Désintégrants	Noms commerciaux
Alginate de sodium	Manucol [®]
Amidon prégélatinisé	Starch 1500 [®]
Carboxy méthyl amidon sodium	Explotab [®]
Cellulose microcristalline	Avicel [®] , Emcocel [®] , Vivapur [®]
Croscarmellose sodium	Ac-di-Sol [®] , Solutab [®] , Vivasol [®]
Crospovidone	Kollidon CL [®] , Polyplasdone XL [®]

Tableau II : Les agents d'écoulement

Agents d'écoulement	Noms commerciaux
Hydrophobes : Talc Stéarate de magnésium	/
Hydrophiles : Macrogol 6000	Carbowax [®]

Tableau III : Les agents antifriction

Agents antifriction	Noms commerciaux
Silice colloïdal hautement dispersée	Aérosil [®]
Stéarate de magnésium	/
Talc	/

- les liants: également appelés agglutinants, jouent également un rôle de diluant. Ils servent à agglomérer les particules solides entre elles, sous forme de granulats, qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Leur présence permet de réduire la force de compression à appliquer lors de la fabrication des comprimés. Ils sont utilisés soit à l'état sec (pour la compression directe et la granulation sèche), soit en solution aqueuse ou parfois alcoolique (pour la granulation humide). En solution, les liants sont mieux répartis dans la masse et plus efficaces [16].

Le Tableau IV fournit une liste non exhaustive des liants couramment utilisés pour la compression directe [12,14].

Tableau IV : Les liants utilisés pour la compression directe

Liants pour compression directe	Noms commerciaux
Disaccharides : Saccharose α -Lactose monohydrate α -Lactose anhydre β -Lactose anhydre Lactose atomisé	Di-Pac [®] Lactochem [®] , Pharmatose [®] , Tablettose [®] Zeparox [®] Fast-Flo [®]
Polysaccharides : Cellulose microcristalline Amidon pré-gélatinisé	Avicel PH [®] , Comprecel [®] , Elcema [®] , Vivapur [®] ... Starch 1500 [®]
Polyols : Sorbitol Mannitol	Néosorb [®] Pearlitol [®]
Sels inorganiques : Phosphate dicalcique Phosphate tricalcique Sulfate de calcium dihydraté	A-Tab [®] Di-Cafos AN [®] , Calipharm D [®] Tri-Tab [®] , Tri-Cal WG [®] , Calipharm T [®] Compactrol [®]
Excipients obtenus par co-procédé	Cellactose [®] , MicroceLac [®] , StarLac [®] , RetaLac [®]

Parmi les liants commercialisés, les oses sont fréquemment utilisés en tant qu'excipient pharmaceutique, et plus particulièrement dans la formulation des comprimés et des gélules [4,9,10]. Ils font l'objet de notre travail. Il s'agit de deux liants commercialisés (lactose et cellulose microcristalline) et deux oses simples (glucose et galactose).

La cellulose est un polymère du glucose. De même, le lactose est formé par la condensation d'une molécule de glucose et d'une molécule de galactose. Ainsi afin de relier les propriétés mécaniques des comprimés (échelle macroscopique) aux caractéristiques physico-chimiques des liants (échelle microscopique), il nous semblait judicieux de travailler avec les constituants de bases du lactose et de la cellulose microcristalline et de déterminer leur comportement en compression.

I.2 Caractérisation des liants utilisés

Les quatre liants utilisés sont des oses : glucose, galactose, lactose et la cellulose microcristalline. Ils font l'objet d'une monographie dans la Pharmacopée Européenne [1].

Le glucose est produit par photosynthèse par certaines plantes, par biosynthèse (glycogénolyse, gluconéogenèse) par l'Homme et les animaux, par hydrolyse enzymatique des fibres cellulosiques ou par hydrolyse acide de l'amidon en production industrielle [17].

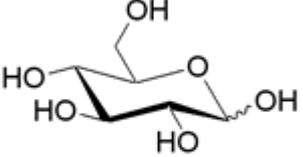
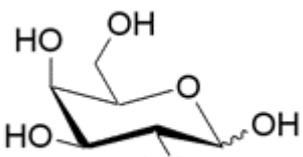
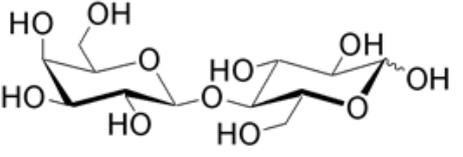
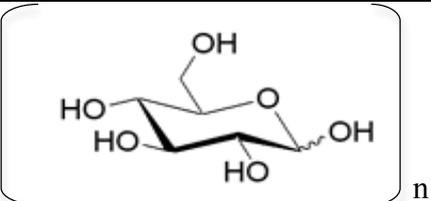
Le galactose existe en combinaison avec d'autres oses, il est présent dans le mucilage des graines et forme des gommes naturelles. Dans l'organisme, il entre dans la composition des glycoprotéines et glycolipides et peut-être obtenu par hydrolyse enzymatique du lactose.

Le lactose est le seul diholoside réducteur présent à l'état naturel dans le lait des mammifères [18].

La cellulose est le constituant qui assure la protection et le soutien des organismes végétaux. C'est la substance organique la plus abondante dans la nature. Les différents types de cellulose utilisés dans l'industrie pharmaceutique sont obtenus par traitement mécanique ou chimique de l' α -cellulose issue de la pulpe de bois (fibres de cellulose sans lignine) [1,17,19]. En raison de son excellente comprimabilité, c'est l'excipient le plus utilisé en compression directe dans la production pharmaceutique [20].

I.2.1 Formules chimiques et propriétés des liants

Tableau V : Formules chimiques et propriétés du glucose, galactose, lactose et de la cellulose microcristalline.

Nom du sucre	Formule brute	Représentation conformationnelle de Reeves (structure 3D)	Propriétés
Glucose	$C_6H_{12}O_6$		<ul style="list-style-type: none"> - Principal représentant des oses - Aldohexose : ose composé de 6 atomes de carbone avec une fonction aldéhyde (-CHO) sur le premier carbone. - Epimère du D-galactose en C4 : stéréoisomères qui ne diffèrent entre eux que par la configuration d'un seul carbone asymétrique
Galactose	$C_6H_{12}O_6$		<ul style="list-style-type: none"> - Aldohexose : ose composé de 6 atomes de carbone avec une fonction aldéhyde (-CHO) sur le premier carbone. - Epimère du D-glucose en C4
Lactose	$C_{12}H_{22}O_{11}$		<ul style="list-style-type: none"> - Seul diholoside réducteur trouvé à l'état naturel - Disaccharide résultant de la condensation de 2 oses : le glucose et le galactose relié entre eux par une liaison osidique β (1 ↔ 4)
Cellulose microcristalline	$(C_6H_{10}O_5)_n$ n=220		<ul style="list-style-type: none"> - Constitué d'une chaîne linéaire de molécules de D-glucose

I.2.2 Analyse thermogravimétrique

L'analyse thermogravimétrique consiste à mesurer la variation de masse d'un échantillon en fonction de la température suivant un programme de température contrôlé.

Cette technique permet de mettre en évidence une perte de masse liée à la dessiccation (déshydratation) de l'échantillon et de déterminer ainsi les isothermes de sorption de l'eau pour ces quatre liants.

Ces isothermes décrivent la relation d'équilibre entre la teneur en eau de la poudre et l'humidité relative dans le milieu environnant [21].

L'isotherme de sorption est une courbe représentant pour une température T donnée la teneur en eau X c'est-à-dire le pourcentage d'eau sorbée dans l'échantillon en fonction de la valeur de l'activité de l'eau A_w ou de l'humidité relative de l'air en équilibre (HR_E).

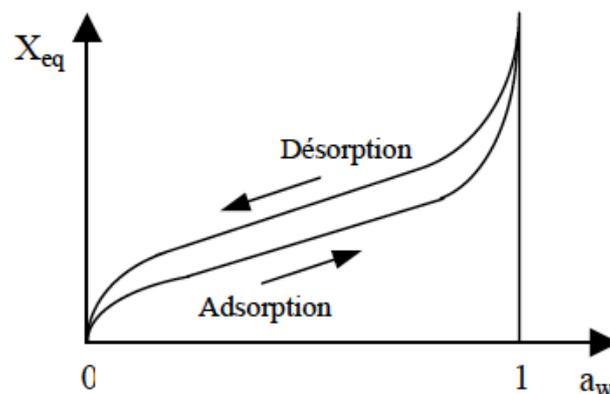


Figure 4 : Allure générale des isothermes de sorption

I.2.2.a Activité de l'eau

L'activité de l'eau dans un produit est le rapport entre la pression de vapeur d'eau P_v à la surface du produit et la pression de vapeur saturante d'eau pure $P_s(T)$ à la température T du produit (Figure 5). Il s'agit de la concentration en vapeur d'eau en équilibre avec l'échantillon. A l'équilibre, l'activité de l'eau d'un produit est donc aussi l'humidité relative de l'air en équilibre (HR_E en %) avec ce produit (Figure 6) :

$$A_w = \frac{P_v}{P_s(T)} = \frac{HR_E}{100}$$

avec :

- P_v = pression de vapeur d'eau à la surface du produit à la température T (Pa)
- $P_s(T)$ = pression de vapeur saturante d'eau pure à T (Pa)
- T = température d'équilibre du système (°C)
- HR_E = humidité relative de l'air en équilibre (%)

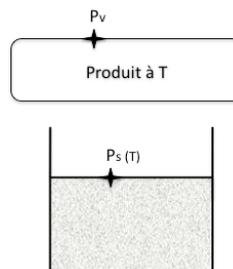


Figure 5 : Représentation schématique des différentes pressions

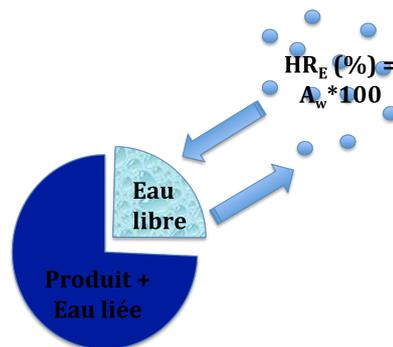


Figure 6 : Equilibre entre l'eau libre en surface de l'échantillon et l'air environnant

Selon Jaya et al. [22], pour les poudres alimentaires, le pourcentage d'eau sorbée à une activité de l'eau A_w donnée diminue lorsque la température augmente. De plus, pour un pourcentage d'eau sorbée donné, l'augmentation de température entraîne une augmentation de l'activité de l'eau puisque les liaisons hydrogène entre les molécules d'eau et les groupements hydroxyle des carbohydrates se cassent et permettent alors aux molécules d'eau d'être libre.

I.2.2.b Les isothermes de sorption

- Différents types d'isothermes de sorption

Les formes d'isotherme les plus couramment rencontrées sont regroupées selon la classification établie par Brunauer, Deming et Teller [23] en cinq catégories ; une sixième catégorie concerne les isothermes à marche. Les six catégories constituent la classification de l'International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) (Figure 7).

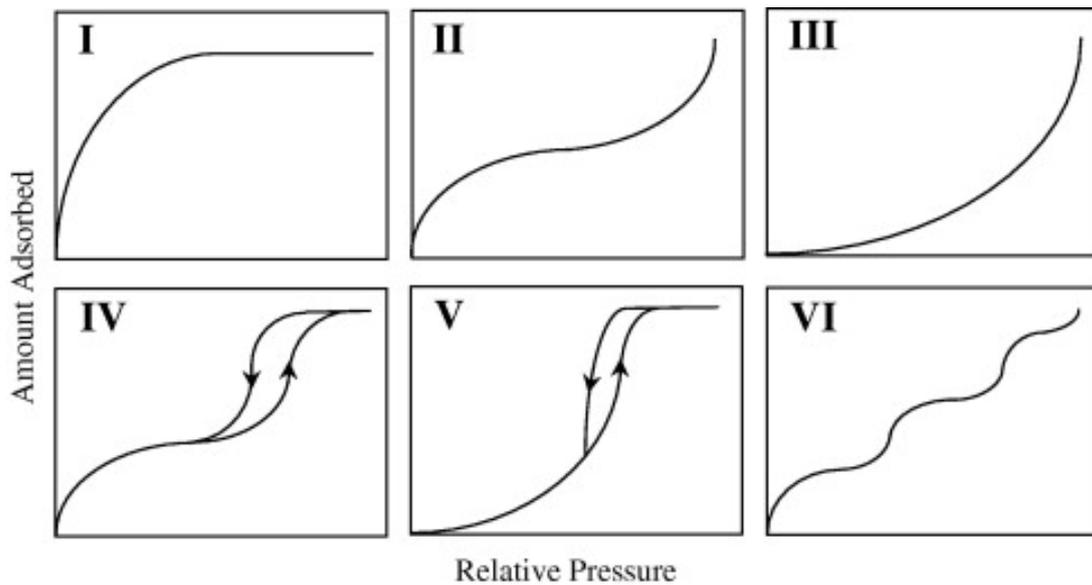


Figure 7 : Différents types d'isothermes suivant la classification de l'IUPAC

Des modèles mathématiques capables de rendre compte de l'allure des isothermes expérimentales ont été élaborés. Les plus utilisés pour décrire l'adsorption de la vapeur d'eau sur les particules de sucres sont les modèles de B.E.T (Brunauer, Emmett et Teller) [24,25] et de G.A.B (Guggenheim, Anderson et Boer) [25,26]. En outre, le modèle G.A.B montre une bonne corrélation avec les données expérimentales comme l'a suggéré Roos en 1993 [27]. L'équation et les améliorations de ce modèle, tel que le modèle T.S.S sont traitées dans les travaux de Foster [28].

- Les modèles mathématiques de prédiction des isothermes

- *Le modèle B.E.T*

Le modèle B.E.T (Figure 7 : type II et III), développé par Brunauer et al. [24], est donné par l'équation :

$$X_e = \frac{X_m C A_w}{\left[(1 - A_w)(1 - A_w + C A_w) \right]}$$

avec :

- X_e = teneur en eau à l'équilibre (g d'eau sorbée/g matière sèche)
- X_m = teneur en eau de la monocouche (g d'eau sorbée/g matière sèche), définie par :

$$X_m = X_{m0} \cdot \exp\left(\frac{q_m}{RT}\right)$$

- A_w = activité de l'eau
- C = constante donnant la forme de l'isotherme, correspond au rapport des constantes thermodynamiques d'adsorption sur une surface nue et de condensation.

Si C est largement supérieur à 1, le phénomène de condensation est négligeable. Ainsi le modèle se réduit à un isotherme de Langmuir (Figure 7 : type I).

Le modèle B.E.T est applicable pour des A_w allant de 0 à 0,3. Ses hypothèses sont basées sur l'adsorption multicouches des molécules d'eau et la conservation de l'équilibre thermodynamique entre les molécules adsorbées et désorbées. Par ailleurs, la surface d'un solide est loin d'être uniformément plate ; elle est souvent poreuse ce qui provoque un phénomène de condensation capillaire lors de l'adsorption du gaz.

Ce modèle n'est pas applicable dans notre étude puisque les A_w sont supérieures à 0,3.

- *Le modèle G.A.B*

L'inconvénient du modèle B.E.T pour des A_w élevées a contribué à la recherche d'un nouveau modèle : le modèle G.A.B (Guggenheim, Anderson et Boer).

Ce modèle est notamment très utilisé par les laboratoires de recherche en sciences européens. Son équation est applicable pour les activités de l'eau comprises entre 0,05 et 0,90 et peut être formulée comme suit :

$$X_e = \frac{X_m C K A_w}{\left[(1 - K A_w)(1 - K A_w + C K A_w) \right]}$$

avec :

- X_e = teneur en eau à l'équilibre (g d'eau sorbée/g matière sèche)
- X_m = teneur en eau de la monocouche (g d'eau sorbée/g matière sèche), définie par :

$$X_m = X_{m0} \cdot \exp\left(\frac{q_m}{RT}\right)$$

- A_w = activité de l'eau
- C = constante de Guggenheim en relation avec la chaleur de sorption de la monocouche, définie par :

$$C = C_0 \cdot \exp\left(\frac{\Delta H_C}{RT}\right)$$

- K = facteur de correction des propriétés des molécules des multicouches, défini par :

$$K = \exp\left(\frac{\Delta H_k}{RT}\right) = \exp\left(\frac{E_{2 \rightarrow 9} - E_L}{RT}\right)$$

Ce modèle introduit un nouveau paramètre, K , par rapport au modèle B.E.T :

- si $K = 1$: le modèle G.A.B se réduit au modèle B.E.T
- si $K < 1 \Leftrightarrow E_{2 \rightarrow 9} - E_L < 0$: la chaleur de sorption des molécules d'eau sur les couches 2 à 9 est inférieure à la chaleur de liquéfaction. Ainsi, les molécules d'eau adsorbées sur les couches 2 à 9 sont dans un état plus stable que dans la phase liquide. De plus, lorsque $(E_{2 \rightarrow 9} - E_L) \rightarrow -\infty$ alors $K \rightarrow 0$ et si $(E_{2 \rightarrow 9} - E_L) \rightarrow 0$ alors $K=1$.
- $K > 1$ est impossible pour deux raisons : l'une physique liée aux énergies d'adsorption et l'autre mathématique liée aux équations [29]. Le lecteur intéressé par la démonstration pourra se reporter à la référence [29].

Dans ses travaux, Lewicki [29] a conclu que $0 \leq K \leq 1$. D'autre part, pour avoir une bonne représentation sigmoïdale de l'isotherme avec ce modèle et répondre aux exigences du modèle B.E.T, la valeur des paramètres C et K doit être :

$$\begin{aligned} 0,24 < K &\leq 1 \\ 5,67 &\leq C \leq \infty \end{aligned}$$

Afin de prédire une valeur de X_m qui ne diffère pas de plus de 15,5% de sa vraie

valeur, Lewicki [29] affirme qu'il faut garder des valeurs de K et C comprises dans ces intervalles.

- *Le modèle T.S.S*

Le modèle T.S.S a été développé par Timmermann [30] et Timmermann et Chirife [31] afin de corriger la faiblesse du modèle G.A.B pour des A_w allant de 0,9 à 1. Ce modèle est applicable sur tout le domaine des A_w (de 0 à 1).

L'adsorption des molécules d'eau met en évidence trois régions différentes :

- I : monocouche d'adsorption : les molécules d'eau sont fortement adsorbées au solide.
- II : sur les couches suivantes (h-1) : les molécules d'eau sont moins adsorbées au solide.
- III : les couches restantes : l'eau est condensée.

De ce fait, le nombre de couches de la deuxième région est limité et correspond à un nouveau paramètre, h, par rapport au modèle G.A.B.

Le modèle T.S.S a une expression mathématique identique à celle du modèle G.A.B avec deux fonctions correctives (H et H') déterminées par le nouveau paramètre h. H et H' deviennent très importantes pour des A_w supérieures à 0,9.

L'équation de ce modèle est de la forme :

$$X_e = \frac{X_m C H K A_w H'}{\left[(1 - K A_w) (1 - K A_w + C H K A_w) \right]}$$

$$H = 1 + \frac{(1 - K)(K A_w)^h}{K(1 - A_w)}$$

$$H' = 1 + \frac{(H - 1)(1 - K A_w) [h + (1 - h) A_w]}{H(1 - A_w)}$$

avec :

- h = nombre de couches appartenant à la deuxième région.

Si :

- h = 1, il n'existe pas de deuxième région. L'excès d'adsorption correspond à la condensation. Le modèle T.S.S se réduit au modèle B.E.T :
- h \rightarrow ∞ et H = H' = 1 : le nombre de couches de la deuxième région est illimité. Le modèle T.S.S correspond au modèle G.A.B.

- Revue de la littérature des paramètres des isothermes pour différents modèles

- *Glucose cristallisé ou amorphe*

Dans la littérature, plusieurs études sur l'isotherme de sorption du glucose cristallisé ou amorphe ont été réalisées [28,32]. Les Figure 8 et Figure 9 , issues des travaux de Foster [28], représentent les isothermes de plusieurs auteurs à différentes températures.

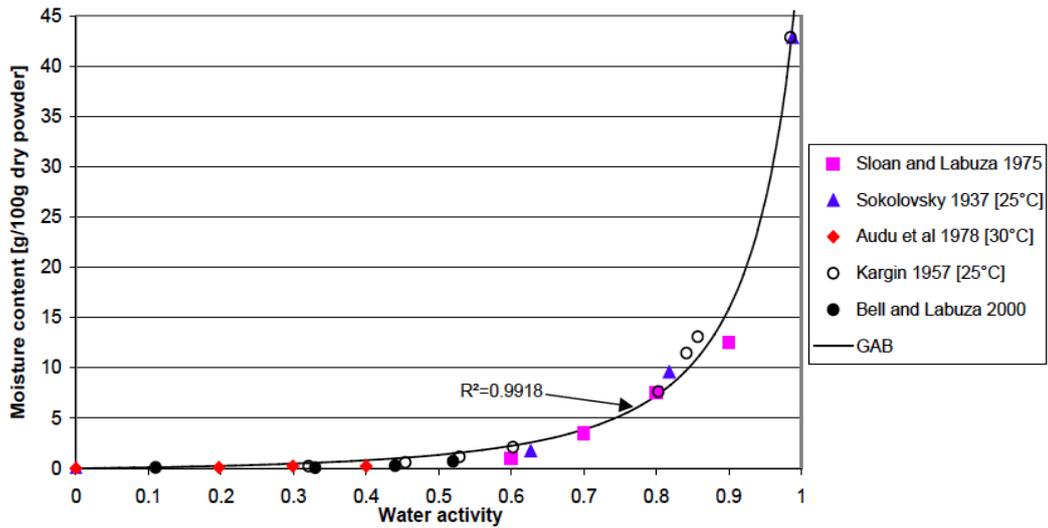


Figure 8 : Isothermes de sorption du glucose cristallisé [28]

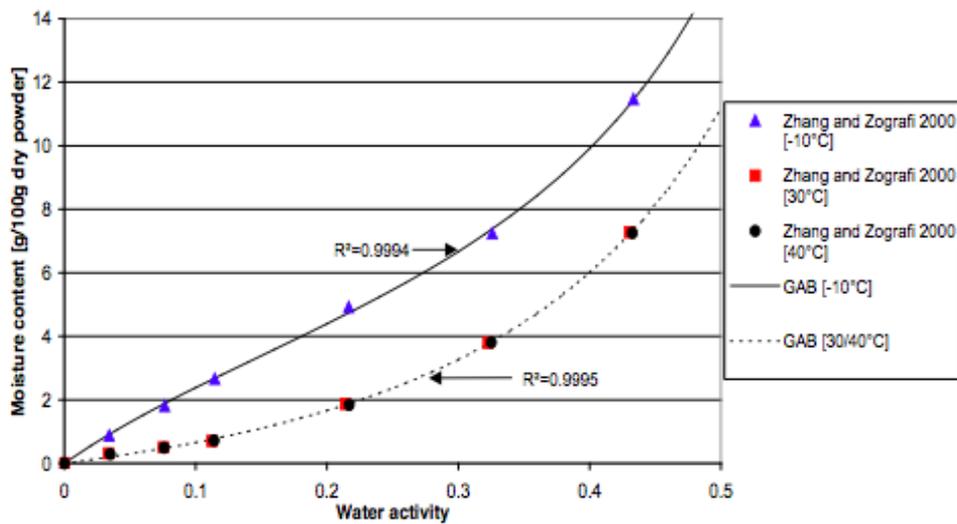


Figure 9 : Isothermes de sorption du glucose amorphe [28]

- *Galactose cristallisé*

De la même manière, la Figure 10, issue des travaux de Foster [28], fournit l'isotherme de sorption du galactose cristallisé. Aucune isotherme de sorption du galactose amorphe n'a été trouvée dans la littérature.

