

UNIVERSITE MOHAMMED V –SOUISSI–
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT

ANNEE : 2014

THESE N°: 53

**FORMULATION DES COMPRIMES, ASPECTS
THEORIQUES ET PRATIQUES**
THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. EL MARDI HICHAM

NÉ LE 11 OCTOBRE 1984 À SEFROU

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN
PHARMACIE

MOTS CLES: comprimé, compression, caractéristiques pharmacotechniques,
cinétique du mélange, granulation humide, modélisation de la compression

MEMBRES DE JURY

Pr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Pr. A.LAATIRIS

Professeur de Pharmacie galénique

RAPPORTEUR

Pr. S. EL HAMZAoui

Professeur Microbiologie

Pr. S.TELLAL

Professeur de biochimie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى اللَّهُ عَلَى الْعِزَّةِ



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOU
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

ET

PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif

Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI

Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSALD Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUAZZANI Taibi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale



Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. MANSOURI Aziz*
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie
 Urologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. MOHAMMADI Mohamed
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. CHAOUIR Souad*
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Noureddine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. OUAHABI Hamid*
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Neurologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neurologie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. EZZAITOUNI Fatima
 Pr. LAZRAK Khalid *
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*
 Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Traumatologie Orthopédie
 Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUAMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. EL OTMANY Azzedine
 Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. HSSAIDA Rachid*
 Pr. LAHLOU Abdou
 Pr. MAFTAH Mohamed*
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. NASSIH Mohamed*
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZHAIR ABDELLAH *

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
 Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BELMEKKI Mohammed
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUCHEANE Thami
 Pr. BENYOUSSEF Khalil
 Pr. BERRADA Rachid
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOULE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie

Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale



Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
 Pr. HAJJI Leila

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)

Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRISS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *

Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L.
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire.
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie



Pr. AMMAR Haddou *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha *
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Anesthésier réanimation
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale



mars 2009

Pr. ABOUZHAR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJLJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KADI Said *
 Pr. KARBOUBI Lamyia
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Traumatologie orthopédique
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie
 Microbiologie



PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUATTY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie

Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BELAIZI Mohamed *
 Pr. BENCHEBBA Driss *
 Pr. DRISSI Mohamed *
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek *
 Pr. EL OUAZZANI Hanane *
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal *
 Pr. RAISSOUNI Maha *

Février 2013

Pr. AHID SAMIR
 Pr. AIT EL CADI MINA
 Pr. AMRANI HANCHI LAILA
 Pr. AMOR MOURAD
 Pr. AWAB ALMAHDI
 Pr. BELAYACHI JIHANE
 Pr. BELKHADIR ZAKARIA HOUSSAIN
 Pr. BENCHEKROUN LAILA
 Pr. BENKIRANE SOUAD
 Pr. BENNANA AHMED*
 Pr. BENSEFFAJ NADIA
 Pr. BENSGHIR MUSTAPHA *
 Pr. BENYAHIA MOHAMMED *
 Pr. BOUATIA MUSTAPHA
 Pr. BOUABID AHMED SALIM*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB ALI *
 Pr. DENDANE TAREK
 Pr. DINI NOUZHA *

Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique



Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI MOHAMED ALI
 Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI NAJWA
 Pr.ELFATEMI NIZARE
 Pr.EL HARTI JAOUAD
 Pr.EL JAOUADI RACHID *
 Pr.EL KABABRI MARIA
 Pr.EL KHANNOUSSI BASMA
 Pr.EL KHLLOUFI SAMIR
 Pr.EL KORAICHI ALAE
 Pr.EN-NOUALI HASSANE *
 Pr.ERRGUIG LAILA
 Pr.FIKRI MERYIM
 Pr.GHANIMI ZINEB
 Pr.GHFIR IMADE
 Pr.IMANE ZINEB
 Pr.IRAQI HIND
 Pr.KABBAJ HAKIMA
 Pr.KADIRI MOHAMED *
 Pr.LATIB RACHIDA
 Pr.MAAMAR MOUNA FATIMA ZAHRA
 Pr.MEDDAH BOUCHRA
 Pr.MELHAOUI ADYL
 Pr.MRABTI HIND
 Pr.NEJJARI RACHID
 Pr.OUBEJJA HOUDA
 Pr.OUKABLI MOHAMED *
 Pr.RAHALI YOUNES
 Pr.RATBI ILHAM
 Pr.RAHMANI MOUNIA
 Pr.REDA KARIM *
 Pr.REGRAGUI Wafa
 Pr.RKAIN HANAN
 Pr.ROSTOM SAMIRA
 Pr.ROUAS LAMIAA
 Pr.ROUIBAA FEDOUA *
 Pr.SALIHOUN MOUNA
 Pr.SAYAH ROCHDE
 Pr.SEDDIK HASSAN *
 Pr.ZERHOUNI HICHAM
 Pr.ZINE ALI *

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *
 Pr.GHOUNDALE OMAR *
 Pr.ZYANI MOHAMMAD*
 * Enseignants Militaires

Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne



2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOU Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines

DEDICACES

A ceux qui me sont les plus chers

A ceux qui toujours crut en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragé

✍ Je dédie cette thèse à ... ✨



A Mes Très Chers Parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

A mes frères et soeurs

Vous m'aviez toujours aidé et ces quelques lignes sont insuffisantes pour exprimer mon profond amour et ma reconnaissance pour les honorables services soutenus.

Que cette thèse vous traduise ma profonde affection.

A ma grande famille

En témoignage de mon respect et de mon amour.

A mes amis

En souvenir des agréables moments partagés



REMERCIÉ-



A notre maître et Président de thèse
Mr .MIMOUNE ZOUHDI
Professeur de Microbiologie

Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.

Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.

Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime.



A notre maître et rapporteur de thèse
MR. ABDELKADER LAATIRIS
Professeur Galénique

Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidé tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension, flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration. Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.

*Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et
L'expression de notre profonde reconnaissance*



À notre maître et juge de thèse
Mme SAKINA EL HAMZAOUI
Professeur Microbiologie

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.

*Veillez croire, cher maître, à l'assurance de notre respect et
notre considération*



A notre maître et juge de thèse

Mme SAIDA TELLAL

Professeur Biochimie

Permettez nous de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de faire partie de nos juges.

En dehors de vos connaissances claires et précises, dont nous avons bénéficié, vos remarquables qualités humaines et professionnelles méritent toute admiration et tout respect.

Veillez trouver ici le témoignage respectueux de notre reconnaissance et admiration.



SOMMAIRE

Introduction générale	1
Chapitre I : les poudres	
I. Généralité	4
I.1.Définition	4
I.2. Propriétés physico-chimique	4
I.2.1.Structure cristalline	4
I.2.2. Solubilité	4
I.2.3. Teneur en eau et hygroscopie	5
a .Teneur en eau	5
b .Hygroscopie	6
I.2.4 Electricité statique	6
I.2.5.Distribution granulométrique	7
a. Méthodes directes	8
b.Méthodes indirectes	9
I.2.6.Morphologie	10
I.2.7.Surface spécifique	10
a .La méthode B.E.T (Brunauer, Emmett et Teller)	11
I.2.8. Masse volumique	12
I.2.9.La porosité	14
I.2.10. Mouillabilité	14
I.3. Propriétés des poudres influençant l'écoulement	16
II. Milieu granulaire	19
II.1.Propriétés générales	19
II.2. Caractéristiques des particules du milieu granulaire	20
II.2.1.Le frottement granulaire	22
II.2.2 La cohésion et les forces inter-particulaires	24
a. Les forces de van der waals	24
b. Ponts liquides	25
c. Ponts solides	26
d. les forces électrostatiques	26
II.2.3 principe de dilatance et densité	26
II.3. Etude de la coulabilité	27
II.3.1. mesure de l'aptitude à l'écoulement	27
a. Ecoulement à travers un orifice	27
b. Les mesures angulaires	28
c. Evolution de la masse volumique apparente par	30

tassement	
d. mesure de la compressibilité	32
e. Résistance au cisaillement	32

chapitre II : opérations sur les poudres pharmaceutique

Première partie : le mélange

I. Introduction	39
II. Caractérisation de l'état de mélange	41
II.1 Intensité et échelle de ségrégation	41
II. 1.1 Intensité de ségrégation	42
II.1.2 Échelle de ségrégation	43
III. Échantillonnage	46
III.1.Estimation et statistique	46
III.2.Méthodes d'échantillonnage	48
III.2.1.Échantillonnage statique :	49
III.2.2.Échantillonnage dynamique :	50
IV. Mécanismes de mélange et de ségrégation	51
IV.1 Mécanismes de mélange	51
IV. 2 Mécanismes de ségrégation	54
IV.3. Comment éviter la ségrégation	58
IV.4.Cinétique de mélange en système discontinu	59
V. Les différents types de mélangeurs	60
V.1.Les cuves tournantes :	60
V.2. Les mélangeurs convectifs	61
V.3. Les mélangeurs à haut cisaillement	63
V.4 .Les mélangeurs statiques	64
V.5. Les mélangeurs à lits fluidisés	65
V.6. Les combinaisons de mélangeurs	66
VI. étude d'un mélangeur : le mélangeur Triaxe®	66
VI.1.Les caractéristiques mécaniques du Triaxe®	69
VI.2.Le Triaxe® et l'attrition	71
VI.3.La plate-forme expérimentale	72
VI.4.Méthode de pilotage du Triaxe®	72
VII. Les méthodes de mesures en ligne de l'homogénéité de mélange	75
VII.1.Les méthodes spectroscopiques	75
VII.1.1.Spectroscopie proche infra rouge	75
a. Mesure en réflexion	76

b. Mesure en transmission	77
c. Exemples d'applications de la SPIR	77
VII.2. Technique d'analyse d'image	82
VII.2.1.Exemples d'applications de la technique d'analyse d'image	83
VII.3 Autres techniques analytiques	86
VII.3.1.Méthode capacitive	86

deuxième partie : La granulation

I. Généralités	90
I.1.Définition de la granulation	90
I.2 la granulation humide	91
I. 2.1 Avantages et inconvénients	92
I. 2.2.Equipements utilisés dans l'industrie pharmaceutique	92
a. Granulation en lit fluidisé	93
b.Granulation en mélangeurs à taux de cisaillement élevé	93
I.2.3. Etapes du procédé	94
II. Mécanismes et modèles de granulation	94
II.1.Mécanisme de liaison sans ponts matériels	95
II.1.1 Les force d'interactions	95
II.1.2. Les imbrications mécaniques	95
II.2. Mécanismes de liaison avec ponts matériels	95
II.2.1 Les ponts solides	95
II. 2.2 Les ponts liquides immobiles	96
II.2.3 Les ponts liquides mobiles	96
II.3. les modèles de granulation	97
II. 3.1. Modèle "traditionnel" de croissance des granulés	97
II.3.2.modèle « moderne »	99
III. Les méthodes de contrôles du procédé de granulation humide	101
III.1. Méthode de suivie de la puissance électrique consommée	102
III.2. Méthode de mesure utilisant des sondes placées dans le lit de poudre	104
III.3.Nouvelles technologies pour le contrôle du procédé de granulation humide	104

Chapitre III: compression des poudres pharmaceutiques

I. Introduction	107
II la compaction des poudres	108
II.1 les différents types de déformation :	108
II.1.1 Les solides élastiques	108
II.1.2. Les solides plastiques	108
II.1.3. Les solides fragmentaires	109
II.1.4. Les solides viscoélastiques	110
II. 2. Étapes du procédé	110
II.2.1. Le remplissage	110
II.2.2 La compression :	111
a. Réarrangement des particules	112
b. Déformation des particules	112
	113
II.2.3 La décharge	
II.2.4. L'éjection	113
II.2.5. La relaxation	114
II.3. Mécanismes intervenant dans la cohésion du comprimé	114
II.4. La compressibilité et la compactabilité	115
II.5. Répartition de la pression	116
III. Cycles de compression et modélisation	119
III.1 description des cycles	119
III.2. Exploitation des cycles	121
III.2.1. Phase initiale du cycle : coefficient de tassement	121
III.2.2. Phase de densification	121
IV. Modélisation de la compression	124
IV.1. Etude de la compressibilité : lois porosité-pression	124
IV.1.1. Relation de Heckel	125
IV. 1.2. Équation de Kawakita	127
IV. 2. La Compactabilité	128
V. Application des model de compression sur les poudres pharmaceutiques	129
V.1. Réponse de la poudre au cycle de compression	133
V.2. Analyse par le modèle de Heckel	134
V. 3. Analyse par le modèle de Kawakita	135
V.4. Expansion du comprimé	137
VI. Etude de la compression par émission acoustique	137
VI.1. Nature des événements à l'origine de l'émission acoustique	138
VI.2. Description de la méthode	139
VI. 2.1. Détection et traitement du signal	140

a .Détection du signal	140
b. Traitement du signal	141
VI.2.2. Techniques d'analyses	141
VI.2.3.Montage expérimental d'écoute acoustique	142
VI.3 Etude de la compression des poudres par émission acoustique	143
VII. Etude de l'influence de la température sur la compression :	146
VII.1.Protocole expérimental	146
VII.2.Résultats	147
VII.2.1. Effets des paramètres du cycle de pression	147
a .Evolution de la porosité pendant la montée en pression pour différentes températures	148
b. Evolution de la porosité pendant le palier isobare	148
VII.2.2. Influence de la température sur l'EA	149
VII.2.3. Influence de la température sur la résistance à la rupture	150
VII.2.4. Evolution de l'aspect des comprimés	150

Chapitre IV : les caractéristiques pharmacotechniques des comprimés

I. la dissolution	154
I.1.Théorie de la dissolution :	154
I.2. essai de dissolution et appareil utilisé	156
I.2.1.Essai de dissolution	157
I.3. les facteurs et les paramètres qui influencent la dissolution	160
I.3.1 influence du lubrifiant sur le taux de la dissolution	160
a.influence de la concentration et la nature du lubrifiant sur le taux de la dissolution	160
b. Influence du temps de mélange du st-Mg sur la dissolution	164
c. Étude morphologique avec le MEB des propriétés adhésif des lubrifiants	166
I.4. l'influence de la force de compression et de pénétration du liquide sur la dissolution	170
Synthèse et conclusion	175
II. La désagrégation	176
II.1.Test de désagrégation	176
II.2 Facteurs influençant la désagrégation	177
II.3. autres méthodes pour l'étude de la désagrégation et étude de cas	178

II.3.1 Etude de la désagrégation par résonance magnétique	178
	180
II.3.2.Utilisation TNO gastric and small Intestinal Model TIM-1) et l'IRM pour l'évaluation de l'influence des aliments sur la désagrégation des comprimé	
a. Utilisation de L'IRM	182
b. Comportement du fosamprénavir dans le TM-1	184
Conclusion	185
III. La dureté	186
III.1. Principe de l'essai	186
III. 2.Les facteurs qui influencent la dureté des comprimés	187
III.2.1.Influence de la densité relative	187
III.2.2. Influence de la nature des produits	188
a. Etude des aspirines	189
b. Etude des amidons	189
c. Etude du produit A	192
d. Etude de mélange aspirine-amidon	192
Conclusion	193
III.2.3. Influence de la température sur la résistance à la rupture	195
Conclusion générale	195
 Résumé	
Références bibliographique	

Liste des figures

Figure. 1: Relation entre la tension superficielle théorique des agglomérats en fonction de la taille des particule	17
Figure 3 : Tas de poudre formé par écoulement dans un entonnoir. L'angle θ est l'angle maximal observé lors de la formation du tas, et l'angle α est l'angle pour lequel l'écoulement se fige lorsque la pente du tas a dépassé l'angle θ	22
Figure 4 : Plan de cisaillement des corps solides et entre grains.....	23
Figure 5 : Ménisque liquide entre deux particule sphérique(seville,1997).....	25
Figure 6 : comportement de dilatance.....	27
Figure 7 : Mesures angulaires	29
Figure 8 : Schéma d'une cellule de cisaillement de Jenike. A est la base fixe, B est l'anneau C'est la couvercle, N est la force normale et S est la force de cisaillement	33
Figur. 9 : Exemple d'une famille de courbes de rupture	34
Figure.10: Exemple d'une fonction d'écoulement (FF)	35
Figure 11: Différents états d'un mélange binaire : (a) complètement ségrégué ; (b) aléatoire ; (c) parfait ; (d) partiellement ségrégué ; (e) cohésif ségrégué ; (f) partiellement ordonné ; (g) parfaitement ordonné d'après.....	41
Figure 12: Notion d'intensité de ségrégation	42
Figure13 : Deux mélanges, en sortie du mélangeur continu, de mêmes variances et de différentes tailles de ségrégations, d'après Weinekötter et Gericke.,2000, et Weinekötter et Reh. 1995.....	43

Figure 14: Deux mélanges ayant la même intensité de ségrégation globale peuvent avoir des structures radicalement différentes	44
Figure. 15: Allure typique d'un autocorrélogramme montrant les différentes notions associées	45
Figure. 16: Notion d'échelle de ségrégation	46
Figure . 17: Un exemple de mélange en accord avec les standards industriels de la pharmacopée européenne ; $\mu = 0,50$, $x_m = 0,5391$, $CV = 5,9478\%$	48
Figure. 18: Différents types de sondes utilisées pour l'échantillonnage des mélanges d'après MUZZIO et al. (1997)(60) : (a) Sonde Globe Pharma à prélèvement latéral ; (b) Sonde Slug à prélèvement en tête ; (c) Sonde Rutgers à prélèvement en tête.....	49
Figure. 19: Perturbation induite par une sonde de prélèvement	50
Figure. 20: Schéma de systèmes industriels de prélèvement	51
Figure2: Mélange par diffusion d'après Lantz et Schwartz.IK, 1990.....	52
Figure.22 : Mélange par convection d'après Lantz et Schwartz.,1990.....	52
Figure.23 : Mélange par cisaillement d'après Lantz et Schwartz.,1990.....	53
Figure 24: Simulation du mélange d'un lot de particules par convection et/ou diffusion d'après SCHOFIELD (1970).....	54
Figure. 25: Ségrégation due aux trajectoires d'après HARNBY et al.	55
Figure. 26: Ségrégation par percolation des fines.....	56
Figure 27 : Ségrégation par percolation des particules de différente taille sous l'effet d'un déversement en tas (particules blanches (3,1 mm) & particules noires (1,1 mm)).....	57

Figure.28 : Ségrégation par élutriation d'après Massol-Chaudeur.....	57
Figure. 29: Exemple type de production de médicament et mises en évidence des étapes ségrégeantes d'après MASSOL-CHAUDEUR (2000).....	58
Figure. 30: Courbe caractéristique d'un procédé de mélange d'après MIYANAMI (1991).....	59
Figure. 31: Quelques exemples de mélangeurs à cuve tournante en «V» ; (a) axe de rotation dans le plan des cuves ; (b) axe de rotation perpendiculaire au plan des cuves.....	61
Figure. 32: Mélangeur à rubans hélicoïdaux LE LAN.....	62
Figure.33 : Mélangeur à socs d'après LE LAN	62..
Figure. 34: Mélangeur orbital à vis d'après LE LAN	62
Figure. 35: Mélangeur à turbine à cuve (DELAPLACE & GUÉRIN, 2006).....	63
Figure.36 : Tubosphère Mortiz biconique d'après LE LAN	63
Figure. 37: Mélangeurs à haut cisaillement d'après HARNBY et al.	63
Figure .38: Broyeur à marteaux d'après FRAISSE (87), (1) chambre de broyage, (2) coqu du broyeur, (3) plaques de chocs, (4) contre-marteaux, (5) marteaux, (6) rotor, (7) évacuation.....	64
Figure. 39: Silo-mélangeur d'après FAN <i>et al.</i> (88) : (a) plusieurs trémies internes, (b) une seule trémie interne.....	65
Figure. 40: Installation de mélange en lit fluidisé, d'après HARNBY <i>et al.</i> (71).....	66
Figure. 41: Le Triaxe	68

Figure. 42: Schéma du Triaxe®	69
Figure.43: Un exemple de trajectoire du Triaxe® au bout de 10 secondes de mélange à des vitesses d'agitation relativement faibles (14% de la vitesse maximale de giration et 32% de la vitesse maximale de rotation).....	70
Figure. 44: Différents types de pales disponibles pour le Triaxe®.....	70
Figure. 45: Distributions granulométriques mesurées au granulomètre Malvern® pour différents tests d'attrition réalisés avec le Triaxe® sur de la semoule agitée.....	71
Figure. 46: Schéma général de la plate-forme expérimentale	72
Figure. 48: Relation entre la tension aux bornes du variateur de fréquence (U_f) et la vitesse du moteur d'agitation (NM) correspondant (75).....	73
Figure. 49: Face avant du logiciel développé pour piloter le Triaxe® et suivre les couples développés par les moteurs	74
Figure.50: Schéma du mélangeur Nauta muni de l'interface PIR, avec la sonde dans la position la plus basse des deux possibles (d'après BERNTSSON <i>et al.</i> (80)).....	79
Figure. 51 : Spectromètre FT-NIR de "BrukerOptik" d'après Kehlenbeck et Sommer.,2003	79
Figure.52 : Mesure en ligne de l'homogénéité de poudres en sortie d'un mélangeur continu d'après Kehlenbeck et Sommer.,.....	79
Figure.53 : (a) Différents mélanges étudiés par Vanarase et al.,2010 [91] ; (b) S dispositif expérimental : (A) deux doseurs pondéraux ; (B) mélangeur continu ; (C) sortie du mélangeur ; (D) spectromètre SPIR.....	80
Figure.54 : Spectres proche infra-rouge obtenus par Vanarase et al.,2010 [91].....	81
Figure.55 : Mesure en ligne de la concentration d'un ingrédient actif par la SPIR [91].....	81
Figure 56 : Schéma du dispositif expérimental et méthodologie de traitement du film d'après Muerza et al.[92].....	83

Figure 57 : Seuillage d'une image numérique montrant les grains d'aspirine d'après Muerza et al.[92].....	83
Figure58 : Diagramme de mesure d'homogénéité d'un mélange de solides par analyse d'image [93].....	84
Figure59 : Mélange binaire filmé par une caméra CCD [93].....	84
Figure. 60 : Dispositif expérimental utilisé par Daumann et al.,2009 [95].....	85
Figure .61 :Distribution des particules dans le mélangeur après différents temps de mélange tmd'après Daumann et al. 2008[94].....	85
Figure. 62:Croquis de l'installation expérimentale montrant les sondes (1), le mélangeur statique (2) et le capacimètre (3) d'après EHRHARDT <i>et al</i>	87
Figure. 63:Schéma du principe de mesure de la capacité électrique d'après EHRHARDT <i>et al.</i> (101).....	87
Figure.64 : Mesure en ligne de la permittivité d'un mélange des particules traversant un mélangeur statique d'après Ehrhardt[97].....	88
Figure .65 : granulateur à lit fluidisé (HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL GRANULATION TECHNOLOGY).....	93
Figure 66 :mélangeurs horizontaux.....	
Figure.67 : mélangeur vertical.....	93
Figure.68 : Forces de van der Waals et électrostatiques d'après Pietsh(107).....	95
Figure . 69 : agglomération par imbrication mécanique(107).....	95
Figure.70 :pont solide liant deux particules (107).....	96

Figure.71 : pont créés par les liants immobiles (107).....	96
Figure .72 :Les états des ponts liquides d’après Newitt &Conway Jones (110).....	97
Figure. 73 :.mécanismes d’agglomération d’après Sastry et coll(109).....	98
Figure.74:Mécanismes d’agglomération d’après Ennis et Lister (111).....	99
Figure 75 : Effet du nombre de déformations sur les différents régimes de croissance(106).....	101
Figure 76: courbe de la puissance électrique consommée en fonction de la quantité de liquide de mouillage ou du temps	103
Figure 77: Evolution de l'empilement granulaire lors du cycle de compression en fonction du temps.....	111
Figure 78 courbe typique du cycle de compression.....	111
Figure. 79 :Elasticité linéaire d’un matériau solide.....	112
Figure 80 : Clivage d'un compact de lactose après éjection.....	113
Figure 81 : Courbe d'éjection d'un comprimé de poudre de cellulose microcristallineVivapur PH 102 : Contrainte appliquée en fonction du déplacement du poinçon inférieur.....	114
Figure 82 : Schéma de Train [157]	116
Figure 83 Représentation des forces intervenant pendant la compression selon Celik [155].....	117
Figure 84 : Cycle de compression.....	119
Figure85 Aspect général d’un cycle de compression [178].....	121
figure 86 : Transformations énergétiques des étapes de densification.....	122
Figure. 87 : Représentation des énergies lors de la densification.....	123
Figure .88 :Représentation de l'équation de Heckel.....	126
Figure 89. Représentation de l'équation de Kawakita.....	128

Figure 90. Presse Instron 5567(196).....	130
Figure 91 . Schéma de la presse utilisée.....	131
Figure.92 Cycles de compression des poudres utilisées. (196).....	134
Figure 93 : Présentation des courbes de Kawakita (196).....	136
Figure .94 :montrant la création, la propagation et la détection d'une onde d'E.A.....	140
Figure 95 : caractéristique d'une salve, ensemble d'arches.....	141
Figure 96 : schéma du montage expérimental(208).....	142
Figure 97: aspirine AC 360, émission acoustique (nombre de coups en gras) et pression de compression (en trait fin)(208).....	144
Figure 98 : évolution de la porosité et de la surface spécifique de l'aspirine AC360 en fonction de la pression de compression.....	145
Figure.99 :Matrice uniaxiale avec 6 trous cylindriques pour introduire les 6 carottes constituant le dispositif de chauffage. Un capteur piezo-électrique pour l'émission acoustique est visible sur la gauche. (209).....	147
Figure100. Evolution de la porosité du produit A au cours de la montée en pression pour différentes températures.....	148
Figure.101. Evolution de la porosité du produit A pendant le palier isobare pour différentes températures.....	149
Figure102. Courbes de pression et d'EA en fonction du temps pour le produit A à 25°C (gauche) et à 40°C (droite).....	149
Figure 103. Résistance à la rupture après un temps de repos nul (gauche), après un temps de repos de 24 h (droite) avant réalisation du test de compression diamétrale.....	140

:	
Figure 104. Faciès de rupture de comprimés réalisés à température ambiante.....	151
Figure 105. Faciès de rupture de comprimés réalisés à 60 °C.....	151
Figure. 106. Faciès de rupture de comprimés réalisés à 140 °C.....	152
Figure 107 : appareil a palette tournante	157
Figure 108 : appareil a panier tournant	157
Figure 109 :schéma de la cellule de dissolution a flux continu(SOTAX CE 1) et de la pompe a piston (SOTAX CY1)	158
Figure 110 : Appareil à pistons.....	158
Figure111 :Pourcentage de principe actif dissous en fonction du temps.(2).....	159
Figure113 : Effet de la concentration en lubrifiant sur le taux de la dissolution du comprimé d'APAP (100mg) (A): st-mg; (B): TR-FB.....	161
Figure 114 effet de la concentration du lubrifiant sur la surface disponible du comprimé d'APAP (100mg) (A): st-mg; (B): TR-FB).....	162
Figure. 115. Fig. 115 : Illustration schématique de la relation entre les mécanismes de la désagregation du comprimé et la surface disponible(.....	163
Figure 116 effet du temps de mélange sur les profils de la dissolution des comprimés contenant du TH, TH-05(cercles gris), TH-10(cercles fermés), et TH-20(cercles ouverts)	164
Figure 117 la surface spécifique (surface grise) et les profils de la dissolution (cercles ouverts) du TH-05(A), TH-10(B), et TH-20(c) Les lignes pleines représentent les profils théorique de l'intégral de l'équation de Noyes –Whitney (211).	165
Figure. 118 : Image par rayon X à tomographie calculé des comprimés de TH-05, TH-10, et TH-20 avant(en haut de l'image) et après l'introduction dans l'eau	166

Figure. 119 : Photographies (par MEB) de la surface traitée des perles de verre à différents concentration en lubrifiant. (A) pas de lubrifiant, (B) ST-Mg, (C) TR-FB (210).	167
Figure. 120 Photographies (par MEB) de la surface traitée des perles de verre à différents temps de mélange.(A) aucun lubrifiant, (B) st- Mg, et (C) TR-FB(210).	168
Figure. 121. Morphologie des lubrifiants. (A) St-Mg et (B) TR-FB(210).	169
Figure. 122 Variation de la masse sèche en fonction du temps des comprimés obtenus à différents pressions	171
Figure. 123. : L'évolution du volume des comprimés en fonction du temps pendant la dissolution	172
Figure. 124. Variation de la masse de l'eau en fonction du temps	172
Figure. 125. Variation de la porosité en fonction du temps	173
Figure 126 . : Variation du degré de saturation en eau en fonction du temps	174
Figure 128 : Essai de désagrégation des comprimés : appareil de la pharmacopée	177
Figure 129 Images IRM instantanées représentant la désagrégation des comprimés du paracétamol de Glaxo-wellcome à Deux températures, 19 et 37C°	178
Figure.130. Images IRM instantanées représentant la désagrégation des comprimés du paracétamol de polfa kutno S.A à Deux températures, 19 et 37 C°(214).	179
Figure.131. Les profils de désintégration des comprimés de paracétamol de Glaxo – Wellcome (panneau supérieur) et de Kutno SA panneau inférieur) à 19 et 37C° (214).	180