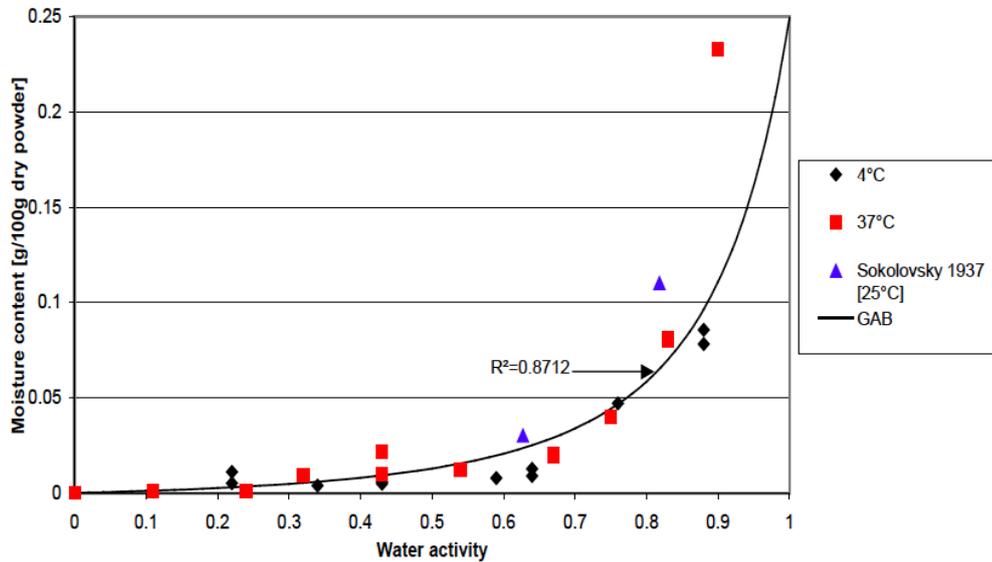


Figure 10 : Isothermes de sorption du galactose cristallisé [28]

- *Lactose cristallisé ou amorphe*

Dans la littérature, plusieurs études sur l'isotherme de sorption du lactose cristallisé ou amorphe ont été réalisées [28,33–35] et sont présentées sur les Figure 11 et Figure 12.

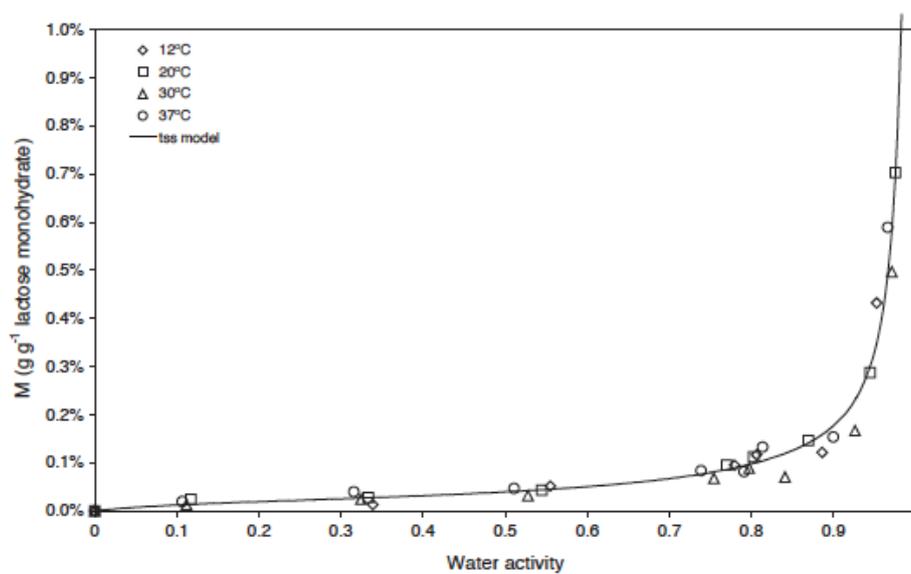


Figure 11 : Isothermes de sorption du lactose cristallisé [33]

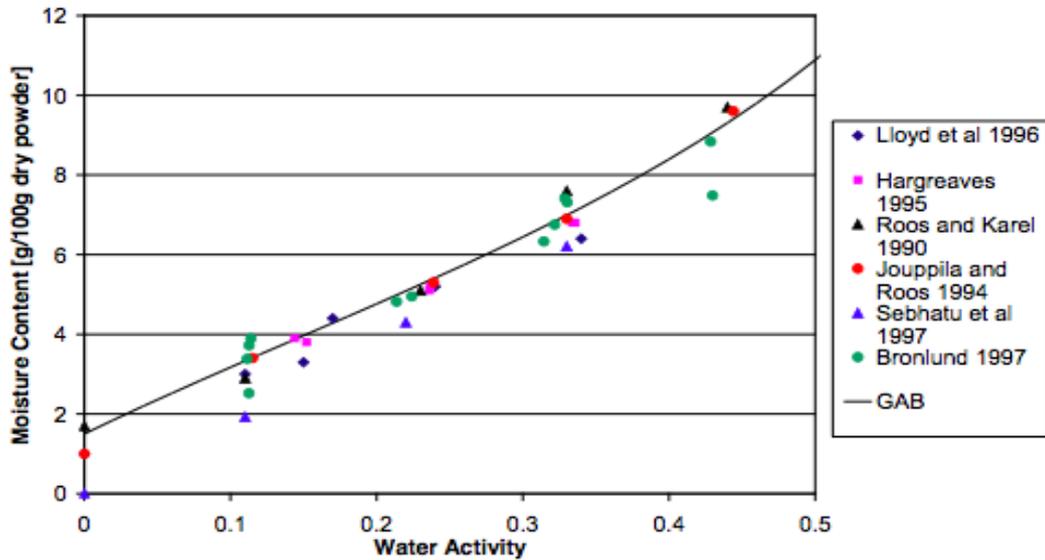


Figure 12 : Isotherme de sorption du lactose amorphe [28]

- Cellulose microcristalline

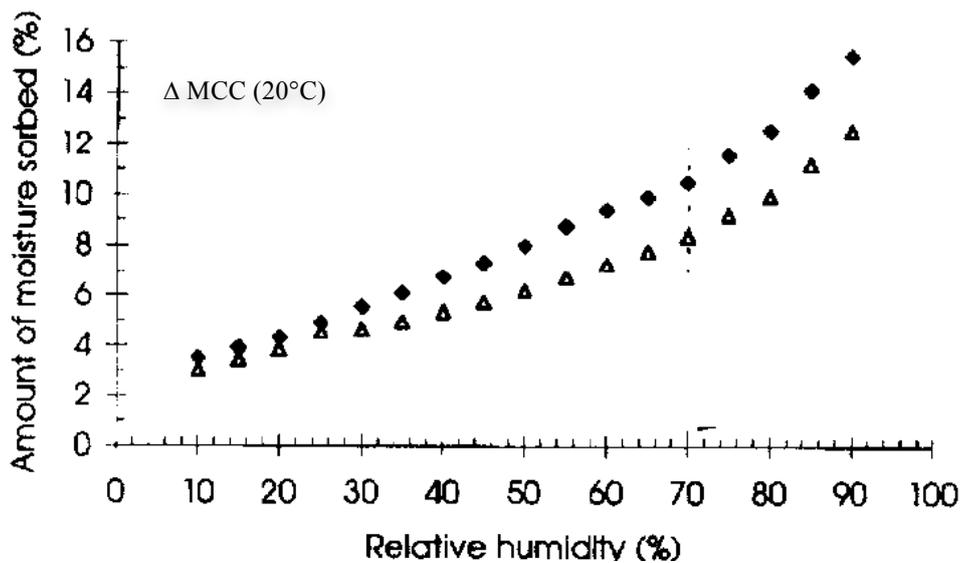


Figure 13 : Isotherme de sorption de la cellulose microcristalline [36]

La comparaison de l'ensemble des isothermes de sorption des liants montre une évolution exponentielle plus ou moins marquée de la quantité d'eau sorbée en fonction de l'activité de l'eau. Par ailleurs, cette évolution varie en fonction du liant. En effet, la comparaison des isothermes du glucose et du galactose cristallisés met en évidence des différences non négligeables de quantité d'eau sorbée : le glucose adsorbe 100 fois plus d'eau que le galactose à une même activité d'eau. L'ensemble de ces données sera analysé et servira à interpréter, dans la partie « Résultats et Méthodes », l'allure de nos isothermes expérimentales.

- Valeur des différents paramètres du modèle G.A.B

Comme expliqué précédemment, Lewicki [29] préconise la valeur de certains paramètres du modèle G.A.B : $0,24 < K \leq 1$ et $5,67 \leq C \leq \infty$. Dans le Tableau VI, les valeurs de K respectent bien la contrainte ci-dessus alors que les valeurs de C sont strictement inférieures à celles proposées. Il serait intéressant d'évaluer l'impact d'une variation des valeurs de K et C sur l'allure du tracé du modèle. A ce jour, aucune étude sur ce point n'a été réalisée. Néanmoins, dans notre étude, pour la modélisation des isothermes de sorption des trois sucres, les valeurs de K et de C sont proches de celles données dans la littérature. De plus, les données expérimentales et prédites sont très bien corrélées.

Tableau VI : Valeur des différents paramètres du modèle G.A.B. (issue de la littérature)

Composé	Température (°C)	X _m (g d'eau/g de solide sec)	K	C	h	Références bibliographiques
Glucose cristallisé	25	0,06341	0,923	0,151		Foster (2002) [28], Figure 8
Glucose amorphe	-10°C	0,05148	1,411	4,014		Foster (2002) [28], Figure 9
Glucose amorphe	30°C-40°C	0,09591	1,262	0,441		Foster (2002) [28], Figure 9
Abricots (a)	25	0,089	0,999	1,5		Miranda et al (2011) [37]
Abricots (a)	30	0,116	0,96	1,15		Samaniago-Esguerra et al (1991) [37]
Abricots (a)	20	0,1	0,943	2,443		Ayranci et al (1990) [37]
Raisin (a)	25	0,085	1,003	2,423		Miranda et al (2011) [37]
Raisin (a)	30	0,1	0,947	3,076		Ayranci et al (1990) [37]
Raisin (a)	20	0,077	1,091	1,454		Saravacos et al. (1986) [37]
Galactose cristallisé	25	0,00567	0,817	0,0197		Foster (2002) [28], Figure 10
Galactose amorphe	-10°C	0,05148	1,411	4,014		Foster (2002) [28]
Lactose (b)	20-35	0,00029	0,966	8,8	30	Bronlund (2004) [33], Figure 11
Lactose amorphe	inconnue	0,00627	1,01	2,81		Foster (2002) [28], Figure 12

(a) : > 30% du glucose libre

(b) : modèle T.S.S

I.2.3 Analyse thermique différentielle

La technique de calorimétrie différentielle à balayage (D.S.C) est utilisée pour étudier les transitions thermiques de différents matériaux (polymères organiques ou alimentaires). Une transition thermique (transition vitreuse, cristallisation et fusion) est un changement d'état de la matière ayant lieu pour chaque matériau à une température bien définie.

Dans notre étude, seul le phénomène de transition vitreuse sera abordé puisque la transition vitreuse se produit dans les polymères *amorphes*, c'est-à-dire des polymères dont les chaînes ne sont pas arrangées en cristaux ordonnés, mais sont disposées aléatoirement.

« Au cours de ces quinze dernières années, certains techniciens et scientifiques du domaine alimentaire ont pris conscience de l'importance de la transition vitreuse, propriété des matériaux amorphes ou vitreux, et cela dans les processus de préparation des aliments. C'est ainsi par exemple que des études récentes ont corrélé cette notion fondamentale de la transition vitreuse à des changements techno-fonctionnels des poudres contenant des sucres simples, des oligo- ou des polysaccharides » [38].

La transition vitreuse caractérise le passage de l'état vitreux (rigide) à un état caoutchouteux et permet de déterminer la température de transition vitreuse (T_g). La T_g est un descripteur pratique en raison de sa bonne corrélation avec les propriétés structurales et thermodynamiques d'un matériau [38]. La transition vitreuse est généralement caractérisée par une modification rapide des propriétés physiques, mécaniques, électriques et thermiques du matériau [39].

Ronkart et al. [38] ont montré que la T_g des glucides alimentaires amorphes est influencée par différents paramètres :

- la composition chimique du matériau ;
- la présence d'eau qui a un effet plastifiant ;
- les propriétés physiques du matériau : la présence de cristaux augmente la T_g de la fraction amorphe.

De plus, les propriétés des glucides évoluent avec l'humidité de l'air. Lorsque l'humidité de l'air augmente, il se produit une prise en masse des poudres due à l'adsorption de l'eau à la surface des grains. Il en résulte une diminution de la T_g . Lorsque la température de stockage

devient supérieure à la T_g du sucre, il y a apparition du « collapse » (Figure 14-c) : le produit amorphe rigide devient amorphe caoutchouteux.

Ce phénomène engendre le collage des particules entre elles voire le « mottage » (caking) de la poudre par la formation de ponts liquides entre les particules, qui peuvent se solidifier pour donner de durs agrégats de particules [40,41].

Un autre problème peut survenir lorsque température de conditionnement est supérieure à la T_g : il s'agit du phénomène de cristallisation. Bronlund [42] a analysé le phénomène conduisant au mottage des poudres de lactose cristallisé (Figure 14-d), et a montré que la présence de lactose amorphe sur la surface des cristaux de lactose avait un rôle important. Durant le stockage, de fines couches de lactose amorphe se forment sur la surface de la poudre. Si la T_g du lactose amorphe est dépassée, les particules se collent les unes aux autres et le lactose amorphe va évoluer pour tendre vers une organisation à l'état cristallin beaucoup plus stable causant des problèmes de mottage (Figure 14-e).

La T_g permet de prédire la stabilité des glucides en poudres : le mottage est observé lorsque la température de stockage ou de production devient supérieure à la T_g . Afin d'éviter le mottage, il est essentiel de comprendre comment les glucides alimentaires interagissent avec l'humidité de l'air ; et plus particulièrement comment la T_g évolue avec les conditions de stockage.

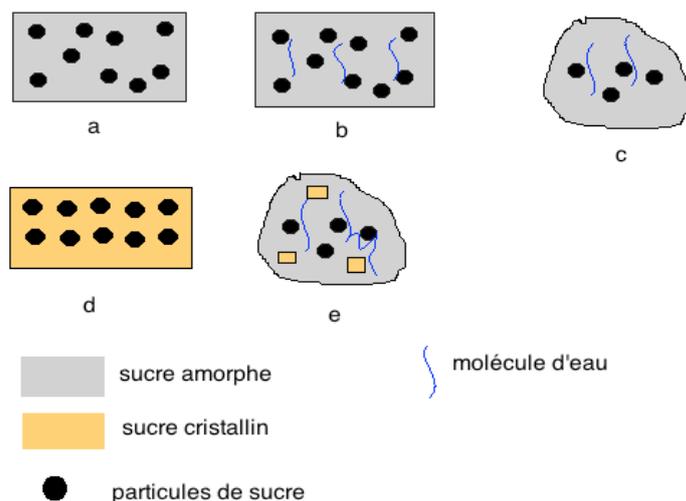


Figure 14 : Mécanisme du mottage durant le stockage des sucres amorphes.

(a) poudre anhydre, (b) poudre hydratée, (c) système "collapsé".

La cristallisation des sucres peut conduire à des poudres compactes à l'état cristallin (d) ou à un système de poudre de sucre amorphe/eau avec des cristaux de sucre sur la surface (e).

A l'issue de cette synthèse bibliographique sur les liants, la température et l'humidité de l'air apparaissent comme deux paramètres critiques dont nous tiendrons compte lors de l'étude expérimentale.

II : Méthodes d'étude des paramètres de la compression

La compression est un processus très complexe ayant suscité de nombreuses recherches. Ce phénomène est représenté par un cycle de compression et modélisé par plusieurs modèles mathématiques.

Les études de la comprimabilité (capacité à acquérir de la cohésion sous pression) complètent les études sur la compressibilité (capacité d'un matériau à diminuer de volume sous pression). Il est en effet intéressant de connaître simultanément l'aptitude à la densification du système granulaire étudié et les mécanismes qui conduisent à la cohésion du système.

II.1 Cycles de compression

II.1.1 Représentation d'un cycle de compression

La méthode la plus courante pour étudier la compression est la mesure de l'évolution de la force de compression (ou de la pression) en fonction du déplacement du poinçon supérieur lors de la fabrication du comprimé. Le graphique ainsi obtenu représente un cycle de compression [43].

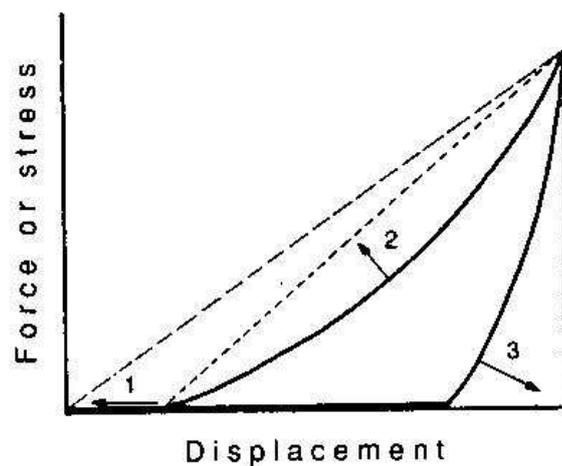


Figure 15 : Cycle de compression

II.1.2 Description des étapes d'un cycle de compression

Selon la Figure 15, un cycle de compression se décompose en 3 étapes [44,45] :

1. Tassement de la poudre :

Pendant cette brève étape, les particules de poudre se réarrangent par glissement et rotation afin d'obtenir une structure où les espaces interparticulaires, occupés par l'air, soient les plus réduits. À la fin de cette étape du tassement, les particules ne peuvent plus glisser les unes par rapport aux autres et l'on assiste à une réelle résistance de la poudre à l'enfoncement du poinçon.

2. Compression :

Les particules de poudre sont tassées et peuvent subir des déformations selon leur comportement mécanique. Pendant cette étape, la réduction du lit de poudre crée une résistance opposée au poinçon. Les propriétés mécaniques et notamment le degré de plasticité influent fortement sur la réduction du lit. Lorsque la contrainte augmente, la porosité du lit de poudre diminue d'où le rapprochement des particules favorisant la formation de liaisons interparticulaires. Durant cette densification, le lit de poudre emmagasine de l'énergie.

3. Décompression :

Après l'application de la force souhaitée, le poinçon supérieur remonte. Une partie de l'énergie stockée lors de la compression est restituée sous forme d'expansion élastique. En effet, le comprimé est soumis à des contraintes qui peuvent séparer les surfaces interparticulaires.

Remarque : Pour qu'un cycle soit idéal, il faut que sa forme se rapproche le plus possible d'un triangle rectangle (en pointillé sur la Figure 15). En effet, pour optimiser ce cycle, il est nécessaire que :

- la phase de tassement des particules soit la plus courte possible traduisant un bon écoulement de la poudre ;
- la courbe de compression soit la moins concave possible afin de minimiser la perte d'énergie par frottements des particules ;
- la courbe de décompression soit la plus verticale possible afin d'éviter toute perte d'énergie sous forme de déformation élastique.

II.2 Déformation des particules soumises à la compression

Lors de la compression, les particules se déforment et/ou se fragmentent au fur et à mesure que le poinçon s'enfonce dans le lit de poudre. Lorsqu'aucun mouvement de particules n'est possible, trois types de déformations (Figure 16) peuvent coexister et contribuer à la densification du lit de poudre : la déformation élastique, la déformation plastique et la fragmentation [43].

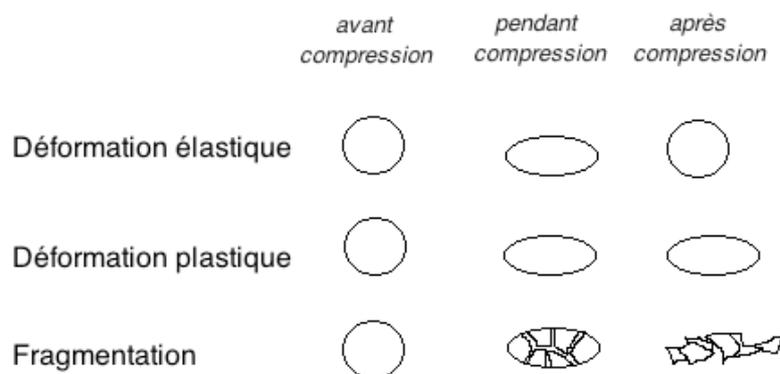


Figure 16 : Représentation schématique des 3 types de déformation se produisant lors de la compression des poudres.

II.2.1 Déformation élastique

Un solide est dit « élastique » lorsqu'il retrouve sa forme initiale dès lors que la force de compression cesse d'être appliquée. Il s'agit d'une déformation réversible qui ne contribue donc pas de manière importante au gain de cohésion du comprimé.

II.2.2 Déformation plastique

Un solide est dit « plastique » lorsque sa déformation persiste dès lors que la force de compression cesse d'être appliquée. Il s'agit d'une déformation irréversible favorable à l'obtention de comprimé puisqu'elle favorise l'enchevêtrement des particules les unes aux autres et donc une meilleure cohésion du comprimé.

Les celluloses microcristallines et les amidons sont les matériaux à déformation plastique les plus connus [46].

II.2.3 Fragmentation

Un solide est dit «fragile» lorsqu'il se rompt sous l'application d'une force de compression. L'existence de fragmentation n'est pas nécessairement néfaste au gain de cohésion car les particules restent proches et donc sensibles aux forces de Van der Waals.

Le lactose appartient à cette catégorie [46].

II.3 Modèles de densification sous contrainte : compressibilité

De nombreux modèles permettant de relier le mode de consolidation d'une poudre (masse volumique, porosité, type de déformation) à la pression appliquée lors de la compression ont été proposés dans la littérature. Ces modèles sont des outils pratiques pour comparer et caractériser les poudres soumises à la compression.

Dans ses travaux, Celik [47] a répertorié la plupart des modèles mathématiques utilisés pour corréler la variation de densité des comprimés à la pression appliquée. Parmi ces modèles de densification, les plus employés sont le modèle de Heckel [3,48,49], Cooper-Eaton [3] et Kawakita-Lüdde [3,50] (Tableau VII).

Tableau VII : Modèles de densification

Auteur	Modèle de densification
Heckel [3,48,49]	$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = \ln\left(\frac{1}{\varepsilon}\right) = KP + A$ <p style="text-align: right;">soit $\varepsilon = K_0 e^{(-KP)}$</p> <p>avec $A = \ln\left(\frac{1}{1-\rho_0}\right)$</p>
Cooper-Eaton [3]	$\frac{\left[\frac{1}{D_o} - \frac{1}{D}\right]}{\left[\frac{1}{D_o} - 1\right]} = a_1 e^{-\frac{k_1}{P}} + a_2 e^{-\frac{k_2}{P}}$ <p>soit $\frac{(\varepsilon_0 - \varepsilon)}{\varepsilon_0(1 - \varepsilon)} = a_1 e^{-\frac{k_1}{P}} + a_2 e^{-\frac{k_2}{P}}$</p>
Kawakita-Lüdde [3,50]	$C = \frac{V_o - V_a}{V_o} = \frac{\rho_a - \rho_o}{\rho_a} = \frac{abP}{1 + bP}$ <p>soit $\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab}$</p>

Avec :

$$D = \frac{\rho_a}{\rho_t}$$

$$\varepsilon = 1 - D$$

$$C = 1 - \frac{\rho_o}{\rho_a}$$

Où :

- P est la pression exercée (MPa)
- D est la densité relative du comprimé à la pression P ou compacité ;
- D_o est la densité relative du comprimé lorsque la pression est nulle ;
- ρ_o est la masse volumique apparente initiale de la poudre (g/mL) ;
- ρ_a est la masse volumique apparente du comprimé (g/mL) à la pression P ;
- ρ_t est la masse volumique vraie de la poudre (g/mL) ;
- ε est la porosité ;
- C est le coefficient de réduction volumique après compression à la pression P ;
- K est une constante qui évalue la capacité du comprimé à se déformer selon le mode plastique ; K_o représente la densification initiale du comprimé lorsque la pression est nulle ;
- A est une constante qui décrit la densification des particules en mouvement et leur réarrangement ;
- a, b, a₁, a₂, k₁ et k₂ sont des constantes :
 - a est le coefficient de réduction volumique à pression infinie = C_∞
 - b est le coefficient de cohésion

Même si ces modèles mathématiques n'ont pas été exploités dans la partie expérimentale compte tenu de la très faible déformabilité des matériaux modèles choisis, nous avons jugé intéressant de présenter le mécanisme de densification sous contrainte car son influence est non négligeable dans l'étape de comprimabilité.

II.4 Cohésion d'un comprimé : comprimabilité

II.4.1 Définition

La cohésion du comprimé résulte de l'adhésion des particules entre elles au cours de la densification et de la formation de liaisons interparticulaires. Le rapprochement, la déformation et la fragmentation des particules augmentent la surface de contact des particules entre elles et génèrent des forces intermoléculaires plus ou moins solides [51].

II.4.2 Liaisons interparticulaires en cours de compression

Ces forces peuvent être divisées en deux groupes, l'un caractérisé par la présence de *ponts matériels* et l'autre par des *attractions immatérielles*.

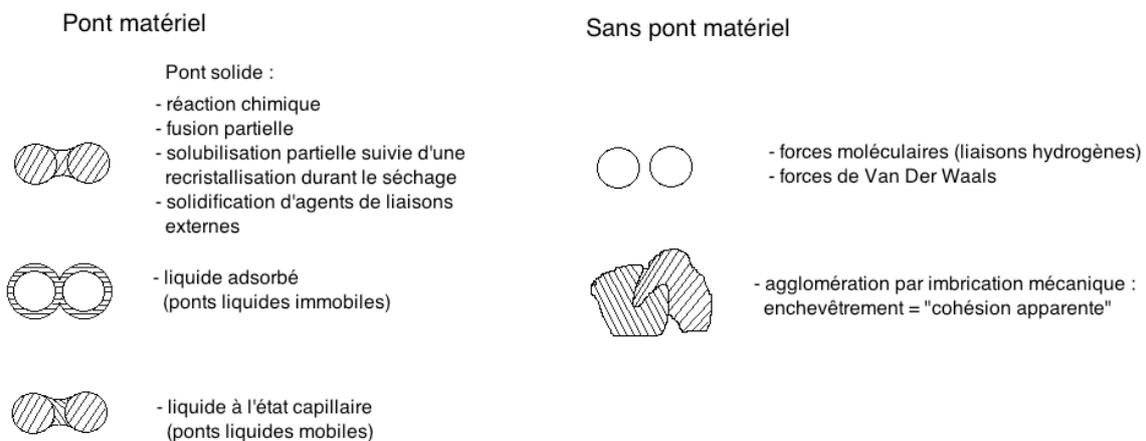


Figure 17 : Classification des forces de liaisons interparticulaires (M. CESARONI)

II.4.2.a Liaisons de Van der Waals, hydrogènes et électrostatiques

Ces liaisons se font sans pont solide, elles sont donc immatérielles (Figure 17). Elles concernent les particules de petite taille. Elles n'existent que pour des distances interparticulaires faibles (0,01 μm) et s'annulent pour une distance de 1 μm . Elles peuvent être écrantées par la présence d'eau.

II.4.2.b Ponts liquides mobiles

Ces liaisons sont dues à des forces de capillarité et de tension interfaciale (Figure 17). Leur présence dépend du taux d'humidité. En conséquence, elles sont réversibles avec l'évaporation du liquide. Ainsi, d'autres types de liaisons doivent en prendre le relais (forces de Van der Waals).

II.4.2.c Enchevêtrement mécanique

La géométrie des particules et la présence d'irrégularité de surfaces peuvent créer des blocages et donc une résistance au déplacement des particules entre elles. Lorsque la force de compression est exercée, les différentes déformations (élastique, plastique et la fragmentation) ont lieu. Ce contact interparticulaire est à l'origine d'un enchevêtrement des particules entre elles créant une sorte de « cohésion apparente » au sein du milieu granulaire sans qu'il y ait pour autant attraction physique ou chimique entre les particules (Figure 17).

Ce type de cohésion est qualifiée d'apparente car il n'existe pas à proprement parler d'actions cohésives entre les grains, mais on observe une résistance au déplacement relatif des grains, ce qui s'apparente à de la cohésion.

II.4.2.d Ponts liquides immobiles

Les agents liants de haute viscosité (goudrons) ou d'autres liquides organiques de haut poids moléculaire (polymères) sont susceptibles de former ce type de liaison semblable au pont solide (Figure 17).

II.4.2.e Ponts solides

Lors de la compression, les surfaces des particules rentrent en contact par frottements, glissement et rotation. Au niveau de ces points de contact, il se produit alors une élévation de la température locale liée à cet apport d'énergie généré par le système. Les ponts solides se forment par transfert de matière (fusion, frittage, cristallisation de substances dissoutes et réactions chimiques) (Figure 17).

Ces liaisons dépendent des conditions de stockage (température, humidité) du comprimé et en conséquent, sont principalement responsables de sa dureté.

II.4.3 Paramètres impliqués dans la cohésion du comprimé

Les caractéristiques physico-chimiques des particules (forme, taille, mode de déformation, répartition granulométrique, porosité) et la nature des liaisons interparticulaires sont des paramètres impliqués dans la cohésion des comprimés [45].

D'autres paramètres tels que la température ambiante de stockage et l'humidité résiduelle doivent être également considérés.

L'humidité résiduelle est un paramètre important dans le mécanisme de cohésion car il permet la formation des liaisons interparticulaires. La quantité d'eau sorbée à une poudre dépend de son affinité chimique pour le matériau, de la surface mise en jeu et des sites disponibles.

En fonction du matériau et du type de liaisons interparticulaires, les comprimés stockés en présence d'une forte humidité relative se comportent différemment :

- Dans certains cas, la présence de molécules d'eau à la surface des particules réduit les forces attractives de faible énergie (Van der Waals, hydrogènes) et diminue la cohésion du comprimé.
- Dans d'autres cas, la présence d'eau provoque un changement de phase du matériau caractérisé par la température de transition vitreuse. Le matériau passe de l'état vitreux à l'état caoutchouteux. La cohésion du comprimé est alors diminuée [36] (cf. section I.2.3 du Chapitre I)
- Pour d'autres matériaux tels que le lactose, le sucrose amorphe, la présence d'eau entraîne leur solubilisation puis durant le séchage, ces substances dissoutes se cristallisent en créant des ponts solides. La résistance mécanique du comprimé est alors accrue [52] (cf. section I.2.3 du Chapitre I).

La température ambiante de stockage et l'humidité résiduelle ont des effets analogues sur la cohésion du comprimé. Une augmentation de la température de stockage des comprimés entraîne le séchage des comprimés pouvant aller jusqu'à leur dégradation.

Dans son étude, Weber [53] a montré que la température ambiante joue un rôle important sur la fabrication des comprimés. En effet, l'augmentation de température entraîne un accroissement de la cohésion et de la résistance mécanique des comprimés à base de cellulose microcristalline ou d'amidon.

III : Caractérisation des comprimés obtenus après compression

L'évaluation des propriétés mécaniques des poudres est indispensable à la prédiction des caractéristiques mécaniques du comprimé obtenu. En effet, le type de déformation, le profil de compressibilité et de comprimabilité du matériau jouent un rôle prépondérant dans le processus de compression. Ces propriétés sont évaluées par différentes techniques et paramètres [49].

Dans notre étude, seuls la résistance mécanique et le type de déformation des comprimés seront évalués.

III.1 Résistance mécanique après compression

Tous les tests de type compression, traction, flexion, cisaillement classiquement utilisés en mécanique des solides sont applicables à l'évaluation de la résistance mécanique des comprimés.

III.1.1 Le test de rupture diamétrale (test brésilien)

Dans le domaine pharmaceutique, l'essai mécanique le plus fréquemment utilisé pour évaluer la résistance mécanique des comprimés est le **test de résistance à la rupture** décrit à la Pharmacopée [1]. Ce test, également appelé **test de rupture diamétrale** ou **test brésilien**, est facile et rapide à mettre en œuvre. Il consiste à rompre le comprimé diamétralement entre deux plateaux (Figure 18) en appliquant une force perpendiculairement à la tranche du comprimé [54,55].

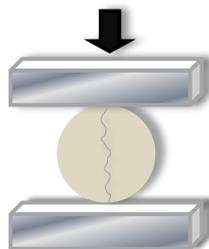


Figure 18 : Test de rupture diamétrale

La force maximale F_{\max} (N) mesurée lors de la rupture est reliée à la contrainte de rupture diamétrale σ_{rd} (MPa) par la formule de Fell et Newton [54,56] :

$$\sigma_{rd} = \frac{2F_{\max}}{\pi d e}$$

avec :

- σ_{rd} : contrainte de rupture diamétrale (MPa)
- F_{\max} : force maximale mesurée lors de la rupture du comprimé (N)
- d : diamètre du comprimé (mm)
- e : épaisseur du comprimé (mm)

D'autres modèles empiriques prenant en compte la relation entre la porosité et la résistance mécanique ont été développés. La relation la plus utilisée est celle de Ryshkewitch [57] :

$$\sigma_{rd} = \sigma_{rd0} e^{-b\varepsilon}$$

avec :

- σ_{rd0} : contrainte de rupture diamétrale (MPa) à porosité nulle
- ε : porosité du comprimé
- b : constante empirique

Lors de la compression, la transmission de la force au sein du lit de poudre est hétérogène en raison des contacts entre particules et entre particules/matrice. Ces phénomènes génèrent une hétérogénéité de densité au sein du comprimé qui est fonction de la pression appliquée. Cette hétérogénéité favorise la rupture du comprimé.

D'autre part, d'après les modèles de densification (cf. section II.3 du Chapitre I), lorsque la pression appliquée augmente, la porosité diminue. En conséquent, la cohésion du comprimé augmente.

III.1.2 Influence de différents paramètres sur la résistance mécanique

Le développement galénique peut être divisé en deux principales étapes : la préformulation et la formulation.

III.1.2.a Paramètres de préformulation

L'étape de préformulation vise à caractériser les principes actifs, les interactions principe actif-excipient et comprendre l'impact de certaines variables (biodisponibilité, stabilité, solubilité) dans les procédés sur les propriétés du produit fini.

Ainsi avant de fabriquer un comprimé, il faut sélectionner les excipients adaptés au(x) principe(s) actif(s) afin d'obtenir un comprimé ayant les caractéristiques pharmacotechniques [58] et biopharmaceutiques souhaitées [52,59].

Selon Kasa et al. [58], les excipients (diluants/liants) ont un rôle important dans la fabrication des comprimés car ils permettent la réalisation de l'étape de compression et assurent la qualité du produit fini. De plus, la connaissance du profil de déformation, du facteur de compression et de certains paramètres énergétiques est nécessaire à l'amélioration de la tenue mécanique des comprimés.

Sugimoto et al. [52] ont montré que le temps de désintégration de comprimés orodispersibles évolue linéairement avec la proportion de sucrose amorphe contenu dans le comprimé et la résistance mécanique due au phénomène de cristallisation.

De même, Viçosa et al. [59] ont évalué l'influence des excipients (diluants et/ou en association avec des superdésintégrants) sur la libération de kétoconazole (principe actif) lors de la désintégration/dissolution du comprimé. Ces derniers améliorent considérablement la libération du principe actif. Par ailleurs, cette étude leur a permis de trouver la formulation optimale (maltose + croscamellose) en terme de biodisponibilité et d'inertie vis-à-vis du principe actif lors du stockage.

III.1.2.b Paramètres de formulation

La formulation est par définition la réalisation d'une succession de choix selon un raisonnement scientifique pour aboutir d'une part à une composition qualitative et quantitative optimale et d'autre part à la mise en œuvre d'une technique de fabrication. Ainsi la nature de l'excipient [2,14] et ses propriétés physico-chimiques [60] orientent le choix de l'excipient à utiliser pour une formulation optimale.

III.2 Différents types de déformation des comprimés

Durant le test brésilien, les comprimés que nous avons fabriqués peuvent se fissurer ou se déformer de trois manières en fonction de l'activité de l'eau (A_w) (Figure 19).

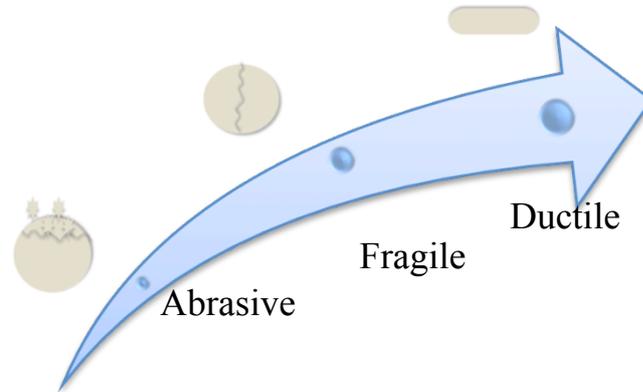


Figure 19 : Différents types de déformation des comprimés

III.2.1 Déformation abrasive

Lorsque la quantité d'eau présente dans le comprimé est minimale (A_w très faible), le comprimé se déforme selon un mode abrasif. Plus le poinçon supérieur de la presse uniaxiale se déplace vers le bas, plus le comprimé s'effrite. Parfois ce dernier peut également se fissurer et/ou se rompre.

III.2.2 Déformation fragile

La déformation fragile correspond à la scission du comprimé en deux parties. Elle s'observe durant le phénomène de transition vitreuse, caractérisé par l' A_w critique de chaque liant. Les molécules d'eau adsorbées au sein du comprimé entraînent une augmentation de l'activité de l'eau d'où une diminution de la dureté du comprimé. Le mécanisme d'action de l'eau et la notion d'« A_w critique » seront développés par la suite.

III.2.3 Déformation ductile

La déformation ductile désigne la capacité du comprimé à se déformer plastiquement sans se rompre. La rupture se fait lorsqu'un défaut (fissure ou cavité), induit par la déformation plastique, devient critique et se propage. La ductilité est donc l'aptitude d'un matériau à résister à cette propagation. S'il y résiste bien, il est dit ductile, sinon il est dit fragile.

A l'issue de ce chapitre, certains des paramètres décrits vont être mis en œuvre expérimentalement.

Chapitre II : Matériel et Méthodes

*« Les choses qu'il faut apprendre pour les faire, c'est en les faisant que nous les apprenons »
Aristote (384 -322 a.v. J.C)*

I : Les Matières Premières

La formulation de nos comprimés est très simple : il s'agit de billes de verre de très petite taille et de liant (en solution ou sous forme de poudre). Nous avons souhaité focaliser l'étude sur le rôle du liant et donc la nécessité que le solide ne contribue pas à la tenue mécanique du comprimé par sa propre déformation.

1.1 Les billes de verre

Les billes de verre ont été caractérisées par microscopie électronique à balayage (MEB) et par granulométrie laser (Malvern MasterSizer 2000[®]). Les particules utilisées sont des billes de verre de diamètre médian de 122 μm et de masse volumique égale à 2,32 g/mL.

Les billes de verre sont sphériques, non poreuses, et ne se déforment pas et ne se fragmentent pas pour une force de compression de 35 kN (Figure 20), valeur maximale utilisée dans ce travail. Cette observation nous a alors permis de les choisir comme particules modèles et de s'intéresser précisément au rôle du liant.

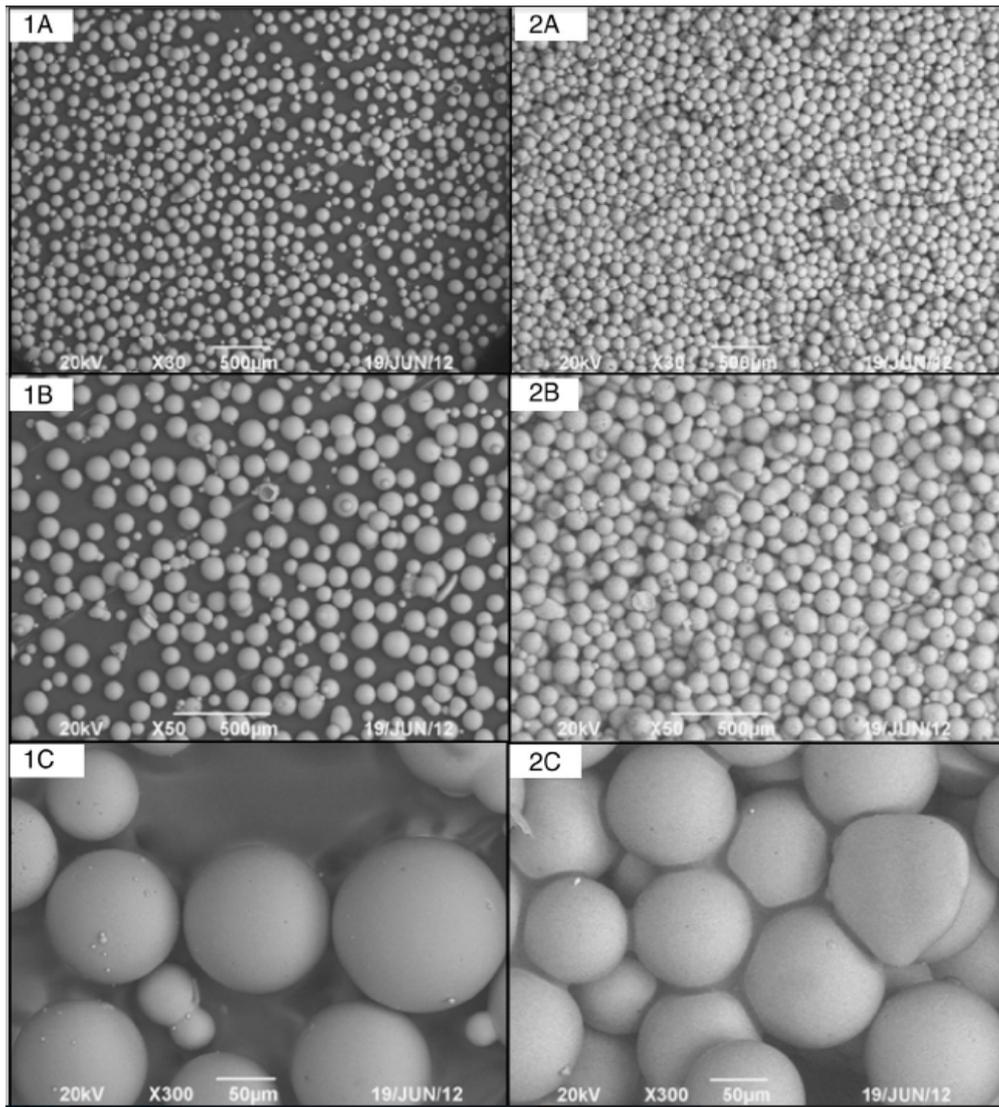


Figure 20 : Billes de verre observées au Microscope Electronique à Balayage pour différents grossissements (1 : Avant compression ; 2 : Après compression (35kN) avec une solution de sucre et séchage

1.2 Les liants utilisés

Les liants utilisés sont des sucres : le glucose, le galactose, le lactose et la cellulose microcristalline. Ainsi afin de relier les propriétés mécaniques des comprimés (échelle macroscopique) aux caractéristiques physico-chimiques des liants (échelle microscopique), il nous semblait judicieux de travailler avec les constituants de bases du lactose et de la cellulose microcristalline : le glucose et le galactose ; et de déterminer leur comportement en compression.

Les propriétés physico-chimiques de ces sucres sont abordées ci-dessous. D'autre part, les données expérimentales obtenues par analyses thermogravimétrique et calorimétrique nous

ont permis de déterminer les isothermes de sorption de chaque sucre et la température de transition vitreuse.

I.2.1 Caractéristiques physico-chimiques

Les quatre liants se présentent sous la forme d'une poudre blanche ou sensiblement blanche [1], plus ou moins sucrée. Leurs caractéristiques physico-chimiques sont données dans le Tableau VIII.

Tableau VIII : Caractéristiques physico-chimiques du glucose, galactose, lactose et de la cellulose microcristalline.

Caractéristiques	Glucose	Galactose	Lactose	Cellulose Microcristalline
Masse moléculaire (g/mol)	180,2 [61]	180,2 [61]	342,3 [61]	182,2 [1]
Solubilité (eau à 25°C) (g/L)	910 g/L : facilement soluble dans l'eau [61]	432 g/L : soluble dans l'eau [61]	210 g/L : facilement mais lentement soluble dans l'eau [61]	pratiquement insoluble dans l'eau
Température de transition vitreuse (°C)	31,0 ± 1 [20,21]	30,0 [28,62]	101 ± 1 [62,64]	173,8 ± 11,9 [65]

I.2.2 Analyse thermogravimétrique

Les isothermes de sorption de chaque sucre ont été déterminées par la technique dynamique de sorption de vapeur (D.V.S) grâce à un appareil de marque SMS (Surface Measurement Systems, Londres, Royaume-Uni) [66].

Cette méthode analytique consiste à mesurer la variation de masse d'un échantillon. Ces changements de masse sont corrélés à l'adsorption ou à la désorption de la vapeur d'eau sur la surface des sucres ce qui rend possible le tracé des isothermes de sorption des sucres.