Figure.132. Fig.132: Représentation schématique de Tim-1. (a) Compartiment d'estomac ; (b) sphincter pylorique ; (c) compartiment de duodénum ; (d) valve péristaltique ; (e) compartiment du jéjunum ; (f) valve péristaltique ; compartiment d'iléon de (G) ; (h) sphincter iléo-caecal ; (i) sécrétion gastrique ; (j) sécrétion du duodénum ; (k) sécrétion du jéjunum/iléon ; (l) pré filtre ; (m) module de filtration à fibre creux ; (n) absorption de l'eau ; (p) électrodes de pH ; (q) sondes de niveau ; (r) sondes de température ; (s) sonde de pression

.....182

Figure.133. Image IRM des comprimés fosamprenavir (vue axiale) en fonction du temps fosamprenavir dans le liquide gastrique (a) et dans le boisson alimentaire de Scandishake (b). Le jaune indique l'intensité de la forte mobile des protons, alors que le noir indique l'intensité d l'immobilité des protons

.....183

Figure 134 : Profils de la concentration en fonction du temps de Fosamprenavir dans les compartiments de l'estomac (a) et le duodénum (b), état de simulation de la jeun (cercles ouverts) "après repas" (triangle ouvert).....184

Figure. 135. : Fraction bioaccessible cumulée de fosamprenavir en fonction de temps dans Tim-1, simulation de jeûne (cercles ouverts) et l'état "après repas" (triangles ouverts). Le Fosamprénavir présent dans le filtrat des compartiments du jéjunum et de l'iléon constituaient la fraction bioaccessible

.....185

Figure 136 Principe de l'essai de résistance au rupture diamétrale.....186

Figure 137 Rupture diamétrale d'un compact plat de cellulose microcristalline

Vivapur 102.....186

Figure138 :Dimensions utilisées pour un comprimé bombé.....187

Figure.139Contrainte à la rupture diamétrale en fonction de la densité relative pour la *Vivapur 102* mélangée avec 1% du stéarate de magnésium(196).....188

Figure140 résistance à la rupture des comprimés d'aspirines en fonction de la pression de compression (208).....189

Figure 141 résistance à la rupture des comprimés en fonction de la pression de compression pour leS-trois amidons (208).....190

Figure. 142 : influence de l'humidité relative sur les courbes donnant la résistance à la rupture des comprimés d'amidon CS en fonction de la pression de compression(208).....191

Figure 143 : influence de l'humidité relative sur les courbes donnant la résistance à la rupture des comprimés d'amidon PGS en fonction de la pression de compression (208).....191

Figure 144 : résistance à la rupture des comprimés en fonction de la pression de compression pour les tranches granulométriques du produit A (208).....192

Figure 145 : résistance à la rupture des comprimés des tranches granulométriques du produit A stocké sous une humidité relative de 40 % (à gauche) et de 60 % (à droite) (208).....193

Figure 146 : résistance à la rupture des comprimés de mélanges en fonction de la fraction massique d'aspirine pour une pression de compression de 100 MPa (208).....193

Figure 147 : résistance à la rupture des comprimés de mélanges en fonction de la fraction massique d'aspirine AC 180T pour une pression de compression de 100 MPa (208).....194

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des poudres en termes d'hygroscopicité	6
Tableau 2 : Méthodes de mesure d'électricité statique	7
Tableau 3 : Taille des particules selon la technique granulométrique utilisée	8
Tableau 4 : Méthodes d'évaluation de la porosité des solides divisés	14
Tableau .5 : Aptitude à l'écoulement des poudres	31
Tableau 6 : Caractéristiques des poudres de celluloses microcristallines.	132
Tableau 7 : Caractéristiques du lactose GranuLac 140 [®]	132
Tableau 8 : caractéristique du stéarate Mg	133
Tableau 9: Constantes de Heckel et pression d'écoulement pour les poudres utilisées	135
Tableau 10 : Constantes de l'équation de Kawakita.	136
Tableau 11. Expansion du comprimé après éjection et après 48 heures.	137
Tableau 12 : résumé du protocole expérimentale	147
Tableau 13 : le temps maximal et la surface maximal disponible correspondant après le début du test de la dissolution	164
Tableau 14 : les pentes de la cinétique de la dissolution du théophiline sous forme des granules et comprimés(saturés et secs) à différent vitesse d'agitation.	174
Tableau 15 : les valeurs de la relaxation(T_2) et la diffusion transversale(D) mesurés dans les deux liquides.	183

Nomenclature

- r : rayon du comprimé
 D : diamètre du comprimé
 h : épaisseur du comprimé
 t : épaisseur de la partie cylindrique plate du comprimé (cas de comprimés bombés)
 R_p : profondeur du poinçon
 H : hauteur du lit de poudre
 V_0 : volume initial apparent
 V_r : volume relatif (=volume apparent/volume vrai)
 ρ_r : densité relative (=densité apparente/densité vraie)
 h_c : l'épaisseur du comprimé en fin de compression
 h_{ej} : l'épaisseur du comprimé après éjection
 h_{48} : l'épaisseur du comprimé après 48 heures
 ER : Expansion du comprimé après retrait du poinçon supérieur
 EE_{ej} : Expansion du comprimé après éjection $(=(h_{ej}-h_c)/h_c)$
 EE_{48} : Expansion après 48 heures $(=(h_{48}-h_c)/h_c)$
 P_y : pression moyenne d'écoulement
 H_B : dureté Brinell d'un compact
 F_A : force appliquée par le poinçon supérieur
 F_T : force transmise au poinçon inférieur
 F_R : force radiale transmise à la matrice
 F_p : force due au frottement poudre/matrice
 F_i : force due au frottement interparticulaire
 F_D : force de réaction à la paroi de la matrice ($F_D = F_i + F_p$)
 μ : coefficient de frottement selon la loi de Coulomb
 P, P_a, σ_a : contrainte axiale appliquée par le poinçon sur le lit de poudre
 E : module d'Young
 K : module de compressibilité
 G : module de cisaillement
 S : pente de la courbe de décharge

Introduction

Dans le domaine de la formulation et de la mise en forme solide, l'élaboration d'un produit possédant toutes les qualités requises nécessite de mettre à profit l'association de deux classes de paramètres. La première correspond aux paramètres thermodynamiques (ou Physico-chimiques) locaux dépendants de la nature des liants et des poudres qui rentrent dans la composition du produit final. La deuxième correspond aux paramètres des procédés qui sont susceptibles d'intervenir tout au long des étapes de fabrication.

Le principe de la fabrication est très simple mais la réalisation est en fait assez complexe : il ne suffit pas de placer la dose de poudre destinée à faire un comprimé dans la matrice d'une machine et de la comprimer entre deux poinçons.

Pour avoir un comprimé, il faut tout d'abord que la poudre à comprimer ou « grain » ait des propriétés physiques et mécaniques très particulières. Le grain doit d'une part avoir une granulométrie et une fluidité qui assure un remplissage précis et rapide de la chambre de compression et d'autre part être constitué de particules capables de s'agglutiner pour rester liées les unes aux autres après la compression et donner ainsi un comprimé solide non friable. Toutefois, cette propriété d'agglutination ne doit pas être telle que le grain adhère aux poinçons et à la matrice ou que le comprimé se délite mal dans un peu d'eau ou dans le tube digestif.

En fait, peu de principes actifs peuvent être comprimés directement. Parmi ceux qui le sont, peuvent être cités : le chlorure et le bromure de sodium, l'iodure de potassium, le chlorure d'ammonium, l'acide borique, l'hexaméthylènetétramine... (2).

Les phénomènes qui interviennent dans la possibilité d'une compression sont complexes mais de mieux en mieux connus. On sait que la forme cristalline a son importance. Parmi les produits qui se compriment sans adjuvants, beaucoup cristallisent dans le système cubique. La taille des cristaux intervient aussi : le permanganate de potassium n'est directement comprisable que pour une certaine dimension des cristaux(2).

Dans la pratique, la grande majorité des principes actifs nécessite à la fois la présence d'*adjuvants* et un traitement spécial, la granulation, pour l'obtention des deux qualités essentielles des comprimés, qui sont :

une cohésion entre les grains suffisante ;

- et un délitement facile.

Dans la formulation des comprimés beaucoup de difficultés peuvent survenir :

- le comportement mécanique lié à la taille des particules des poudres pharmaceutiques (poudres fines) et à la nature des matériaux,
- le mélange de poudres (homogénéité) et le caractère cohésif des poudres,
- la lubrification par des poudres et non directement de l'outil,
- l'expansion du comprimé relativement importante lors de l'éjection.

Dans le présent travail, l'objectif est l'étude des processus et des opérations qui interviennent dans la fabrication des comprimés, explicitant les problèmes liés à ces processus, l'origine de ces problèmes, les solutions proposées récemment, et les méthodes de contrôle de ces processus.

Le travail est réparti en quatre chapitres :

Le premier chapitre a été consacré à une étude générale des poudres, qui met l'accent sur leurs différentes propriétés (propriétés physico-chimiques et mécaniques), ainsi que des notions sur le milieu granulaire.

Le deuxième chapitre est divisé en deux parties, la première partie traite l'opération du mélange qui comprend les mécanismes du mélange et de ségrégation, la mesure en ligne de l'homogénéité ainsi qu'une étude d'un type de mélangeur qui est le « Triax ». La deuxième partie traite la granulation, elle comprend les étapes et les équipements utilisés, les mécanismes et les modèles de la granulation, et les méthodes de contrôle du procédé de la granulation.

Le troisième chapitre traite la compression des poudres pharmaceutiques, il comprend la compaction des poudres, la modélisation de la compression, l'application des modèles de

compression sur les poudres pharmaceutique, et enfin une étude de la compression par émission acoustique.

Le quatrième et le dernier chapitre traite les caractères pharmacotechniques les plus importants tel que la dissolution, la désintégration, la résistance à la rupture, et la friabilité ainsi que les facteurs qui les influencent.

Chapitre I : Les poudres

I. Généralités

I.1 Définition

Définition générale : La poudre est un **état fractionné** de la matière. Il s'agit d'un solide présent sous forme de petits morceaux, en général de taille inférieure au dixième de millimètre (100 μm). Une poudre est caractérisée par l'étendue de la distribution en taille des particules et par le diamètre médian (notée d_{50}), taille pour laquelle 50% de la population de particules a une taille inférieure à d_{50} . (221).

Définition galénique : Les poudres sont des préparations constituées par des particules solides, libres, sèches et plus ou moins fines. Elles contiennent un ou plusieurs principes actifs additionnés ou non de substances auxiliaires et si nécessaire de matières colorantes autorisées et d'aromatisants.

Elles peuvent être utilisées en tant que principe actif, excipient ou forme pharmaceutique. Les principes actifs peuvent être d'origine naturelle ou synthétique. D'autre part une poudre peut être simple ou composée selon qu'elle contient une ou plusieurs substances.

I.2. Propriétés physico-chimique

I.2.1. Structure cristalline

Les techniques d'investigation les plus utilisées sont la diffraction des rayons X, qui permet l'identification des phases cristallines, et les techniques vibrationnelles telles que la spectroscopie infrarouge et la spectroscopie Raman qui renseignent sur les liaisons interatomiques au sein d'une molécule(1).

I.2.2. Solubilité

C'est l'un des critères de classification et de sélection des excipients et des molécules actives, ou coefficient de solubilité est le nombre de parties en volume du liquide nécessaire pour dissoudre une partie en masse de la substance considérée. Pour un matériau, un solvant et une température, c'est une constante. Elle est affectée par les éléments suivants(1) :

- **Constitution chimique** : La solubilité est fonction de la nature chimique du corps à dissoudre et de celle du solvant. On distingue la solubilité par ionisation (dissociation en ions) et la solubilité par polarité. Les substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent surtout, dans les solvants polaires et les substances hydrophobes dans les solvants apolaires.
- **Température** : Dans la plupart des cas, la solubilité d'un produit augmente avec la température. Pour les produits volatils, l'augmentation de température n'est pas recommandée.
- **Le pH** : Le pH du milieu a une influence lorsqu'il s'agit de solubilité par ionisation.
- **Polymorphisme** : A une température donnée, la forme cristalline la moins stable est la plus soluble. Un produit est plus soluble à l'état amorphe qu'à l'état cristallisé.
- **Substance additives** : les substances ajoutées à un solvant (sels, agents tensio-actifs polymères) peuvent modifier la solubilité apparente de certains produits. Le formulateur dispose ainsi, dans le cadre du développement des médicaments, d'un vaste champ d'optimisation de la solubilité et par conséquent de la biodisponibilité.

I.2.3. Teneur en eau et hygroscopie

a .Teneur en eau

Trois types d'eau peuvent être distingués :

- l'eau de constitution : eau de cristallisation correspondant à l'eau chimique liée à la molécule,
- l'eau d'adsorption : eau en surface des particules dans des conditions normales de température et d'humidité (en équilibre avec le milieu ambiant), correspondant à l'humidité résiduelle du produit et physiquement liée à la molécule,

- l'eau libre : eau en excès.

La teneur en eau est un paramètre clé sur les propriétés d'une poudre. Elle affecte les propriétés rhéologiques [3], et la mesure de la masse volumique vrac : l'eau en faible quantité peut n'avoir aucune action sur l'écoulement voire être favorable par effet lubrifiant, régulateur d'écoulement ; en forte quantité, elle est généralement défavorable. Les charges électrostatiques sont également susceptibles d'être affectées par la teneur en eau. L'eau de constitution peut être dosée à l'aide de la méthode élaborée par Karl-Fisher et l'eau résiduelle se mesure par la perte à la dessiccation.

b .Hygroscopie

L'hygroscopicité est la capacité thermodynamique et cinétique d'un matériau à atteindre un état d'équilibre dans des conditions de température et de pression de vapeur d'eau données. L'étude de cette propriété renseigne sur l'état de surface des matériaux et leur réactivité vis-à-vis de l'eau.

Un produit hygroscopique adsorbe une quantité d'eau relativement importante à faible humidité relative, à température et pression ambiantes. Une classification (tableau A1) est proposée pour les conditions suivantes : 25°C, 80% d'humidité relative ambiante et 24 heures de stockage.

Tableau 1 : Classification des poudres en termes d'hygroscopicité (222).

Classe	Comportement
très hygroscopique	accroissement de la teneur en eau > 15 %
hygroscopique	accroissement de la teneur en eau de 2 à 5 %
légèrement hygroscopique	accroissement de la teneur en eau de 0,2 à 2 %
non hygroscopique	accroissement de la teneur en eau < 0,2 %

I.2.4 Electricité statique

Deux sortes de charges électrostatiques à la surface des particules peuvent être distinguées :

- permanentes : dues à la structure des particules,
- créées lors d'opérations unitaires mécaniques telles que le tamisage, le transport pneumatique, le mélange, le broyage, la micronisation, le remplissage, la vidange.

Les particules acquièrent ou perdent des électrons par arrachement au contact d'une particule de nature différente ou d'une paroi [6]. Les matériaux organiques pulvérulents sont dans la plupart des cas non conducteurs : La perte de la charge acquise au cours de la manutention des matériaux est longue. De ce fait, les charges électriques, au sein du milieu, s'accumulent et peuvent entraîner des risques d'explosion, d'inflammabilité, de décharge électrique. Des mesures de sécurité doivent alors être prises au sein des installations industrielles.

D'autre part, la capacité d'un matériau à se charger au cours d'opérations de manutention a parfois de lourdes conséquences sur la réactivité de ses surfaces et la mise en œuvre. La triboélectricité affecte les propriétés physiques et peut entraîner :

- Mottage : les charges, combinées à la granularité et à la consolidation, créent des Agglomérats qui nuisent aux propriétés d'écoulement et perturbent les opérations de remplissage de gélules ou de compression [5].
- démélange : l'attraction préférentielle de surfaces de charges opposées peut induire un collage aux parois des appareils, provoquer un démélange et favoriser une ségrégation au remplissage de la chambre de compression.

Différentes méthodes peuvent être mises en application pour mesurer la charge électrostatique (Tableau 2) :

Tableau 2 : Méthodes de mesure d'électricité statique [5].

Méthode	Principe
Potentiel électrostatique	Diviseur de potentiel
Champ électrique de surface	Modulateurs mécaniques
Charge massique	Cage de Faraday
Résistivité et résistance de surface	Montages coaxiaux
Mesure de temps de relaxation	Décroissance de champ électrique
Courant de neutralisation	
Capacité	Mesure de capacité électrique
Détection des décharges dans les gaz	Energie électromagnétique

I.2.5.Distribution granulométrique

La granulométrie correspond à la distribution de taille des particules. Cependant, les particules n'étant jamais isodiamétriques, la distribution granulométrique doit être complétée par la morphologie. Des particules de grande taille et de forme sphérique auront un comportement favorable à l'écoulement dans des conditions de température et d'humidité définies.

En dessous d'une taille critique, les particules subissent entre elles des forces attractives et répulsives. Elles ont tendance à s'agglomérer ou à adhérer à la surface qui les supporte lorsque l'attraction est supérieure à la répulsion.

Les techniques d'analyse granulométrique sont multiples : séparation mécanique (tamisage) ou par l'intermédiaire d'un liquide ou d'un gaz, variation de résistance électrique d'un milieu liquide, imagerie, diffraction laser, centrifugation etc.

Les plus courantes sont le tamisage, le compteur électrique de particules, la diffraction de la lumière, l'imagerie (microscopie), les méthodes basées sur la sédimentation. Le choix de la méthode d'analyse repose sur la taille des particules mais également sur les paramètres complémentaires : forme, répartition des particules.

Le tableau IA3 récapitule l'ensemble des techniques granulométriques en fonction de la taille des particules.

Tableau 3 : Taille des particules selon la technique granulométrique utilisée [1].

Techniques		Tailles des particules
Techniques directes	Tamassage	> 50 μm
	Microscopie	MO : 0,2 à 200 μm MEB : > 0,001 μm
Techniques indirectes	Compteur électrique de particules	0,1 à 1000 μm
	Diffraction de la lumière	Voie sèche : 0,2 à 2000 μm Voie humide : 0,02 à 2000 μm
	Sédimentation	Centrifugation: 5 à 10 μm Gravitation : 100 μm

a. Méthodes directes :

-Le tamassage :

Cette technique présente l'avantage d'être peu coûteuse et simple d'utilisation mais son emploi est limité aux particules supérieures à 50 μm [1]. Son principe consiste à faire passer une masse connue à travers une colonne de tamis soumis à des vibrations. Chaque fraction refusée est ensuite pesée

-La microscopie :

La microscopie est la méthode de référence permettant l'étalonnage de très nombreuses autres techniques granulométriques. Elle a l'avantage de vérifier l'individualité des particules mesurées et d'apprécier leur forme. Si l'échantillon n'est pas trop cohésif, l'observation peut se faire à sec, sinon une désagglomération en phase liquide est préférée. L'information granulométrique à partir des images microscopiques est généralement restituée par une longueur ou l'aire de surface projetée (1). Pour des particules de 0,5 à 200 μm , l'étude est réalisée à l'aide d'un microscope optique (M.O.) et pour des particules plus petites (< 0,2 μm) avec un microscope électronique à balayage (M.E.B.).

b. Méthodes indirectes :

-Le compteur électrique de particules :

Cette technique présente l'intérêt de réaliser une mesure à la fois en nombre et en volume. L'appareil le plus connu, le compteur Coulter, est basé sur la variation de la résistance provoquée par les particules (de 0,1 à 1000 μm de diamètre) placées dans un champ électrique, sachant que les particules sont, au préalable, mises en suspension dans une solution d'électrolytes. La mesure est réalisée entre deux électrodes placées de part et d'autre d'un orifice calibré à travers lequel les particules sont aspirées. A chaque fois qu'une particule traverse cet orifice, elle interrompt le faisceau lumineux et cause ainsi une réduction de la tension de la photo détectrice, proportionnellement à la taille de la particule. L'inconvénient principal est la recherche du milieu de suspension et le risque de dissolution des particules les plus fines. (1)

-La diffraction de la lumière :

La théorie mise en œuvre dans ces techniques s'applique aux particules sphériques. La distribution granulométrique est déduite de l'interaction entre un ensemble de particules et un faisceau incident (classiquement un faisceau laser). Lorsqu'un rayon lumineux rencontre une particule, la lumière peut être absorbée, diffractée ou transmise. L'angle de diffraction est d'autant plus grand que la particule est petite. La grandeur mesurée est un "diamètre équivalent de diffraction" (7). Le produit à étudier peut être dispersé dans un milieu liquide ou mis en suspension dans un courant d'air, puis il circule à travers une cellule de verre. Lorsque l'essai est réalisé en voie sèche, les particules comprises entre 0,2 et 2000 μm sont analysées, alors qu'en voie humide des tailles plus petites peuvent être mesurées : 0,02 à 2000 μm (16). La lumière diffractée est focalisée par une ou plusieurs lentilles sur un détecteur multi-éléments constitué d'anneaux concentriques. Le signal fourni par chaque élément du détecteur est proportionnel au flux qu'il reçoit. Cette technique présente l'inconvénient de considérer les particules systématiquement sphériques. Elle doit donc être précédée d'une observation microscopique afin de connaître la forme des particules et d'évaluer la pertinence de la méthode. L'avantage est qu'elle est rapide et nécessite une faible quantité de produit.

-La sédimentation et la centrifugation : Cette technique repose sur l'arrangement des particules dans un liquide de densité relativement faible, sous l'influence d'une force gravitationnelle ou centrifuge [1]. Le mode gravitationnel est souvent employé pour les particules d'environ 100 µm. Le mode centrifuge est utilisé pour la séparation des particules plus petites (5 à 10 µm) [8]. La vitesse des particules, déterminée par la loi de Stokes, permet de déterminer le rayon des particules :

$$v = \frac{2}{9} \cdot g \cdot r^2 \cdot \frac{d_1 - d_2}{\eta}$$

- 1 -

avec :

- v : (m.s-1), vitesse de sédimentation
- g : (9,81 N.m), constante de gravité
- r : (m), rayon de la particule
- d_1 : (g.cm-3), densité des particules
- d_2 : (g.cm-3), densité du milieu
- η : (Pa.s), viscosité du milieu

Cette méthode présente les inconvénients liés à la mise en suspension des particules et d'ajouter les incertitudes de détermination des paramètres de la loi de Stokes

I.2.6.Morphologie

La morphologie des poudres est observée par microscopie électronique à balayage (M.E.B.) ou microscopie optique (M.O.). C'est un complément important de la granulométrie évoquée précédemment car elle permet par exemple de vérifier l'hypothèse de sphéricité des particules. Enfin, l'observation microscopique rend compte de l'état de surface du produit La forme (sphérique, cubique, en aiguilles,..) et la taille des particules varient d'un produit à l'autre. Elles affectent les propriétés comportementales des poudres telles que l'aptitude à la dissolution (par la surface des particules) mais également l'écoulement, la masse volumique, la cohésion et par corrélation l'aptitude à la compression.

I.2.7.Surface spécifique

La surface spécifique (ou aire massique) d'une poudre est la surface développée par gramme de produit. Elle est déterminée par la mesure de l'interface solide-gaz, rapportée à l'unité de masse de l'échantillon mesuré. Selon la surface prise en compte, il est possible de définir :

- la surface spécifique d'enveloppe, mesurée par des méthodes de perméamétrie, caractérisant la surface externe des particules,
- la surface spécifique totale, mesurée par des méthodes d'adsorption gazeuse, prenant en compte la totalité de la surface développée (surface des pores, rugosité des particules, etc.) (1).

a .La méthode B.E.T (Brunauer, Emmett et Teller)

La méthode la plus utilisée pour la mesure de surface spécifique, décrite à la Pharmacopée Européenne [4], est la méthode B.E.T. mise au point par Brunauer, Emmett et Teller en 1938. Cet essai consiste à déterminer la surface spécifique d'une poudre par adsorption physique d'un gaz sur la surface du solide, et par mesure de la quantité de gaz correspondant à une couche mono moléculaire. Le gaz adsorbant peut être l'azote (pour des surfaces de particules supérieures à $1 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$) ou le krypton (pour des surfaces de particules inférieures à $1 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$), introduit avec un gaz vecteur (l'hélium). Cette technique repose sur les trois hypothèses suivantes [9] :

- l'adsorption se réalise en couches multiples,
- la chaleur moyenne d'adsorption de la première couche fixée est différente de celle des couches supérieures,
- la chaleur moyenne d'adsorption de la seconde couche et des couches supérieures correspond à la chaleur de condensation des gaz.

Les processus d'adsorption et de désorption sont suivis en mesurant la variation de conductivité thermique du flux gazeux. Les données recueillies sont traitées à l'aide de l'équation de Brunauer, Emmett e Teller (BET) :

$$V_a \left(\frac{P_0}{P_v} - 1 \right) = \left[\frac{C_a - 1}{V_m C_a} \right] \times \frac{P_v}{P_0} + \frac{1}{V_m C_a}$$

Avec :

- P_v (Pa) : pression de vapeur partielle du gaz de mesure à l'équilibre avec la surface à -196°C ,
- P_0 (Pa) : pression de saturation du gaz de mesure,
- V_a (mL) : volume de gaz adsorbé dans les conditions normales de température et de pression (273,15 K et 1,013.105 Pa),
- V_m (mL) : volume de gaz adsorbé qui, dans les conditions normales de température et de pression, produit une monocouche en surface de l'échantillon,
- C_a : constante sans dimension en rapport avec l'enthalpie d'adsorption du gaz en surface de l'échantillon de poudre.

La surface spécifique est calculée selon l'équation suivante :

$$S = \frac{V_m \cdot N \cdot a}{m \cdot 22400} \quad -3-$$

Avec :

- $N = (6,023 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1})$, nombre d'Avogadro,
- a (m²) : section effective d'une molécule du gaz de mesure, en mètres carrés (0,162 nm pour l'azote et 0,195 nm² pour le krypton),
- m (g) : masse de la prise d'essai,
- 22400 : (ml), volume occupé par le gaz de mesure dans les conditions normales de température et de pression.

I.2.8. Masse volumique

La masse volumique d'un solide correspond à sa masse moyenne par unité de volume et est généralement exprimée en g.cm^{-3} . Contrairement aux gaz et aux liquides, pour lesquels la masse volumique ne dépend que de la température et de la pression, la masse volumique d'un solide pulvérulent dépend également de l'assemblage moléculaire et, par conséquent, varie avec la structure cristalline et le degré de cristallinité. Si une particule solide est amorphe, ou partiellement amorphe, sa masse volumique peut en outre dépendre des conditions de sa préparation et des traitements ultérieurs. La masse volumique d'une particule peut prendre des valeurs différentes selon la méthode utilisée pour mesurer le volume de cette particule. La Pharmacopée Européenne distingue trois niveaux d'expression de la masse volumique [4, 9] :

- la masse volumique cristalline ou vraie,
- la masse volumique particulière,
- et la masse volumique apparente.

La masse volumique vraie est caractéristique de l'espèce chimique. Elle correspond au volume vrai, excluant les vides interstitiels inter- ou intra-particulaires. Elle constitue une propriété intrinsèque de la substance et est normalement, à ce titre, indépendante de la méthode de détermination utilisée. La masse volumique cristalline peut être déterminée par le calcul ou par simple mesure : la masse volumique vraie calculée (déterminée à partir des données cristallographiques c'est-à-dire les paramètres de maille du cristal et la masse volumique vraie mesurée (déterminée par le rapport masse / volume, obtenu après mesure de la masse et du volume du monocristal) [4].

La masse volumique particulière prend à la fois en compte la masse volumique vraie et la porosité intraparticulaire ouverte [4]. Elle peut être obtenue par deux méthodes :

- la masse volumique pycnométrique déterminée par mesure du volume occupé par une masse connue de poudre, par équivalence avec le volume de gaz déplacé par la poudre dans un pycnomètre à déplacement de gaz [4]. Dans cette mesure, le volume déterminé comprend le volume occupé par les pores ouverts mais exclut le volume occupé par les pores fermés ou non accessible au gaz.

- la masse volumique par porosimétrie au mercure (ou granulaire) dans laquelle le volume déterminé exclut également la contribution des pores fermés, mais il comprend le volume des pores ouverts de taille supérieure à une valeur limite. Cette taille limite des pores, ou diamètre minimal d'accès, est fonction de la pression maximale d'intrusion du mercure appliquée au cours de la mesure [4].

La masse volumique apparente inclut la contribution des espaces interparticulaires. Elle dépend donc à la fois de la masse volumique des particules et de leur arrangement dans le lit de poudre [4]. Elle est déterminée dans un état de tassement donné et deux notions peuvent être distinguées :

- la *masse volumique vrac* est déterminée par mesure du volume occupé par une masse connue de poudre versée dans un cylindre gradué après passage à travers un tamis [4].
- la *masse volumique tassée* est déterminée en provoquant le tassement d'un échantillon de poudre versé dans un cylindre gradué.