Chaque échantillon de sucre de 10 mg est placé dans une enceinte thermiquement régulée à $25 \pm 0,2^\circ\text{C}$ et est exposé à des paliers croissants d'humidité relative (HR_E) allant de 0 à $95 \pm$

1%. A chaque palier, la variation de masse de l'échantillon est enregistrée en fonction du temps. L'échantillon est pesé jusqu'à ce que sa masse ne varie plus ($dm/dt < 0,002\%/min$), il est alors en équilibre avec l'air à (T, HR_E).

I.2.3 Analyse calorimétrique

La température de transition vitreuse a été déterminée par la technique de calorimétrie différentielle à balayage (D.S.C) grâce à un appareil Diamond DSC (Perkin-Elmer, USA), qui a été calibré à l'aide de l'indium [66].

Ce dispositif mesure les différences de flux de chaleur entre l'échantillon (sucre) et la référence (air). Sur la courbe obtenue, les transformations thermodynamiques du matériau ont été directement traduites par un pic (température de fusion) ou une marche (température de transition vitreuse). Ainsi les caractéristiques thermiques du matériau ont pu être déterminées.

Les analyses sont réalisées sous balayage d'un gaz inerte (azote) pour éviter toute réaction du matériau à étudier avec l'atmosphère du four. Chaque échantillon de sucre de 10 mg est placé sur un creuset en aluminium, dans une enceinte exposée à des paliers croissants de température allant de 0°C à 250°C à une vitesse de chauffe de 10°C/min.

II : Réalisation des comprimés

II.1 Le mélange de bille de verre et de solution de liant

La préparation du mélange billes de verres/liant en solution se fait en deux étapes :

II.1.1 La préparation des solutions de liants :

Ces solutions sont fabriquées à partir de poudre de glucose, galactose et lactose, dissoute dans de l'eau déminéralisée et filtrée. Les quantités de poudres à prélever sont variables en fonction des études. Par exemple, pour la première étude, le titre massique des sirops est de 35% alors que dans la deuxième étude, il varie de 5% à 55%.

II.1.2 Le mélange

Une fois la solution de liant préparée, le mélange de billes de verre/liant peut être alors réalisé.

Outre la concentration en liant, nous avons également cherché à maîtriser le taux de saturation du mélange billes de verre/liant. Le taux de saturation représente le rapport entre le volume occupé par le liant et le volume interstitiel (volume disponible entre les particules). Il est ici déterminé sur le volume final du comprimé et correspond donc à la fraction de volume poreux occupé par le liant en fin de compression. Afin de connaître la quantité exacte de liant en solution à ajouter en fonction du taux de saturation voulu, nous avons déterminé la masse volumique (densité) de chaque sirop à l'aide d'un pycnomètre de 35 mL.

Connaissant la masse volumique des billes de verre ($\rho_{billes} = 2,32 \text{ g/mL}$) et la porosité finale du comprimé ($\varepsilon = 0,4$), nous avons pu calculer le volume de liant à ajouter pour chaque sucre pour atteindre le taux de saturation choisi. En utilisant la densité de chaque sirop, nous en avons déduit la masse de sirop à ajouter pour une masse de 15 g de billes de verre :

$$\varepsilon = 0,4$$

$$V_{billes} = (1 - \varepsilon) \cdot V_{comprimé}$$

$$X = \text{taux de saturation} = \frac{V_{sirop}}{\varepsilon \cdot V_{comprimé}}$$

$$V_{comprimé} = \frac{m_{billes}}{\rho_{billes} \cdot (1 - \varepsilon)}$$

$$X = \frac{V_{sirop} \cdot \rho_{billes} \cdot (1 - \varepsilon)}{\varepsilon m_{billes}}$$

$$V_{sirop} = \frac{X \varepsilon m_{billes}}{\rho_{billes} \cdot (1 - \varepsilon)}$$

$$\text{Pour } X = 1 \text{ et } m_{billes} = 15 \text{ g, on a : } V_{sirop} = 4,31 \text{ mL}$$

Un mélangeur Turbula® T2F (Figure 21) est utilisé afin d'homogénéiser pendant 20 minutes le mélange billes de verre/liant, chaque échantillon étant préparé dans un flacon de 20 mL fermé afin d'éviter toute évaporation non contrôlée du liquide.

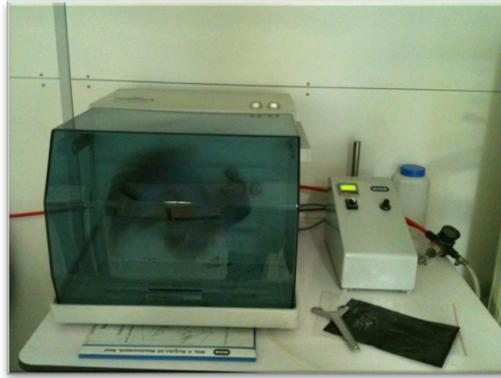


Figure 21 : Mélangeur Turbula® T2F

II.2 La compression

II.2.1 Le dispositif de compression : La presse INSTRON 5569®

L'étape de compression est réalisée sur une presse uniaxiale INSTRON 5569® (Figure 22), équipée d'un poinçon et d'une chambre de compression de 2 cm de diamètre (Figure 23).

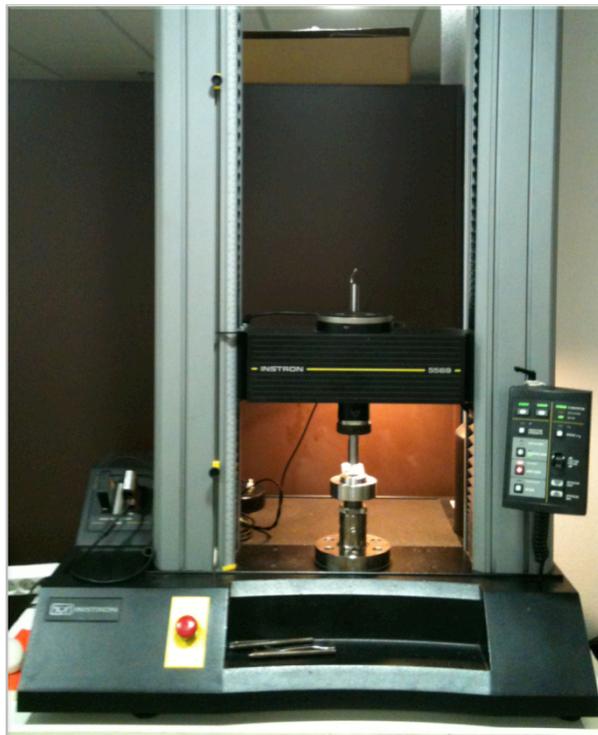


Figure 22 : La presse uniaxiale INSTRON 5569

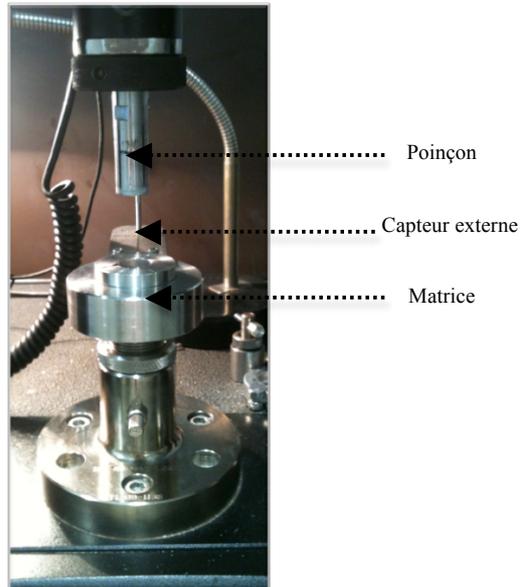


Figure 23 : Le dispositif de compression (poinçon et matrice)

II.2.2 Le mode opératoire

- Afin de garantir la répétabilité des séries de comprimés obtenus, nous avons enregistré une méthode à l'aide du logiciel MERLIN[®] :
 - Descente du poinçon à une vitesse de 20 mm/min jusqu'à une force mesurée de 0,01 kN (contact entre la poudre et le poinçon)
 - Compression à une vitesse de 5 mm/min jusqu'à une force mesurée de 35 kN
 - Remontée du poinçon à une vitesse de 10 mm/min
- Calibrage du capteur externe selon la procédure décrite au laboratoire du LRGP
- Réalisation de quatre comprimés pour chaque série. Pour chaque comprimé à fabriquer, la démarche est la suivante :
 - Remplissage manuel de la chambre de compression avec 2,5 g de mélange (permettant d'obtenir des comprimés de 5 mm d'épaisseur)
 - Lancement de la méthode
 - Obtention du comprimé
 - Pesée du comprimé (détermination de sa masse humide)

II.3 Stockage des comprimés en attente de l'équilibre

Chaque comprimé fabriqué est alors stocké dans un dessiccateur en verre (joint rodé et graissé), contenant différents sels (Tableau IX) servant à réguler l'humidité relative (HR_E entre 22% et 75%). Chaque sel est préparé sous forme de solution sursaturée. Chaque dessiccateur est placé à 25°C jusqu'à l'obtention d'une valeur stationnaire d'activité de l'eau (A_w).

Tableau IX : Description des différents sels (dessiccants)

Sels	Formule brute	A_w	Concentration à saturation (g/mL)
Acétate de potassium	CH_2COOK	0,22	3,1
Dichlorure de magnésium	$MgCl_2$	0,33	1,1
Carbonate de potassium	K_2CO_3	0,43	1,9
Nitrate de magnésium	$Mg(NO_3)_2$	0,53	2,1
Nitrite de sodium	$NaNO_2$	0,64	1,5
Chlorure de sodium	$NaCl$	0,75	4,0

III : Caractérisation des comprimés après stockage

III.1 Mesure de l'activité de l'eau des comprimés

Pour chaque série de comprimés, l'activité de l'eau est mesurée sur un comprimé dit témoin. Des mesures régulières (tous les 24h) jusqu'à obtention de la valeur d'équilibre en activité de l'eau sont réalisées sur ce comprimé grâce à un Awmètre de marque ROTONIC®.

La section I.2.2.a du Chapitre I décrit précisément le principe de mesure de l'activité de l'eau.

III.2 Le test de rupture diamétrale des comprimés (test brésilien)

Pour chaque comprimé hormis le comprimé témoin, le test brésilien est réalisé à l'aide de la presse INSTRON 5569®. A la différence de l'étape de compression, le capteur de force a une capacité maximale de 2kN.

La réalisation de ce test, permettant de déterminer les contraintes de rupture de chaque comprimé, est décrite dans la section III.1.1 du Chapitre I.

Chapitre III : Résultats et Discussion

« Je me suis imposé la loi de ne procéder jamais que du connu à l'inconnu, de ne déduire aucune conséquence qui ne dérive immédiatement des expériences et des observations. »
A.L. Lavoisier (1743-1794)

Dans cette partie expérimentale, nous allons déterminer les conditions de stabilité (humidité) et certains paramètres de formulations responsables de la dureté du comprimé.

I : Influence de l'activité de l'eau sur la résistance mécanique des comprimés

Cette étude consiste à déterminer l'influence de l'activité de l'eau sur la résistance mécanique des comprimés. Les comprimés sont formés de billes de verres et d'une solution à 35% m/m de liant (glucose, galactose ou lactose). La quantité de solution à ajouter est calculée de manière à obtenir un taux de saturation en liant de 35%. La température de stockage des comprimés est de 25°C.

I.1 Résistance mécanique des comprimés

Sur la Figure 24, trois courbes sont représentées : celle du glucose, celle du galactose et enfin celle du lactose.

Deux d'entre elles ont la même allure et sont quasiment superposables, il s'agit des courbes du glucose et du galactose. Ceci peut s'expliquer par le fait que ces deux sucres ont une formule chimique identique et diffèrent entre eux par la configuration d'un seul carbone asymétrique. On remarque que la résistance du comprimé est d'autant plus importante que l'activité de l'eau est faible. En effet, dans le cas du glucose, la contrainte de rupture est d'environ 1 MPa pour une A_w proche de 0,25 puis celle-ci chute brutalement lorsque l' A_w augmente de 0,05. Ces observations restent également valables dans le cas du galactose.

La courbe du lactose, quant à elle, a un tracé très différent : la contrainte de rupture ne varie pratiquement pas sur un large intervalle d' A_w allant de 0,3 à 0,6. De plus, sa valeur est faible par rapport à celle considérée pour assurer une bonne résistance au comprimé (à partir de 1 MPa).

On peut alors en déduire que la structure moléculaire des glucides a un impact sur la résistance mécanique des comprimés. Cette remarque sera développée plus loin.

Ces trois courbes présentent un point où a lieu un changement de concavité : il s'agit d'un point d'inflexion caractérisant le changement d'état brutal des sucres. Ce point permet de déterminer une valeur nommée A_w critique pour chaque liant :

- pour le glucose : A_w critique = 0,330
- pour le galactose : A_w critique = 0,327
- pour le lactose : A_w critique = 0,565

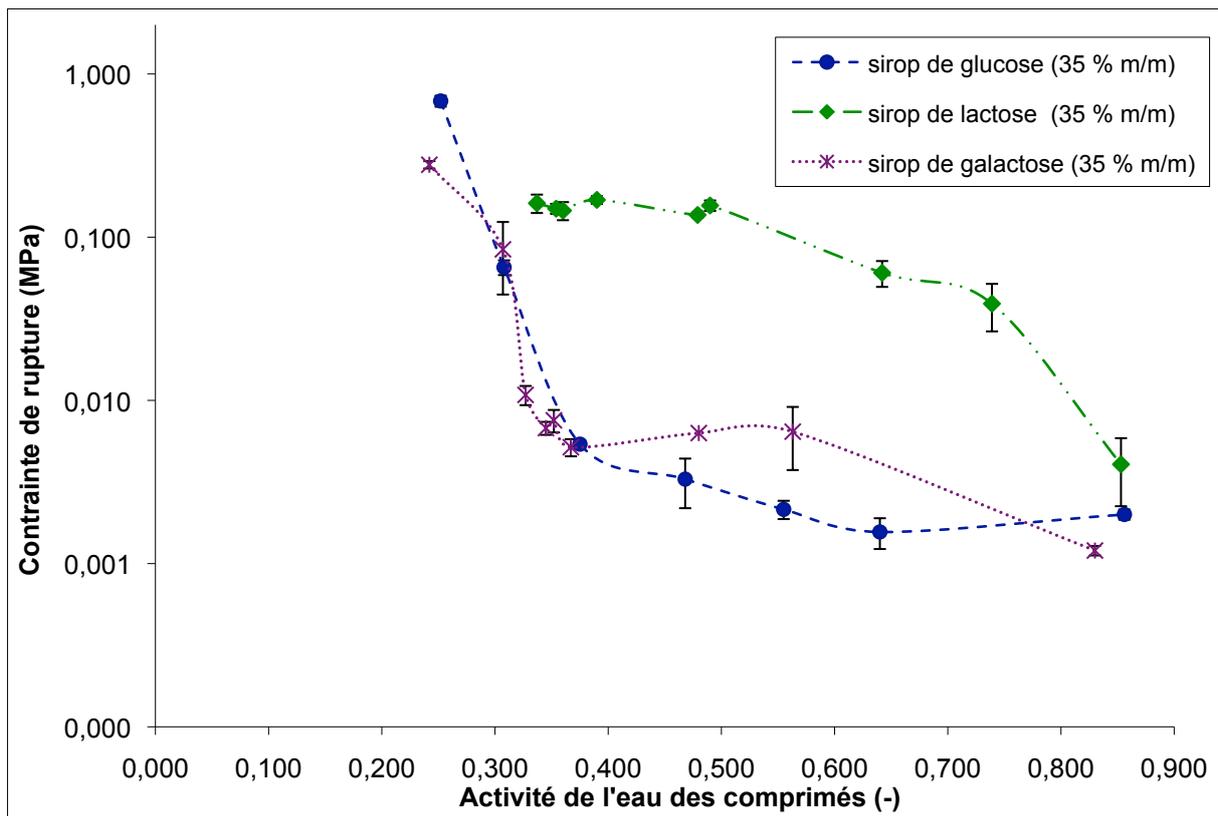


Figure 24 : Contraintes de rupture moyennes en fonction de l'activité de l'eau des comprimés à 25°C (température de stockage)

Ce changement brutal de résistance mécanique des comprimés peut être corrélé à l'apparition du phénomène de transition vitreuse qui se produit à une certaine température : la température de transition vitreuse (T_g). Ces notions de T_g montrent que les sucres sont dans un état amorphe et non cristallin.

Effectivement, à une température fixée, l'augmentation de l'activité de l'eau au sein des comprimés entraîne le passage de l'état vitreux à l'état caoutchouteux. Ainsi pour des A_w supérieures à celle de l' A_w critique de chaque liant, ce phénomène se produit simultanément dans le galactose et glucose puis dans le lactose.

Pour le glucose et le galactose amorphes, la modélisation des courbes de transition vitreuse peut être réalisée par le modèle de Gordon et Taylor :

$$T_g = \frac{w_1 T_{g1} + k w_2 T_{g2}}{w_1 + k w_2} \quad (0 < A_w < 0,65)$$

Avec :

- w_1 : fraction massique du composé 1 (généralement le composé majoritaire, soit ici le sucre) qui peut se calculer par $w_1 = 1 - w_2$
- w_2 : fraction massique du composé 2 (généralement le composé minoritaire ou le diluant, soit ici l'eau). Cette valeur peut se calculer par $w_2 = \frac{1}{1 + \frac{1}{X_e}}$, X_e étant

déterminée par le modèle GAB et en considérant que chacun des sucres se trouve sous sa forme amorphe.

- T_{g1} : température de transition vitreuse du composé 1
- T_{g2} : température de transition vitreuse du composé 2 (-135°C pour l'eau)
- K : constante

Le tableau ci-dessous présente les paramètres de modélisation des courbes de transition vitreuse par le modèle de Gordon et Taylor :

Tableau X : Paramètres de modélisation des courbes de transition vitreuse par le modèle de Gordon et Taylor, d'après [28]

Paramètres	Glucose	Galactose
Tg1 (°C)	33,7	30
k	4,08	3,58

Pour le lactose amorphe, l'évolution de la courbe de transition vitreuse en fonction de l'humidité A_w a été modélisée par une loi cubique [28]:

$$T_g = 99,458 - 366,33 A_w + 652,06 A_w^2 - 530,66 A_w^3 \quad (0 < A_w < 0.575)$$

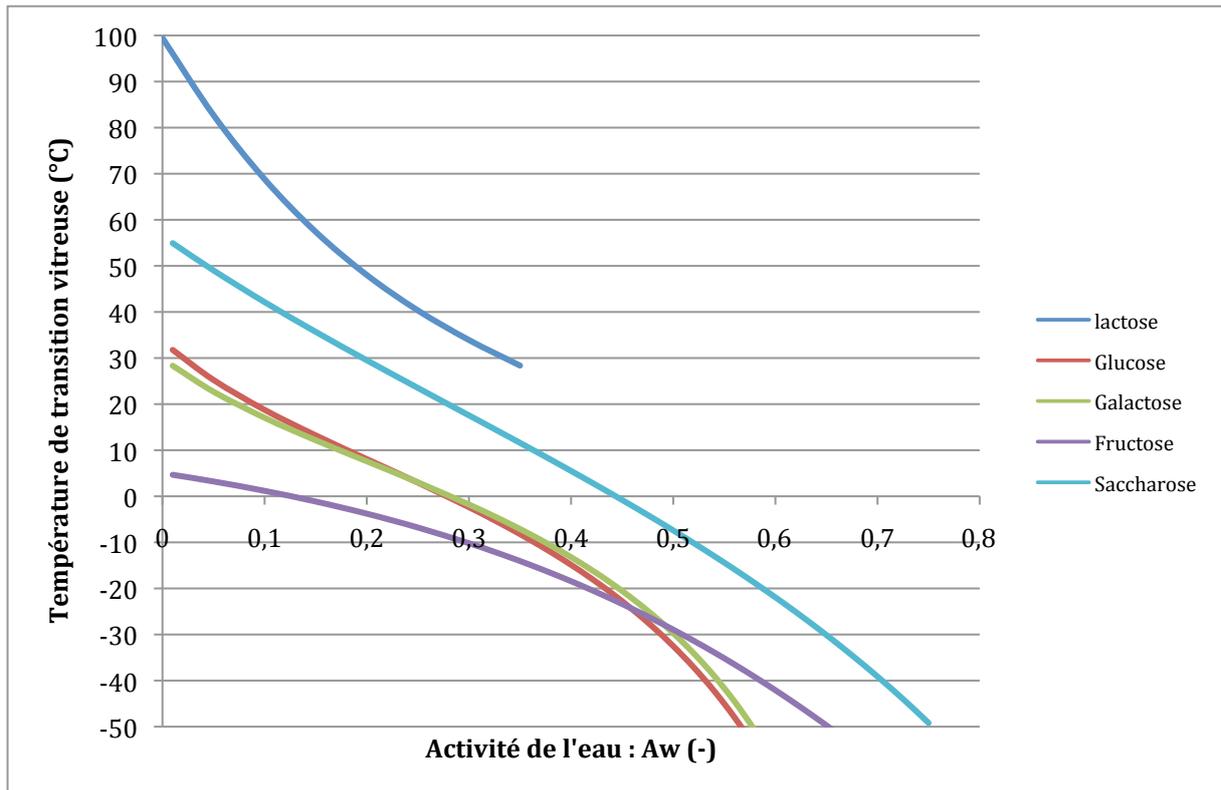


Figure 25 : Evolution de la Tg en fonction de l'Aw (sucres sous forme amorphe)

La représentation de l'évolution de la température de transition vitreuse en fonction de l'activité de l'eau A_w (Figure 25) montre que l'eau agit comme un agent plastifiant en diminuant la température de transition vitreuse.

Lorsque la T_g devient supérieure à la température de stockage, le comprimé reste dans son état vitreux c'est-à-dire stable, mais dès lors que celle-ci devient inférieure à la température de stockage, le comprimé devient caoutchouteux et perd alors toute sa dureté [38].

D'autre part, pour une A_w donnée, le comprimé réalisé avec du sirop de lactose est plus solide que celui composé de sirop de glucose ou de galactose. En effet, comme abordé précédemment, ce phénomène est dû à la différence de température de transition vitreuse existante entre chaque sucre. A masse moléculaire égale, la T_g est dépendante du type de monosaccharides ou polysaccharides. Par exemple, le glucose et le fructose, qui ont la même formule chimique et le même poids moléculaire, ont des valeurs d' $A_{w \text{ critique}}$ et de T_g très différentes [67]. De la même manière, la T_g du lactose est distincte de celle du saccharose [38].

I.2 Température de transition vitreuse des sucres

Le Tableau XI nous donne la température de transition vitreuse (T_g) des sucres étudiés. Comme décrit à la section I.2.3 du Chapitre I, la T_g caractérise le passage de l'état vitreux à l'état caoutchouteux.

Tableau XI : Comparaison de la température de transition vitreuse des sucres expérimentales à celles données dans la littérature

Liant / sucre	Expérience (°C)	Littérature (°C)
Glucose	35	31,0 ±1 [62,63]
Galactose	Non déterminé	30,0 [28,62]
Lactose	Non déterminé	101 ±1 [62,64]

Dans la littérature, plusieurs études ont été consacrées à la relation existante entre la température de transition vitreuse et l' $A_{w \text{ critique}}$ [67,68]. Cette relation est illustrée à la Figure 26 : la température de transition vitreuse T_g augmente linéairement en fonction de l' $A_{w \text{ critique}}$. En effet, la connaissance de l' $A_{w \text{ critique}}$ d'un sucre permettrait de déterminer sa T_g et inversement.

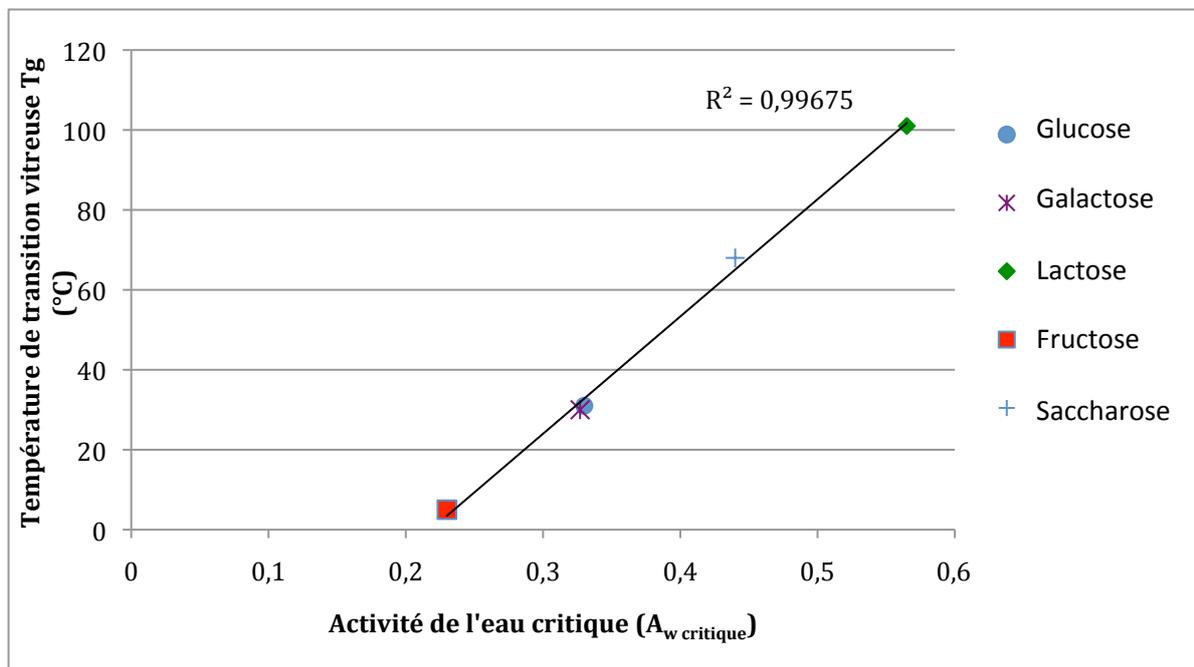


Figure 26 : Température de transition vitreuse en fonction de l' $A_{w \text{ critique}}$ de chaque sucre (glucose, galactose, lactose, fructose et saccharose)

Les figures précédentes montrent bien qu'il existe un paramètre, en relation avec la présence d'eau au sein du comprimé, gouvernant le phénomène de transition vitreuse. Pour tenter d'élucider cette modification des propriétés physiques du comprimé, nous avons utilisé les isothermes de sorption de chaque sucre.

I.3 Isothermes de sorption des sucres

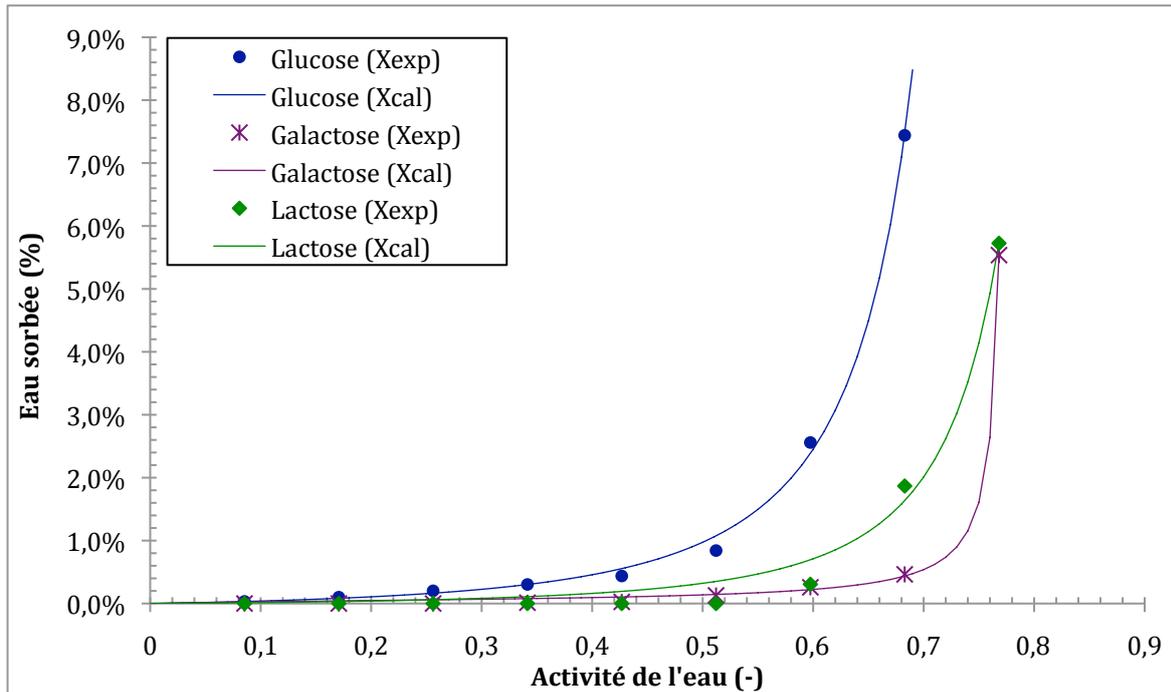


Figure 27 : Isothermes de sorption de l'eau pour le glucose, galactose et lactose (sous forme de poudre) à 35°C

La Figure 27 présente les isothermes de sorption de l'eau à 35°C pour les trois sucres étudiés (glucose, galactose et lactose) avec les valeurs expérimentales et celles prédites.

Les isothermes de sorption de chaque sucre ont été déterminées par analyse thermogravimétrique (DVS). Grâce aux valeurs expérimentales, nous avons pu prédire le tracé des isothermes en utilisant le modèle mathématique le plus pertinent : le modèle G.A.B (cf. section I.2.2.b du Chapitre I).

L'équation de ce modèle est :

$$X_e = \frac{X_m C K A_w}{\left[(1 - K A_w) (1 - K A_w + C K A_w) \right]}$$

Chaque paramètre est défini dans la section I.2.2.b du Chapitre I.

Grâce au solveur de Excel et/ou à Matlab, nous avons déterminé les **paramètres variables** (**X_m**, **K** et **C**) en optimisant (minimisant) la somme des carrés des écarts :

$$S = \sum_{i=1}^n (X_{\text{exp}} - X_{\text{calculé}})^2$$

Le Tableau XII regroupe les valeurs prédites des différents paramètres du modèle G.A.B. Il est difficile de juger de la cohérence de ces valeurs par rapport à celles données dans la littérature (cf. section I.2.2.b du Chapitre I). En effet, la détermination de ces paramètres est très sensible aux variations des valeurs d'initialisation. Cependant, ces valeurs sont du même ordre de grandeur que celles données dans la littérature.

Tableau XII : Valeurs prédites des différents paramètres du modèle G.A.B

Composé	Température (°C)	X _m (g d'eau/g de solide sec)	K	C
Glucose	35	0,01466	1,302	0,162
Galactose	35	0,00054	1,289	5,670
Lactose	35	0,05971	1,147	0,017

En comparant les isothermes de sorption expérimentales (Figure 27) à celles décrites dans la littérature (cf. section I.2.2.b du Chapitre I), on constate que l'allure et l'ordre des courbes sont analogues. De plus, les courbes du galactose et du lactose sont quasiment superposables. Il est intéressant d'observer que nos valeurs expérimentales se situent entre les courbes obtenues par Foster pour les poudres cristallisées et amorphes (Figure 28, Figure 29, Figure 30).

Tableau XIII : Paramètres de modélisation des courbes de sorption de différents sucres

Composé		X _m (g d'eau/g de solide sec)	K	C
Glucose	GAB optimisé	0,01466	1,302	0,162
	Foster (glucose amorphe)	0,05148	1,411	4,014
	Foster (glucose cristallisé)	0,06341	0,923	0,151
Galactose	GAB optimisé	0,00054	1,289	5,670
	Foster (galactose amorphe)	0,05148	1,411	4,014
	Foster (galactose cristallisé)	0,00567	0,817	0,0197
Lactose	GAB optimisé	0,05971	1,147	0,017
	Foster (lactose amorphe)	0,0627	1,01	2,81
	Foster (lactose cristallisé)	pas de données		

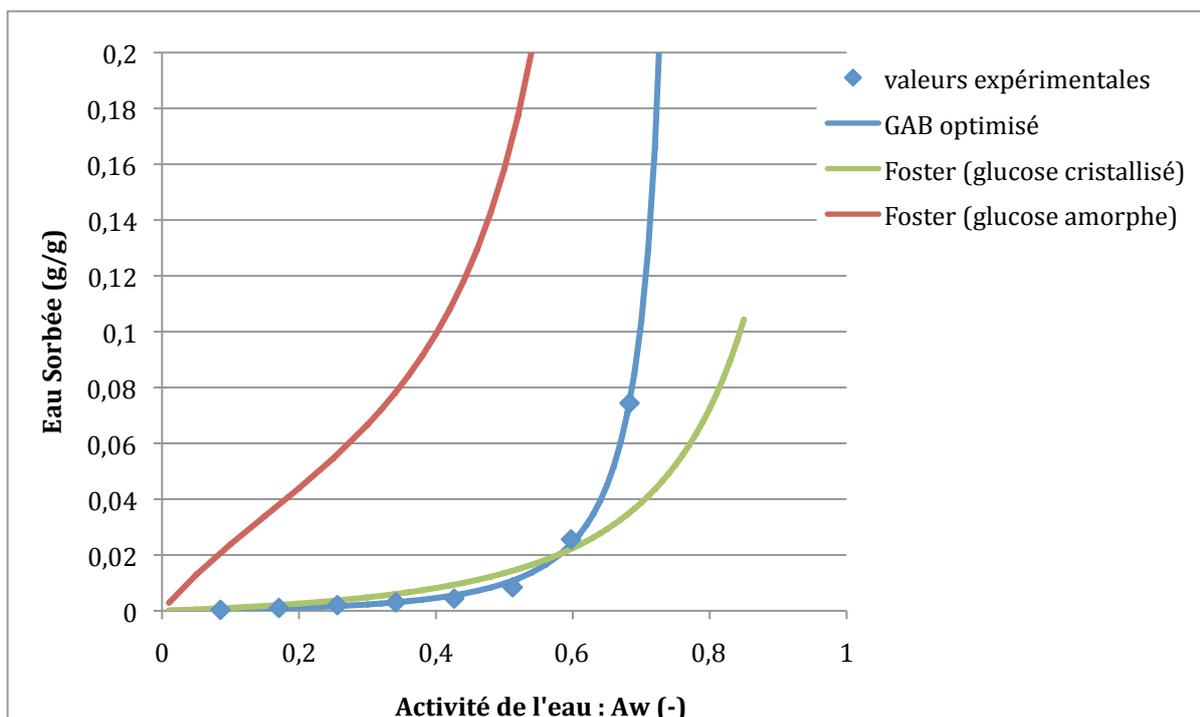


Figure 28 : Modélisation de la courbe de sorption du glucose

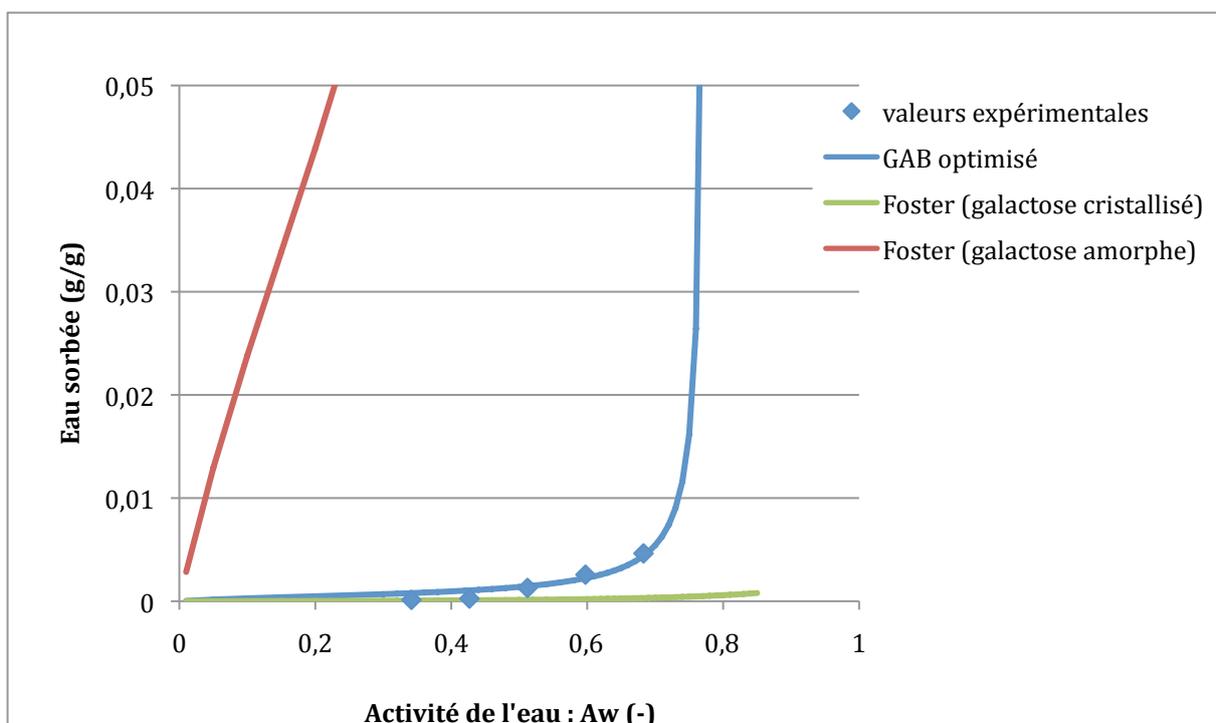


Figure 29 : Modélisation de la courbe de sorption du galactose

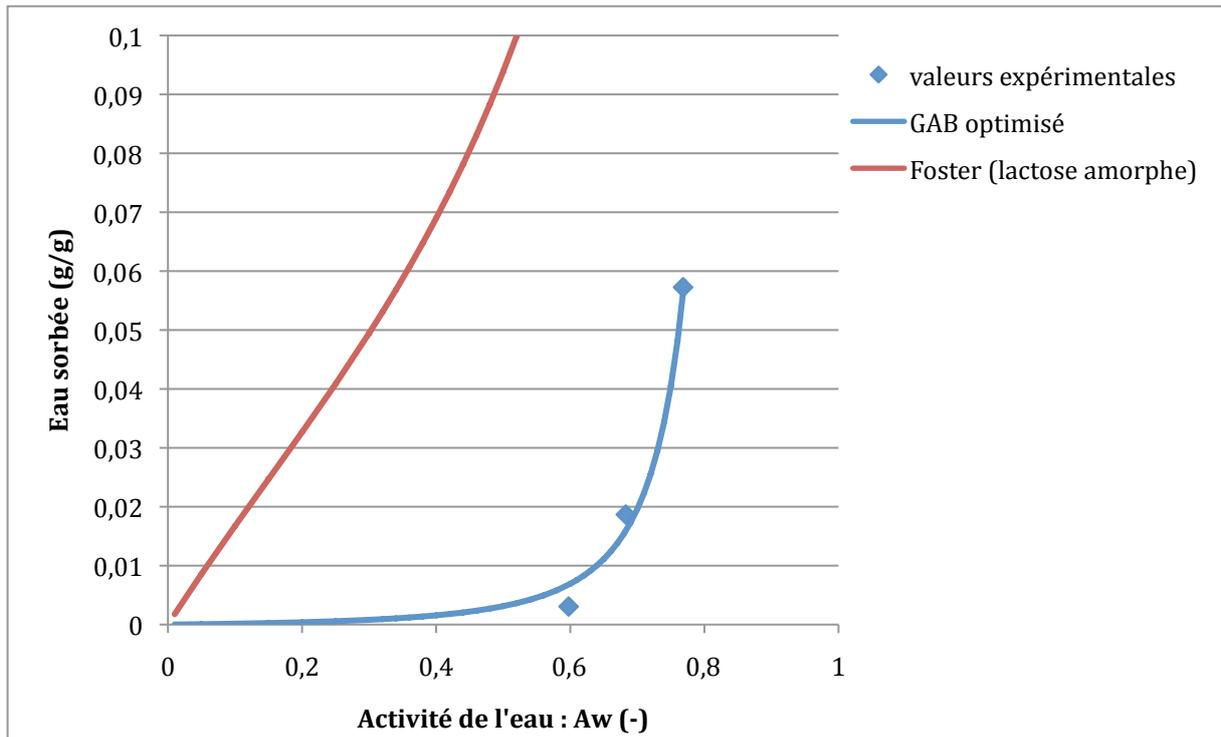


Figure 30 : Modélisation de la courbe de sorption du lactose

En effet, sur la Figure 27, pour une A_w donnée, une classification du pourcentage d'eau sorbée peut être suggérée : le glucose adsorbe davantage l'eau que le lactose et le galactose. De ce fait, les comprimés fait avec du sirop de glucose sont plus hygroscopiques que ceux fait avec du sirop de lactose, suivis par ceux de galactose.

D'autre part, on remarque que l'augmentation de la quantité d'eau sorbée est corrélée à la chute brutale de la dureté des comprimés (Figure 24). En effet, l'eau agit comme un agent plastifiant et rend les comprimés plus déformables. Son mécanisme d'action est très complexe puisqu'il implique à la fois la formation et la rupture de liaisons hydrogène, ainsi que des variations du volume libre de la matrice [69]. Avec l'augmentation de l'eau sorbée, le nombre de liaisons hydrogène entre les molécules de sucre et d'eau augmente tandis que le nombre de liaisons hydrogène entre les groupements hydroxyle des molécules de sucre diminue ce qui engendre une augmentation de la distance intermoléculaire d'où l'apparition du phénomène de transition vitreuse ou de plastification [70].

En conséquence, pour une A_w donnée, la quantité d'eau adsorbée et la valeur de la contrainte de rupture varient selon la nature du liant.

I.4 Un paramètre clé : l'eau sorbée

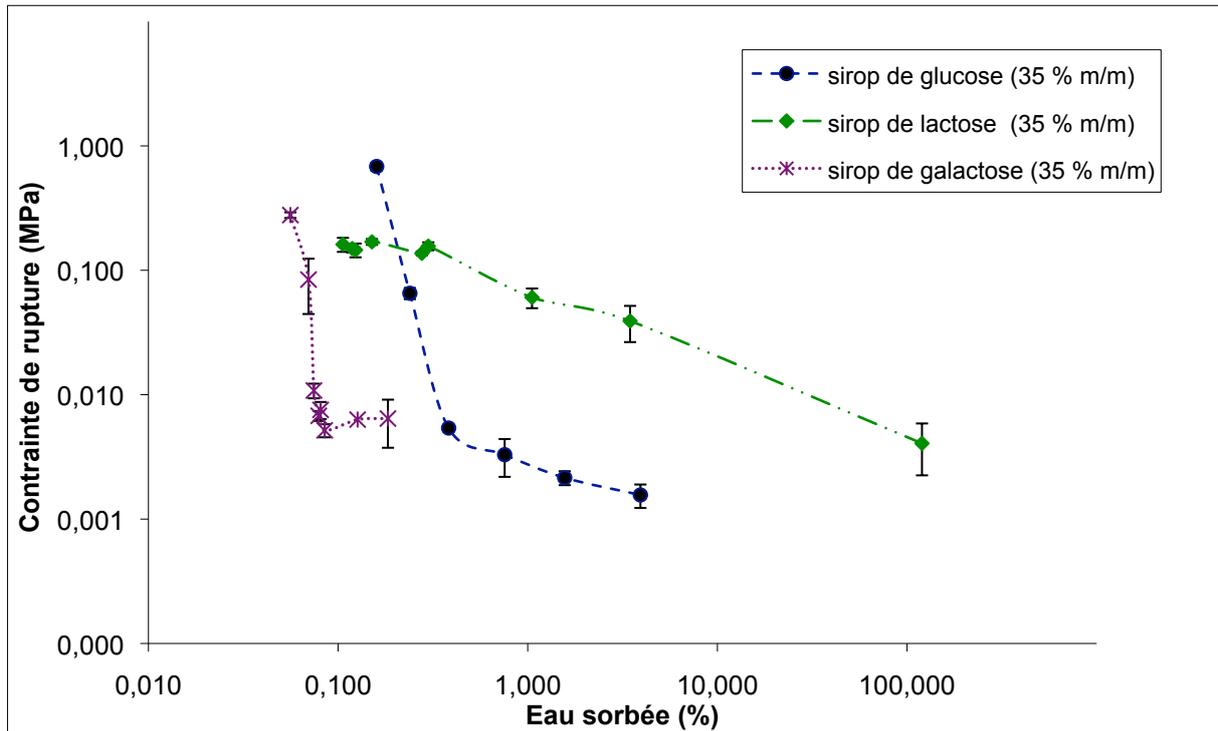


Figure 31 : Contraintes de rupture en fonction de l'eau liée au sein des comprimés à 25°C (température du stockage)

Il nous a semblé judicieux de mettre en évidence la contrainte de rupture en fonction du pourcentage massique d'eau sorbée (Figure 31). Pour réaliser ce graphique, nous avons établi l'équation des isothermes de sorption en traçant la courbe du modèle pour chaque sucre. Ainsi cette relation nous a permis de transformer l'activité de l'eau en pourcentage d'eau sorbée (axe des abscisses de la Figure 24).

Sur la Figure 31, les deux courbes ont conservé la même allure : celle du glucose et du galactose. Cependant, elles ne sont plus superposées comme sur la Figure 24 mais décalées l'une par rapport à l'autre. En effet, précédemment, nous avons montré la distinction entre les isothermes de sorption de l'eau pour le glucose et pour le galactose.