I.2.9.La porosité

La porosité peut être définie comme le rapport entre le volume des vides et le volume d'une substance. Elle englobe à la fois la porosité intra-agglomérats (ou intraparticulaire) et la porosité inter-agglomérat (ou interparticulaire). La porosité inter-agglomérats est liée à l'aptitude de la poudre à se réarranger lors de la phase de tassement alors que la porosité intra-agglomérats conditionne le pouvoir de déformation des agglomérats lors de la phase de compression, la mouillabilité et la cinétique de dissolution. Pour évaluer cette porosité, il existe différentes techniques (tableau 4). Quelle que soit la méthode choisie, il est important de préparer soigneusement les échantillons pour garantir la pertinence des résultats : séchage de la poudre, dégazage.

Tableau 4 : Méthodes d'évaluation de la porosité des solides divisés [10].

Méthodes	Principe	Domaine d'application rayon des pores (μm)	Type de porosité
Optique	Observation microscopique analyse d'image	10^{-3} à 10^3	Géométrie des pores
Porosimétrie mercure	Intrusion de mercure sous pression	$1,5 \cdot 10^{-3}$ à 360	Distribution poreuse
Condensation capillaire	Méthodes B.J.H. et de Boer	$5 \cdot 10^{-4}$ à 0,1	Distribution poreuse
Thermoporométrie	Analyse calorimétrique de solidification d'un liquide	$2 \cdot 10^{-3}$ à 0,15	-
Diffraction des RX	Diffusion aux petits angles	$5 \cdot 10^{-4}$ à 0,05	Porosité fermée

I.2.10. Mouillabilité

La mouillabilité d'un solide par un liquide donné est un phénomène qui dépend de l'état de surface du solide. Elle est définie par l'angle de contact (θ , degrés) et par l'énergie de surface (σ , mN.m^{-1}) entre deux milieux : σ_{SG} (solide-gaz), σ_{SL} (solide-liquide) et σ_{LG} (liquide - gaz) (figure 1) [11].

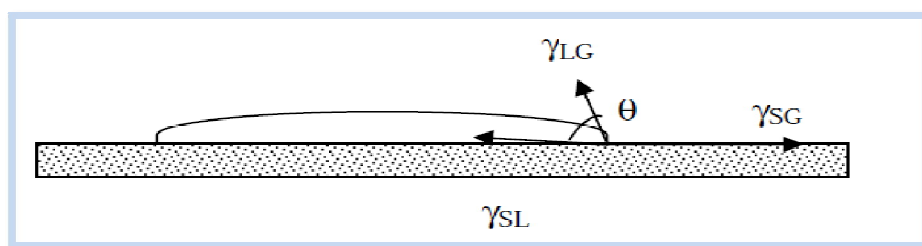


Fig. 1 : Energies de surface intervenant entre une goutte de liquide et un solide(11).

L'angle de contact θ est défini comme l'angle formé à la jonction des trois phases (Solide - liquide - gaz). L'équation d'Young [18] est obtenue en décomposant les forces parallèles à la surface solide (12, 13) :

$$\cos \theta = \frac{\gamma_{SG} - \gamma_{SL}}{\gamma_{LG}}$$

-4-

Lorsque le contact entre un liquide et un solide se fait, le liquide adhère au solide. Le travail d'adhésion (ΔG_a , J) accompagnant cette mise en contact est égale à l'énergie nécessaire pour séparer une unité d'aire de l'interface pour créer deux nouvelles interfaces avec le gaz (11). Cette énergie est donnée par l'équation de Dupré (14), qui dans le cas d'une interface solide-liquide peut s'écrire :

$$\Delta G_a = \gamma_{SG} + \gamma_{LG} - \gamma_{SL}$$

-5-

Et la combinaison des équations 5 et 6 conduit à l'équation de Young-Dupré :

$$\Delta G_a = \gamma_{LG} (1 + \cos \theta)$$

-6-

Une surface peut être mouillée par un liquide quand le travail d'adhésion du liquide sur la surface est plus grand que la cohésion du liquide, c'est-à-dire quand la somme des forces attractives entre le solide et le liquide est plus grande que la somme des forces de cohésion dans le liquide (11).

La mouillabilité d'une poudre peut être macroscopiquement et empiriquement estimée en considérant que si un solide est mouillable par un liquide, il se dispersera dans le liquide ou sera imbibé par celui-ci. En utilisant cette notion, différents tests ont été développés pour

comparer des poudres : les valeurs d'angle de contact peuvent être déterminées indirectement en mesurant les tensions de surface, les pressions capillaires ou les vitesses d'imbibition [11].

I.3. Propriétés des poudres influençant l'écoulement

Quand on parle de « mélange » de poudres on parle évidemment de « mobilité » des particules. Cette « mobilité » plus ou moins grande des particules dépend de leurs très nombreuses propriétés. Il est donc important, avant de chercher à mettre au point un procédé de mélange, de quantifier les propriétés d'écoulement des solides divisés utilisés. Les systèmes particuliers sont classés selon leurs propriétés de taille, forme, masses volumiques. . Deux grandes catégories sont distinguées :

-Les poudres à écoulement libre : Ces poudres s'écoulent très facilement et ne posent aucun problème de mottage. Par contre, chaque particule d'une telle poudre a une forte mobilité individuelle. Les mélanges composés avec ces poudres ont donc une forte tendance à ségréger.

-Les poudres cohésives : Ces poudres possèdent de fortes liaisons interparticulaires devant leur poids tels que les forces de van der Waals, les forces électrostatiques... Ces liaisons peuvent entraîner la formation d'agglomérats. Si de telles poudres posent des problèmes d'écoulement ou de stockage, les mélanges qu'elles composent n'ont pas de fortes tendances à ségréger. Ces deux comportements types sont influencés par les caractéristiques des produits et par les conditions opératoires :

-Taille et distribution granulométrique : Plus les particules sont petites (en général moins de $10\mu\text{m}$ de diamètre équivalent), plus les forces interparticulaires et notamment les forces de Van der Waals sont importantes.

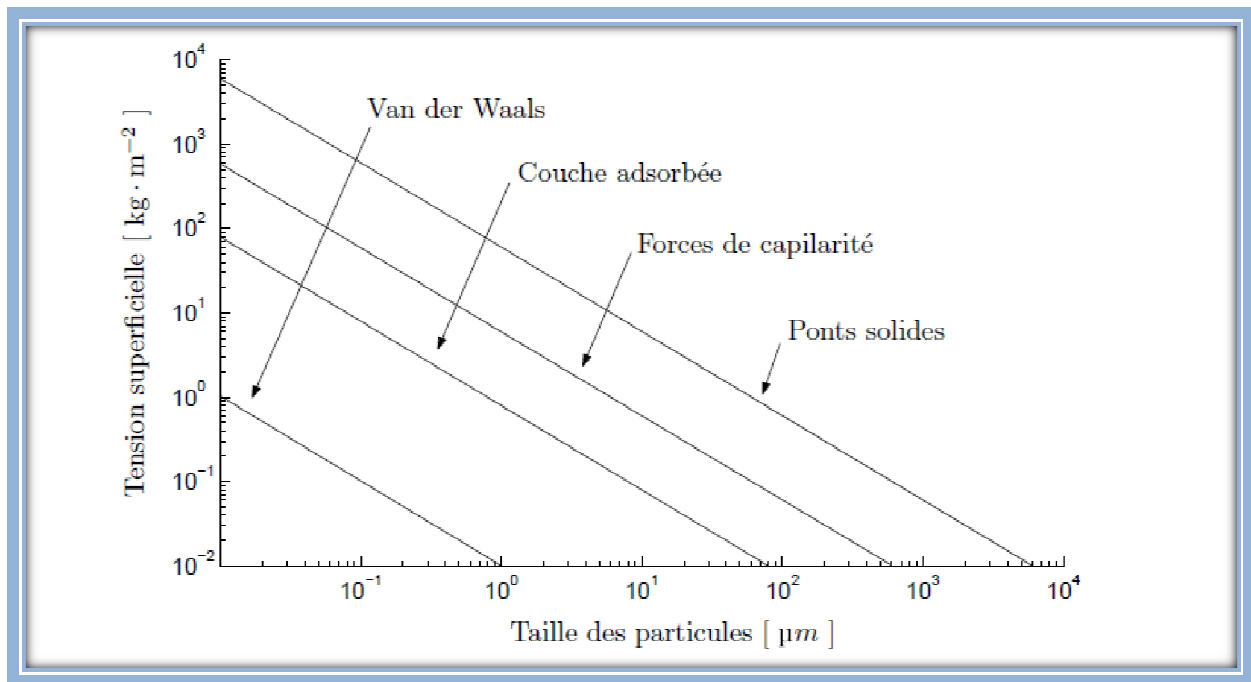


Fig. 2 : Relation entre la tension superficielle théorique des agglomérats en fonction de la taille des particules d'après (31).

La figure 2 donne une idée sur les forces interparticulaires prépondérantes en fonction de la taille des particules et on peut y voir que pour des particules de moins de 1 μm , les forces de Van der Waals ne sont pas négligeables. Un bon mélange peut être obtenu avec ce type de poudres, mais le mélangeur doit forcer l'écoulement des particules. D'autre part, Williams (1976) (30) a montré que le mélange tend vers une meilleure homogénéité lorsque les distributions granulométriques des différents constituants du mélange sont proches. En effet, les particules dont la taille est importante présentent des vitesses d'écoulement supérieures à celles de petites tailles et ont tendance à ségréger.

-Densité vraie : plus les poudres ont des masses volumiques importantes, plus la gravité a un effet prononcé sur l'écoulement. Si les poudres ont des densités différentes, la gravité n'aura pas le même effet sur toutes les particules et l'écoulement sera perturbé.

-Forme et propriétés de surface des particules : les particules quasiment sphériques, qui sont par exemple produites par enrobage ou atomisation, ont une plus forte tendance au « roulement » que des particules de formes irrégulières. De même des particules rugueuses ont une mobilité moins importante que des particules plus lisses.

-Friabilité : la formation de poussière peut fortement influencer la cohésion d'un système particulaire. Les fines peuvent avoir deux comportements différents. Elles peuvent soit augmenter la cohésion du système ou au contraire avoir un effet lubrifiant. Des facteurs ambiants comme l'humidité et la température s'ajoutent aux facteurs propres aux solides divisés pour limiter la mobilité du système. Ces différents facteurs influent sur les liaisons interparticulaires et interviennent sur l'équilibre des forces appliquées aux particules. Les forces interparticulaires peuvent devenir prépondérantes, par rapport à la gravité.

-La présence d'humidité : aux conditions d'équilibre, la forme d'eau retenue par une poudre est fonction de la nature des solides, de l'humidité ambiante, de la température et de la pression. Si l'humidité relative est inférieure à une valeur critique, H_c , l'eau est présente sous forme de vapeur adsorbée à la surface entre les particules. Dans le cas contraire, on est en présence de couche d'eau voire de ponts liquides entre des particules. La liaison interparticulaire est causée par l'enveloppement des particules voisines par une couche d'eau adsorbée. L'intensité de cette liaison est proportionnelle à la tension superficielle du film adsorbé et à la surface de contact. Elle est influencée par la densité de l'arrangement des particules, la forme, la taille, la porosité et la rugosité des particules(32). COELHO & HARNBY (1978)(34) ont essayé d'estimer l'humidité critique de transition, H_c , à partir de l'humidité de surface des particules. Quand l'humidité relative est supérieure à l'humidité critique, des ponts liquides se forment entre les particules et accroissent fortement les interactions particulaires. Ce phénomène favorise la restructuration de l'arrangement du lit de poudre pouvant produire le motage ou la formation de croûtes lors du stockage des poudres. Les paramètres déterminant pour ce type de liaisons sont non seulement l'humidité relative mais aussi la taille des particules. Si une des particules est très grande, la force de liaison s'accroît. Ainsi, la force entre une particule et une surface plane est deux fois plus importante qu'entre deux sphères de même taille. La distribution de taille des particules favorisera donc une hétérogénéité des interactions conduisant à des phénomènes de ségrégation. La forme et la rugosité des particules seront également des facteurs essentiels. En effet, dans le cas de particules « réelles », la surface n'est pas parfaitement lisse et la rugosité réduit d'une part l'aire de contact et en conséquence la force de liaison. (32)

-La présence de charges électrostatiques : Des phénomènes électrostatiques peuvent apparaître à la suite de frictions interparticulaires ou de frictions avec la paroi de l'équipement. Pour qu'il y ait accumulation d'électricité statique, il faut qu'il y ait contact et séparation ou frottement —de matériaux de nature différente, échange de particules chargées. De ce fait, selon le signe des charges, certaines particules peuvent, pendant le mélange, se lier préférentiellement à la paroi du mélangeur ou aux autres particules, favorisant ainsi un mouvement non aléatoire pouvant impliquer une ségrégation ou au contraire une certaine stabilité du mélange. Par exemple, STANIFORTH & RESS (1982) (35) ont remarqué que le mélange de deux poudres chargées de manières opposées a moins tendance à ségréger et est plus stable que si les poudres ont des charges du même signe. On note que ces forces électrostatiques sont d'autant plus importantes devant les forces de gravité que les particules mises en jeu sont de petite taille. Cependant Il a été observé que dans certains procédés les particules les plus fines se chargent moins que les grosses car leurs mouvements sont plus limités(36). Quoiqu'il en soit, la taille des particules reste un paramètre prépondérant du point de vue des charges électrostatiques. Ainsi, les propriétés des poudres et les conditions opératoires influent sur l'écoulement. Pour conférer à un mélange une certaine homogénéité il faut donc s'assurer que le mélangeur choisi travaille dans des conditions qui permettent d'agiter correctement les produits en fonction de leurs propriétés. Si l'on n'a pas le choix du mélangeur, on peut revoir la formulation du produit pour l'adapter aux conditions d'agitation du mélangeur.

II. Milieu granulaire

II.1. Propriétés générales

Le milieu granulaire est un terme utilisé pour désigner une vaste famille de matériaux, qui présentent un comportement original, intermédiaire entre celui des solides et celui des liquides, et qui sont présents partout dans la nature et dans le monde industriel.

Quand on verse une poudre dans un réservoir, elle se comporte comme un liquide, car elle prend la forme du réservoir. Mais si l'on incline ce réservoir de quelques degrés, la poudre ne bouge pas comme si elle était un bloc solide. Cependant, si l'on incline ce réservoir jusqu'à l'inclinaison à partir de laquelle une couche de grains de la surface libre de la poudre s'écoule, celle-ci se comporte à nouveau comme un liquide.

Cette transition entre le comportement liquide et solide est la propriété la plus remarquable des milieux granulaires. Néanmoins, contrairement aux liquides et aux solides, dont les propriétés et le comportement sont bien maîtrisés par des expressions mathématiques, les milieux granulaires sont un état hybride de la matière dont la description est encore largement phénoménologique. On est incapables de prédire quel effet aura un changement de la taille, forme ou géométrie des grains sur le résultat d'une telle expérience ou dans un procédé industriel (37).

Les milieux granulaires peuvent être classifiés selon la taille des particules qui les constituent. Le terme « nano poudres » est employé pour définir un milieu dans lequel les particules sont mesurées en nanomètres ; « poudres » quand les particules mesurent quelques micromètres et « grains » pour les particules de quelques centaines de micromètres (38).

Malgré les différences entre les définitions de poudres et de grains, on utilise souvent ces deux termes pour définir un milieu granulaire comprenant des particules quelle que soit leur taille. Un milieu granulaire est également constitué par une phase gazeuse qui remplit l'espace entre les grains (espace interstitiel). Donc ce travail, nous utiliserons le terme milieu granulaire sec quand il n'existe que les phases solides et gazeuses dans le système en question, et milieu granulaire humide quand la phase liquide est également présente.

L'étude des milieux granulaires peut être réalisée à différentes échelles : micro, méso ou macroscopique, dépendant du phénomène d'intérêt. L'échelle microscopique se contente de l'étude des phénomènes de contact entre les particules qui constituent le milieu, et les échelles méso et macro des phénomènes d'une fraction ou de l'ensemble du milieu.

Généralement, les propriétés facilement mesurables du milieu granulaire sont du type collectif, cela veut dire, à l'échelle macroscopique, et leur résultat est exprimé par une moyenne calculée par particule ou par unité de masse, surface ou volume du milieu.

Ce sont les interactions entre les particules et la phase continue, surtout si une phase liquide est présente, qui compliquent la formulation et la compréhension théorique du problème, car une poudre (un milieu granulaire):

- ne peut pas être étudiée comme un solide, même si elle peut être déformée ;
- ne peut pas être étudiée comme un liquide, même si elle peut s'écouler ;
- ne peut pas être étudiée comme un gaz, même si elle peut être compressée.

Pour bien connaître le milieu granulaire sec, il faut d'abord bien connaître les particules qui le constituent et ses caractéristiques, ainsi que les phénomènes d'interaction entre ces particules, puis l'interaction entre ces particules et la phase gazeuse(47).

II.2. Caractéristiques des particules du milieu granulaire

Une des plus importantes propriétés d'un milieu granulaire est sa distribution granulométrique. La taille des particules a une forte influence sur les propriétés du milieu granulaire, car elle a un rapport direct avec l'aire superficielle de la poudre et le nombre de particules en question (39). Les autres propriétés importantes des particules constituant un milieu granulaire sont leur forme et leur densité (masse volumique). La forme des particules peut être très diverse : anguleuse, paillette, etc. Une première approche pour la caractérisation de la forme utilise la notion de sphéricité (ψ). La sphéricité est donc le rapport entre l'aire superficielle d'une sphère qui a le même volume que la particule considérée et sa surface réelle. Les particules peuvent encore être lisses ou rugueuses, creuses ou poreuses. Ces caractéristiques jouent beaucoup sur les propriétés collectives du milieu granulaire, car la fraction de vide lorsqu'un milieu est constitué de particules poreuses est beaucoup plus importante que si elle est constituée par des particules pleines.

En ce qui concerne un assemblage de particules, la porosité interstitielle ε est une caractéristique importante (équation 1.1). Elle est définie comme le rapport entre le volume du vide entre les particules et le volume total occupé par les particules dans un lit, et elle est indépendante de la taille absolue des particules.

$$\varepsilon = \frac{V_{\text{pore}}}{V_{\text{pore}} + V_{\text{solide}}} = \frac{V_{\text{pore}}}{V_{\text{milieu}}} \quad -7-$$

Cependant, le vide d'un milieu granulaire peut être divisé en pores inter-granulaires et intra-granulaires. Dans un milieu homogène aléatoire, la porosité surfacique du système est égale à la porosité volumique. La masse volumique du milieu granulaire peut donc être calculée par l'expression suivante (47) :

$$\rho_b = (1 - \varepsilon)\rho_p + \varepsilon\rho_f \quad -8-$$

Où ρ_b est la masse volumique apparente du milieu granulaire, ρ_p est la masse volumique réelle de la particule, ρ_f est la masse volumique du fluide qui remplit les pores.

Enfin, un milieu granulaire sec est un ensemble de particules, poudres ou grains dont les pores sont remplis d'un fluide gazeux. Les composantes de ce milieu sont toujours soumises à l'action de la gravité mais il existe aussi des interactions entre elles qui ne sont pas négligeables.

Grâce à ces interactions, un tas de poudre constitué par des particules empilées les unes sur les autres peuvent transférer des contraintes de cisaillement entre elles. Si ces interactions ne sont plus suffisantes pour maintenir les particules du tas à l'équilibre, celui-ci s'effondre.

La problématique de la manipulation des milieux granulaires repose initialement sur la statique des assemblages granulaires concernant la répartition des forces lorsque cet assemblage est à l'équilibre et sur les conditions de stabilité de celui-ci.

II.2.1 Le frottement granulaire

La propriété la plus visible d'un milieu granulaire comme le sable sec, par exemple, est l'angle caractéristique du tas qu'il forme, appelé l'angle de talus ou simplement angle de repos, que l'on observe en versant la poudre à partir d'un entonnoir, illustré par la figure 3.

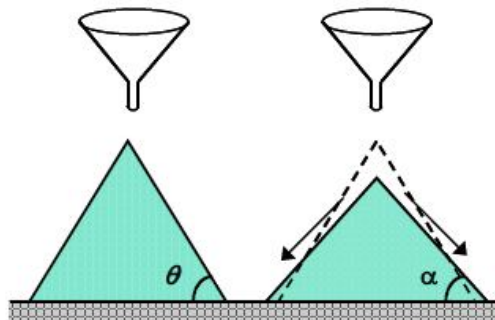


Fig. 3 : Tas de poudre formé par écoulement dans un entonnoir. L'angle θ est l'angle maximal observé lors de la formation du tas, et l'angle α est l'angle pour lequel l'écoulement se fige lorsque la pente du tas a dépassé l'angle θ .(40).

A la fin du XVIII^{ème} siècle, Coulomb a étudié les phénomènes de mécanique du sol et de friction solide. Il a observé également que la terre et le sable ne se remblaient pas en talus avec la même pente. Il a conclu que la forme du tas dépend de la propriété de frottement entre grains (Brown, 1970).

En étudiant plus en détail la formation d'un tas, on se rend compte qu'en réalité il existe deux pentes critiques. En ajoutant des grains sur un tas stable de poudre, ces grains s'accumulent pendant quelque temps et la pente dépasse localement l'angle du tas. Une fois que la pente devient plus grande qu'un angle maximal θ , les grains se mettent en mouvement et dévalent la pente. Celle-ci diminue jusqu'à un angle minimal α pour lequel l'écoulement se fige (figure 3). La construction du talus se fait par une suite de tels événements, qui font osciller la pente entre deux valeurs. L'analogie de Coulomb de la friction solide permet de relier cet angle maximal θ à un frottement solide entre grains. Pour cela, il suffit de dire que les grains de la surface du tas se mettent en mouvement lorsque la force de friction statique n'est plus suffisante pour les maintenir en place. La couche supérieure est équivalente à un patin disposé sur un plan incliné (figure 4) (40).

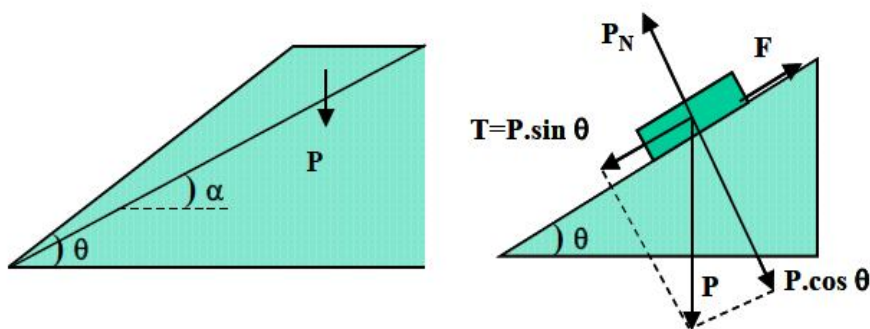


Fig. 4 : Plan de cisaillement des corps solides et entre grains(40).

La force P due au poids du patin sur le plan de glissement peut être décomposée en deux composantes: la force normale $|N| = P.\cos\theta$ et la force tangentielle $|T| = P.\sin\theta$ au plan de glissement. Le patin restera au repos tant que la force tangentielle est compensée par la force F due au frottement. D'après Coulomb la force de frottement statique limitée par un maximum, proportionnel à la force normale :

$$F \leq N\mu_s \quad - 9 -$$

Où μ_s est le coefficient de friction statique défini par Coulomb

ainsi le patin restera au repos tant que la force tangentielle T ne dépasse pas le maximum de la force frottement statique F , c'est-à-dire :

$$P \cdot \sin\theta \leq P \cdot \cos\theta \cdot \mu_s \quad -10-$$

Ce qui conduit à :

$$\tan\theta \leq \mu_s \quad -11-$$

En définissant φ l'angle interne de friction statique par $\tan \varphi = \mu_s$, -12 -

l'angle maximal de la surface libre du tas est limité alors par : $\theta \leq \varphi$

Selon Coulomb (40), cette expression est valable pour des poudres dites non cohésives, où la seule force d'interaction entre les particules est la force de friction. L'expression classique de Coulomb pour le phénomène de friction solide est usuellement écrite sous la forme de contrainte, en divisant la force par la surface (hypothétique) de glissement :

$$\tau = \mu\sigma \quad - 13-$$

Pour des poudres cohésives, où les forces attractives entre grains s'ajoutent au frottement solide, Coulomb a ajouté un terme c dans l'expression 13:

$$\tau = \mu\sigma + c \quad -14-$$

La cohésion c peut aussi être entendue comme la résistance du solide au cisaillement sous une contrainte zéro de compression.

Ainsi, à l'échelle du contact, tous les phénomènes de friction entre les particules sont pris en compte dans le terme $\mu\sigma$ de l'expression 8, et tous les autres phénomènes d'interaction entre les particules au-delà des phénomènes de friction sont pris en compte dans le terme de cohésion c .

II.2.2 La cohésion et les forces inter-particulaires

Une poudre cohésive est définie comme une poudre qui ne s'écoule pas librement. En réalité, ce type de poudre cohésive présente des interactions inter-particulaires plus importantes que le simple effet de la force de la gravité sur ces particules. Ainsi, lors d'un écoulement gravitaire, si le poids des particules est insuffisant pour vaincre cette cohésion et rompre les interactions entre les particules, l'écoulement n'a pas lieu.

La magnitude de ces forces d'interactions entre deux corps est proportionnelle à la distance entre eux. Plus ces corps s'approchent, plus cette interaction devient importante. Enfin, les types de forces inter-particulaires, ainsi que leur magnitude, doivent être connus lors de l'étude du milieu granulaire (47).

a. Les forces de van der Waals :

Les forces de Van der Waals sont des forces attractives entre particules qui décroissent avec la distance selon une loi de puissance. Ces forces sont faibles, mais non négligeables pour les poudres très fines, quand on les compare à la force gravitationnelle (38). la force de van der Waals développée par deux particules de même diamètre (dp) est proportionnelle à la taille des particules :

$$f_{\text{waals}} = \frac{A}{12a^2} \left(\frac{dp}{2} \right) \quad -15 -$$

Où A est une constante dite de Hamaker. Elle a les dimensions d'une énergie et son ordre de grandeur est 10^{-19} - 10^{-20} J pour la plupart des matériaux, et a est la distance entre les particules.

Il faut par ailleurs signaler que pour les particules en contact ($a=0$) la force de van der Waals diverge (tend vers l'infini). Cependant, la distance de séparation reste limitée à la rugosité de l'ordre moléculaire des particules. La poudre acquiert un comportement cohésif quand la force d'interaction entre ses particules devient plus importante que leur poids (équation.10). Ce qui devient le cas lorsque le diamètre des particules devient inférieur à 50-100 μm .

$$F \gg \frac{4}{3} \pi \rho_p g \left(\frac{dp}{2} \right)^3 \quad - 16 -$$

b. Ponts liquides

Quand la surface des particules est mouillée par une certaine quantité de liquide mobile, il y aura un autre type d'interaction nommé ponts liquides ou force capillaire. Cette interaction est caractérisée par la présence d'un ménisque qui lie ces deux particules, illustré par la figure 3. La force d'interaction entre les particules a des origines différentes : la composante axiale de la tension superficielle de l'interface solide/liquide/gaz ; et la force résultante de la pression hydrostatique du ménisque liquide(38).

$$F_{cap} = 2\pi r_2 \gamma + \pi r_2^2 \Delta P \quad -17 -$$

Où : γ est la tension superficielle du liquide, ΔP est le terme dû à la pression capillaire négative à l'intérieur du ménisque

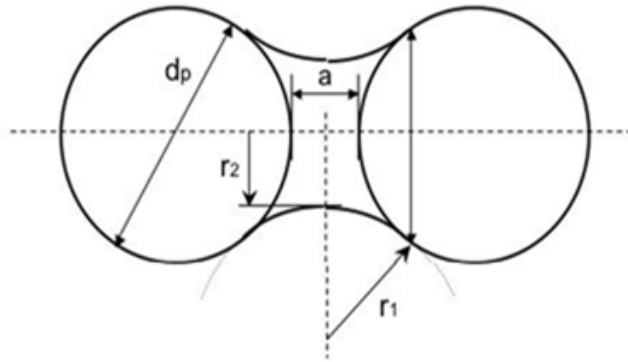


Fig.5 : Ménisque liquide entre deux particules sphériques identiques (38).

Pour un liquide complètement mouillant, la valeur maximale de la force capillaire est observée pour des particules sphériques lisses, lorsque ces particules sont en contact direct :

$$F_{cap} = \pi \gamma dp \quad -18-$$

Quand les particules sont séparées par une distance a , la force d'adhésion du pont liquide est plus faible et est proportionnelle à cette distance, puis à la quantité de liquide et la taille des rugosités.

c. Ponts solides

Les ponts solides peuvent avoir plusieurs origines : par transfert de matière du volume ou de la surface de grains vers les points de contact si l'on est proche de la température de fusion ou de transition vitreuse (frittage) ; par des processus de fusion-recristallisation ou sublimation-recristallisation qui là encore conduisent à un transport net de matière ; par fluage des matériaux si les contraintes aux points de contact dépassent le seuil plastique. Ces types d'interactions sont les plus fortes existantes.

d. les forces électrostatiques

Les particules peuvent encore avoir des interactions du type électrostatique. Dans ce cas, les particules accumulent des charges électriques conduisant à des interactions attractives ou répulsives. L'application industrielle où l'on observe très souvent ce type de phénomène Est le transport pneumatique, procédés pour lequel on a des nombreuses collisions particule-particule et particule-paroi, permettant ainsi une grande accumulation de charge par triboélectrification. Si la poudre devient très chargée, il peut y avoir un risque de décharge électrique qui peut amener une explosion si la poudre est organique.

II.2.3 principe de dilatance et densité

Un autre phénomène lié à l'écoulement du milieu granulaire est la dilatance. A la fin du XIXème siècle, Reynolds a constaté qu'une certaine masse de poudre enveloppée par une pellicule flexible augmente de volume quand l'enveloppe est déformée. Ce comportement a été nommé dilatance. En déformant le volume de poudre, un changement d'empilement granulaire est initié. Pour qu'un empilement dense soit modifié, il est nécessaire d'augmenter le volume du milieu car les particules doivent se surmonter puisqu'elles ne peuvent pas se pénétrer. Les particules bougent en se contournant et le volume des interstices augmente (figure 6). Les matériaux granulaires ne se dilatent pas à l'infini. Ils atteignent une densité critique qui ne

dépend pas de la vitesse de déformation mais de la densité initiale de l'empilement. Si celle-ci est proche d'une valeur critique, on n'observe plus de dilatance ; et si elle est plus faible, l'échantillon se contracte lors d'une déformation(47).

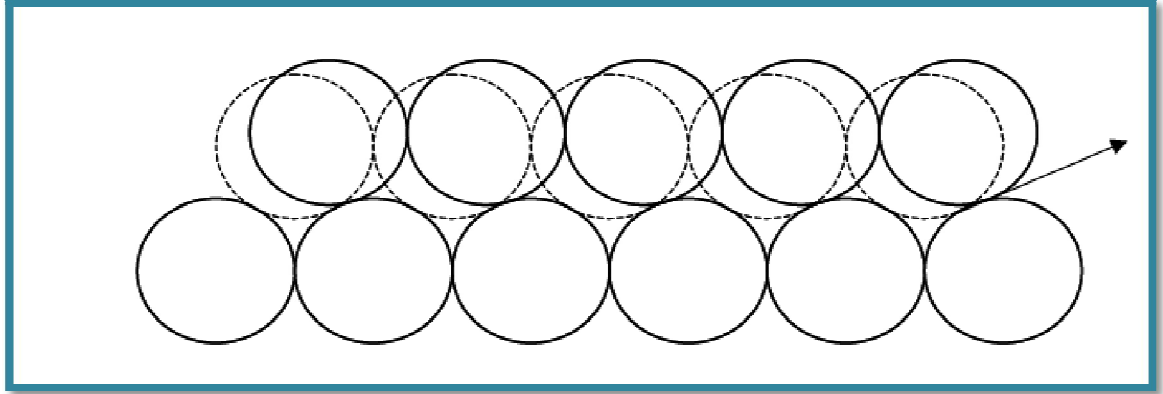


Fig.6: comportement de dilatance(47).

II.3. Etude de la coulabilité

La coulabilité se définit comme l'ensemble des aptitudes qui rendent le matériau pulvérulent apte à s'écouler. Une bonne coulabilité permet donc l'écoulement en masse, régulier et complet, sans démélange ni ségrégation [15]. Dans le cas de la compression, elle est une condition nécessaire mais non suffisante puisqu'elle permet la faisabilité de l'opération en garantissant la vidange des trémies d'alimentation, en autorisant un remplissage régulier des matrices, une cadence de production élevée, une constance de la dose au sein des comprimés si le mélange est homogène. La connaissance de l'aptitude à l'écoulement des matériaux à comprimer est donc indispensable, bien qu'elle ne puisse garantir totalement le comportement en situation réelle qui résulte de la coulabilité du matériau mais également des conditions d'écoulement extrinsèques.

II.3.1. mesure de l'aptitude à l'écoulement

a. Ecoulement à travers un orifice

Ce test correspond à une mesure d'écoulement gravitaire dont le protocole est décrit dans la Pharmacopée Européenne [4]. C'est la mesure de l'aptitude d'un matériau à s'écouler à travers un orifice calibré, exprimée par le débit (g.s-1) :

$$\text{Débit d'écoulement} = \frac{\text{masse de poudre}(g)}{\text{temps d'écoulement}} \quad -19-$$

Pour considérer un bon écoulement de la poudre au travers d'un entonnoir normalisé en verre, le temps doit être inférieur à 10 s pour 100g de substance (17, 18). Ce type d'essai présente l'avantage d'être simple d'utilisation mais présente l'inconvénient d'être affecté par les conditions de mise en œuvre de l'essai : humidité, granularité du matériau, masse volumique etc. Ce test doit alors être limité à des études comparatives et ne peut prétendre exprimer des valeurs précises et une qualification intrinsèque du matériau. Elles consistent à mesurer l'angle formé par un tas de poudre dans des conditions d'écoulement données. Ce test amène à mesurer différents angles suivant le dispositif utilisé : angle de repos, de glissement, de talus, de spatule, de chute, de friction, de roulement [19] (figure I.1.2). La précision de ces mesures est limitée [20] et elles sont souvent mises à défaut pour les poudres d'écoulement difficile. Par conséquent, l'intérêt de cette mesure est également comparatif.

b. Les mesures angulaires

Les mesures d'angles de repos ont été les premières mesures pour évaluer la coulabilité d'une poudre. Cet angle est une mesure de la limite de rupture (avant écoulement) de l'empilement. Quelques-unes des méthodes existantes sont présentées dans la figure 7:

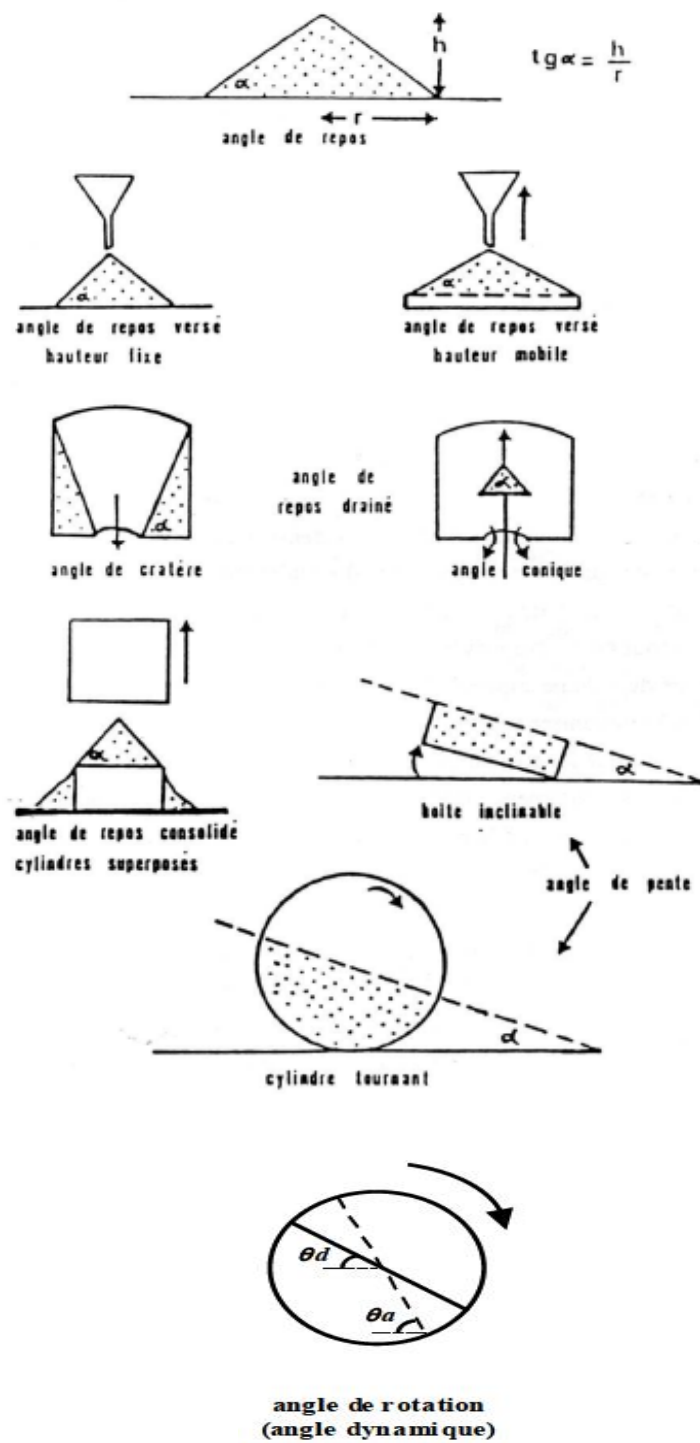


Fig. 7 : Mesures angulaires [19].

Ces angles servent à faire des comparaisons entre des produits. La procédure de préparation des échantillons pour le test doit être faite toujours de la même façon. Même dans ce cas, les écarts obtenus entre les mesures successives peuvent être assez importants (couramment $\pm 5^\circ$). De plus, les valeurs obtenues dans les différents dispositifs sont difficilement comparables (41).

De tous les dispositifs illustrés par la figure 7, la mesure de l'angle de rotation (angle dynamique) est une méthode totalement indépendante de l'action du manipulateur. L'appareil utilisé pour mesurer cet angle s'appelle tambour tournant, et pour réaliser des mesures, il suffit de remplir un cylindre avec l'échantillon de poudre et le faire tourner. Avec cet appareil deux angles sont mesurés : angle d'avalanche θ_a (avant écoulement) et angle de repos dynamique θ_d (après écoulement), comme le montre la figure 7.

Toutes les mesures angulaires présentées ici caractérisent les propriétés d'écoulement d'une poudre soumise à des contraintes très faibles, car les contraintes de consolidation sur la surface d'un tas sont de l'ordre de la pression exercée par quelques couches du produit.

c. Evolution de la masse volumique apparente par tassement

L'étude du tassement des poudres se fait sous très faibles contraintes de manière à analyser l'aptitude de la poudre à se réarranger. Elle consiste à déterminer, dans des conditions définies, les volumes apparents occupés dans une masse donnée de poudre avant et après tassement. La méthode du volumétre de tassement utilise une éprouvette de 250 ml graduée placée sur un appareil de tassement pouvant provoquer environ 250 chutes par minute d'une hauteur de 3 mm [4] et dans laquelle 100 g de poudres sont versées. Le volume apparent non tassé (V_0 , cm³) occupé par la masse (m , g) de poudre permet de déterminer la masse volumique apparente de la poudre (g.cm⁻³) :

$$D_{app} = m/V_0$$

-20 -

D'autre part, un indice, empirique, est communément utilisé pour distinguer les produits selon leur écoulement [17, 18, 21] : si la variation du volume de la colonne de poudre entre le 10ème et le 500ème coup (V_{10} - V_{500}) est supérieure à 20 ml, le produit présentera des diffi-

cultés d'écoulement à cause de l'air persistant entre les particules, liées à une capacité de réarrangement importante. Une autre expression des résultats est sous forme de cinétiques de tassement :

$$\log \frac{V_o}{V_T} = f(\text{nombre de coups}) \quad -21 -$$

Elles permettent d'évaluer l'aptitude du matériau à se réarranger, c'est-à-dire de caractériser sa compressibilité. Plus la pente de la courbe est élevée, plus le réarrangement est précoce et par conséquent l'écoulement favorable. Plus la hauteur du plateau est faible, meilleur est le réarrangement initial, plus faible est le tassement et par corollaire l'aptitude à l'écoulement est bonne.

L'indice de Hausner (I_{Hausner}) et l'indice de Carr (I_{CARR} , %) sont basés sur la mesure du volume apparent non tassé (V_o , cm³) puis du volume final (V_T , cm³) obtenu en provoquant le tassement de la poudre jusqu'à obtention d'un volume constant [4]. Hausner indique que la différence de cet indice, par rapport à 1 est représentative des frictions interparticulaires qui limitent l'écoulement [22]. Carr a proposé un classement de l'aptitude à l'écoulement des poudres [23, 24] en fonction de la valeur de I_{CARR} .

Le tableau I.1.6 rend compte de l'écoulement en fonction des indices :

$$I_{\text{HAUSNER}} = \frac{V_o}{V_T} \quad -22-$$

$$I_{\text{CARR}} = \frac{V_o - V_T}{V_o} \quad -23-$$

Tableau .5 : Aptitude à l'écoulement des poudres (4, 18).

Indice d'Hausner	Indice de Carr (%)	Aptitude à l'écoulement
1,00 – 1,11	1 - 10	excellente
1,12 – 1,18	11 - 15	bonne
1,19 – 1,25	16 - 20	assez bonne
1,26 - 1,34	21 - 25	passable
1,35 - 1,45	26 - 31	médiocre
1,46 – 1,59	32 - 37	très médiocre
> 1,60	> 38	extrêmement médiocre

Remarque : la méthode utilisant le combiné d'analyse Hosokawa combine à la fois les mesures d'écoulement, d'angles et de tassement.

d. mesure de la compressibilité

La compressibilité d'un milieu granulaire est liée aux propriétés d'écoulement car elle est représentative des forces inter-granulaires et donc, indirectement, de la cohésion du milieu. Une poudre cohésive versée en pluie conduit à un empilement lâche. Le tassement imposé (par chocs successifs) casse les liens entre particules et permet leur réarrangement. Plus les forces inter-particulaires sont importantes (poudres cohésives), plus le milieu aura la possibilité de se comprimer. Des mesures de densité aérée et tassée (densité après que la poudre ait subi un certain nombre donné de chocs) donne une estimation de la compressibilité de ce milieu:

$$\text{Compressibilité} = \frac{\rho_{\text{tassée}} - \rho_{\text{aérée}}}{\rho_{\text{tassée}}} \quad -24-$$

où : $\rho_{\text{tassée}}$: est la masse volumique apparente tassée,

$\rho_{\text{aérée}}$: est la masse volumique apparente non tassée.

Des valeurs plus importantes de compressibilité sont obtenues si la poudre est soumise à une compression directe au lieu d'être tassée par des chocs (Brown, 1970).

e. Résistance au cisaillement

L'étude de la résistance au cisaillement permet d'étudier un matériau sous différents états de consolidation et d'en tirer un indice de coulabilité indépendant de l'état de consolidation dans le domaine de l'écoulement [5, 20]. Différents appareillages sont disponibles pour réaliser ce type de caractérisation rhéologique : le tackiness tester, le split tester, le cohésion tester, la cellule de Walker, la cellule de Johanson, la cellule de Jenike, etc. (25-26).

➤ Cellule de Jenike :

La théorie de Jenike, développée initialement pour le dimensionnement de silos, est basée sur le postulat qu'une poudre, dans une trémie, ne peut s'écouler que si les forces de gravité sont supérieures aux forces de cohésion [29]. Par conséquent, il est nécessaire que l'orifice de sortie soit supérieur au diamètre critique pour lequel il y a égalité entre les forces motrices et les forces de rétention : cet équilibre est le critère d'écoulement de Jenike [25,27].

Jenike a mis au point un dispositif permettant d'effectuer des essais de cisaillement, à partir desquels est tracée la fonction d'écoulement de la poudre, ou flow function (FF), de manière à exprimer la relation qui unit les forces de cohésion à la pression de consolidation.

La cellule de cisaillement, dans sa configuration poudre/poudre, permet d'appliquer une contrainte normale s et de provoquer le cisaillement du matériau ainsi consolidé, selon le plan de jonction des deux demi-boîtes constitutives de la cellule. La rupture de l'échantillon correspond alors à la limite τ_R de la contrainte tangentielle τ .

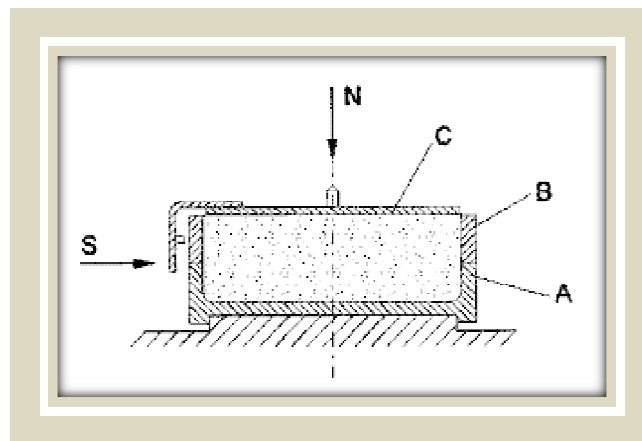


Fig. 8 : Schéma d'une cellule de cisaillement de Jenike. A est la base fixe, B est l'anneau C'est le couvercle, N est la force normale et S est la force de cisaillement (42).

Dans le cadre d'une caractérisation rhéologique des matériaux, les essais de cisaillement se déroulent en deux phases :

- une phase de préconsolidation et de précisaillement
- une phase de cisaillement.

La phase de préconsolidation et de précisaillement est nécessaire pour permettre la mise en place du matériau dans la cellule dans un état de densification optimal et d'organisation identique pour tous les essais conduits, pour une contrainte de préconsolidation donnée σ_c .

Les essais de cisaillement consistent à déterminer une famille de courbes de rupture ou courbes intrinsèques représentées dans le plan de Mohr par les profils $\tau = f(\sigma)$ pour des contraintes de préconsolidation variables de 1 à 15 kPa (figure 9).

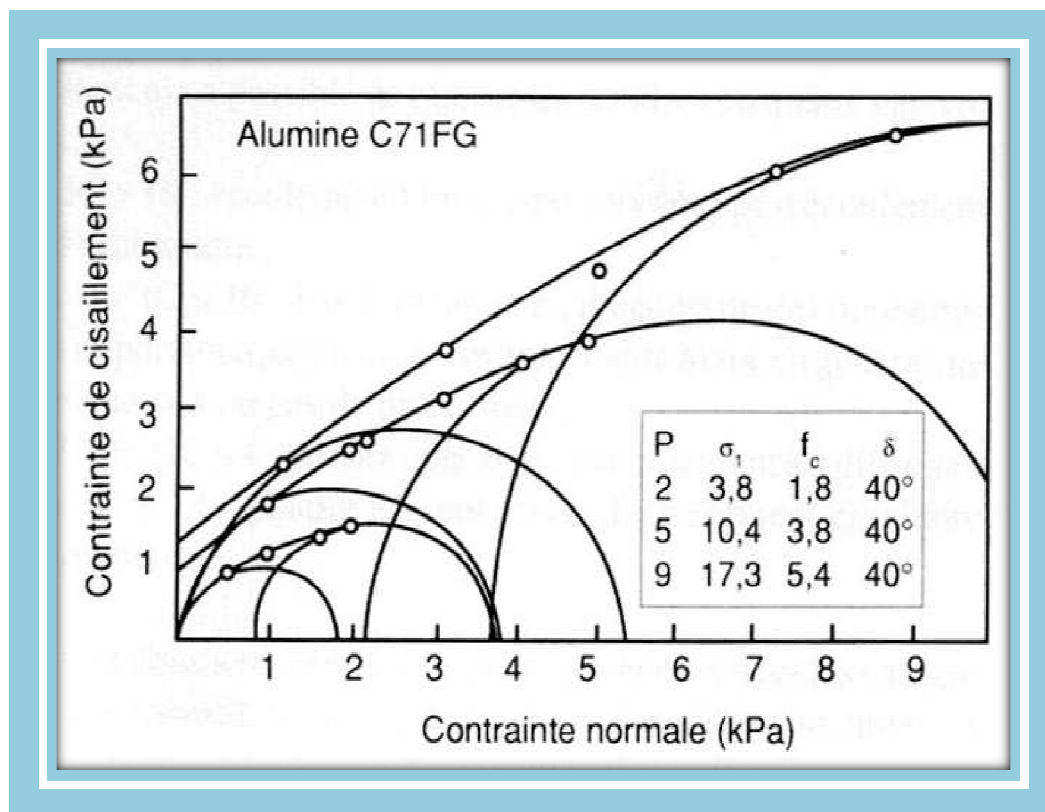


Fig. 9 : Exemple d'une famille de courbes de rupture [27].

Pour chaque courbe intrinsèque, il est possible de tracer :

- le cercle de Mohr tangent à la courbe et passant par le point correspondant à la contrainte normale maximale, définissant la contrainte principale majeure de consolidation σ_1 ,
- le cercle de Mohr tangent à la courbe et passant par l'origine, définissant la contrainte effective de rupture f_C .

L'ensemble des couples (σ_1, f_C) définit la fonction d'écoulement FF : $f_C = f(\sigma_1)$. La fonction d'écoulement permet de quantifier l'aptitude à l'écoulement et devient un élément de comparaison et de classification.

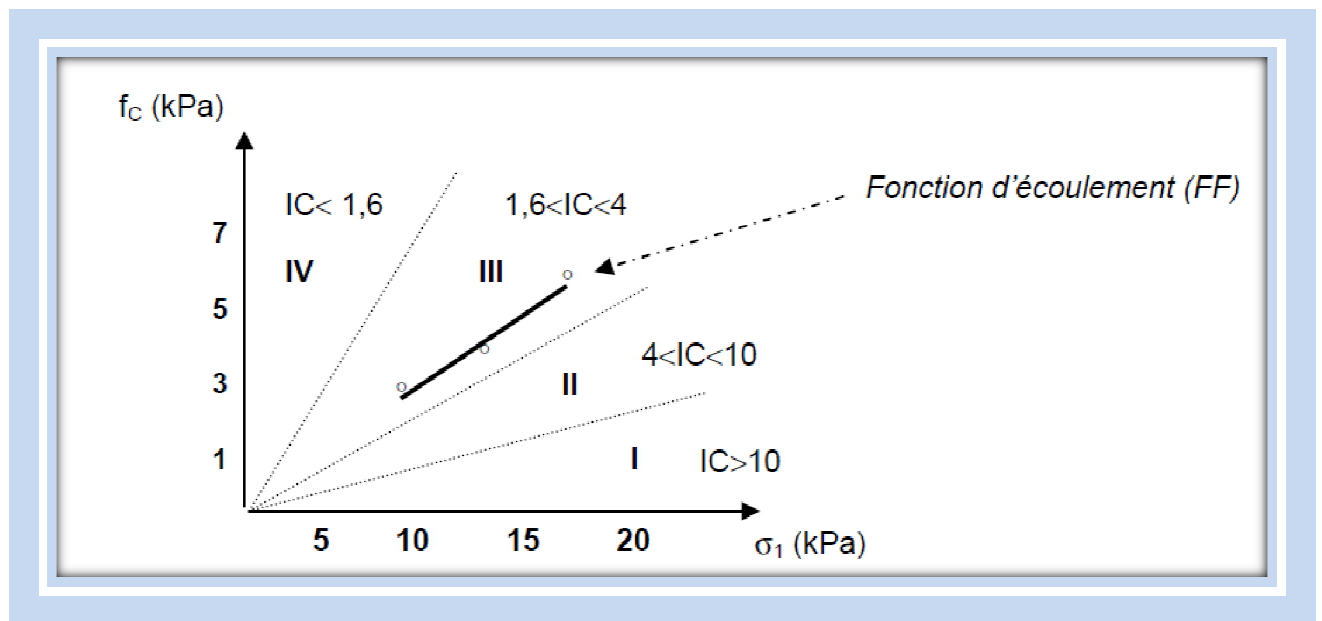


Fig.10 : Exemple d'une fonction d'écoulement (FF) (27).

La poudre peut être caractérisée par un indice de coulabilité :

$$IC = \frac{\sigma_1}{f_C}$$

Il est possible de classer les poudres en quatre catégories (figure10) :

- **I** $IC > 10$: écoulement libre
- **II** $4 < IC < 10$: écoulement aisé, il nécessite des diamètres plus importants que la catégorie précédente mais, en général, ne pose que peu ou pas de problèmes,
- **III** $1,6 < IC < 4$: poudre cohésive, l'écoulement est difficile,

- *IV* $IC < 1,6$: poudre très cohésive, l'écoulement gravitaire est impossible

Cette méthode est la plus satisfaisante puisqu'elle prend en compte l'état de densification du matériau mais présente l'inconvénient d'utiliser beaucoup de poudre et d'être d'une mise en œuvre délicate.

➤ Cellule de Johanson :

Johanson, pour palier la complexité du modèle et du dispositif de Jenike, a élaboré une cellule dont le mode opératoire est simplifié, la consommation de produit moindre et, selon lui, la pré-consolidation et le cisaillement plus uniformes [28].

L'essai repose sur une mesure de contrainte de cisaillement à partir d'une unique compression uniaxiale pour consolider la poudre. L'étude est réalisée à l'aide d'une cellule composée de deux pistons supérieurs indépendants (piston intérieur et piston extérieur) et d'un piston inférieur. La mesure de la fonction d'écoulement est directe et ne nécessite souvent que quelques pressions de consolidation, limitant la consommation de produit [25].

Chapitre II : opération sur les poudres pharmaceutiques

Première partie : opération de Mélange :

I. Introduction

Le mélange de poudres est une opération essentielle dans la production des médicaments. La qualité du mélange va conditionner d'emblée la qualité du produit fini. En effet, le mélange final doit être homogène puisqu'il va être divisé en plusieurs unités qui doivent renfermer la même quantité d'excipients et de principe actif. Le principe actif est rarement utilisé seul, mais plutôt en association avec des excipients qui permettent d'améliorer les caractéristiques biopharmaceutiques et technologiques du médicament. L'opération de mélange a comme objectif l'obtention d'une répartition homogène des différents constituants.

Cet objectif comprend deux aspects essentiels (53) :

- D'une part, un aspect technologique car il faut aboutir à un mélange homogène quelles que soient les caractéristiques des constituants.
- D'autre part, un aspect thérapeutique car il convient de s'assurer que chaque unité de prise obtenue par la suite contient effectivement la quantité de principe actif définie.

Bien que le mélange de poudres soit une opération très courante, son approche reste très empirique, la caractérisation d'un mélange et la validation du procédé restent encore difficiles.

La validation du procédé de mélange est nécessaire pour différentes raisons,

- La connaissance de l'efficacité du mélangeur,
- La détermination du temps nécessaire à l'obtention d'un mélange Homogène,
- L'évaluation de la robustesse de la méthode de fabrication de formes Solides unitaires.

Le mélange des poudres diffère du mélange des liquides par trois aspects (43)

- Il n’y a pas de mouvement relatif des particules solides sans apport d’énergie comme pour les liquides ou les gaz. La vitesse d’homogénéisation des poudres ne dépend que des propriétés d’écoulement des particules, des conditions opératoires et des contraintes mécaniques imposées par le dispositif d’agitation.
- Bien que les molécules d’un système liquide monophasé puissent être différentes et diffuser à des vitesses différentes, elles atteindront toujours un état de mélange parfait dans un temps plus ou moins long. L’homogénéisation de solides est, en revanche, souvent accompagnée d’un processus de démélange, qui ne permet souvent pas l’obtention d’un mélange parfait. L’état final d’un mélange est un équilibre entre un processus d’homogénéisation et un processus de démélange.
- la taille d’une particule solide est toujours largement plus élevée que celle de n’importe quelle molécule de liquide ou de gaz. Ceci ajoute un ensemble de phénomènes au niveau mésoscopique que l’on ne sait actuellement pas encore bien décrire. Une fois les particules mises en mouvement, elles peuvent aussi bien se mélanger que ségréger selon le mouvement imposé au système et les caractéristiques des constituants. Ce dernier point est primordial dans toute manutention de mélange de poudre. Ainsi, pour des solides, l’attention ne doit pas seulement porter sur le dimensionnement du mélangeur mais aussi sur la chaîne de production entière, les étapes de transport, de chargement, de vidange et de stockage comprises, afin de minimiser les risques de ségrégation du mélange.

Le phénomène de ségrégation est extrêmement lié aux propriétés d’écoulement des particules ; une poudre qui ne s’écoule pas bien ne ségrége pas. Par contre, un mélange de solides différents qui s’écoulent très bien aura tendance à ségréger. Ces considérations sont essentielles dans le choix et le dimensionnement des mélangeurs.