La résistance des comprimés faits de sirop de galactose chute considérablement lorsqu'une faible quantité d'eau s'adsorbe dans le comprimé (0,070 %). Par contre, les comprimés de sirop de glucose conservent une bonne résistance pour des valeurs d'eau sorbée supérieures à celle du galactose : la contrainte de rupture est proche de 0,7 MPa pour 0,16% d'eau sorbée. Cependant, dès lors que la quantité d'eau sorbée devient supérieure à 0,23%, ces comprimés perdent toute leur tenue.

La courbe du lactose présente, comme à la Figure 24, un tracé caractéristique. La résistance des comprimés à base de sirop de lactose est beaucoup moins affectée par les variations de quantité d'eau sorbée. Ces comprimés présentent un avantage non négligeable car ils conservent une bonne résistance jusqu'à 10 % d'eau sorbée.

En conclusion, la quantité d'eau adsorbée par les liants est un paramètre considérable dans la résistance mécanique des comprimés. Ce paramètre est toutefois influencé par les conditions expérimentales de stockage (l'humidité relative et la température).

II : Influence des paramètres de formulation sur la résistance mécanique des comprimés

II.1 Influence du rapport sucre/billes

Cette étude consiste à déterminer l'influence de la teneur en sucre dans les comprimés sur leur résistance mécanique. Afin de conférer une dureté optimale aux comprimés, les conditions de stockage correspondent à une valeur d'activité de l'eau très faible. La température de stockage est identique à celle de l'étude précédente soit 25°C. Les comprimés sont formés de billes de verres et d'une solution de liant (glucose, galactose ou lactose). Les paramètres variables sont la concentration massique en sirop ou le taux de saturation du mélange billes de verre/liant. En effet, nous avons fait varier le taux de saturation du mélange billes de verre/liant tout en gardant constant la concentration du liant en solution. Nous avons ensuite gardé le taux de saturation constant et fait varier la concentration en liant.

II.1.1 Influence de la concentration en sucre

D'après l'introduction de la publication de Podczek [71], les ordres de grandeur des forces de rupture sont variables en fonction des conditions expérimentales de détermination de la résistance mécanique. De plus, aucune valeur acceptable de force de rupture n'est précisée dans la Pharmacopée Européenne (2010).

Sur les trois figures ci-dessous, l'allure générale des courbes est analogue. En effet, pour chaque sucre, à une concentration massique en sirop de 35%, on observe un pic correspondant à une valeur maximale de résistance mécanique du comprimé. D'autre part, la contrainte de rupture des comprimés à base de glucose est toujours supérieure à celle de ceux faits avec du galactose et du lactose avec une valeur maximale comprise entre 0,70 MPa et 0,85 MPa. Cette observation reste valable pour chaque taux de saturation et pour quasiment toutes les concentrations étudiées.

Pour chaque taux de saturation, les courbes présentant les comprimés à base de galactose et de lactose semblent avoir le même comportement puisque leur résistance mécanique respective varie légèrement lorsque la concentration massique en sirop augmente. Sur la Figure 33, à un taux de saturation de 35%, les comprimés avec du lactose offrent une résistance mécanique plus stable sur la gamme de concentrations étudiées (0,1 MPa).

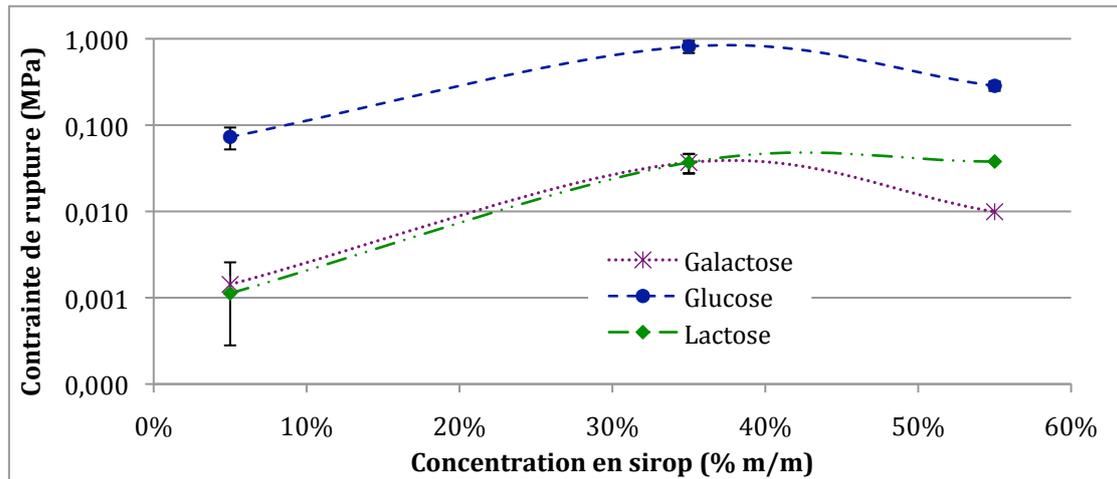


Figure 32 : Pour un taux de saturation en sirop de 9% : Contrainte de rupture (MPa) en fonction de la concentration en sirop (% m/m).

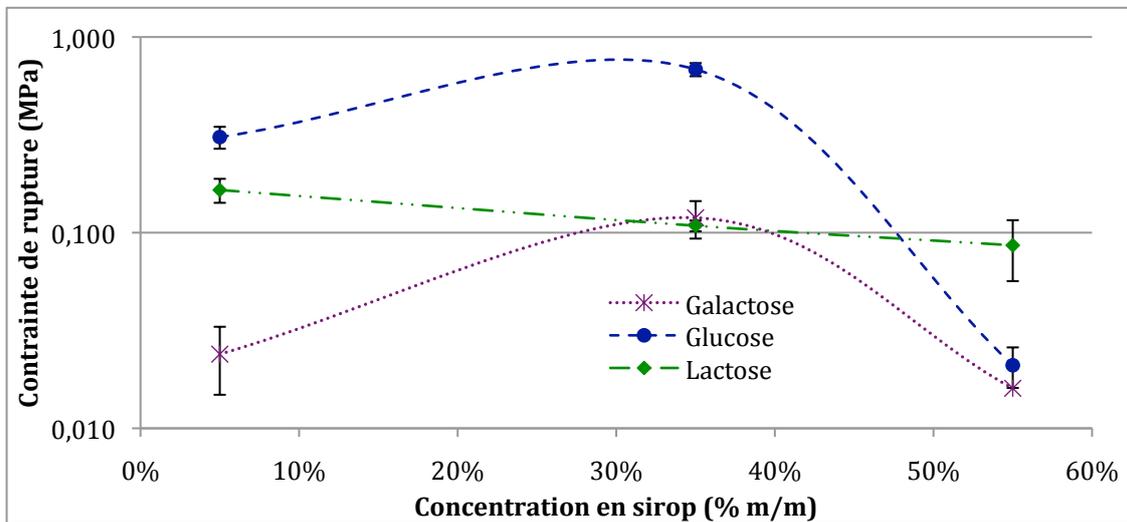


Figure 33 : Pour un taux de saturation en sirop de 35% : Contrainte de rupture (MPa) en fonction de la concentration en sirop (% m/m).

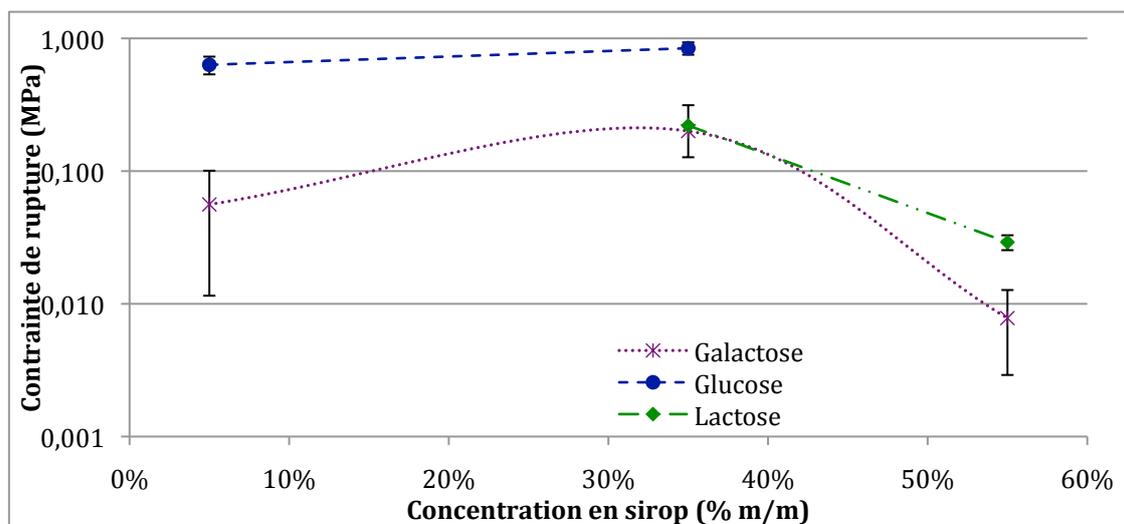


Figure 34 : Pour un taux de saturation en sirop de 70% : Contrainte de rupture (MPa) en fonction de la concentration en sirop (% m/m).

II.1.2 Influence du taux de saturation

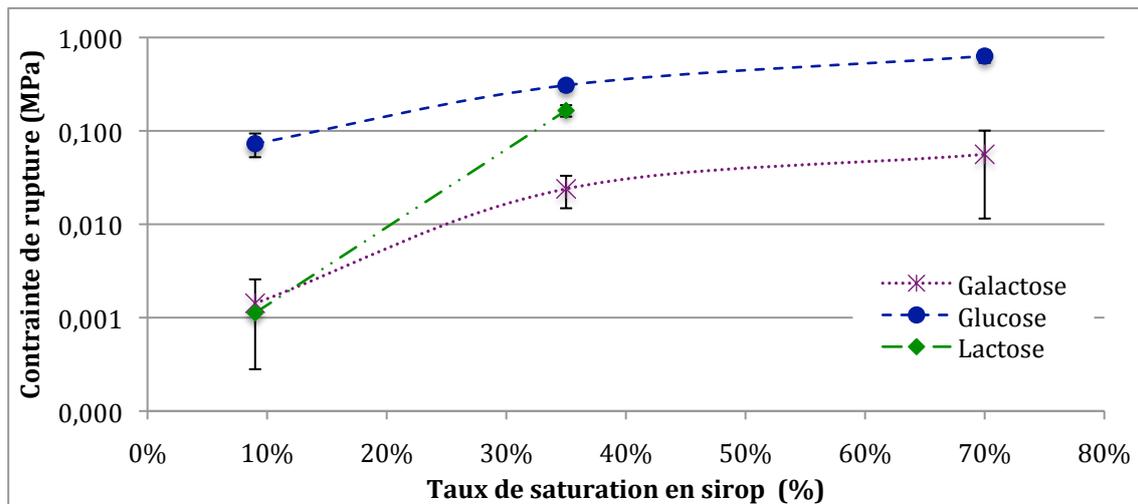


Figure 35 : Pour une concentration en sirop de 5% m/m : Contrainte de rupture (MPa) en fonction du taux de saturation en sirop (%)

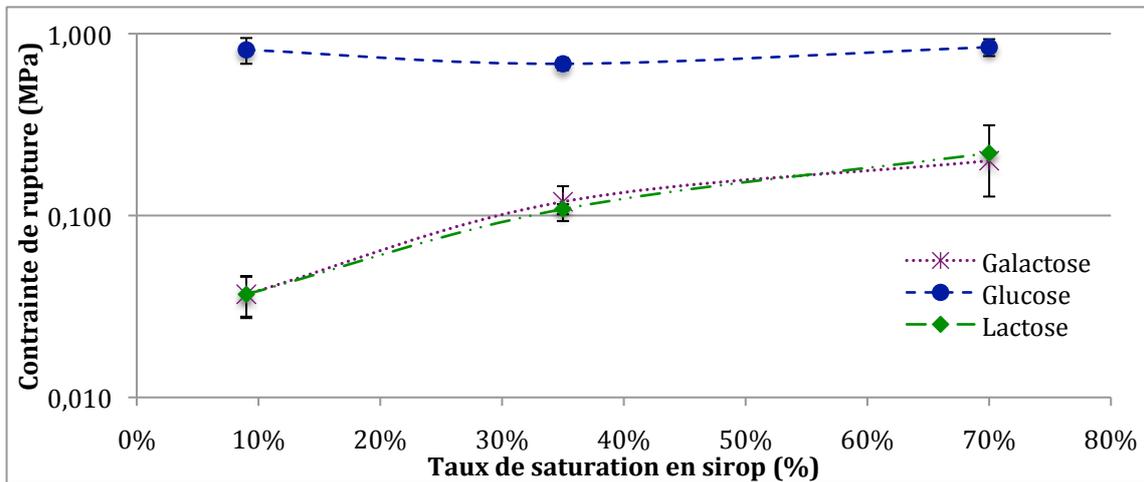


Figure 36 : Pour une concentration en sirop de 35% m/m : Contrainte de rupture (MPa) en fonction du taux de saturation en sirop (%)

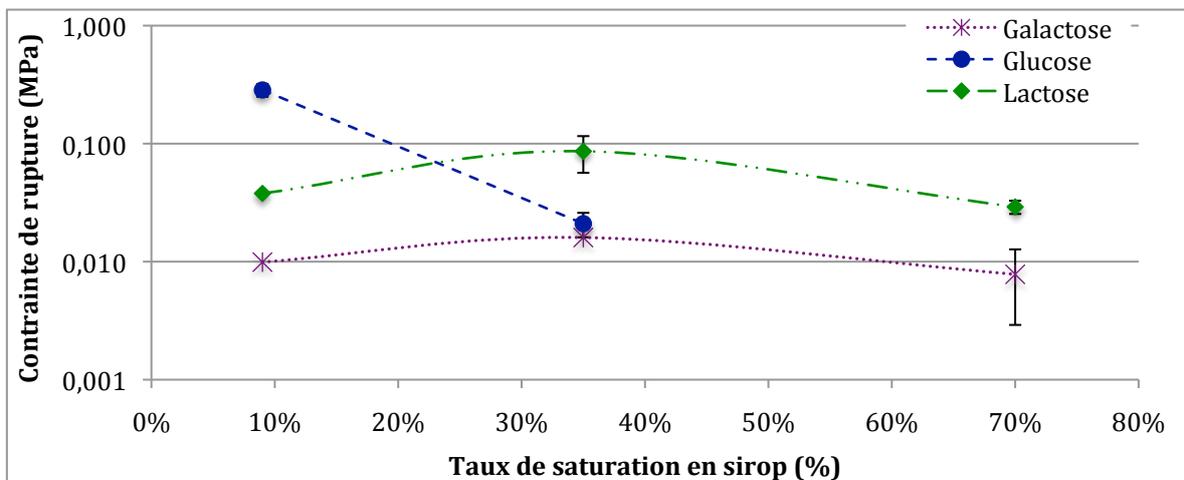


Figure 37 : Pour une concentration en sirop de 55% m/m : Contrainte de rupture (MPa) en fonction du taux de saturation en sirop (%)

Les trois figures ci-dessus présentent l'évolution des courbes des contraintes de rupture des comprimés pour chaque sirop sur une gamme de taux de saturation allant de 9% à 70%. Comme montré précédemment, les comprimés avec du glucose sont plus durs que les autres, avec une contrainte de rupture maximale moyenne de 1 MPa.

Sur la Figure 35, pour une concentration massique en sirop de 5%, les courbes des comprimés à base de sirop de glucose et de galactose ont la même tendance. En effet, la contrainte de rupture de ces comprimés ne varie pratiquement pas à partir d'un taux de saturation de 35%. De ce fait, il serait inutile d'utiliser des taux de saturation supérieurs à 35% pour augmenter la dureté des comprimés.

Il faut noter que, pour un taux de saturation de 70%, le test de rupture diamétrale était infaisable pour les comprimés avec du lactose car ils étaient trop mous.

Sur la Figure 36, ce sont les courbes des comprimés avec du galactose et du lactose qui présentent la même allure avec une valeur de contrainte de rupture quasiment constante à partir d'un taux de saturation de 35%.

Les commentaires précédents sont également applicables à la Figure 37, néanmoins on remarque que la dureté des comprimés à base de glucose chute considérablement à partir d'un taux de saturation de 9%. De plus, pour un taux de saturation de 70%, le manque de tenue des comprimés a rendu infaisable le test de rupture diamétrale.

Après avoir traité séparément l'influence de la concentration en sirop puis l'influence du taux de saturation sur la résistance mécanique des comprimés, soit deux variables, nous nous sommes interrogées sur la possibilité de regrouper ces données sous la forme d'une variable commune X exprimant le rapport massique en sucre.

L'expression du rapport massique en sucre peut s'écrire :

$$X_{\text{sucre / billes}} = \frac{\text{concentration massique du sirop} \times \text{masse de sirop ajoutée}}{\text{masse de bille}} = \frac{\text{masse de sucre}}{\text{masse de bille}}$$

II.1.3 Influence de la teneur en sucre

Pour chaque série de comprimés, la teneur en sucre correspond au rapport massique de sucre ajouté aux billes de verre.

La Figure 38 présente l'évolution de la contrainte de rupture en fonction de la teneur en sucre de chaque comprimé.

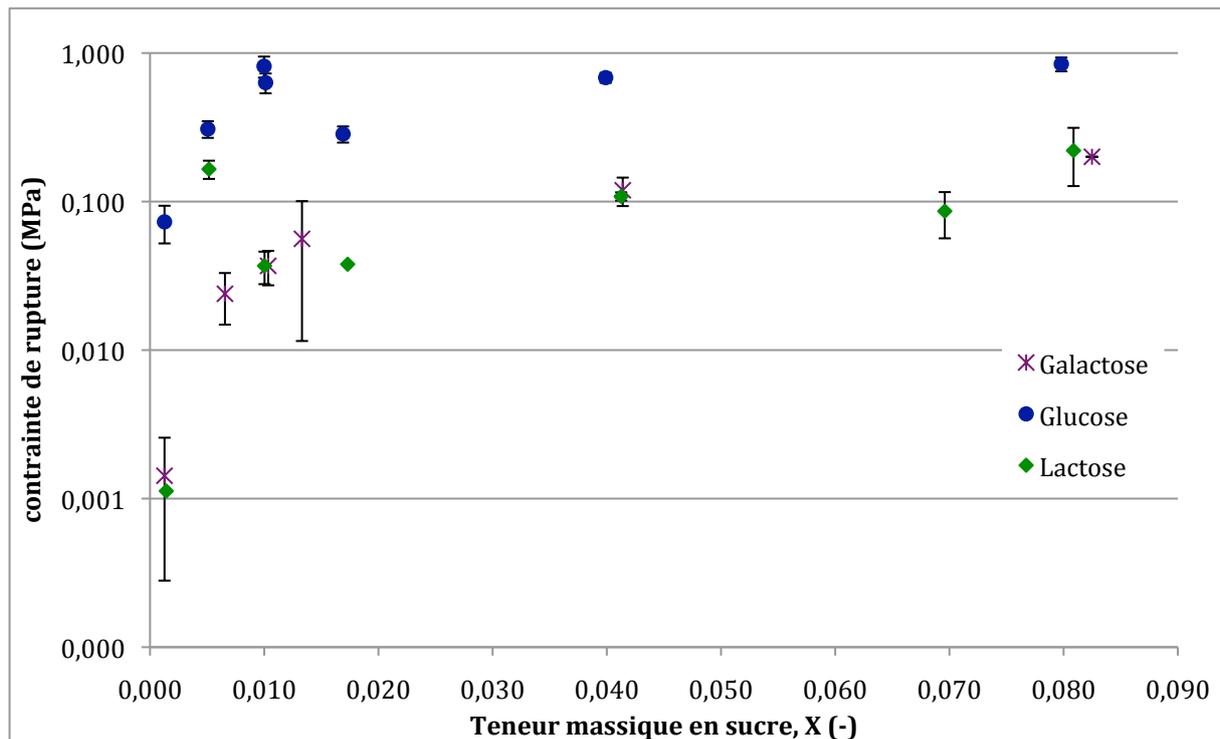


Figure 38 : Contrainte de rupture en fonction de la teneur massique en sucre X

Pour les différents sucres étudiés, l'allure générale de l'évolution de la contrainte de rupture en fonction de la teneur massique en sucre des comprimés est similaire. On remarque une nette augmentation de la résistance mécanique jusqu'à $X=0,010$ puis à partir de cette valeur, l'ajout de liant ne semble pas intervenir dans la dureté du comprimé. En effet, on atteint une valeur stationnaire qui est fonction de la nature du liant. Les comprimés faits à partir de sirop de glucose ont une contrainte de rupture maximale de 1 MPa, suivis par ceux de galactose et lactose.

L'augmentation de résistance mécanique des comprimés peut s'expliquer par le mode de préparation du mélange sucre/billes de verre. Les particules de sucre sont préalablement solubilisées dans l'eau puis durant le séchage des comprimés, ces substances dissoutes se solidifient en créant des ponts solides [52]. Lors de la préparation du sirop, tout ajout de sucre

est solubilisé dans l'eau disponible. Ainsi, pour les valeurs de teneur massique en sucre allant de $X=0,001$ à $X=0,010$, l'eau et le sucre solubilisé induisent la formation de ponts liquides entre les particules. Lors du séchage, les ponts liquides des sirops les plus dilués disparaissent tandis que pour les solutions les plus saturées, le nombre de points de contact semble être augmenté par la formation de ponts solides due à la présence de sirop (colle) entre les particules.

D'autre part, tout ajout supplémentaire de sucre ne semble pas augmenter ni diminuer la résistance mécanique des comprimés.

Il serait intéressant de comprendre pourquoi et comment l'ajout de sucre n'induit aucune modification dans la dureté des comprimés à partir de cette valeur critique de teneur en sucre. N'y a-t-il pas une influence du mode de préparation?

II.2 Influence du mode de préparation

Cette étude consiste à déterminer l'influence du mode de préparation des comprimés sur leur résistance mécanique. Afin de conférer une dureté optimale aux comprimés, les conditions de stockage correspondent à une valeur d'activité de l'eau très faible. La température de stockage est identique à celle de l'étude précédente soit 25°C . Le liant utilisé est le lactose car il est couramment utilisé dans la fabrication des comprimés obtenus par compression directe.

Par rapport aux études précédentes, le mode de préparation des comprimés est différent :

- Préparation à sec du mélange des billes de verre ($m_{billes} = 15\text{g}$) et du sucre (lactose, masse variable)
- Ajout d'un volume d'eau fixe (1 ou 2 mL) correspondant respectivement à un taux de saturation de 23% ou 47%
- Mélange : 20 minutes
- Compression (mêmes conditions que dans les études précédentes, cf. section II.2.2 du chapitre II)
- Séchage

II.2.1 Influence de la teneur massique en lactose

Afin de pouvoir évaluer l'influence du mode de préparation, nous avons testé la contrainte de rupture des comprimés pour différentes valeurs de teneur massique en lactose et ceci pour deux taux de saturation (23% et 47%). Les deux courbes obtenues sont présentées à la Figure 39.