Si le nombre de particules de chaque composant est identique, l’objectif de l’opération de mélange est l’obtention d’une distribution dans laquelle chaque particule d’un constituant est adjacente d’une particule de l’autre composant. Cette configuration du mélange est appelé

mélange parfait. Ceci semble peu réalisable dans un contexte industriel et la qualité du mélange que nous cherchons souvent à atteindre est le mélange aléatoire. Les particules qui constituent le mélange sont distribuées de façon aléatoire, si la probabilité de trouver une particule de l'un des constituants est la même en tout point du mélange, et ceci pour une taille d'échantillon donnée. Pour obtenir cet état de mélange, il faut que les propriétés des poudres soient relativement proches afin d'éviter tout démélange.

Lorsqu'il existe des forces d'attraction interparticulaires pour des particules de nature différentes, on peut obtenir un état de mélange ordonné. Par exemple, dans le cas où les particules seraient de tailles très différentes, grâce aux forces de Van der Waals, les fines particules peuvent venir adhérer sur les plus grandes particules formant un certain ordre lors du mélange. Si les composants sont complètement séparés on parle de mélange ségrégué. Au cours d'une action de mélange, on tend à s'éloigner de ce type de mélange pour se rapprocher d'un mélange aléatoire considéré comme étant un état où l'on obtient la meilleure distribution des composants dans le mélange.

La figure 11 montre les différents états de mélange binaire de solides divisés théoriques

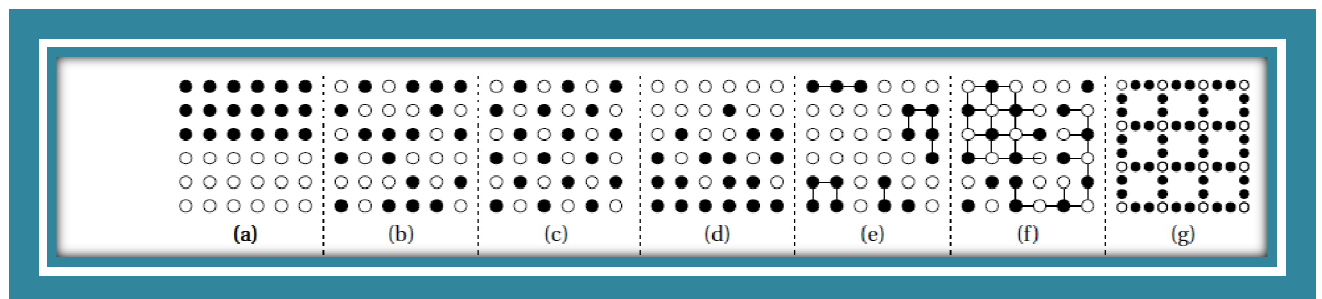


Fig. 11: Différents états d'un mélange binaire : (a) complètement ségrégué ; (b) aléatoire ; (c) parfait ; (d) partiellement ségrégué ; (e) cohésif ségrégué ; (f) partiellement ordonné ; (g) parfaitement ordonné d'après (44).

II. Caractérisation de l'état de mélange

II.1 Intensité et échelle de ségrégation

L'objectif de toute opération de mélange de solides divisés consiste à obtenir un produit final homogène répondant à des propriétés d'usage, réalisé à partir de particules de propriétés différentes. La qualité d'un mélange se définit par l'usage vers lequel le produit est destiné (45). Cette notion d'usage est intimement liée à l'échelle d'observation qui fixe la taille de l'échantillon que l'on doit prélever et qui sert à étudier la qualité du mélange. En effet, la qualité du mélange exigée pour un comprimé pharmaceutique peut être la même que pour un sac d'engrais mais pour des échelles d'observation différentes. Il est donc inutile de réaliser un mélange intime à l'échelle des particules mais plutôt à l'échelle liée aux conditions d'utilisation que l'on appelle « échelle d'observation ».

En première approche, cette échelle peut correspondre à la quantité de matière présente dans le volume du conditionnement élémentaire d'un mélange (comprimé, gélule, sachet, sac). Mais si l'atteinte d'une propriété d'usage est spécifiée pour une fraction de ce conditionnement, comme c'est le cas des comprimés sécables en pharmacie, l'échelle d'observation devra être définie plus finement.

Une fois que l'échelle d'observation et la taille de l'échantillon sont définies, plusieurs critères statistiques peuvent être utilisés pour évaluer la qualité de mélanges à cette échelle. Ces critères sont principalement l'écart type, le coefficient de variation et le coefficient d'auto-corrélation. Ils servent à calculer l'intensité et l'échelle de ségrégation, deux notions introduites en 1951 par Danckwerts(46) :

- Intensité de ségrégation I : pour exprimer les différences de composition dans le mélange. Plus l'intensité de ségrégation diminue, plus la composition de chaque échantillon est proche de la composition moyenne du mélange.
- l'échelle de ségrégation L_0 : pour décrire l'état de subdivision des groupes de particules dans le mélange, qui correspond à l'état de micro mélange.

II. 1.1 Intensité de ségrégation

L'intensité de ségrégation est une mesure de la divergence par rapport à la composition moyenne du mélange. Plus l'intensité de ségrégation diminue, plus la composition de chaque

échantillon est proche de la composition moyenne. L'intensité de ségrégation est quantifiée via l'analyse statistique des échantillons prélevés. L'ensemble des échantillons analysés doivent être de même taille, l'échelle d'observation.

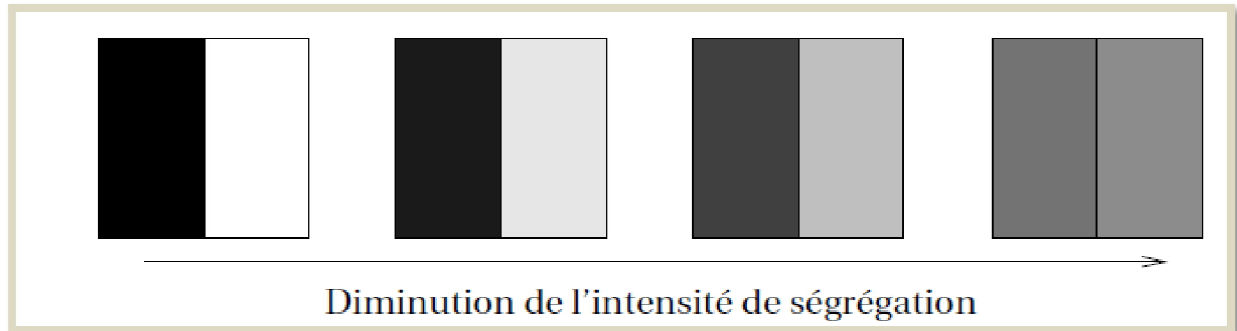


Fig. 12: Notion d'intensité de ségrégation (55).

Cette notion est quantifiée par la variance : si l'ensemble du mélange peut être divisé en Z échantillons de composition en un constituant x_i , on définit la variance σ^2 de ces teneurs par :

$$\sigma^2 = \frac{1}{Z} \sum_{i=1}^Z (x_i - \mu)^2$$

- 25-

Avec :

Z : nombre total d'échantillons

X_i : composition des échantillons en constituant clé

μ : teneur moyenne

On peut noter que dans l'industrie pharmaceutique on utilise, au lieu de la variance, le coefficient de variation. Ce dernier étant l'écart type ramené à la moyenne, il permet de comparer la qualité de mélanges ayant des compositions différentes. Pour caractériser un bon mélange il doit donc être le plus petit possible et inférieur au standard industriel de 6%.

$$CV = \frac{\sigma}{\mu}$$

-26-

La variance est une caractéristique macroscopique de l'homogénéité du mélange. Plus cette valeur est grande, plus les valeurs des compositions sont éloignées les unes des autres, et plus le mélange est hétérogène. Une diminution de la variance correspond donc à une diminution de l'intensité de ségrégation du mélange.

II.1.2 Échelle de ségrégation

En 1995, Weinekötter [70] a été le premier à faire remarquer que deux mélanges de mêmes compositions et de mêmes variances peuvent avoir des structures totalement différentes (voir l'exemple de la figure 13). Celles-ci pouvant avoir une répercussion sur l'usage recherché du produit.

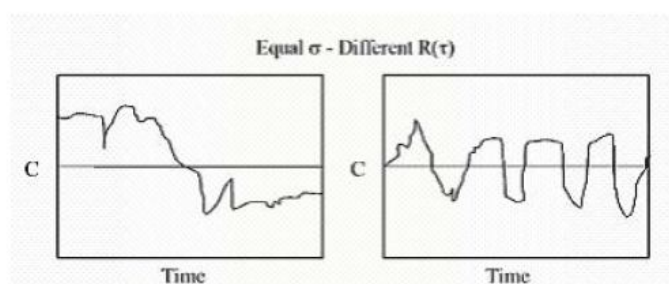


Fig. 13 : Deux mélanges, en sortie du mélangeur continu, de mêmes variances et de différentes tailles de ségrégations, d'après Weinekötter et Gericke., 2000, et Weinekötter et Reh. 1995 (69-70).

Imaginons par exemple que la figure 1.3 représente la teneur en principe actif de différents comprimés pharmaceutiques. Les variances sont identiques dans les deux cas. Pourtant, dans le cas (a), le patient subira un surdosage en principe actif au début du traitement et un sous dosage à la fin. En revanche, dans le cas (b) la répartition du principe actif semble plus acceptable.

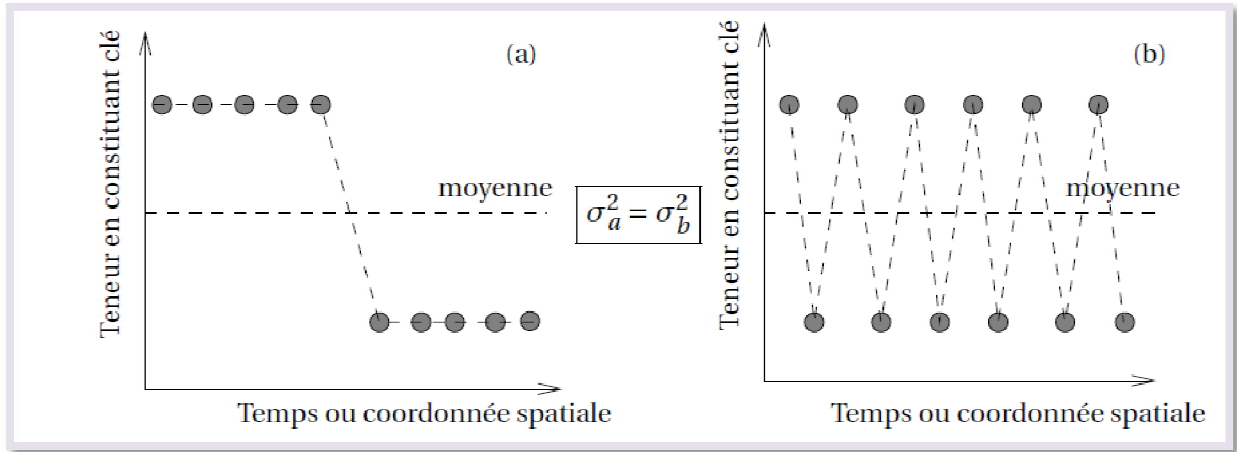


Fig. 14: Deux mélanges ayant la même intensité de ségrégation globale peuvent avoir des structures radicalement différentes (45).

Pour surmonter cette problématique, Danckwerts et Sellers., 1951[54] ont introduit la notion de l'échelle de ségrégation, appelée L_0 , qui représente la taille des régions ségrégées.

La définition de l'échelle de ségrégation est née de la nécessité d'avoir un critère macroscopique capable de retranscrire la structure d'un mélange en prenant en compte les emplacements des échantillons les uns par rapport aux autres. Considérons en effet deux échantillons séparés par un intervalle r (qui peut représenter un temps ou bien une distance) et pris parmi une série de données consécutives. Selon la structure du mélange et la distance entre les prélèvements, les compositions de ces échantillons peuvent être plus ou moins dépendantes les unes des autres. Danckwerts. [54] a utilisé la fonction d'autocorrélation pour quantifier cet effet d'interdépendance de Z échantillons séparés par un intervalle r (distance ou temps). Mathématiquement, la fonction R est calculée à partir de Z mesures consécutives, de composition x_i pour chaque échantillon :

$$R(r) = \frac{\sum_{i=1}^{Z-r} (x_i - \mu)(x_{i+r} - \mu)}{\sum_{i=1}^Z (x_i - \mu)^2}$$

D'après Danckwerts et Sellers., 1951[54], dans le cas d'un mélangeur continu, l'échelle de Ségrégation (L_0) est définie par la relation suivante :

$$L_0 = \int_{\tau=0}^{\tau=\infty} R(\tau) d\tau$$

-28-

τ : temps de passage moyen.

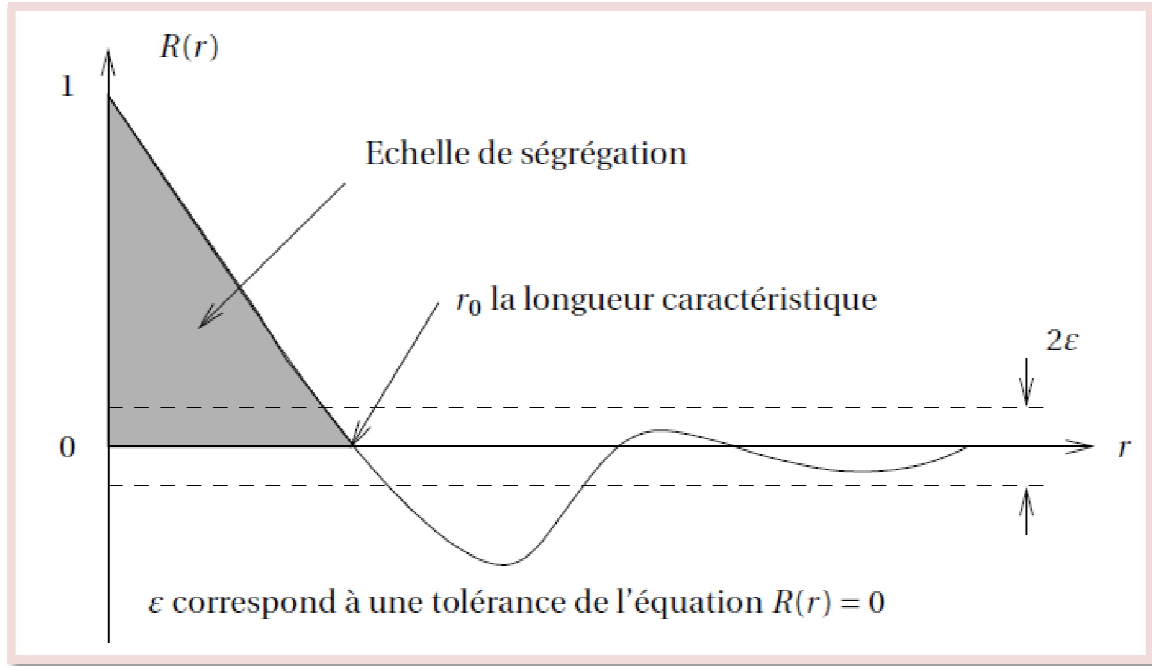


Fig. 15: Allure typique d'un autocorrélogramme montrant les différentes notions associées (45).

Lorsque cette fonction s'annule, les compositions des échantillons situés au-delà de la « distance » r_0 correspondante se compensent et peuvent être considérées indépendantes: un écart à la valeur moyenne sur un échantillon n'a pas de répercussion pour tout échantillon situé à une distance plus grande que r_0 . On peut donc estimer que r_0 correspond à une longueur de mélange caractéristique de la structure, mais aussi qu'il définit une échelle au delà de laquelle on peut considérer que les propriétés macroscopiques sont atteintes. Cette échelle, que l'on peut définir mathématiquement comme l'aire sous la courbe avant annulation de la fonction d'autocorrélation (cf. figure 15), est appelée « échelle de ségrégation ».

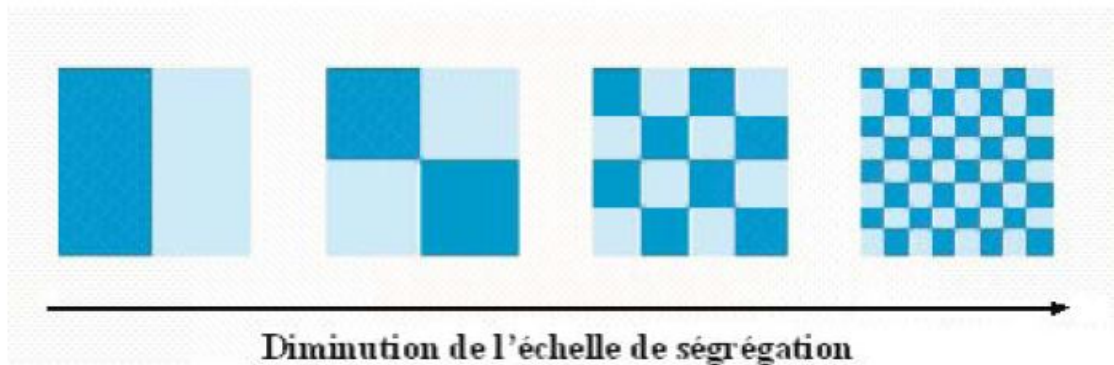


Fig. 16: Notion d'échelle de ségrégation (55).

Sur la figure 16 est représenté un mélange ayant une intensité de ségrégation, une Variance constante mais dont l'échelle de ségrégation, la taille maximale des régions Ségrégées diminue. Plus cette échelle de ségrégation diminue, plus la taille des régions de ségrégation du mélange diminuent. La notion d'homogénéité de mélange est donc intimement liée à la définition et à la manipulation de deux échelles :

1. celle d'observation, à laquelle on désirerait que des propriétés d'usage soient garanties, et
2. celle de ségrégation, qui correspond à ce qu'un procédé de mélange peut effectivement produire.

III. Échantillonnage

III.1. Estimation et statistique

Bien souvent, on ne peut pas avoir accès à tout le mélange pour mesurer sa qualité. On a donc recourt à un prélèvement d'échantillons dont l'analyse doit permettre d'estimer la qualité du mélange. Estimer, c'est au fond, considérer comme acceptable des valeurs dont on sait qu'elles sont entachées d'erreurs. Tout le problème est donc de limiter ces erreurs, voire de les estimer elles-mêmes ! Tout d'abord, il faut utiliser une technique de prélèvement adaptée et s'assurer de la validité statistique de la mesure. Mais ceci comporte deux points clés que sont la taille des prélèvements et, surtout, le nombre d'échantillons prélevés et la localisation des échantillons.

Le contrôle de l'homogénéité est un poste coûteux en temps et en argent. Mais il ne faut surtout pas le négliger et diminuer le nombre de prélèvements et/ou augmenter la taille de chaque prélèvement. En effet, on obtiendrait une estimation de l'homogénéité à une échelle plus grande que celle d'observation et on prendrait le risque de ne pas atteindre les propriétés recherchées à cette échelle.

La seule alternative possible est donc de prélever un nombre suffisant d'échantillons. Dans ce cas, pour z échantillons considérés à la « taille » de l'échelle d'observation, nous pouvons à nouveau définir la teneur moyenne x_m et la variance s^2 .

$$x_m = \frac{1}{z} \sum_{i=1}^z x_i$$

$$s^2 = \frac{1}{z-1} \sum_{i=1}^z (x_i - x_m)^2$$

-29-

Avec : z : nombre d'échantillons prélevés

S : écart-type observé

En ne prélevant que z échantillons parmi Z , on commet une certaine erreur que l'on peut estimer par le biais de la notion d'inférence statistique. Ceci permet de calculer l'erreur faite pour un certain niveau de confiance à atteindre sur la variance, et selon le nombre de prélèvements effectués. Dans le domaine du mélange et de l'échantillonnage, on utilise habituellement la fonction discriminante X^2 , ce qui définit un intervalle de confiance non centré sur la variance(56).

$$I_{\alpha}^x = \left[s^2 \frac{z-1}{\chi_{\inf}^2(\alpha)}; s^2 \frac{z-1}{\chi_{\sup}^2(\alpha)} \right]$$

-30-

Avec :

α : risque lié à l'estimation

X_{inf}^2 : valeur inférieure de la fonction discriminante

X_{sup}^2 : valeur supérieure de la fonction discriminante

On peut noter qu'il existe des standards donnés par la pharmacopée européenne portant sur le coefficient de variation CV basé sur l'échantillonnage, x_i et x_m

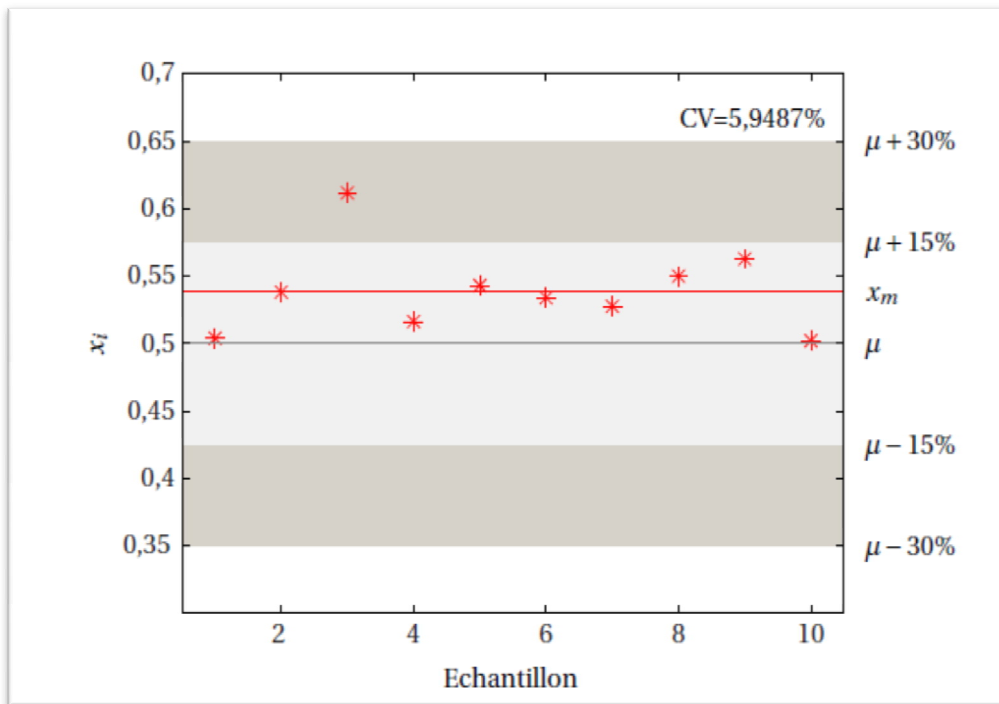


Fig. 17: Un exemple de mélange en accord avec les standards industriels de la pharmacopée européenne ; $\mu = 0.50$, $x_m = 0.5391$, $CV = 5.9478\%$

Un exemple de mélange qui satisfait ces standards est représenté figure 17 : pour un mélange donné, le CV estimé doit être inférieur à 6% afin de s'assurer que l'ensemble des échantillons ne diverge pas trop de la composition souhaitée. Chaque échantillon doit avoir une composition x_i appartenant à l'intervalle $[\mu - 30\%, \mu + 30\%]$ afin de vérifier qu'il n'y ait pas d'échantillon ayant une composition trop éloignée de celle voulue. Enfin la composition moyenne x_m doit appartenir à l'intervalle $[\mu - 15\%, \mu + 15\%]$, ce qui d'une certaine manière « valide » l'échantillonnage. Si ce n'est pas le cas, deux solutions sont possible : soit le régime

permanent n'est pas atteint dans un mélangeur continu, soit le plan d'échantillonnage n'est pas convenable, par exemple parce qu'il existe une zone morte non échantillonnée (4).

III.2.Méthodes d'échantillonnage

Pour échantillonner un mélange de solides divisés, il existe typiquement deux possibilités:

- De manière statique, en effectuant des prélèvements à l'intérieur de la chambre de mélange, ce qui n'a de sens que dans le cas d'un procédé discontinu.
- De manière dynamique, en prélevant au sein d'un écoulement survenant au moment de la vidange d'un mélangeur discontinu, ou encore en sortie d'un mélangeur (ou d'une ligne) en continu.

III.2.1.Échantillonnage statique :

Lors d'un échantillonnage statique, on a souvent recours à des sondes voleuses (cf. figure 1.12) qui sont introduites dans la masse considérée, et dans lesquelles viennent s'infiltrer (souvent par gravité) les particules. Dans cette famille, on distingue :

- des sondes à prélèvement latéral (ou encore « à logettes »)
- des sondes à prélèvement en tête de canne dont il existe plusieurs types.

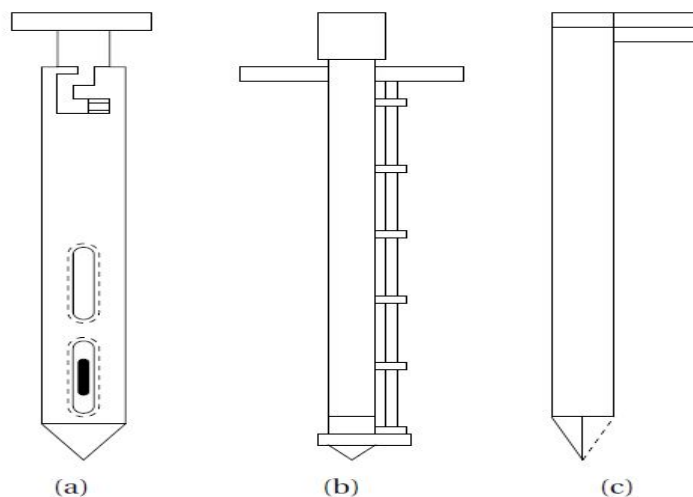


Fig.18 : Différents types de sondes utilisées pour l'échantillonnage des mélanges: (a) Sonde Globe Pharma à prélèvement latéral ; (b) Sonde Slug à prélèvement en tête ; (c) Sonde Rutgers à prélèvement en tête (60).

La prise d'un échantillon par une sonde provoque un entraînement des particules se situant sur le trajet de celles-ci (cf. figure 18). si elles se trouvent à la limite de l'ouverture de la sonde, et les sondes ayant des cavités latérales ont souvent un problème supplémentaire : les poudres cohésives ne pénètrent pas facilement dans les cavités, ce qui fausse grandement les résultats de l'échantillonnage.

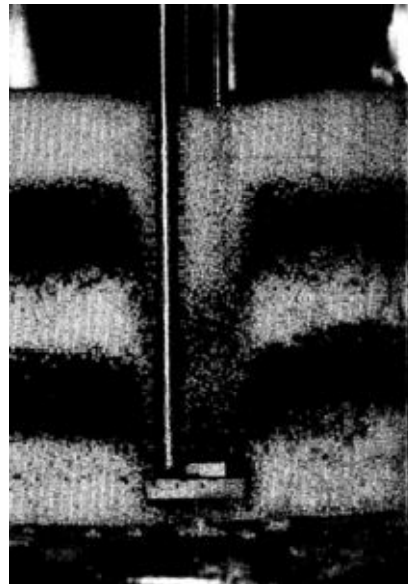


Fig. 19: Perturbation induite par une sonde de prélèvement (60).

L'utilisation des sondes voleuses reste une technique laborieuse décrite notamment par BERMAN et al. (61). Ils montrent qu'une même sonde voleuse utilisée dans différentes conditions, ou que deux sondes voleuses utilisées dans des conditions semblables, peuvent extraire des échantillons différents à partir de la même population et donc conduire à des résultats d'analyses complètement différents.

III.2.2.Échantillonnage dynamique :

Certains auteurs préconisent l'échantillonnage dynamique. Dès lors, deux « règles d'or » doivent être respectées (52) :

- Une poudre ne peut être échantillonnée qu'en mouvement

- Le flux d'écoulement doit faire l'objet de prélèvements uniformes sur toute sa largeur et pendant des intervalles de temps réguliers.

Les avantages de l'échantillonnage dynamique (stream sampling) découlent de la possibilité d'obtenir un nombre plus important d'échantillons et donc une image plus représentative de la qualité d'un mélange de poudre. De plus, cette méthode étant non invasive évite tout changement susceptible d'être provoqué par l'insertion d'une sonde au sein du lit de poudre. Enfin, cette technique d'échantillonnage permet de prévoir d'éventuels phénomènes de ségrégation lorsque la poudre est en mouvement, notamment lors du remplissage des matrices sur une presse pharmaceutique.

Il existe par exemple des systèmes de prélèvements en sortie de bande transporteuse (cf. sous-figure 20 (a)) ou par diviseur rotatif (cf. sous-figure 20 (b))

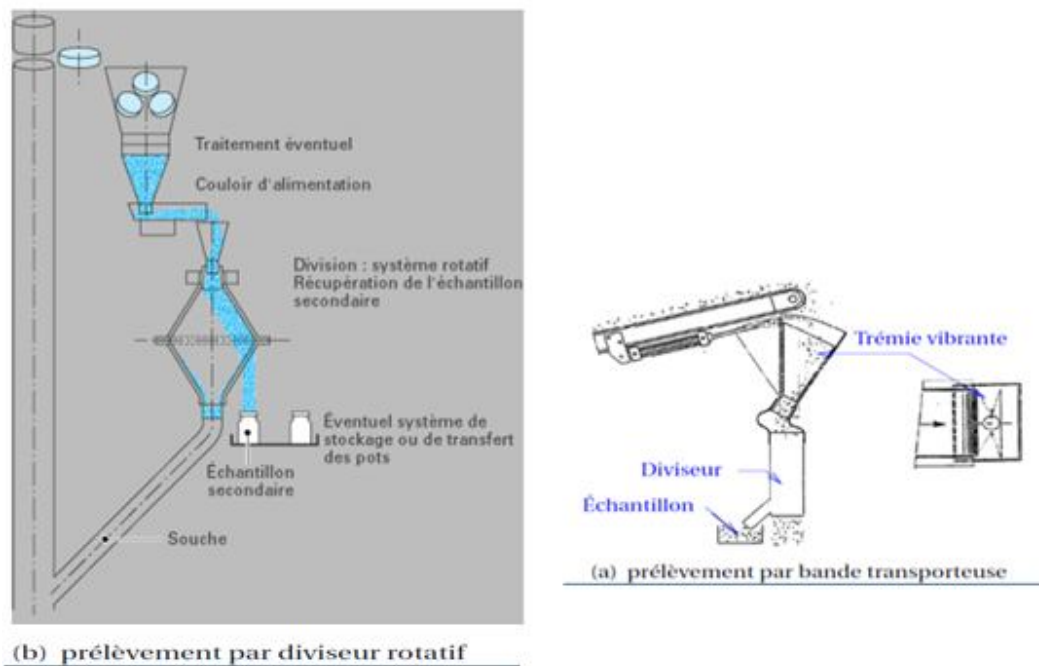


Fig. 20: Schéma de systèmes industriels de prélèvement (62).

Ces échantillonneurs ne permettent en général pas d'obtenir des échantillons de faibles masses et sont mal adaptés aux lots pulvérulents et cohésifs (43).

Pour éviter de perturber le mélange en prenant les échantillons, des méthodes de mesure non intrusives ont été mises au point et feront l'objet de la section suivante qui détaille les méthodes de mesures en ligne de l'homogénéité de mélange. Ces méthodes non intrusives combinent la « prise » des échantillons et leur analyse sans les retirer du reste du mélange.

IV. Mécanismes de mélange et de ségrégation

IV.1. Mécanismes de mélange

Lacey (63) a distingué trois catégories de mécanismes de mélange :

-Mélange par diffusion : il s'agit d'un déplacement individuel des particules dans des directions aléatoires, les amenant à se positionner les unes par rapport aux autres, ce qui conduit à des réarrangements à l'échelle de quelques particules (voir figure21). A la différence de la diffusion des liquides qui est créée naturellement suite à un gradient de concentration, la diffusion des solides nécessite un apport d'énergie qui permet le mouvement, la collision entre grains, et la dispersion des particules.

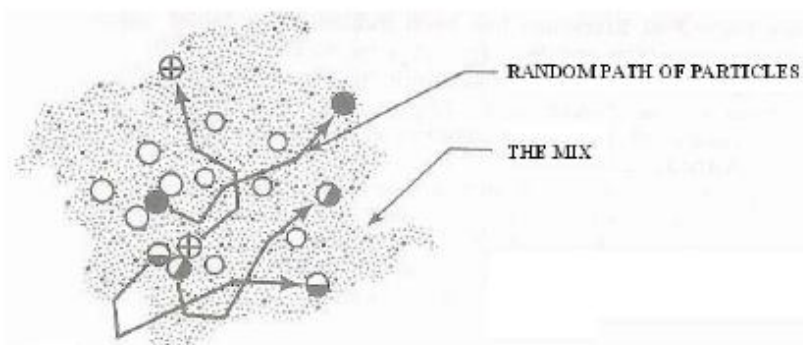


Fig. 21 : Mélange par diffusion [58].

-Mélange par convection :

Il s'agit du déplacement des particules par blocs (voir figure22). Ceci nécessite le plus souvent l'intervention d'une force extérieure (une pale d'agitation par exemple) pour amener une énergie suffisante au système, conduisant à des réarrangements à l'échelle de l'appareil. Ce mécanisme seul ne permet ainsi qu'une homogénéité à grande échelle.

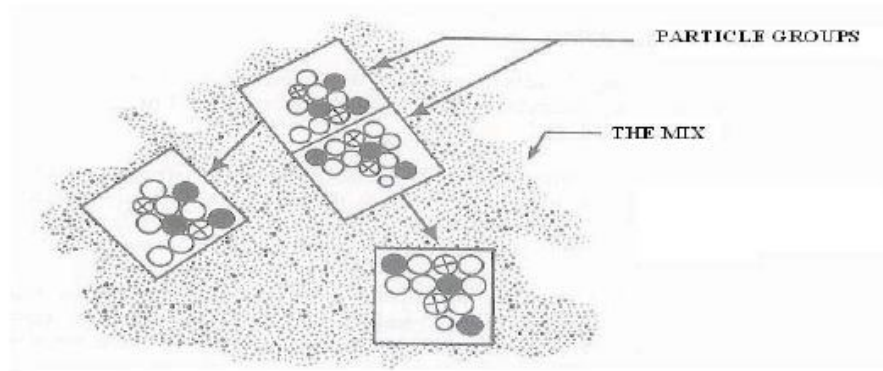


Fig. 22 : Mélange par convection [58].

-Mélange par cisaillement : Il s'agit d'un déplacement des particules en couches (voir figure 23). Il apparaît des plans de déplacement de particules au sein du mélange.

Le mouvement des particules est considéré comme une sorte de « convection de surface », ce mécanisme nécessite une énergie intermédiaire par rapport aux deux autres.

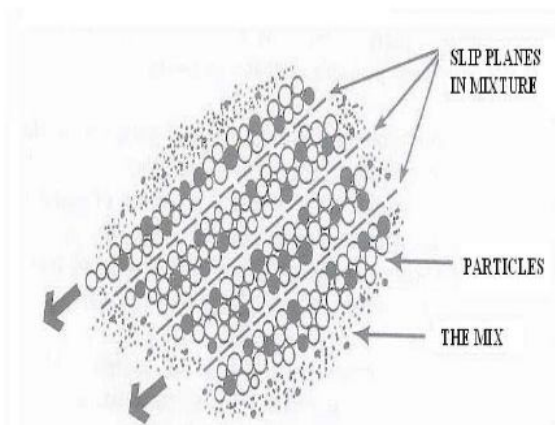


Fig. 23 : Mélange par cisaillement [58].

Il est souvent difficile de dissocier ces trois mécanismes. La prépondérance de l'un ou l'autre est imposée par le type de mélangeur utilisé mais aussi par la « nature » des particules. Par exemple, le mécanisme de diffusion sera plus souvent mis en jeu avec des particules qui s'écoulent facilement qu'avec des particules qui sont maintenues entre elles par des forces de cohésion. Le mélangeur privilégie lui aussi un mécanisme plutôt qu'un autre selon son action

mécanique : un mélangeur avec des pales déplacera facilement des blocs de particules et favorisera ainsi le mélange par convection à l'inverse d'un mélangeur à retournement qui favorisera la diffusion. Seules des notions qualitatives peuvent aujourd'hui être avancées pour évaluer l'impact des caractéristiques des poudres sur le type de mécanisme mis en jeu. La figure 24 représente l'évolution d'un lot soumis à un mécanisme de diffusion et/ou de convection. La synergie des deux mécanismes, qui peut être figurée en diagonale, accélère fortement le processus de mélange.

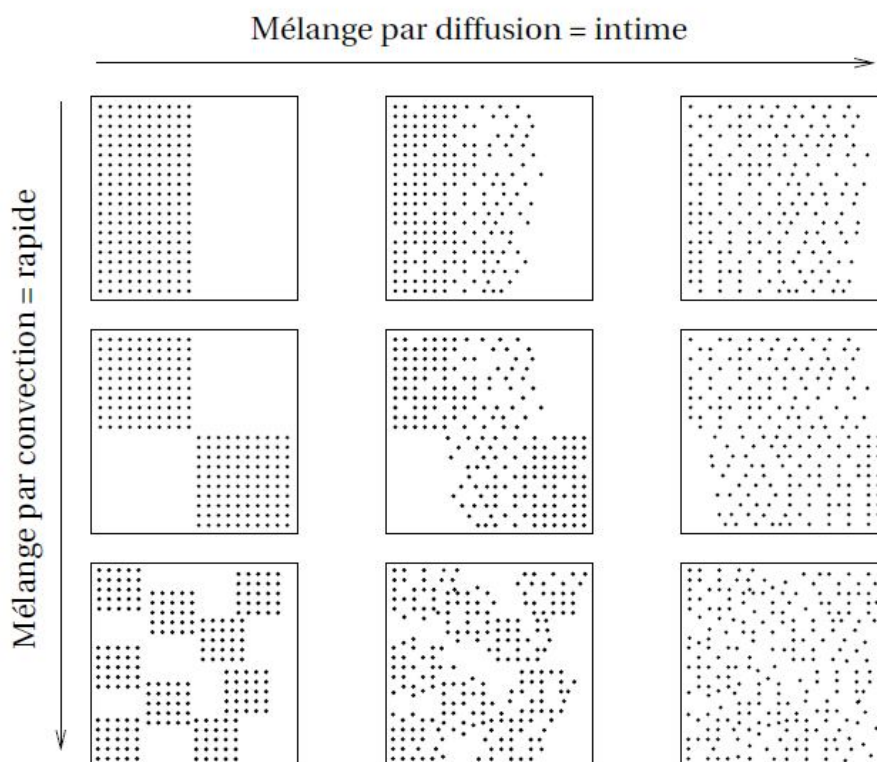


Fig.24: Simulation du mélange d'un lot de particules par convection et/ou diffusion (55).

IV. 2 Mécanismes de ségrégation

L'opération de mélange des solides divisés est toujours accompagnée d'un processus compétitif de démixage appelé ségrégation. Ce processus aboutit généralement à une répartition spatiale non homogène des différentes espèces de grains. Dans le cas des liquides, la ségrégation est due aux éléments de fluides de concentrations différentes, mais disparaît lorsqu'on atteint une distribution uniforme. En revanche, dans le cas d'un mélange des solides divisés,

les causes de ségrégation sont nombreuses et liées principalement à des différences de propriétés physiques des produits, telles que l'écart de taille, les différences de densité, de forme ou de coefficient de frottement des espèces du mélange. D'autres facteurs secondaires peuvent également induire une ségrégation. Ici, on peut citer : l'humidité, les charges électrostatiques, les effets de surface....Selon Harnby [59], parmi tous ces facteurs, la taille des particules est la variable la plus importante dans la détermination des caractéristiques d'un mélange des poudres en écoulement :

- (a) si le mélange est composé de particules de tailles $> 75\mu m$, la ségrégation est obtenue rapidement.
- (b) si la taille des particules est réduite en dessous de $75\mu m$, on peut observer une diminution de la ségrégation.
- (c) en dessous de $10\mu m$, il n'y a presque plus de ségrégation.

Massol-Chaudeur (43) a répertorié les propriétés suivantes par ordre décroissant suivant leur sensibilité au phénomène de ségrégation :

- différence de taille des particules,
- différence de forme,
- différence de densité.

Williams (67) et Weinekotter & Gericke (69) ont identifié différents mécanismes de ségrégation : ségrégation due aux trajectoires, ségrégation par percolation, par flottation et ségrégation par élutriation.

-Ségrégation due aux trajectoires (cf. figure 1.32) :

Si des particules de tailles différentes se déplacent verticalement (figure 25), les vitesses de chutes atteintes varient avec le carré de leur diamètre : une particule de diamètre d_p et de densité ρ_s , projetée horizontalement à une vitesse initiale v_0 , parcourt une distance :

$$D = \frac{v_0 \cdot \rho_s \cdot d_p^2}{18 \cdot \square} \quad \text{-31-}$$

Avec :	v_0	vitesse initiale horizontale	$[m \cdot s^{-1}]$
	η	viscosité dynamique du fluide	$[Pa \cdot s]$
	ρ_s	masse volumique du solide	$[kg \cdot m^{-3}]$
	d_p	diamètre de la particule	$[m]$

Si le rapport des diamètres des particules est 2, le rapport de leur vitesse sera de 4. Un écart de taille important donnera lieu à un écart de vitesse de déplacement encore plus grand, ce qui favorisera d'autant la ségrégation.

On retrouve ce phénomène de ségrégation important en bout d'un convoyeur pneumatique par exemple : les particules les plus grosses vont plus loin dans le bac de stockage que les fines.

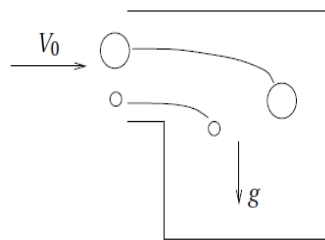


Fig. 25: Ségrégation due aux trajectoires d'après (32).

-Ségrégation par percolation des fines (cf. sous-figure 26 (a)) :

Au cours du mélange ou de tout mouvement de particules, des lacunes interparticulaires peuvent apparaître et favoriser l'écoulement d'une certaine partie de la population, principalement les fines, ce qui entraîne une ségrégation par la taille. Ce phénomène s'accroît lorsqu'un mélange est soumis à des vibrations. En effet, dans ce cas précis, les grosses particules se retrouvent toujours à la surface même si elles sont les plus lourdes ou les plus encombrantes car les fines percolent dans les espaces libres créés par les vibrations. La pression exercée par les grosses a ensuite pour conséquence de consolider l'arrangement des particules fines. Lorsque la fraction volumique de fines particules est importante, on parle de flottaison (figure 26 (b)). Dans ce cas les particules les plus grosses flottent jusqu'à la surface du lit de particules. Les fines pénètrent dans les espaces laissés par les grosses et les repoussent jusqu'à un état d'équilibre.

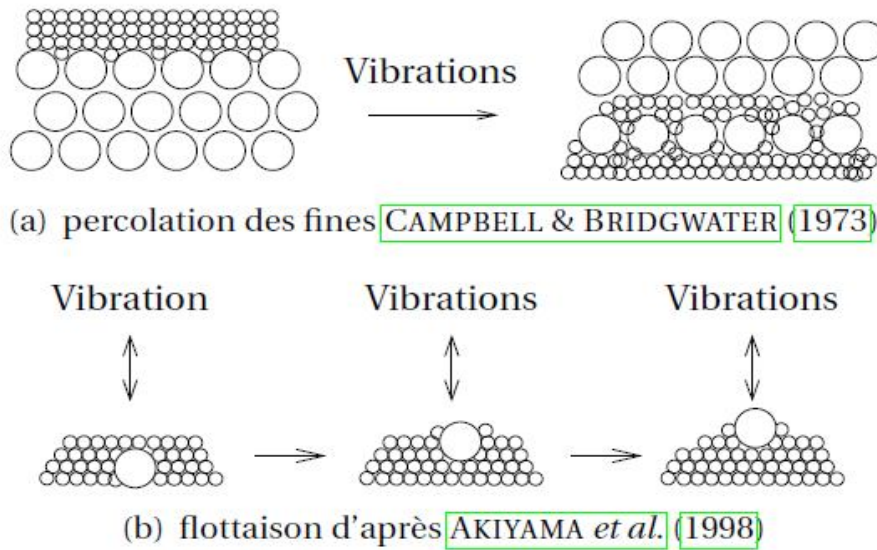


Fig. 26: Ségrégation par percolation des fines (65 ,72).

Sur la photo de la figure 27, on observe une ségrégation dans un tas de poudre qui contient un mélange de grain. On remarque que les grosses particules blanches se retrouvent plutôt sur la périphérie, le centre du tas étant composée à 70% de petites particules noires. Généralement, ce type de ségrégation par percolation se produit lors du chargement et du déchargement des trémies de stockage. Quand un petit tas a été formé, les petites particules ont en effet moins de chance que les grosses de rouler jusqu'au bas du tas car elles voient un espace intergranulaire plus important que les grosses. Par la suite, et compte tenu des mouvements survenant à la surface du tas, les fines auront tendance à percoler vers l'intérieur.

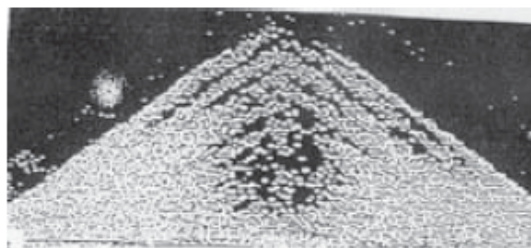


Fig. 27 : Ségrégation par percolation des particules de différente taille sous l'effet d'un

déversement en tas (particules blanches (3,1 mm) & particules noires (1,1 mm))(72).

-Ségrégation par élutriation : Selon Massol-Chaudeur[43], dans une chute de mélange de poudres (figure 28), si la distribution granulométrique contient des particules très fines, alors la chute de ces fines peut se faire à une vitesse inférieure à celle de l'air chassé par les particules les plus grosses ; un entraînement de poussière peut s'effectuer par un déplacement d'air, ce qui entraînera une ségrégation par taille. Cet effet s'accroît dans une enceinte fermée sans circulation d'air.

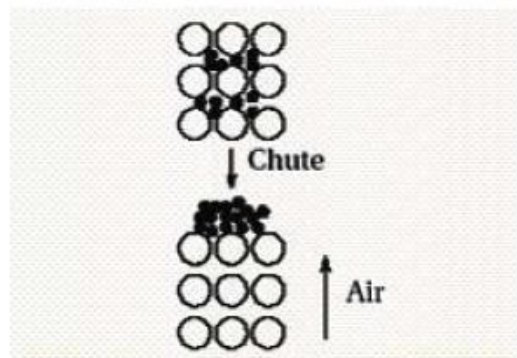


Fig. 28 : Ségrégation par élutriation (43).

La figure 29 montre les points de production ou se produit les différents types de ségrégations (43).

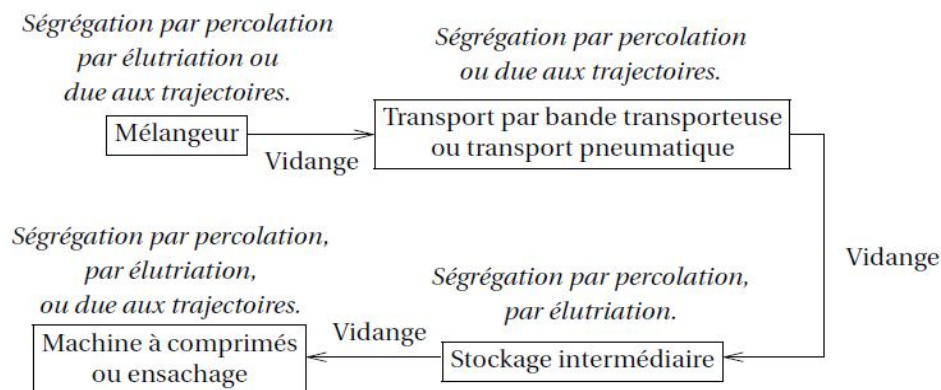


Fig. 29 : Exemple type de production de médicament et mises en évidence des étapes ségrégeantes (2000).

IV.3. Comment éviter la ségrégation

Les poudres à écoulement libre présentent de nombreux avantages non seulement du point de vue technique mais également du point de vue commercial. En effet, leur taille souvent plus grossière facilite leur écoulement dans le mélangeur mais aussi tout au long de leur manutention telle que leur décharge dans des lots d'emballages, leur transport...De plus, ces poudres forment moins de poussières et contaminent moins le milieu extérieur. Cependant, le fait que ces particules puissent se déplacer librement et indépendamment les unes des autres facilite leur ségrégation. La conséquence est que le produit final ne correspond pas toujours à l'objectif souhaité. Pour lutter contre la ségrégation, il faut donc limiter le libre écoulement des particules. Pour ce faire, deux solutions apparaissent :

- Revoir la formulation du produit et éventuellement sa mise en forme,
- Concevoir à nouveau l'équipement de la chaîne de production.

En ce qui concerne le premier point, il faut réduire l'écart entre les caractéristiques des particules. Pour ce faire, soit on joue sur la formulation, en choisissant des particules n'ayant pas des distributions granulométriques trop différentes, soit on joue sur la mise en forme des particules en resserrant les distributions granulométriques à l'aide d'un procédé contrôlé de granulation ou de recristallisation.

En ce qui concerne la nécessité de dimensionner correctement l'équipement, on peut distinguer le choix approprié du mélangeur mais aussi une maîtrise de l'ensemble du procédé. Ainsi, pour éviter la ségrégation de particules à écoulement libre, le mélangeur doit privilégier le déplacement de groupes de particules et limiter le mouvement individuel des particules, comme le font les mélangeurs convectifs. Dans l'ensemble du procédé, le mouvement libre des particules doit être aussi limité. On peut donc envisager de modifier la ligne de fabrication pour rapprocher le plus possible le traitement dans le mélangeur de son conditionnement final afin d'éviter le stockage ou le transport en vrac et limiter les risques de mise en mouvement de la poudre (fig 29) (43).

IV.4.Cinétique de mélange en système discontinu

La dynamique de mélange dans les systèmes discontinus est caractérisée par l'évolution cinétique de l'homogénéité en suivant la variation de l'écart type ou d'un indice de mélange avec le temps de mélange. En pratique, cette étude cinétique de l'homogénéité permet d'identifier le temps nécessaire pour obtenir un bon degré de mélange (temps optimal). Le graphe de la figure 30 présente la courbe cinétique la plus classique.

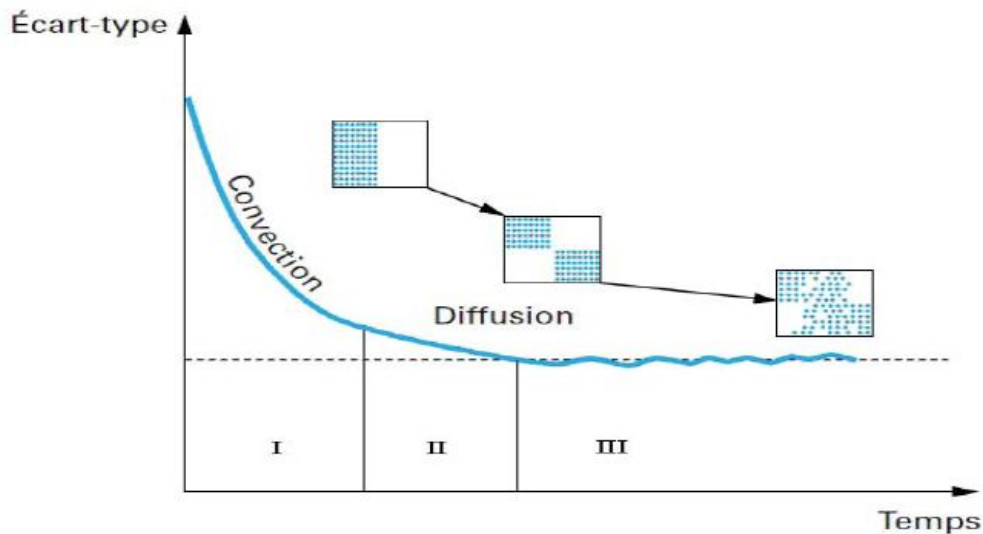


Fig. 30: Courbe caractéristique d'un procédé de mélange (73).

Cette courbe cinétique peut être découpée en trois portions :

- (I) : cette zone est caractérisée par un mélange convectif prépondérant. Les mouvements convectifs, qui autorisent des réarrangements pratiquement à l'échelle du mélangeur, ont pour effet immédiat des réductions de variance particulièrement importantes, entraînant l'allure observée pour la première partie de la courbe (allure d'exponentielle décroissante).
- (II) : cette zone est marquée par un ralentissement de la cinétique de mélange, les mécanismes de mélange sont à la fois convectifs et dus à des mouvements de cisaillement dont les effets sont moins notables.

- (III) : cette dernière zone présente une courbe qui se rapproche d'une asymptote en présentant parfois des oscillations de faibles amplitudes. Elle est caractérisée par un mécanisme de mélange diffusionnel prépondérant, et qui se trouve en compétition avec celui de ségrégation par percolation. Ceci donne lieu à un équilibre dynamique entre le mélange et la ségrégation.

V. Les différents types de mélangeurs

Les mélangeurs étant souvent développés pour répondre à un besoin unique et précis sans une étude préalable sur les mécanismes mis en jeu, il en existe de nombreux types sur le marché. Ils peuvent tout de même être classés dans quelques groupes génériques :

- les cuves tournantes,
- les mélangeurs convectifs,
- les mélangeurs à fort cisaillement,
- les mélangeurs statiques,
- les mélangeurs à lit fluidisé,
- les combinaisons de mélangeurs

V.1. Les cuves tournantes :

Le principe de fonctionnement des mélangeurs « par retournement » est simple : une enceinte fermée est mise en rotation autour d'un axe forçant les particules à rouler les unes par rapport aux autres à la surface du mélange. La taille de la cuve est très variable. On trouve des modèles allant de quelques litres pour un mélangeur de laboratoire à plusieurs dizaines de mètres cubes pour les modèles les plus volumineux. Le taux de remplissage de la cuve est habituellement de 50% du volume total pour laisser les particules se déplacer librement au sein de la cuve. La vitesse de rotation est variable (de 3 à 100 tr/min) et dépend de la capacité de la cuve mais doit normalement être de la moitié de la vitesse critique du mélangeur. Haranby et al. (71) ont défini cette vitesse critique comme la vitesse à laquelle l'action de la force centrifuge sur une particule compense la gravité. DING et al. (66) ont mis en évidence deux types de régimes d'écoulement. Le régime quasi-statique pour lequel la déformation du matériel granulaire est lente, et la fluctuation de vitesse et donc de la température du milieu est négligeable. Le régime d'écoulement granulaire rapide dans lequel le matériel granulaire

est entièrement en mouvement, et la contribution des frictions au travail total est négligeable. Ces mélangeurs sont les plus simples car ils sont dépourvus de pièces internes ce qui facilite le nettoyage par exemple. De ce fait, ils sont couramment rencontrés dans l'industrie pharmaceutique. Les mélangeurs par retournement les plus utilisés sont les mélangeurs cubiques, cylindriques en V ou en Y (cf. figure 31).

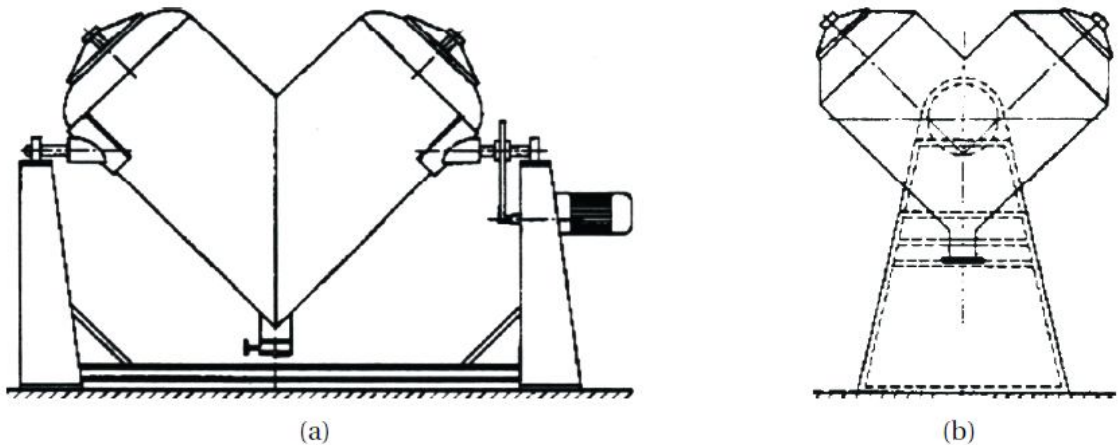


Fig. 31: Quelques exemples de mélangeurs à cuve tournante en «V», (a) axe de rotation dans le plan des cuves (b) axe de rotation perpendiculaire au plan des cuves(4).

V. 2. Les mélangeurs convectifs

Dans la majorité des mélangeurs convectifs, un système d'agitation est installé dans un appareil statique pour déplacer les particules par groupes d'un endroit à un autre dans la cuve de mélange. On peut noter que dans ce genre de mélangeurs, le mécanisme d'avalanche est rarement prépondérant. Le mélangeur à ruban (cf. figure 32) est l'exemple le plus courant. Les vitesses de rotation varient de 20 à 60 tr/min pour une capacité de cuve allant de quelques litres à plusieurs dizaines de mètres cubes. Les mélangeurs à pales ou à socs (cf. figure 33) opèrent à des vitesses proches de celles mises en jeu dans les mélangeurs à rubans. Mais les pales incorporant beaucoup d'air dans le mélange, ce système tend à fluidiser le lit de particules par une action mécanique importante. De la grande mobilité des poudres au sein du mélangeur, découle un temps de mélange de l'ordre de la minute qui est relativement court comparativement aux mélangeurs à ruban.