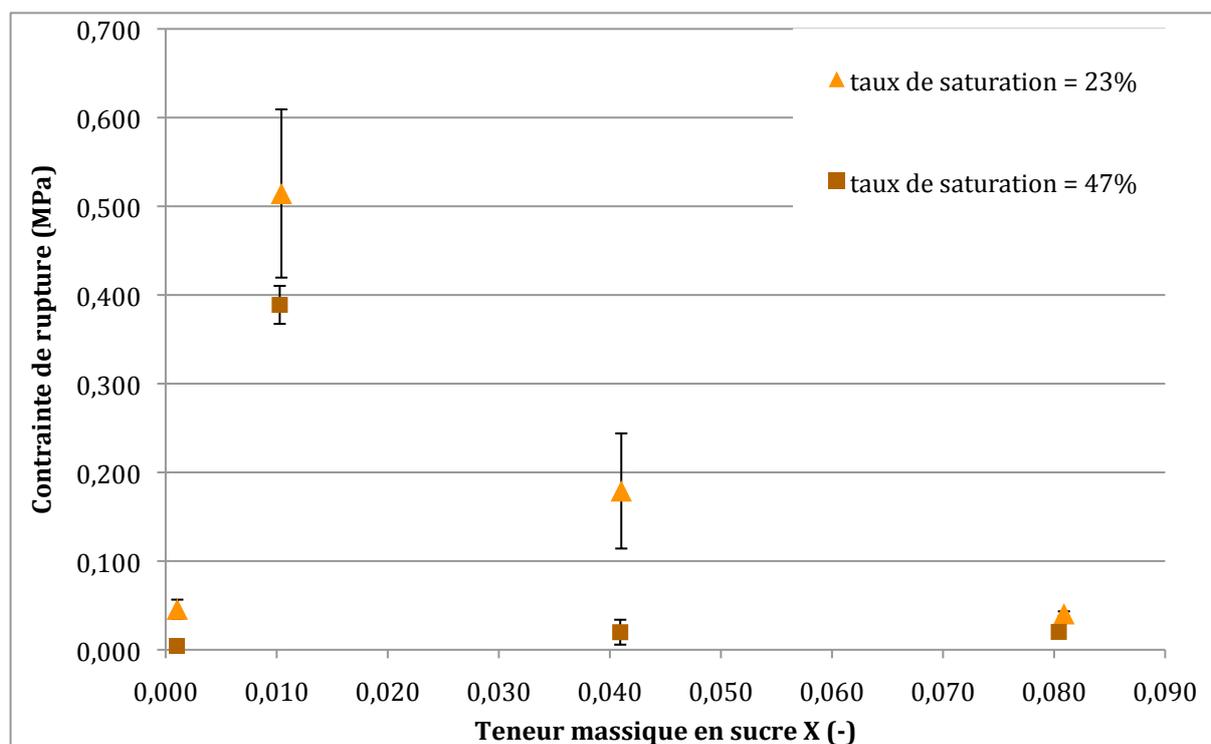


Figure 39 : Influence de la teneur massique en sucre (lactose) sur la contrainte de rupture des comprimés

L'allure générale des deux courbes est identique mais reste surprenante par rapport à celle de la Figure 38.

Pour une teneur massique en lactose de $X=0,010$, on observe un pic correspondant à une contrainte de rupture maximale. Tout comme dans l'étude précédente, l'augmentation de résistance mécanique des comprimés peut s'expliquer par la présence de ponts solides interparticulaires plus nombreux lorsque l'on augmente la quantité de lactose.

Pour des valeurs différentes de $X=0,010$, la dureté des comprimés chute considérablement. Toutefois, pour $0,010 < X < 0,040$, il s'avère difficile de définir l'allure des courbes : les deux points expérimentaux étant trop éloignés l'un de l'autre. Il serait alors intéressant d'en réaliser d'autres pour des teneurs massiques comprises entre 0,010 et 0,040 afin de décrire le comportement du comprimé lors du test de rupture diamétrale.

II.2.2 Influence du taux de saturation

Afin de conférer une résistance maximale aux comprimés, il nous a semblé judicieux de fixer la teneur massique optimale en lactose ($X=0,010$) et de garder une activité de l'eau très faible tout en faisant varier le taux de saturation (le volume d'eau ajouté) (Figure 40).

Sur cette figure, le taux de saturation minimal pour avoir un comprimé suffisamment résistant (0,4 MPa en moyenne) est de 23%. De plus, pour des taux de saturation supérieurs à cette valeur critique, la dureté des comprimés reste stationnaire.

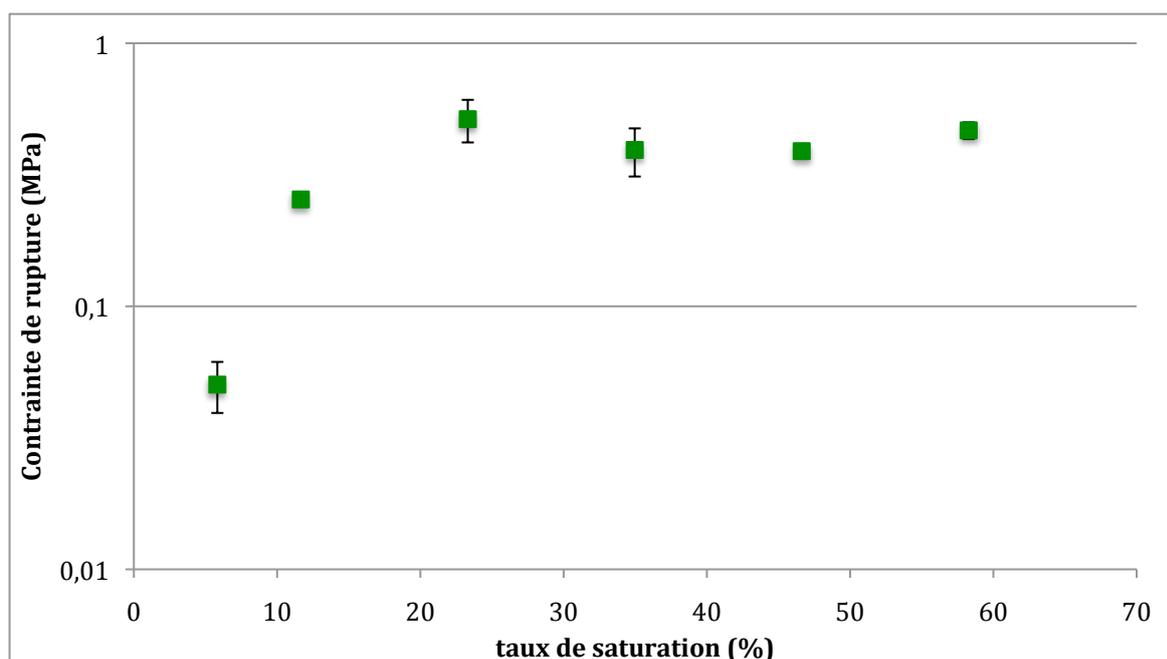


Figure 40 : Influence du taux de saturation sur la résistance mécanique des comprimés avec du lactose ($X=0,010$ et A_w très faible)

II.2.3 Observation de la surface du comprimé au Microscope Electronique à Balayage (Jeol JSM T330A)

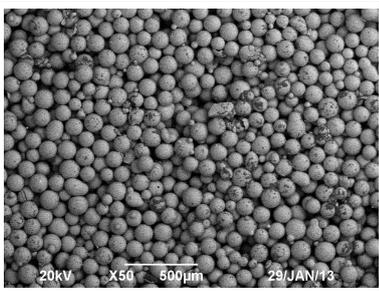
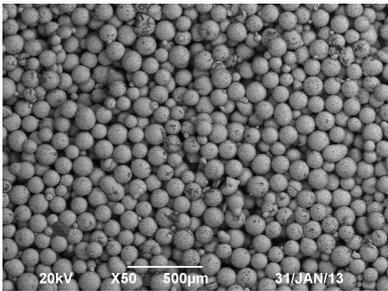
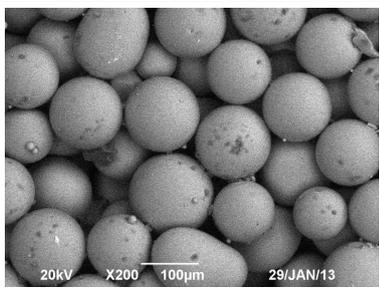
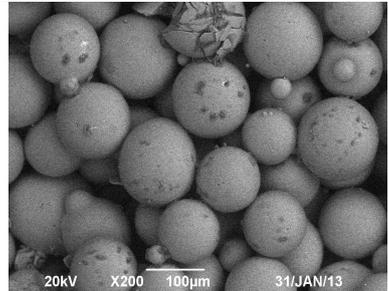
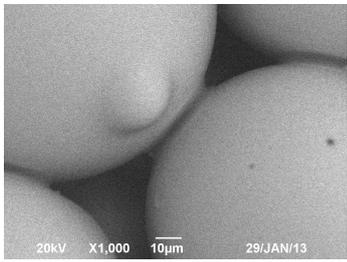
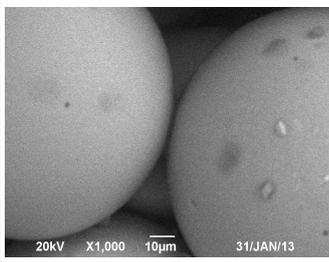
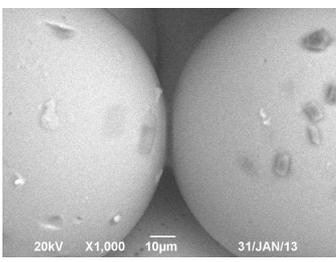
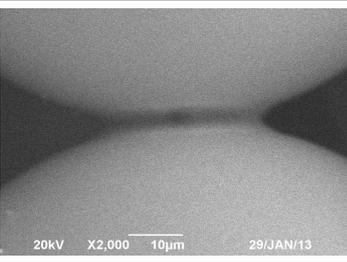
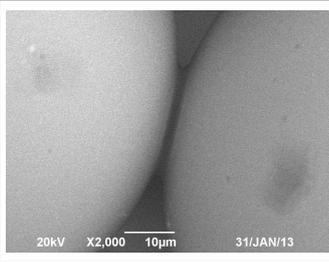
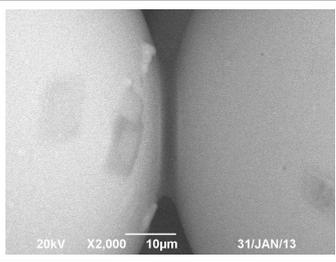
Pour confirmer la présence de ponts interparticulaires (liquides ou solides), nous avons analysé un comprimé contenant du lactose ($X=0,010$ et taux de saturation=12%) au Microscope Electronique à Balayage (Jeol JSM T330A). L'échantillon étant peu conducteur (billes de verre), les analyses ont été réalisées sous vide partiel. Cette technique a permis l'acquisition d'images de haute résolution de la surface du comprimé avant et après séchage (Tableau XIV).

La majorité des billes de verre observées au MEB (x50 et x200) restent sphériques après l'étape de compression. Néanmoins, quelques unes d'entre elles sont fragmentées.

A partir d'un grossissement x1000, plusieurs ponts matériels sont visibles que ce soit avant ou après séchage. La nature de ces interactions diffère en fonction du taux d'humidité contenu dans le comprimé :

- avant séchage, il peut s'agir de ponts liquides mobiles dus aux forces de capillarité et de tension interfaciale
- après séchage, il semble plus envisageable de constater la présence de ponts solides résultant de la solidification du sucre

Tableau XIV : Images MEB de la surface d'un comprimé avant et après séchage

GROSSISSEMENT	AVANT SÉCHAGE	APRÈS SÉCHAGE	
X 50			
X 200			
X 1000			
X 2000			

II.2.4 Un paramètre clé : la solubilité du sucre

La superposition des points expérimentaux des Figure 38 et Figure 39 montre une rupture du tracé des courbes du lactose pour $X=0,010$.

D'après la littérature [61], la **solubilité du lactose** est de **210 g/L**.

A partir de la teneur massique en sucre X , il est possible de déduire la concentration en sucre du mélange sucre/billes de verre:

$$C_{\text{sucre}} = \frac{X m_{\text{billes de verre}}}{V_{\text{eau ajouté}}}$$

Tableau XV : Concentrations en sucre du mélange sucre/billes de verre

		Taux de saturation	
		23%	47%
$V_{\text{eau ajouté}}$ (mL)		1	2
X (teneur massique)			
0,010		$c_{\text{sucre}} = 150 \text{ g/L}$	$c_{\text{sucre}} = 75 \text{ g/L}$
0,040		$c_{\text{sucre}} = 600 \text{ g/L}$	$c_{\text{sucre}} = 300 \text{ g/L}$

En regroupant les données du Tableau XV avec celles de la Figure 39, à taux de saturation identique, il est intéressant de remarquer que pour des concentrations en sucre inférieures à la solubilité du lactose, les comprimés soient résistants. Par ailleurs lorsque la solubilité du lactose est dépassée, la résistance des comprimés chute fortement.

La différence observée entre les courbes de la Figure 38 et Figure 39 serait liée au mode de préparation, caractérisé par un paramètre clé : la solubilité. Dans le premier cas, les comprimés ont été préparés à partir de sirop de sucre c'est-à-dire du sucre préalablement dissous dans l'eau tandis que dans le deuxième cas, ces derniers ont été réalisés à partir d'un volume d'eau fixe entraînant une variation de solubilité au sein du mélange. Lorsque la solubilité du lactose est dépassée, le système n'est plus uniquement composé de billes de verre et de sirop de lactose mais aussi d'une poudre de lactose non dissoute. Cette dernière perturberait l'établissement des ponts matériels entre les billes de verre et diminuerait ainsi la dureté du comprimé.

II.3 Influence de la comprimabilité des liants

Cette étude consiste à déterminer l'influence de la comprimabilité des liants sur la résistance mécanique des comprimés. Afin de conférer une dureté optimale aux comprimés, les conditions de stockage correspondent à une valeur d'activité de l'eau très faible. La température de stockage reste inchangée par rapport aux études précédentes et égale à 25°C.

Au niveau industriel, le système modèle choisi précédemment est infaisable puisque les billes de verre ne sont pas administrables aux patients ! Partant de ce constat, le système modèle a été modifié : les billes de verre, utilisées dans les études précédentes, ont été remplacées par de la cellulose microcristalline (AVICEL[®]). La cellulose microcristalline (MCC) présente d'excellentes propriétés de compression qui font d'elle le liant/diluant le plus utilisé pour les formulations préparées par compression directe. Les comprimés sont alors formés de cellulose microcristalline et de sirop (glucose, galactose ou lactose). La concentration massique et le taux de saturation du sirop sont égaux à 35% afin d'obtenir des comprimés suffisamment résistants.

Nous avons du également diminuer la masse de mélange à peser pour le remplissage de la chambre de compression (2,25g au lieu de 2,5g) car avec 2,5g, le mélange MCC/sirop dépassait de la chambre de compression rendant la compression infaisable. Cette constatation s'explique du fait de la légèreté de la MCC par rapport aux billes de verre qui, pour une même masse, occupe un volume plus important dans la chambre de compression.

La Figure 41 présente, pour deux formulations différentes, les contraintes de rupture moyennes des comprimés en fonction du sirop utilisé. Il est alors possible de classer les comprimés par ordre de dureté décroissante (Tableau XVI). De plus, pour un même sirop, la dureté des comprimés réalisés avec de la cellulose microcristalline est très supérieure à celle avec des billes de verre (x60 pour le lactose, x40 pour le galactose, x10 pour le glucose). La cellulose microcristalline permet la formation de comprimés très résistants à la rupture. La nette différence observée souligne le fait que les caractéristiques physiques (taille, cristallinité) et pharmacotechniques (comprimabilité) des liants jouent un rôle capital sur les performances des comprimés obtenus. La comprimabilité de la cellulose microcristalline est essentiellement dominée par les enchevêtrements mécaniques dus à la forme irrégulière des particules et à leur déformation plastique [72]. La morphologie des particules de cellulose microcristalline est un des facteurs qui affectent le plus la résistance à la rupture des comprimés. Cette résistance à la rupture augmente avec le rapport de la longueur sur la

largueur des particules [73]. La nature, la variété et la granulométrie des liants sont d'autres paramètres responsables des différences de résistance mécanique observées [45]. Une augmentation de taille des particules de cellulose microcristalline est accompagnée par une diminution du nombre de surfaces de contacts interparticulaires. Les comprimés formés présenteront donc une résistance à la rupture plus faible [72].

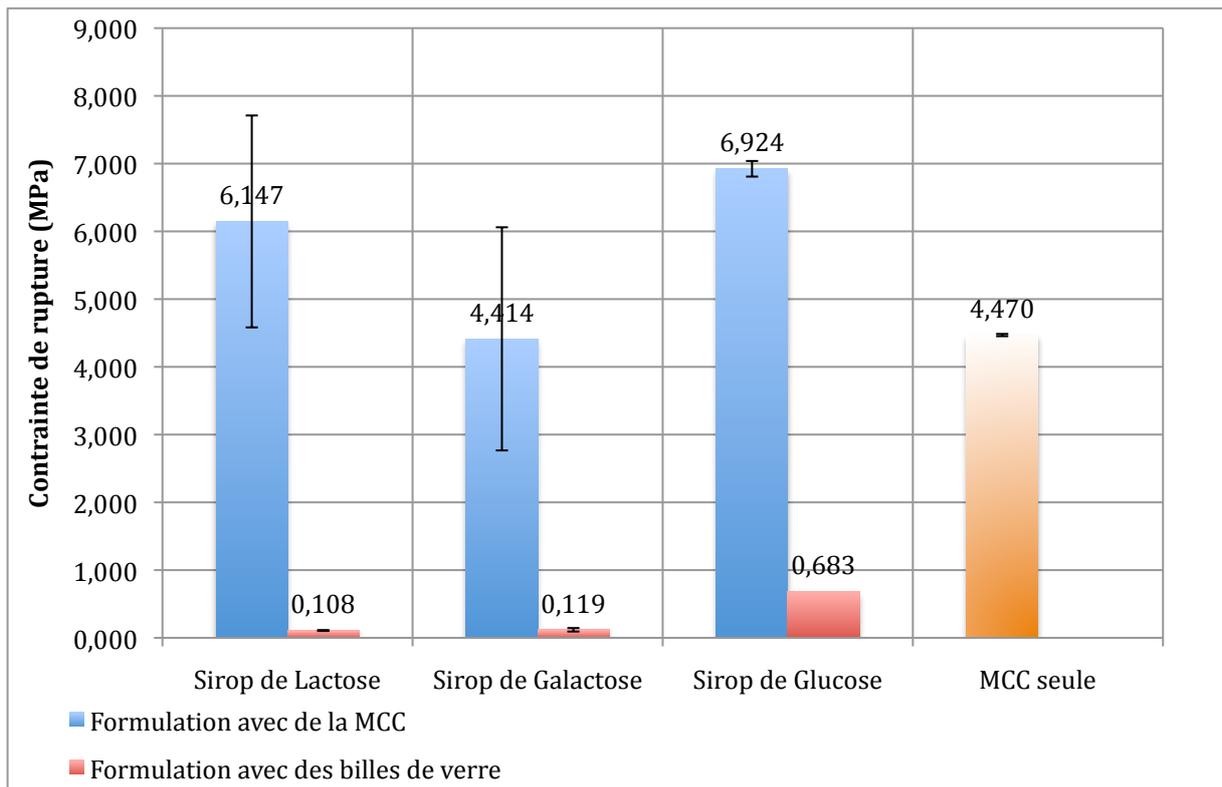


Figure 41 : Influence de la comprimabilité des liants

Tableau XVI : Classement par ordre décroissant de la dureté des comprimés à base de sirop

	Dureté des comprimés à base de sirop de :
Formulation avec des billes de verre	Glucose > Galactose ≈ Lactose
Formulation avec de la cellulose microcristalline	Glucose > Lactose > Galactose

Conclusion et Perspectives

La fabrication de comprimés par compression humide nécessite la maîtrise de nombreux paramètres tels que la température de stockage, l'humidité de l'air, le choix des excipients appropriés à la formulation (liant, diluant, désagrégeant...). Dans une formulation pharmaceutique, le choix rationnel d'un liant approprié nécessite une connaissance approfondie des propriétés physico-chimiques (granulométrie, cristallinité) et pharmaceutiques (teneur massique, mode de déformation, aptitude à la compression, à l'écoulement) qui lui permettent d'améliorer la résistance mécanique du comprimé. En effet, une meilleure connaissance de la fonctionnalité d'un liant permettrait une approche plus rationnelle pour la formulation de comprimés.

Nous avons montré que **la température de stockage et l'humidité relative de l'air** sont deux paramètres dont il faut tenir compte pour la fabrication des comprimés. Il en est de même dans l'industrie sucrière lors du conditionnement du sucre en morceaux après humidification et séchage : les industriels ont remarqué que la résistance mécanique de ces derniers chutait considérablement l'été alors qu'en hiver aucun problème n'avait lieu. Ces observations s'expliquent par le diagramme représentant les caractéristiques de l'air humide « Diagramme de l'air humide » [74] (Annexe 1), appelé également « Diagramme Psychrométrique ». D'après celui-ci, à saturation, la teneur en vapeur d'eau ou humidité absolue (kg de vapeur d'eau/kg d'air sec) augmente fortement avec la température de l'air. L'air chaud est capable de contenir beaucoup de vapeur d'eau pouvant entraîner la prise en masse des produits (comprimés et sucres) jusqu'à l'effondrement de leurs structures.

De plus, à humidité absolue constante, l'air chaud aura une humidité relative inférieure à l'air froid. Ainsi pour diminuer l'humidité relative d'un comprimé, il suffit donc de réchauffer l'air environnant ou alors d'utiliser des dessiccants. Ces derniers présentent l'avantage de déshydrater le comprimé tout en travaillant à température ambiante ce qui évite la dégradation des produits thermosensibles. Aussi d'après les isothermes de sorption des liants et la mesure de la dureté des comprimés, une diminution de l'eau sorbée au sein d'un comprimé entraîne une augmentation de sa résistance mécanique.

L'effet de l'eau sur les propriétés mécaniques des comprimés (effondrement de structure) s'explique par le rôle plastifiant de l'eau. Une augmentation de l'eau libre (A_w) du comprimé

engendre une diminution de la **température de transition vitreuse** (T_g). Au niveau industriel, la connaissance de la T_g du liant présente un intérêt majeur car elle conditionne la dureté des comprimés. Lorsque la $T_g > T_{\text{stockage}}$, les comprimés sont durs. Il serait alors intéressant de dresser la liste des critères permettant d'orienter le choix du liant approprié. Par exemple, en comparant sa T_g à la température de stockage.