Dans les mélangeurs à vis comme le Nautamix® (cf. figure 34), la vis d'agitation peut se déplacer en périphérie de la cuve conique pour agrandir la zone de mélange. Il reste cependant une large zone médiane dans laquelle le mouvement des particules est dû à leur mouvement naturel et le risque de zone morte est relativement important.

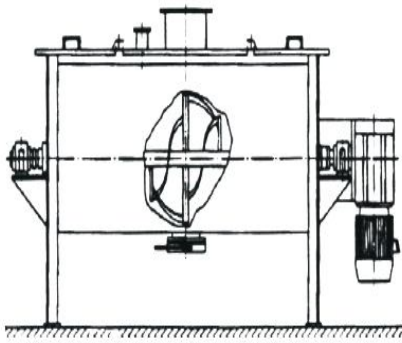


Fig. 32: Mélangeur à rubans hélicoïdaux (64).

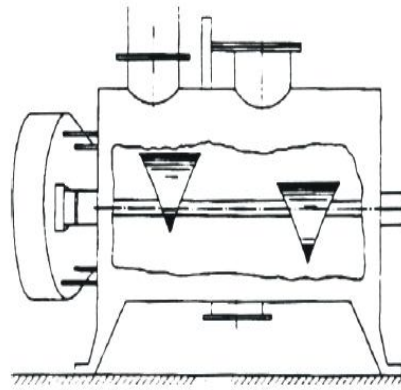


Fig. 33: Mélangeur à socs(64).

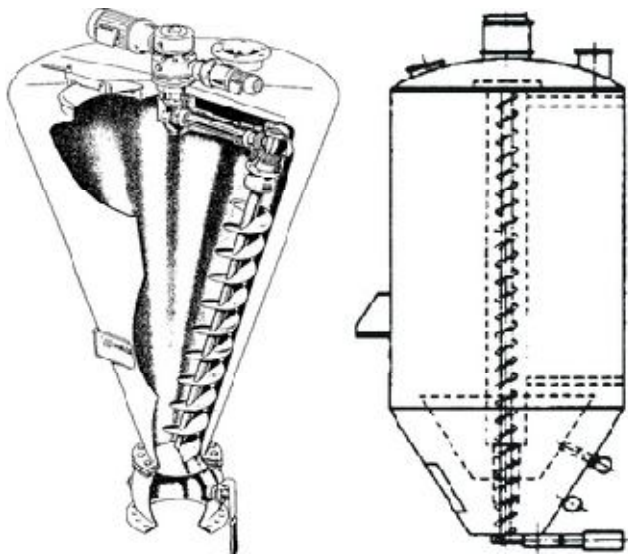


Fig. 34: Mélangeur orbital à vis (64).

Certains des mélangeurs convectifs fonctionnent à des vitesses d'agitation beaucoup plus élevées, comme les mélangeurs dits à turbine (cf. figure 35). Ces vitesses de rotation très importantes peuvent entraîner de rapides montées en température, ce qui peut altérer le produit.

Ce type d'appareil se rapproche ainsi des mélangeurs à haut cisaillement. Pour les Turbosphères® Moritz de la figure 36 le mobile balaye le fond de la cuve. Le mélangeur de forme sphérique est surtout utilisé pour les pâtes non newtoniennes très visqueuses ayant une viscosité cinématique supérieure à 100 Pa .s. Celles-ci remontent le long de la paroi en hélicoïde puis redescendent suivant l'axe. Ce matériel destiné aux opérations difficiles assure un mélange rapide, mais au prix d'une consommation énergétique très élevée : le rapport Puissance sur Volume P/V est compris entre 15 et 50kW.m⁻³ (68).

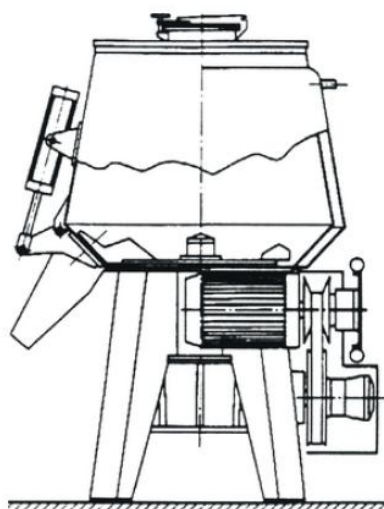


Fig. 35 : Mélangeur à turbine à cuve(64).

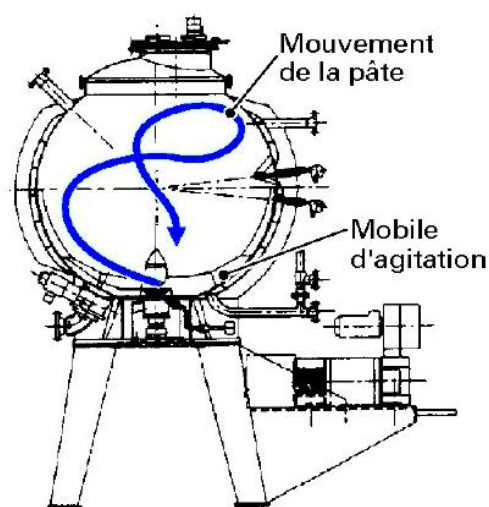


Fig.36: Turbosphère Moritz biconique (64).

V.3. Les mélangeurs à haut cisaillement

Les mélangeurs à haut cisaillement (cf. figure 37) sont typiquement constitués d'un container statique dans lequel une lame, ou une barre intensificatrice tourne à des vitesses élevées de l'ordre de 1000 à 3000 tr .min⁻³. La capacité de ces mélangeurs est relativement faible : elle varie de 1 à 3m³ et en utilisation en continue, les débits peuvent aller jusqu'à 250 t .h⁻¹.

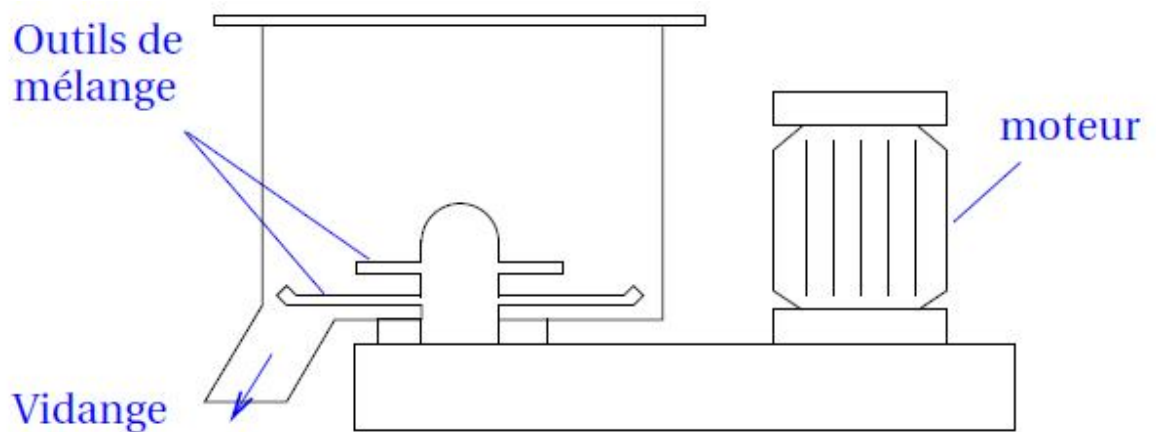


Fig. 37 : Mélangeurs à haut cisaillement (71).

Les forts cisaillements rencontrés dans ce type d'appareil dégradent la plupart des produits. Cela peut être un avantage si l'on souhaite diminuer la taille de certains agrégats.

On peut noter que ces appareils sont parfois utilisés pour granuler, bien que l'énergie mise en jeu brise la plupart des structures. En général il est déconseillé d'utiliser ce genre de mélangeur pour les poudres à écoulement libre et il faut s'assurer que les poudres cohésives ne stagnent pas dans des zones mortes. On utilise parfois des appareils comparables aux broyeurs à broches ou à marteaux comme mélangeur à haut cisaillement. Ce type de mélangeur permet de briser certains agglomérats de poudres très cohésives et d'améliorer la qualité ou la texture de mélange (cf. figure 1.44). Cependant du fait du broyage, les propriétés d'usage sont certainement différentes.

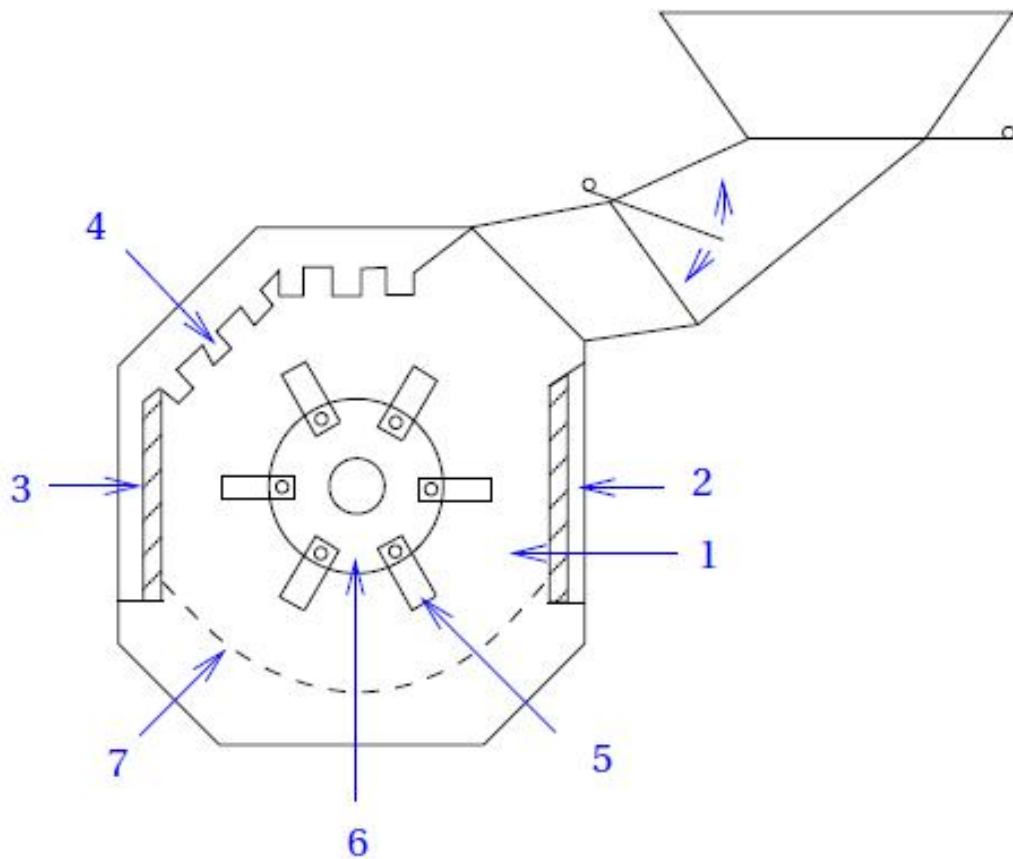


Fig.38: Broyeur à marteaux, (1) chambre de broyage, (2) coque du broyeur, (3) plaques de chocs, (4) contre-marteaux, (5) marteaux, (6) rotor, (7) évacuation (87).

V.4 .Les mélangeurs statiques

Les mélangeurs statiques permettent de mélanger de grandes quantités de poudres, ou d'homogénéiser une poudre par rapport à elle-même, par la circulation de celle-ci à travers des éléments fixes placés à l'intérieur d'enceintes à configuration simple (cf. figure 39)

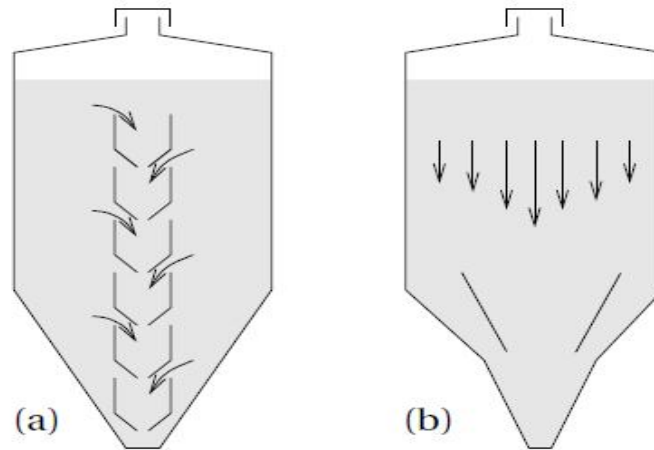


Fig. 39 : Silo-mélangeur : (a) plusieurs trémies internes, (b) une seule trémie interne(88).

Les exemples les plus connus sont les silos-mélangeurs. Quand un silo est déchargé, il y a un important gradient de vitesse sur l'ensemble des sections horizontales. Si le débit sortant est recyclé, le mélange axial est prépondérant. Ce type de mélangeur est très attrayant pour le mélange de très grands volumes, mais ils ne peuvent être utilisés que pour des poudres à écoulement libre.

V.5. Les mélangeurs à lits fluidisés

Pour mettre en place la fluidisation, un gaz est mis en circulation au travers du lit de particules. Lorsque le débit de gaz est supérieur au débit minimal de fluidisation, il y a une forte turbulence qui vient s'ajouter à la mobilité des particules et qui peut entraîner un bon mélange. Au contraire, s'il y a de grandes différences de distributions granulométriques ou de densités, la fluidisation peut entraîner une classification des poudres. La figure 40 représente une installation de mélange en lit fluidisé.

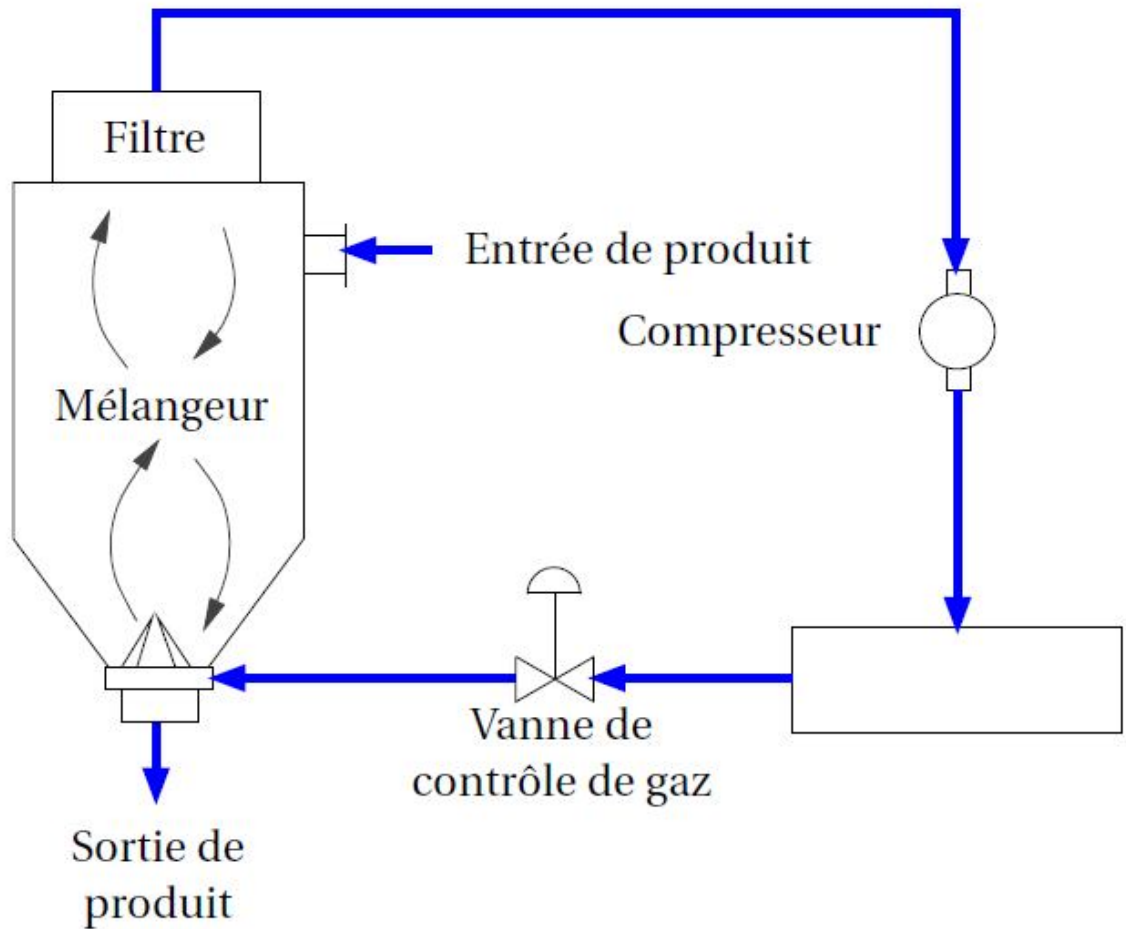


Fig. 40: Installation de mélange en lit fluidisé (71).

V.6. Les combinaisons de mélangeurs

Les installations de mélange constituées d'une combinaison de plusieurs mélangeurs offrent une certaine flexibilité au niveau des mécanismes de mélange et peuvent être très pratiques pour des problèmes de mélange séquentiel. Cela permet de combiner les avantages et inconvénients de chacun des mélangeurs. Par contre, on obtient souvent des systèmes plus compliqués ce qui rend ces combinaisons particulièrement difficiles à nettoyer. HARNBY et al. (71) cite par exemple les cuves tournantes intégrant des impacteurs à haut cisaillement des mélangeurs à ruban intégrant des racleurs, ou encore des lits fluidisés munis d'impacteurs.

VI. étude d'un mélangeur : le mélangeur Triaxe®

Le mélangeur discontinu Triaxe® (cf. figure 41)(70) a été inventé et développé par Michel GRANDJEAN puis vendu par la société HOGNON SA. C'est en 1996 au cours de la réalisation d'une petite unité de production de confiture pour la société LA SOLITUDE à Évry dans l'Essonne, que le Triaxe® a pris naissance. Il fallait maintenir la confiture semi-liquide à environ 85 °C parfaitement homogène en température mais surtout en répartition des fraises au sein de la confiture pendant le temps de la mise en pots. Lorsqu'une quantité de confiture chaude reste en attente dans un récipient, tous les fruits remontent à la surface et la confiture n'est plus homogène. Pour éviter cela, Michel GRANDJEAN a créé un premier système : une palette mobile en inox est fixée à l'extrémité d'un vérin pneumatique. L'articulation permet à celle-ci de passer de la position verticale à la position horizontale par une articulation limitée à 90 °. Le vérin en position verticale pousse la palette qui, au contact de la confiture, passe à la position horizontale et pousse les fruits au fond de la trémie. Lorsque le vérin se rétracte, la palette reprend sa position verticale pour ressortir de celle-ci sans remonter les fruits. Ce système a fonctionné plusieurs mois en donnant un résultat correct. Pourtant, il y avait un problème à ce mouvement, l'entrée et la sortie de la palette provoquaient des éclaboussures sur la tige du vérin. La cristallisation du sucre sur celle-ci bloquait le mouvement du piston, le faisant monter en pression, tout en relâchant la palette violemment dans la confiture chaude. Nous imaginons facilement les conséquences de ces claques dans le produit brûlant, causant diverses brûlures au personnel, et les arrêts de machines dues aux éclaboussures.

L'idée fondamentale du système a été de faire évoluer le mouvement de la palette dans l'espace. La première approche de cette idée a été d'imaginer le mouvement rotatif de la palette. Ensuite, c'est en inclinant la palette d'environ 45 ° pour éviter de remonter les fruits à la surface de la confiture qu'est né le mouvement de giration de cette roue à aubes. De ce fait, la pale entraine bien en poussant les fruits au fond de la trémie et elle ne les remontait pas, puisqu'à son point le plus bas au fond de celle-ci, elle change d'orientation et ressort en forme de couteau. Il ne restait plus qu'à définir un mécanisme pour mettre cette roue en mouvement en réinventant le mouvement planétaire. Les résultats ont été satisfaisants pour le client et l'agitateur fonctionne depuis plus de dix ans sans ne jamais avoir nécessité aucune intervention.

Développé à l'origine pour mélanger des fluides visqueux, il a été testé au Laboratoire de Génie des Procédés et Technologie Alimentaires du centre de l'INRA de Lille. Ce système dont on peut voir des photographies (figure 41) est actuellement testé sur des poudres sèches au centre de Recherche d'Albi en génie des Procédés des Solides Divisés, de l'Energie et de l'Environnement de l'École des Mines d'Albi et en tant que granulateur par l'Université de Technologie de Compiègne et dans diverses industries agro-alimentaires et cosmétiques.(75)



(a) vue générale



(b) la cuve sphérique



(c) le système de mélange

Fig. 41: Le mélangeur Triaxe (75).

VI.1. Les caractéristiques mécaniques du Triaxe®

Le Triaxe® est un mélangeur convectif constitué d'une cuve sphérique et composé de 2 moteurs d'agitation (cf. figure 42). Le moteur inférieur entraîne l'axe de giration vertical qui est centré dans la cuve.

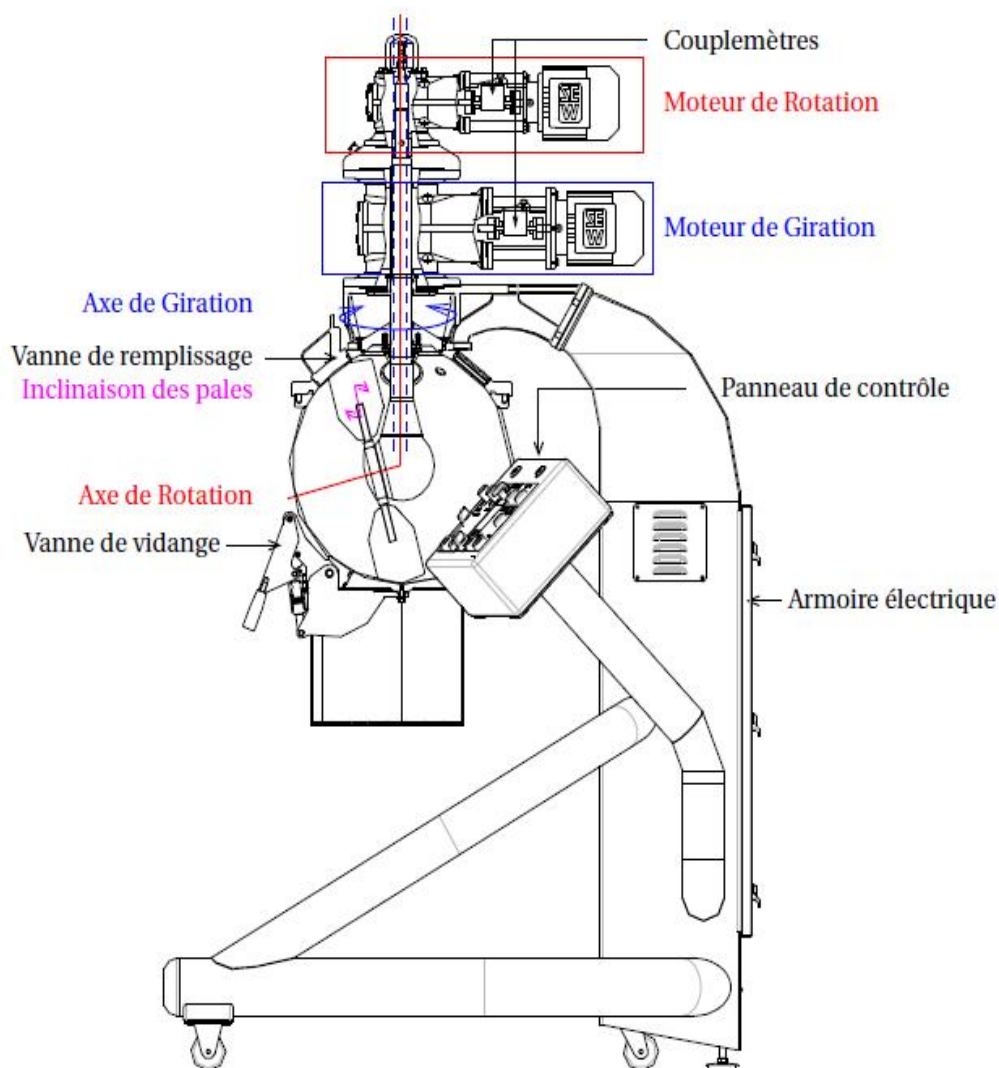


Fig. 42: Schéma du Triaxe® (75).

La giration peut s'effectuer dans le sens horaire ou dans le sens anti-horaire. Le moteur supérieur entraîne le mobile d'agitation. Les pales du mobile tournent autour de l'axe de rotation incliné de 15° par rapport à l'horizontale. Chaque pale est inclinable par rapport au plan décrit par les axes des pales. L'entrefer—distance entre les pales et la cuve est de l'ordre de

0,3mm et évite toute rétention de produit aux parois de la cuve. La combinaison des vitesses d'agitation, l'inclinaison des pales et l'entrefer permettent aux pales de décrire une trajectoire balayant l'intégralité du volume de la sphère d'agitation (cf. figure 43). Ceci devrait donc permettre d'obtenir une homogénéité satisfaisante. La figure 43 montre un exemple de trajectoire de l'extrémité de deux des quatre pales. Cette trajectoire varie en fonction de la combinaison des vitesses mais, dans tous les cas et au bout d'un certain temps, toute la surface de la cuve est balayée. Cette figure a été réalisée avec Matlab® en utilisant les équations de vitesse et de trajectoire du Triaxe®.

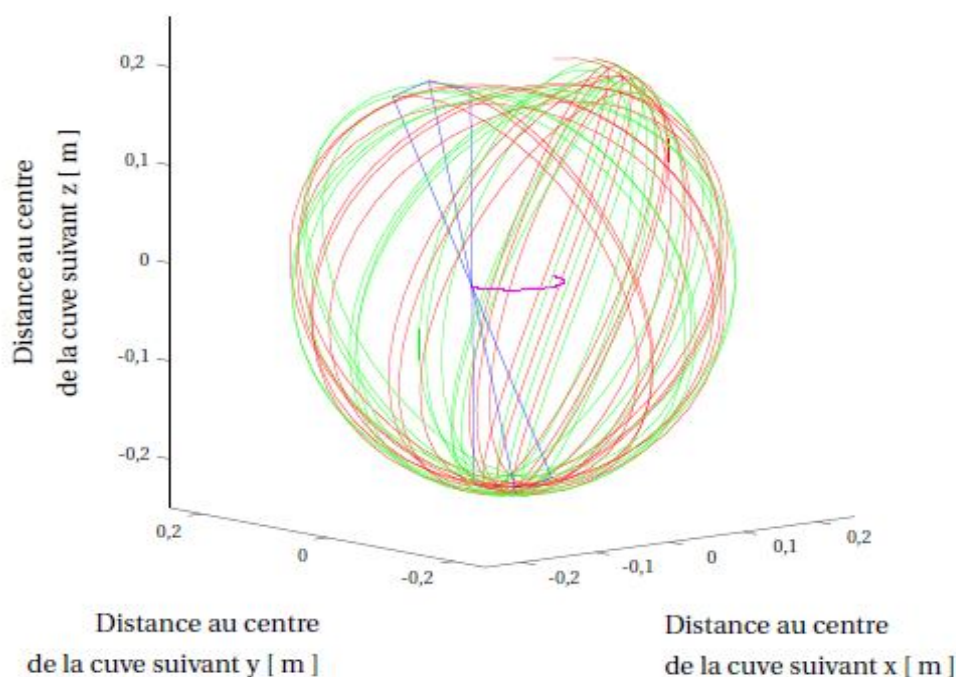


Fig.43 : Un exemple de trajectoire du Triaxe® au bout de 10 secondes de mélange à des vitesses d'agitation relativement faibles (14% de la vitesse maximale de giration et 32% de la vitesse maximale de rotation) (75).

De plus, il existe différents types de pales : pleines, ajourées ou en couteaux (cf. figure44) afin de s'adapter au mieux au problème posé.

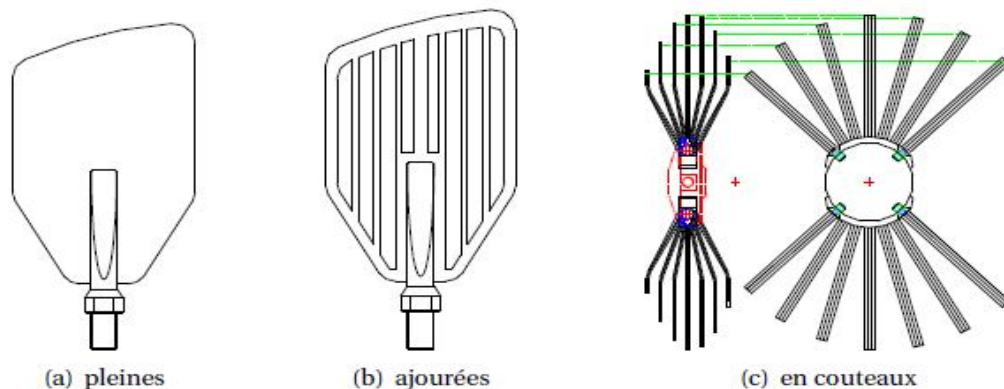


Fig. 44: Différents types de pales disponibles pour le Triaxe®(75).