Nous avons également montré que le **teneur en sucre** du comprimé est un paramètre critique pour la dureté du comprimé. Il faut souligner que les billes de verre utilisées pour la fabrication des comprimés expérimentaux ont une **granulométrie** bien définie (diamètre médian de 122 μm). Ainsi n'y aurait-il pas un autre paramètre responsable de l'influence de la teneur en sucre et de la granulométrie des billes de verre sur la résistance mécanique des comprimés ? Le **taux de recouvrement de surface** des billes de verre pourrait expliquer les variations de dureté observées. Il serait alors intéressant d'évaluer, pour les teneurs en sucre étudiées, l'impact d'une augmentation ou diminution de taille des billes de verre sur la dureté des comprimés. L'augmentation de taille des billes de verre ne serait-elle pas accompagnée par une diminution des surfaces de contact permettant la formation des liaisons interparticulaires et donc par une diminution du taux de recouvrement de surface ?

Le **mode de préparation** du comprimé est aussi un paramètre à prendre en considération puisque la solubilisation du liant dans l'eau a permis la formation de ponts liquides qui, lors du séchage, se sont solidifiés entraînant une augmentation de la résistance mécanique des comprimés. Partant de ce constat, nous avons entrepris des études sur l'influence du mode de préparation.

La préparation à sec du mélange de poudres présente plusieurs avantages par rapport à la préparation de solution de poudres :

- elle résout les problèmes des solutions visqueuses très compliquées à préparer (agitation, transfert de matière...)
- elle permet d'éviter le stockage de solutions qui entraîneraient des coûts considérables liés aux conditions de stockage (espace disponible, température, pression, humidité...), aux matériels requis (cuves, agitateur)...

- le risque de contamination bactérienne est éliminé puisque la préparation à sec du mélange de poudres est réalisée in situ ce qui limite la croissance de microorganismes,
- elle permet d'éviter le phénomène de mottage dû à la recristallisation des sucres

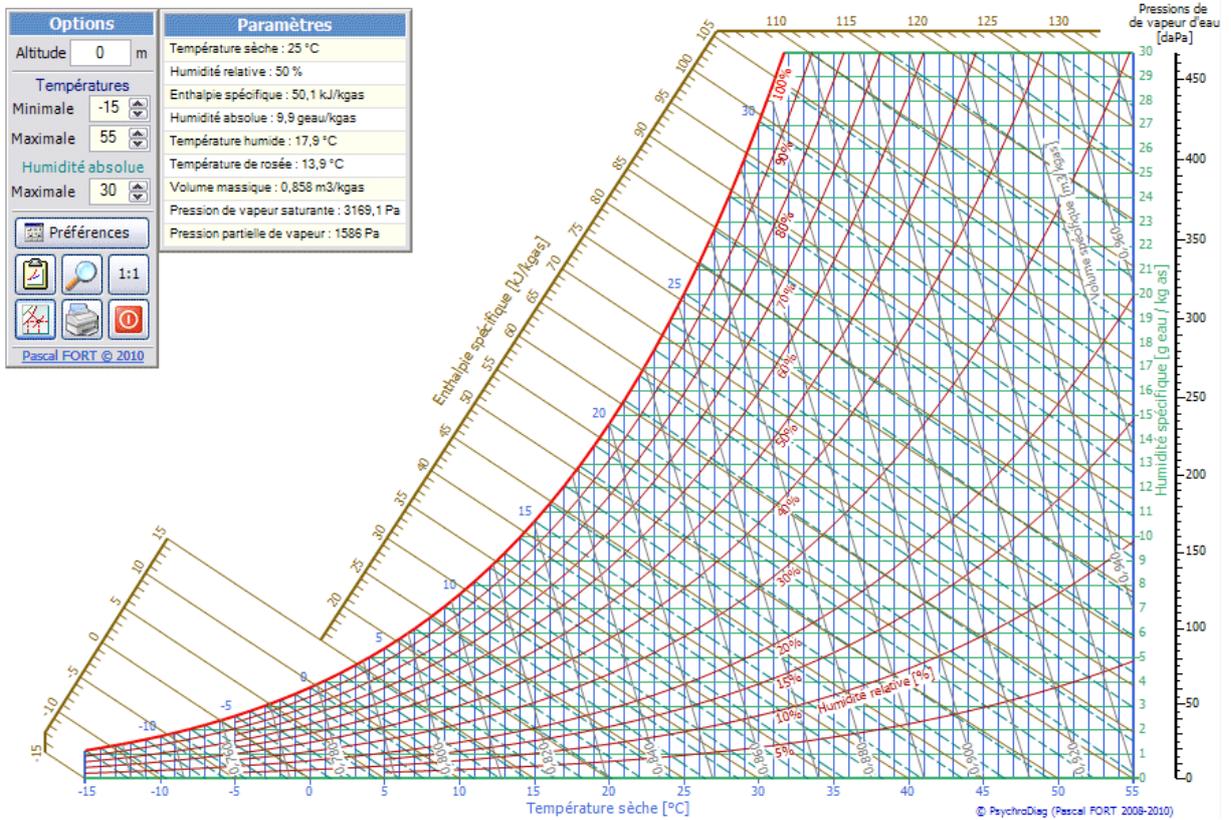
La comprimabilité des liants est le dernier paramètre étudié, il justifie la nette différence de résistance mécanique observée entre deux formulations différentes de comprimé (MCC ou billes de verre) à même concentration et même taux de saturation. Le choix du liant approprié est donc déterminant pour les performances des comprimés obtenus. Dans l'industrie pharmaceutique, la cellulose microcristalline est le liant sec le plus utilisé dans les formulations pour compression directe. Une étude complète des caractéristiques physiques et technologiques des liants permettrait de quantifier leur comprimabilité. Elle pourrait être préconisée pour identifier les points faibles et les points forts des matériaux afin de proposer une stratégie de développement de nouveaux excipients pour la compression directe.

A partir des paramètres précédemment étudiés et des relations existantes entre les propriétés physiques des matériaux et le comportement technologique sous la pression, nous avons tenté d'identifier les principaux paramètres influençant la résistance mécanique des comprimés. Quelques règles pour une gestion maîtrisée de la qualité des liants de compression directe peuvent être dictées. Elles peuvent aider le fabricant de matière première dans sa démarche de mise au point ainsi que le formulateur dans sa stratégie d'optimisation et dans sa recherche de liants fonctionnels adaptés aux objectifs visés.

Annexes

Annexe 1 : Diagramme de l'air humide [74]

DIAGRAMME DE L'AIR HUMIDE



Références bibliographiques

1. DEQM *Pharmacopée Européene*; 7ème ed.; 2011.
2. Jivraj, M.; Martini, L. G.; Thomson, C. M. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharmaceutical Science & Technology Today* **2000**, *3*, 58–63.
3. Zhang, Y.; Law, Y.; Chakrabarti, S. Physical properties and compact analysis of commonly used direct compression binders. *AAPS PharmSciTech* **2003**, *4*, 489–499.
4. Metin, C. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*; Drugs and the Pharmaceutical Sciences; 2nd edition.; 2011; Vol. 197.
5. Saleh, K.; Guigon, P. Mise en œuvre des poudres Techniques de granulation humide et liants. *Techniques de l'ingénieur Opérations unitaires : tri et traitement des liquides et des solides* **2009**, TIB446DUO.
6. Armstrong, N. A. Tablet Manufacture. *Encyclopedia Of Pharmaceutical Technology* 2006, 3653–3672.
7. Diarra, H. Procédé de compactage à rouleaux : Etude expérimentale et modélisation tridimensionnelle par éléments finis, Université de Toulouse, 2008.
8. Guyot, J. C. Critères technologiques de choix des excipients de compression directe. *Science Technique Pharmaceutique* **1978**, *7*, 551–559.
9. Bi, Y. X.; Yonezawa, Y.; Sunada, H. Rapidly disintegrating tablets prepared by the wet compression method: Mechanism and optimization. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1999**, *88*, 1004–1010.
10. Miyachi, M.; Onishi, H.; Yumoto, T.; Machida, Y. Preparation of medicinal carbon tablets by modified wet compression method. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2009**, *35*, 1333–1338.
11. Sunada, H.; Bi, Y. Preparation, evaluation and optimization of rapidly disintegrating tablets. *Powder Technology* **2002**, *122*, 188–198.
12. Bolhuis, G. K.; Chowhan, Z. T. Chapter 14 : Materials for direct compaction. In *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*; Dekker, M., Ed.; 1996; pp. 419–500.

13. Gohel, M. C.; Pranav, D. J. A review of co-processed directly compressible excipients. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* **2005**, *8*, 76–93.
14. Bolhuis, G. K.; Armstrong, N. A. Excipients for direct compaction - an update. *Pharmaceutical Development and Technology* **2006**, *11*, 111–124.
15. Wu, J. S.; Ho, H. O.; Sheu, M. T. A statistical design to evaluate the influence of manufacturing factors and material properties on the mechanical performances of microcrystalline cellulose. *Powder Technology* **2001**, *118*, 219–228.
16. Le Hir, A. *Abrégé de Pharmacie Galénique - Excipients, Opérations et Formes Pharmaceutiques*; Masson et Cie: Paris, 1974.
17. Asselineau, J.; Prévost, C.; Shafizadeh, F.; Wolfrom, L. Glucides. *Encyclopaedia Universalis* 2005.
18. Paterson, A. H. J. Lactose and oligosaccharides / Lactose : production, applications. In *Encyclopedia of Dairy Sciences*; Elsevier, 2011; pp. 196–201.
19. Sen, D. Chapter 3 : Pulp and Paper. In *Reference Book on Chemical Engineering*; New Age International, 2005; Vol. 1.
20. Doelker, E. Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **1993**, *19*, 2399–2471.
21. Labuza, T. P. Sorption phenomena in foods. *Food Technology* **1968**, *22*, 263–272.
22. Jaya, S.; Sudhagar, M.; Das, H. Stickiness of food powders and related physico-chemical properties of food components. *Journal of Food Science and Technology-Mysore* **2002**, *39*, 1–7.
23. Brunauer, S.; Deming, L. S.; Deming, W.; Teller, W. On a theory of Van der Waals adsorption of gasses. *Journal of the American Chemists' Society* **1940**, *62*, 1723–1732.
24. Brunauer, S.; Emmett, P. H.; Teller, E. Adsorption of gases in multimolecular layers. *Journal of the American Chemists' Society* **1938**, *60*, 309–319.
25. Mathlouthi, M.; Rogé, B. Water vapour sorption isotherms and the caking of food powders. *Food chemistry* **2003**, *82*, 61–71.
26. Guggenheim, E. A. *Applications of statistical mechanics*; Oxford University Press.; 1966.
27. Roos, Y. H. Water activity and physical state effects on amorphous food stability. *Journal*

of Food Processing and Preservation **1993**, *16*, 433–447.

28. Foster, K. D. The prediction of sticking in dairy powders, Massey University, 2002.

29. Lewicki, P. P. The applicability of the GAB model to food water sorption isotherms. *International Journal of Food Science and Technology* **1997**, *32*, 553–557.

30. Timmermann, E. O. A B.E.T.-like three sorption stage isotherm. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases* **1989**, *85*, 1631–1645.

31. Timmermann, E. O.; Chirife, J. The physical state of water sorbed at high activities in starch in terms of the GAB sorption equation. *Journal of Food Engineering* **1991**, *13*, 171–179.

32. Nowak, J.; Poplewska, I.; Antos, D.; De Hann, A. Adsorption behaviour of sugars versus their activity in single and multicomponent liquid solutions. *Journal of Chromatography A* **2009**, *1216*, 8697–8704.

33. Bronlund, J.; Paterson, T. Moisture sorption isotherms for crystalline, amorphous and predominantly crystalline lactose powders. *International Dairy Journal* **2004**, *14*, 247–254.

34. Loncin, M.; Bimbenet, J. J.; Lenges, L. Influence of the activity of water on the spoilage of foodstuffs. *Journal of Food Technology* **1968**, *3*, 131.

35. Lloyd, R. J.; Dong Chen, X.; Hargreaves, J. B. Glass transition and caking of spray-dried lactose. *International Journal of Food Science & Technology* **1996**, *31*, 305–311.

36. Stubberud, L.; Arwidsson, H. G.; Larsson, A.; Graffner, C. Water solid interactions .2. Effect of moisture sorption and glass transition temperature on compactibility of microcrystalline cellulose alone or in binary mixtures with polyvinyl pyrrolidone. *International Journal of Pharmaceutics* **1996**, *134*, 79–88.

37. Miranda, G.; Berna, A.; Femenia, A.; Fernandez-Salguero, J. Détermination des isothermes de sorption de l'eau des abricots et raisins. *Revue de génie industriel* **2011**, *6*, 33–40.

38. Ronkart, S.; Blecker, C.; Deroanne, C.; Paquot, M. Phénomène de la transition vitreuse appliquée aux glucides alimentaires amorphes à l'état de poudre. *Biotechnology Agronomy Society and Environment* **2009**, *13*, 177–186.

39. Rahman, M. S. Glass transition and other structural changes in foods. In *Handbook of*

Food Preservation; Dekker: New York, USA, 1999; pp. 75–93.

40. Aguilera, J. M.; Del Valle, J. M.; Karel, M. Caking phenomena in amorphous food powders. *Trends in Food Science & Technology* **1995**, *6*, 149–155.

41. Zhou, Y.; Roos, Y. H. Stability and plasticizing and crystallization effects of vitamins in amorphous sugar systems. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2012**, *60*, 1075–1083.

42. Bronlund, J. The modelling of caking in bulk lactose. Doctor of Philosophy in Process and Environmental Technology, Massey University: New Zealand, 1997.

43. Ragnarsson, G. Chapter 4: Force-displacement and network measurements. In *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*; Dekker, M., Ed.; 1996; pp. 77–97.

44. Kadiri, M. S. Compression de poudres pharmaceutiques et interaction avec l’outillage - Analyse expérimentale et modélisation numérique, Institut National Polytechnique de Toulouse, 2004.

45. Touboul, A. Méthodes d’étude des paramètres de la compression et applications à la formulation, Université Claude Bernard: Lyon, 2007.

46. Nyström, C.; Alderborn, G.; Duberg, M.; Karehill, P.-G. Bonding surface area and bonding mechanism - Two important factors for the understanding of powder compactibility. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **1993**, *19*, 2143–2196.

47. Celik, M. Overview of compaction data analysis techniques. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **1992**, *18*, 767–810.

48. Heckel, R. W. An analysis of powder compaction phenomena. *Trans. AIME* **1996**, *221*, 1001–1008.

49. Sunil, J. Mechanical properties of powders for compaction and tableting: an overview. *Pharmaceutical Science & Technology Today* **1999**, *2*, 20–31.

50. Kawakita, K.; Lüdde, K. H. Some considerations on powder compression equations. *Powder Technology* **1970**, *4*, 61–68.

51. Führer, C. Chapter 1: Interparticulate attraction mechanisms. In *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*; Dekker, M., Ed.; 1996; pp. 1–15.

52. Sugimoto, M.; Maejima, T.; Narisawa, S.; Matsubara, K.; Yoshino, H. Factors affecting the characteristics of rapidly disintegrating tablets in the mouth prepared by the crystalline transition of amorphous sucrose. *International Journal of Pharmaceutics* **2005**, *296*, 64–72.

53. Weber, G. Influence of temperature of the compaction and strength of some pharmaceutical excipients. **2012**.
54. Procopio, A. T.; Zavaliangos, A.; Cunningham, J. C. Analysis of the diametrical compression test and the applicability to plastically deforming materials. *Journal of Materials Science* **2003**, *38*, 3629–3639.
55. Cunningham, J. C.; Sinka, I. C.; Zavaliangos, A. Analysis of tablet compaction. I. Characterization of mechanical behavior of powder and powder/tooling friction. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2004**, *93*, 2022–2039.
56. Smith, R. M.; Litster, J. D. Examining the failure modes of wet granular materials using dynamic diametrical compression. *Powder Technology* **2012**, *224*, 189–195.
57. Sun, C. C. Quantifying errors in tableting data analysis using the Ryshkewitch equation due to inaccurate true density. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2005**, *94*, 2061–2068.
58. Kasa, P.; Bajdik, J.; Zsigmond, Z.; Pintye-Hodi, K. Study of the compaction behaviour and compressibility of binary mixtures of some pharmaceutical excipients during direct compression. *Chemical Engineering and Processing* **2009**, *48*, 859–863.
59. Viçosa, A. L.; Chatah, E. N.; Santos, T. C.; Jones Jr., L. F.; Dantas, C. B.; Dornelas, C. B.; Rodrigues, C. R.; Castro, H. C.; Sousa, V. P.; Dias, L. R. S.; Cabral, L. M. Bioequivalence studies and sugar-based excipients effects on the properties of new generic ketoconazole tablets formulations and stability evaluation by using direct compression method. *Pharmaceutical Development & Technology* **2009**, *14*, 530–539.
60. Kushner, J.; Langdon, B.; Hiller, J. I.; Carlson, G. T. Examining the impact of excipient material property variation on drug product quality attributes: A quality-by-design study for a roller compacted, immediate release tablet. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2011**, *100*, 2222–2239.
61. *The Merck Index : An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*; O’Neil, M. J., Ed.; 14th ed.; Merck Research Laboratories: New Jersey (USA), 2006.
62. Roos, Y. Characterization of food polymers using state diagrams. *Journal of Food Engineering* **1995**, *24*, 339–360.
63. Zhang, J.; Zografi, G. The relationship between “BET”- and “Free volume”-derived parameters for water vapor absorption into amorphous solids. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2000**, *89*, 1063–1072.

64. Haque, M. K.; Kawai, K.; Suzuki, T. Glass transition and enthalpy relaxation of amorphous lactose glass. *Carbohydrate Research* **2006**, *341*, 1884–1889.
65. Picker, K. M.; Hoag, S. W. Characterization of the thermal properties of microcrystalline cellulose by modulated temperature differential scanning calorimetry. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2002**, *91*, 342–349.
66. Tita, A.; Campos, D.; Sadtler, V.; Marchal, P.; Falk, V. Influence of the binder on the mechanical strength of compacts prepared by modified wet compression method. *Powder Technology* **2012**, *230*, 86–92.
67. Sillick, M.; Gregson, C. M. Critical water activity of disaccharide/maltodextrin blends. *Carbohydrate Polymers* **2010**, *79*, 1028–1033.
68. Roos, Y. H. Glass transition temperature and its relevance in food processing. In *Annual Review of Food Science and Technology*; Doyle, M. P.; Klaenhammer, T. R., Eds.; Annual Reviews: Palo Alto, 2010; Vol. 1, pp. 469–496.
69. Kilburn, D.; Claude, J.; Mezzenga, R.; Alam, A.; Ubbink, J. Water in glassy carbohydrates : opening it up at the nanolevel. *The Journal of Physical Chemistry B* **2004**, *108*, 12436–12441.
70. Trommsdorff, U.; Tomka, I. Structure of amorphous starch. 2. Molecular interactions with water. *Macromolecules* **1995**, *28*, 6138–6150.
71. Podczek, F. Methods for the practical determination of the mechanical strength of tablets - from empiricism to science. *International Journal of Pharmaceutics* **2012**, *436*, 214–232.
72. Ribet, J. Fonctionnalisation des excipients : Application à la comprimabilité des celluloses et des saccharoses, Université de Limoges, 2003.
73. Obae, K.; Iijima, H.; Imada, K. Morphological effect of microcrystalline cellulose particles on tablet tensile strength. *International Journal of Pharmaceutics* **1999**, *182*, 155–164.
74. DimClim *Diagramme de l'air humide*.

N° d'identification :

TITRE

**INFLUENCE DE LA NATURE DES LIANTS ET DES PARAMÈTRES DE FORMULATION SUR LA
RÉSISTANCE MÉCANIQUE DES COMPRIMÉS OBTENUS PAR COMPRESSION HUMIDE**

Thèse soutenue le **8 octobre 2013**

Par **Marie CESARONI**

RESUME :

La mise en forme des poudres par compression est une opération fréquemment utilisée dans de nombreux secteurs industriels tels que la pharmacie, les cosmétiques, l'agro-alimentaire ou les détergents. La mise au point des comprimés peut s'avérer parfois délicate et demande alors la connaissance approfondie des propriétés physico-chimiques, rhéologiques et mécaniques des excipients utilisés pour répondre à de nombreuses contraintes (technologiques, thérapeutiques et réglementaires). Le comprimé doit alors avoir une solidité suffisante pour satisfaire à toutes ces contraintes. Par conséquent, la résistance mécanique des comprimés est un paramètre clé permettant de contrôler le procédé de fabrication des comprimés. Ainsi, le choix des liants est crucial pour optimiser la tenue mécanique des comprimés.

Dans le cas de la compression humide, très peu d'études ont été réalisées pourtant cette voie de formulation facilite l'emploi et le mélange de poudres grâce à la présence d'un solvant (eau).

Ce travail propose une étude approfondie de l'influence de la nature des liants (lactose, glucose ou galactose) et des paramètres de formulation (humidité, concentration, taux de saturation, teneur massique, mode de préparation, comprimabilité) sur la résistance mécanique des comprimés obtenus par compression humide.

L'importance de la fonctionnalité du liant et particulièrement de la quantité d'eau sorbée dans le comprimé est mise en lumière. Ce paramètre ayant été peu étudié dans la littérature, un travail expérimental composé de quatre études a été mené pour approfondir l'influence de l'activité de l'eau, de la teneur en liant, du mode de préparation et de la comprimabilité des liants sur la résistance mécanique des comprimés.

MOTS CLES :

COMPRESSION HUMIDE – LIANT EN SOLUTION – RESISTANCE MECANIQUE –
CONTRAINTE DE RUPTURE – SUCRE - COHESION – COMPRESSIBILITE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
Véronique FALK	LRGP (Laboratoire Réactions et Génie des Procédés) : équipe EMMAD (Elaboration et Mise en forme de Matériaux Divisés)	Expérimentale	<input checked="" type="checkbox"/>
		Bibliographique	<input type="checkbox"/>
		Thème	<input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : mardi 8 octobre 2013

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

présenté par :
Marie CESARONI

Sujet :
INFLUENCE DE LA NATURE DES LIANTS ET DES
PARAMÈTRES DE FORMULATION SUR LA
RÉSISTANCE MÉCANIQUE DES COMPRIMÉS
OBTENUS PAR COMPRESSION HUMIDE

Jury :
Président :
Francine KEDZIEREWICZ, Maître de Conférences, Faculté
de Pharmacie – Nancy
Directeur :
Véronique FALK, Maître de Conférences, ENSIC – Nancy

Juges :
Barbara MOREAU, Adjoint de formation, Alcon France
Emmanuel MICHON, Adjoint au responsable de production,
Alcon France
Philippe MARCHAL, Ingénieur de recherche, CNRS

Vu,
Nancy, le 10 juillet 2013

Le Président du Jury

Directeur de Thèse



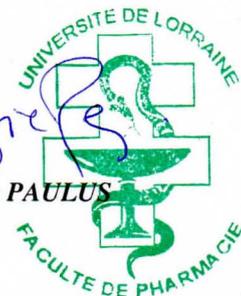

Francine KEDZIEREWICZ

Véronique FALK

Vu et approuvé,
Nancy, le 15/07/2013

po

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

Francine PAULUS

Vu,
Nancy, le 5.09.2013

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6538.