Le réducteur sphérique qui permet de faire tourner l'axe de rotation est en inox 316 L.

Les pignons ont une denture spiro conique en Inox ASTM Gr 660 qui est un acier austénitique à durcissement structural qui peut tourner sans aucune lubrification ce qui évite toute contamination du produit. Cet acier a subi un nouveau type de traitement obtenu par le procédé Kolsterising 33®, permettant une dureté en surface des aciers inoxydables austénitiques jusqu'à 2000 HV 0,056 ce qui correspond à la dureté des forets en acier rapide. L'ensemble est protégé par joint à lèvres testé avec des mélanges d'alumine et de poudre de verre, et une garniture rotative en PTFE étanche de 10 à 400 bars.

VI.2. Le Triaxe® et l'attrition

Afin de quantifier le phénomène d'attrition on a comparé les répartitions de tailles des différentes poudres qu'on a utilisées. On a mesuré les distributions granulométriques des différentes poudres avant et après un temps de mélange long aux vitesses maximales. Par exemple, on a agité de la semoule pendant une heure à des vitesses des axes de giration et de rotation respectives de 20,72 et 100 tours par minute. On a prélevé des échantillons directement dans la cuve à $t=0$, 10, 30 et 60 minutes.

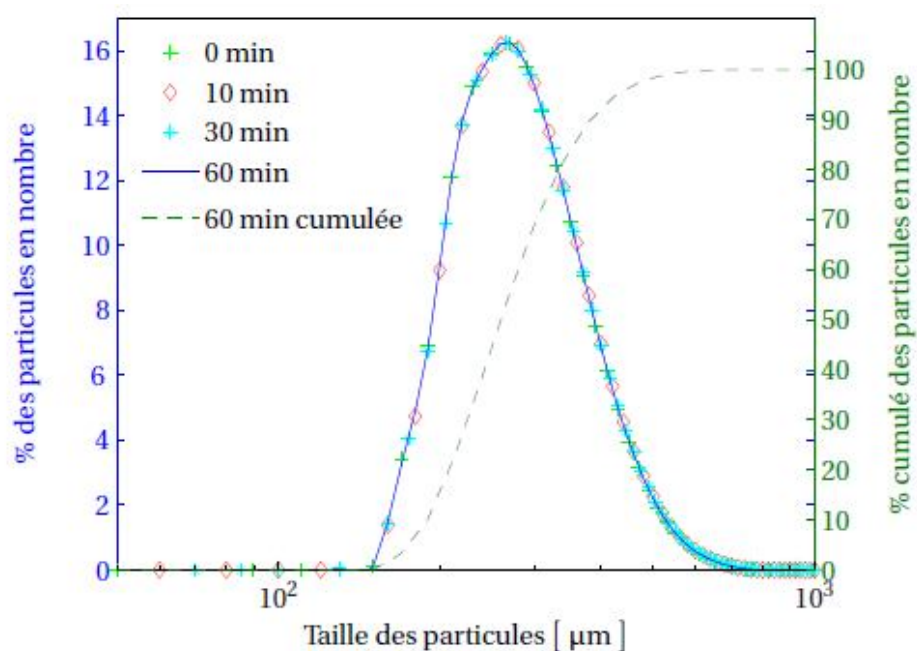


Fig. 45 : Distributions granulométriques mesurées au granulomètre Malvern® pour différents tests d'attrition réalisés avec le Triaxe® sur de la semoule agitée pendant 0, 10, 30 et 60 minutes aux vitesses maximales de rotation et de rotation *i. e.* 20, 72 $\text{tr} \cdot \text{min}^{-1}$ et 100 $\text{tr} \cdot \text{min}^{-1}$ (75).

On peut remarquer sur la figure 45 qu'il n'y a pas de différences significatives entre les distributions granulométriques des échantillons agités ou non (0 min). on peut conclure qu'il n'y a pas formation de fines lors du mélange effectué dans ces conditions extrêmes de mélange où le cisaillement des pales, les chocs entre les particules et les chocs particules/paroi sont les plus grands possibles. Le Triaxe® ne favorise donc pas l'attrition.

VI.3. La plate-forme expérimentale

La figure 46 schématise l'ensemble de la plate-forme expérimentale. Le mélangeur est piloté par un ordinateur et un logiciel développé sous Labview®. Le contenu de la cuve est déversé sur une bande transporteuse qui une fois mise en mouvement est filmée par une caméra linéaire numérique. Afin de protéger l'installation optique et de s'affranchir des variations de lumière ambiante, la scène est éclairée par une source lumineuse Ballast HF et protégée par une boîte blanche. Deux cartes d'acquisition et de génération de signaux permettent de récu-

pérer les données des couplemètres et de la caméra ainsi que de piloter les moteurs du Triaxe®.

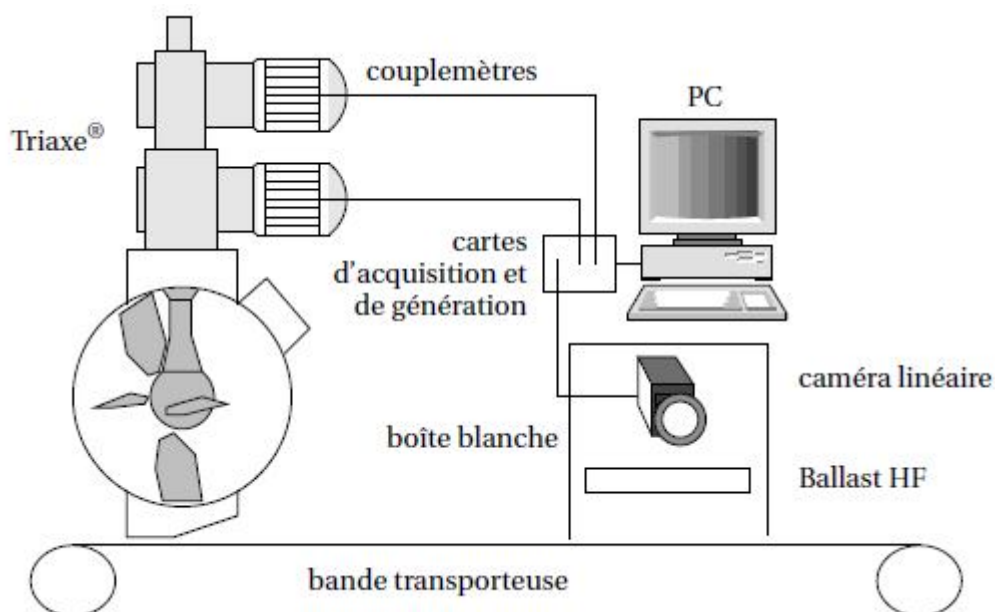


Fig. 46 : Schéma général de la plate-forme expérimentale (75).

VI.4.Méthode de pilotage du Triaxe®

Le Triaxe® étudié dispose de deux moteurs Sew Usocom® de 370Watts de puissance. Chacun des moteurs est piloté par une platine de variation de vitesse de type Movi-trac®. Cette platine fait varier la fréquence d'alimentation des moteurs en fonction de la tension qui lui est appliquée entre 0 et 10 volts. Initialement le pilote était commandé par un panneau de contrôle muni de deux potentiomètres qui faisaient varier la tension aux bornes de ces variateurs de fréquences. Nous avons décidé de ne plus utiliser ces potentiomètres et de créer un logiciel pour, d'une part, piloter le mélangeur et d'autre part, enregistrer les paramètres utilisés tout au long d'une manipulation. La première fonction que doit donc remplir le logiciel est de générer une tension que l'on pourra appliquer au variateur de fréquence. En effet, en appliquant cette tension, nous déterminons les vitesses de rotation des moteurs qui peuvent être comprises entre 0 et 3000 tr min^{-1} (cf. figure 48).

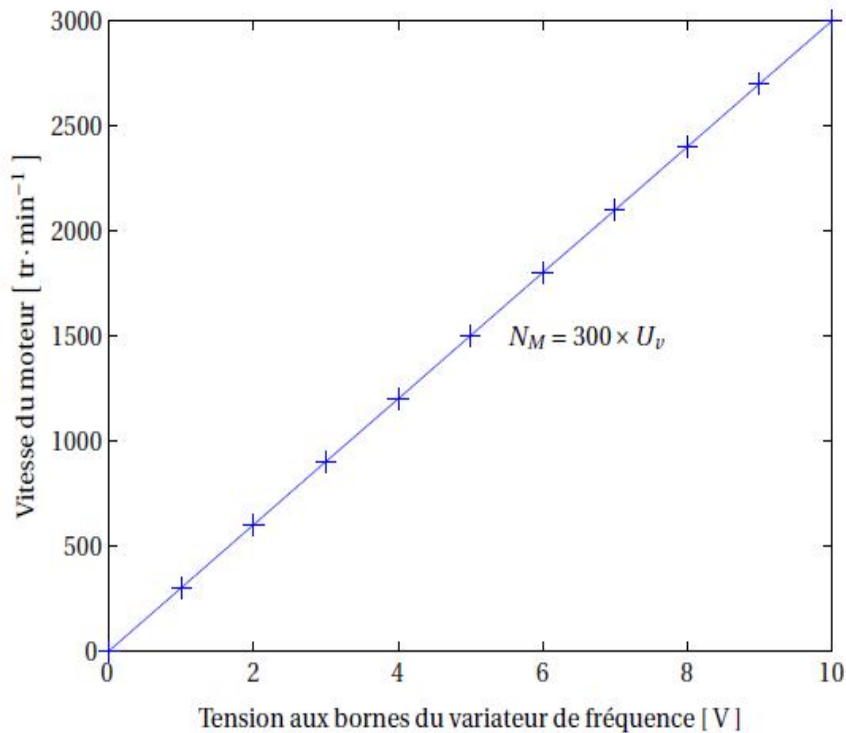


Fig. 48 : Relation entre la tension aux bornes du variateur de fréquence (U_v) et la vitesse du moteur d'agitation (N_M) correspondant (75).

Connaissant les rapports de réduction entre les axes des moteurs et les axes d'agitation ainsi que les vitesses des moteurs de giration NMG et de rotation NMR, nous pouvons calculer les vitesses de révolution de l'axe de giration NAG et de l'axe de rotation NAR.

$$N_{AG} = \frac{N_{MG}}{144,79} \quad \text{et} \quad N_{AR} = \frac{N_{MR}}{34} + 0,59N_{AG}$$

Avec :	N	vitesse de révolution	[tr · min ⁻¹]	de l'axe de
	A	se rapporte à un axe de révolution	[-]	giration
	M	se rapporte à un moteur	[-]	NAG et de
	G	se rapporte au mouvement de giration	[-]	l'axe de
	R	se rapporte au mouvement de rotation	[-]	

rotation NAR.

Entre chacun des moteurs et le réducteur correspondant, nous avons placé un couplemètre rotatif de la marque Scaime® mesurant des couples variant de 0 à 5N.m avec une précision de $\pm 0,1\%$. Ceci afin de mesurer en temps réels les couples développés par les deux moteurs et ainsi de remonter aux puissances consommées. L'acquisition des signaux de couple développé par chaque moteur et la génération de la tension aux bornes de chacun des variateurs de fréquence sont réalisées grâce à une carte National Instruments® DAQ Série MPCI-6221. Les données brutes sont récoltées grâce au logiciel que nous avons développé sous l'environnement LabVIEW® (cf. figure 49) qui permet donc de piloter le Triaxe® et de mesurer en temps réel les couples développés par les deux moteurs.

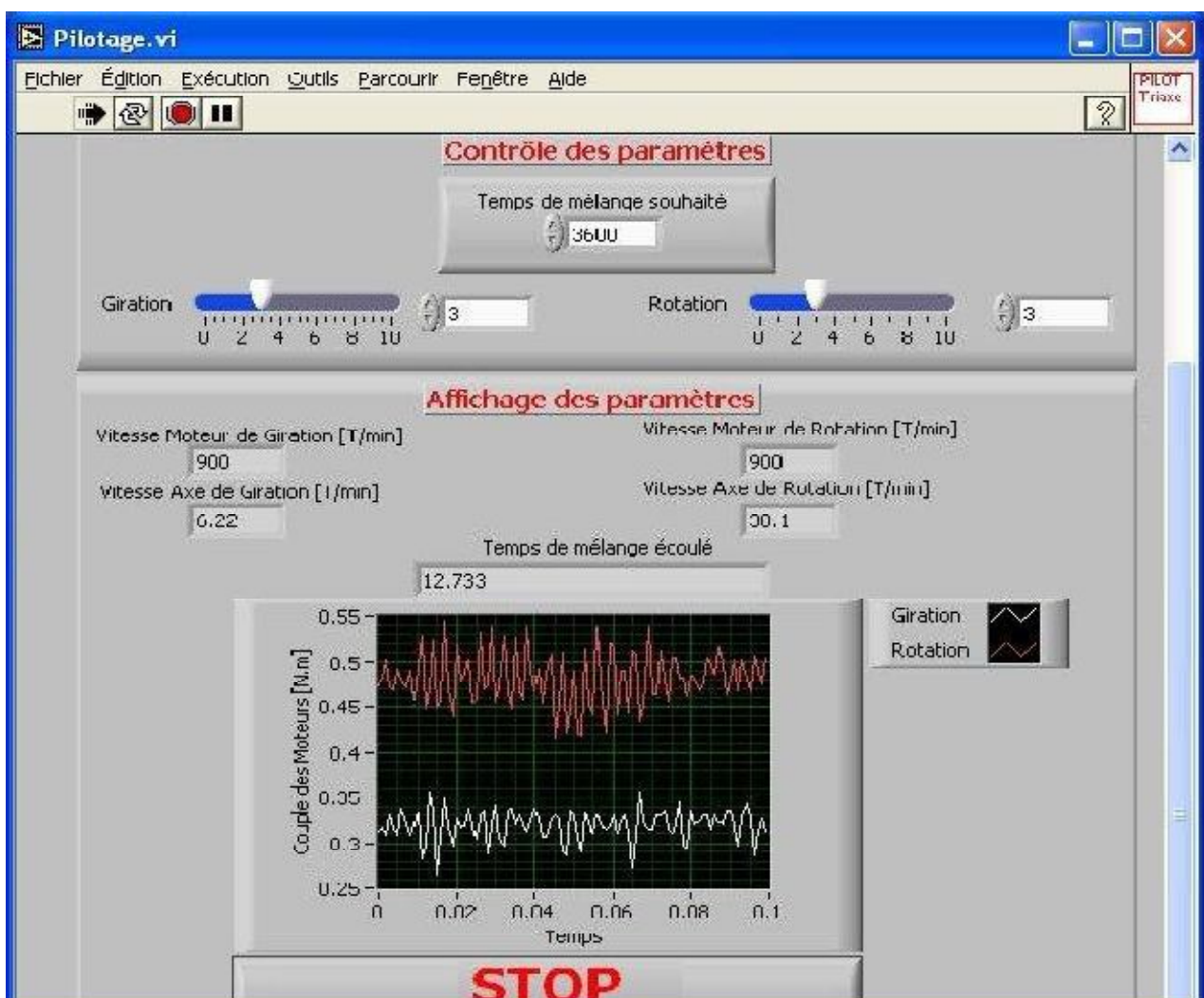


Fig. 49: Face avant du logiciel développé pour piloter le Triaxe® et suivre les couples développés par les moteurs (75).

La face avant du logiciel se décompose en deux parties. La partie supérieure permet le contrôle et le réglage des paramètres que sont le temps de mélange et les vitesses des deux moteurs. On peut fixer les paramètres avant le début du mélange ou en cours de manipulation. Il est également possible de programmer le logiciel pour que le Triaxe® suive une certaine « recette » de mélange. La partie inférieure quant à elle permet de suivre l'évolution des différents paramètres en cours de mélange : vitesse de chaque moteur, de chaque axe, couple développé par chaque moteur et temps écoulé depuis le lancement du mélange.

VII. Les méthodes de mesures en ligne de l'homogénéité de mélange

Le développement actuel de méthodes de mesures en ligne devrait assurer, dans un avenir proche, une meilleure qualité de produit final par des contrôles intégrés au processus de fabrication (opération de mélange.....etc.). L'enjeu principal est ainsi d'alléger les analyses en laboratoire au profit du contrôle en ligne, d'améliorer la robustesse des procédés de fabrication et de réduire la possibilité de commercialiser un produit défectueux. De plus, les techniques d'analyse en ligne peuvent facilement intégrer un système de surveillance, offrant ainsi la possibilité de réaliser non seulement des contrôles de qualité mais également d'utiliser les résultats de ces contrôles pour commander et réguler les systèmes en temps réel. D'après Pernenkil et Cooney.,2006[74], ces techniques de contrôle non invasives présentent deux avantages principaux ; d'une part elles reflètent le comportement de poudres sans l'affecter, et d'autre part elles ont un très fort potentiel pour être incorporées dans une boucle de contrôle et de commande d'un système de mélange en continu.

VII.1.Les méthodes spectroscopiques

Les méthodes spectroscopiques (Raman, proche infrarouge . . .) sont des techniques d'analyse qui permettent de connaître quantitativement et qualitativement la composition chimique d'un mélange. Elles permettent des analyses simultanées de divers composants avec une grande rapidité. Elles ne sont pas destructives ni invasives.

L'inconvénient principal de ces techniques réside dans la quantité d'informations renfermées dans un seul spectre (information chimique et physique). Il est souvent difficile d'interpréter ces spectres à cause du manque de corrélation structurale entre l'information pertinente et les

données physico-chimiques. Afin d'extraire les informations souhaitées, les spectres sont traités par la chimiométrie qui consiste à appliquer des méthodes mathématiques en vue du traitement, de l'évaluation et de l'interprétation d'une grande quantité de données (78, 89).

VII.1.1.Spectroscopie proche infra rouge

La spectroscopie proche infrarouge (SPIR) est une méthode physicochimique d'analyse basée sur l'interaction entre un rayonnement lumineux dans le domaine proche infrarouge ($10.000-4000\text{ cm}^{-1}$ ou $1000-2500\text{ nm}$) et les molécules de l'échantillon. Le principe de la SPIR repose sur l'absorption de la lumière à des longueurs d'onde du spectre électromagnétique qui sont spécifiques aux molécules constitutives de l'échantillon. Lorsqu'un faisceau lumineux atteint la surface d'un échantillon, il peut être absorbé, transmis ou réfléchi. Selon le principe de la conservation de l'énergie, l'intensité totale du rayonnement incident doit être égale à la somme de l'intensité des rayons absorbés, transmis et réfléchis. Cette absorption sélective de l'énergie lumineuse fournit donc un spectre caractéristique de la nature et des quantités de molécules en interaction. Avec un modèle adéquat (calibration), une analyse quantitative est donc possible. L'absorption de la lumière par l'échantillon est sous la dépendance non seulement de sa composition chimique mais aussi de critères physiques, qui peuvent donc être estimée à partir du spectre, comme la granulométrie dans le cas des poudres.

Les avantages généralement attribués à cette technique sont la rapidité, l'absence de solvant, la simplicité de la mesure, l'aspect non destructif, l'excellente répétabilité des mesures atteinte par la génération actuelle d'instruments et la possibilité d'automatiser l'ensemble des étapes de l'analyse, puisque cette technique peut facilement jouer le rôle d'un capteur dans un procédé industriel continu (mélangeur, réacteur . . .). Il existe deux grands modes de mesure en spectroscopie PIR : la réflexion et la transmission :

La nature de l'échantillon influencera le choix de l'une par rapport à l'autre. Prenons, par exemple, le cas de l'analyse de comprimés, l'utilisation de l'analyse en réflexion ne concerne que la surface du comprimé tandis que la transmission permet une analyse sur toute l'épaisseur du comprimé (Thosar et al., 2001 [79]).

a. Mesure en réflexion

La mesure en réflexion consiste à mesurer la lumière réfléchie par l'échantillon. L'intensité de la lumière réfléchie est mesurée par un détecteur de réflexion se trouvant du même côté de l'échantillon que la source lumineuse. La réflectance R est définie comme étant le rapport

$$\text{d'intensité} \quad \frac{I_R}{I_0} \quad -33-$$

Avec I_R : l'intensité réfléchie par l'échantillon analysé.

I_0 : l'intensité réfléchie par un matériau non absorbant pris comme référence.

L'absorbance est définie comme étant le logarithme décimal de l'inverse de la réflectance R , selon les équations :

$$A = \log\left(\frac{1}{R}\right) = \log\left(\frac{I_0}{I_R}\right) \quad -34-$$

Lorsque la lumière est réfléchie par un échantillon de matière solide offrant une surface mate, on peut distinguer deux composantes de l'énergie lumineuse mesurée par les détecteurs de réflexion :

- Une composante, dite de réflexion spéculaire qui correspond à la lumière réfléchie directement en surface de l'échantillon sans pénétrer à l'intérieur de celui-ci. Elle est porteuse d'informations physiques sur l'échantillon comme la taille ou la forme des particules de poudre (80).
- Une composante de réflexion diffuse correspondant à la lumière qui pénètre à l'intérieur de l'échantillon, y subit l'absorption moléculaire ainsi que le processus de réfraction, diffraction et réflexion multiple entraînant sa dispersion dans toutes les directions et notamment son retour en arrière vers le détecteur de réflexion. Seule la composante diffuse est porteuse d'information sur la composition chimique de l'échantillon.

b. Mesure en transmission

La mesure en transmission consiste à mesurer la lumière transmise à travers l'échantillon à analyser. En raison de l'absorption de la lumière par l'échantillon, l'intensité du faisceau est atténuée depuis la valeur I_0 à l'entrée d'un côté de l'échantillon jusqu'à la valeur I_T , à la sortie

de l'autre côté. La transmittance T est définie comme étant la fraction d'énergie lumineuse traversant l'échantillon de part en part. Elle est égale au rapport d'intensité : $\frac{I_T}{I_0}$

L'absorbance est définie comme étant le logarithme décimal de l'inverse de la transmittance T :

$$A = \log\left(\frac{1}{T}\right) = \log\left(\frac{I_0 I}{I_R}\right) \quad -35-$$

c. Exemples d'applications de la SPIR

Industriellement, la Spectroscopie Proche Infrarouge est présente depuis quelques années dans l'industrie pharmaceutique. Elle est souvent utilisée dans le contrôle des matières premières. Mais elle peut également être utilisée dans le contrôle de différentes étapes du procédé de fabrication. Cette méthode a été adoptée au départ seulement par les deux groupes industriels AstraZeneca et Pfizer dans le contrôle du mélange, du séchage et de la compression. Puis, elle a connu une véritable expansion dans toute l'industrie de solides divisés (81, 82, 83). La spectroscopie PIR peut être utilisée de différentes manières :

Soit une analyse off-line : un échantillon est analysé en dehors du mélangeur. Dans ce cas, on reste confronté aux difficultés liées au prélèvement (48; 49).

Soit une analyse in-line : une fibre optique est fixée au mélangeur et des spectres sont pris après arrêt du mélangeur (49). Une fenêtre peut aussi être placée sur la paroi du mélangeur à travers laquelle les spectres peuvent être mesurés (51). Skibsted (50) a imaginé d'enregistrer des spectres à différents endroits du mélangeur. Les écarts-types et les moyennes obtenus sur les teneurs en principe actif prédites sont comparés à un lot de référence (golden batch) qui correspond à un mélange homogène.

Soit une analyse on-line : une fibre optique est fixée à la cuve du mélangeur et prend des spectres au cours du mélange.

Il existe différents moyens de déterminer le point de fin de mélange qui correspond à un état d'homogénéité :

- On peut comparer les spectres pris au cours du processus de mélange avec des spectres de référence correspondant à l'état d'homogénéité. Dès que les spectres sont comparables à la référence, l'état d'homogénéité est atteint. Différents algorithmes mathématiques, comme l'analyse en composantes principales ou le suivi de la distance entre deux spectres successifs, sont utilisés pour comparer les spectres entre eux (Blanco M. et al. 2002).
- Une autre méthode consiste à comparer entre eux les spectres pris au cours du mélange. Dès que ceux-ci sont identiques, l'homogénéité est atteinte. Ici encore, l'utilisation d'algorithmes mathématiques est nécessaire.

En recherche, la SPIR reste la technique la plus largement adoptée par les chercheurs dans le domaine des poudres. A titre d'exemple, Hailey et al., 1995 [81] ont employé un capteur SPIR couplé avec une interface graphique développée sous Labview pour pouvoir suivre en temps réel l'homogénéité d'un mélange de poudres. Puis en 2001, Berntsson [80] a utilisé cette méthode pour suivre quantitativement en temps réel le mélange d'une poudre fine avec une poudre brute, en couplant un spectromètre proche infrarouge avec une sonde à fibre optique. Le rôle de cette fibre optique est de diffuser (et laisser passer) le rayonnement proche infrarouge envoyé par le spectromètre. La sonde à fibre optique est plongée dans un mélangeur de type Nauta® (voir Fig 50).

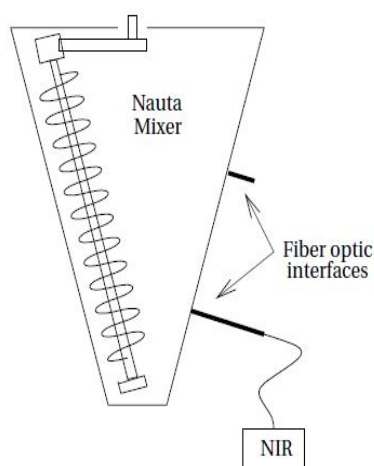


Fig.50 : Schéma du mélangeur Nauta muni de l'interface PIR, avec la sonde dans la position la plus basse possible (80).

Récemment, dans le cadre d'un projet de recherche destiné au mélange des poudres cohésives en continu, un spectromètre de FT-NIR (figure (51)) a été utilisé pour contrôler l'homogénéité d'un mélange binaire en sortie d'un mélangeur des poudres en continu (84, 85, 82). Ce capteur est composé d'une sonde, d'un spectromètre, d'une lampe émettrice de la lumière modulée de NIR, et d'un détecteur (90).

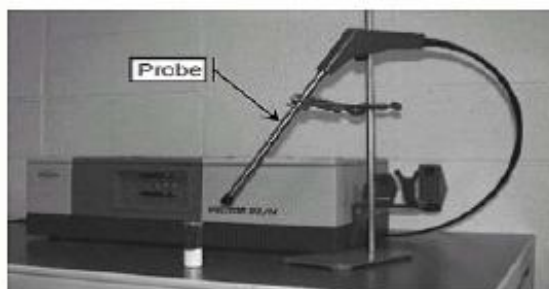


Fig. 51 : Spectromètre FT-NIR de "Bruker Optik"(82).

Le spectromètre FT-NIR a été installé en sortie d'un mélangeur continu de poudres pour mesurer l'homogénéité de mélange selon le schéma de figure 52.

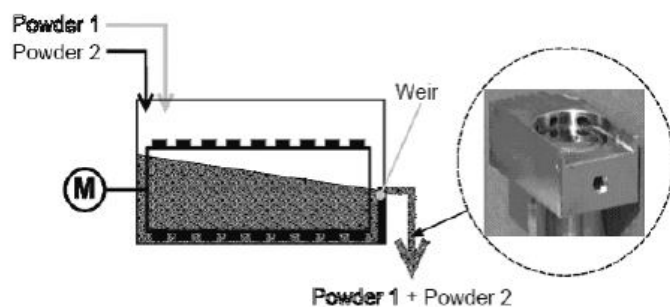


Fig. 52 : Mesure en ligne de l'homogénéité de poudres en sortie d'un mélangeur continu(82).

Après chaque mesure, la sonde SPIR est nettoyée à l'aide d'une injection automatique d'air à travers une vanne pneumatique. Le temps nécessaire pour faire une acquisition suivie d'un nettoyage de la sonde est de 1,7 secondes (82).

Dans un autre exemple, Vanarase et al.,2010[91] ont installé un analyseur, de type SPIR, en sortie d'un mélangeur continu. L'objectif est d'analyser en temps réel la qualité d'un mé-

lange composé des particules de cellulose (Avicel-PH 102[®], FMC BioPolymer) et d'un ingrédient actif (paracétamol). Ce dernier a été pré-mélangé avec le dioxyde de silicium. Toutes les expériences ont été réalisées avec un débit total de dosage de 30kg/h. Les différents mélanges qui ont été étudiés sont présentés sur la figure 53(a). Le dispositif expérimental utilisé par Vanarase et al est un mélangeur de type Gericke GCM250 qui est équipé de deux doseurs permettant d'alimenter le mélangeur en mode continu (voir figure 53(b)). En sortie de l'appareil de mélange, un spectromètre de type SPIR analyse en mode dynamique des échantillons de taille moyenne estimée à 0.26g.

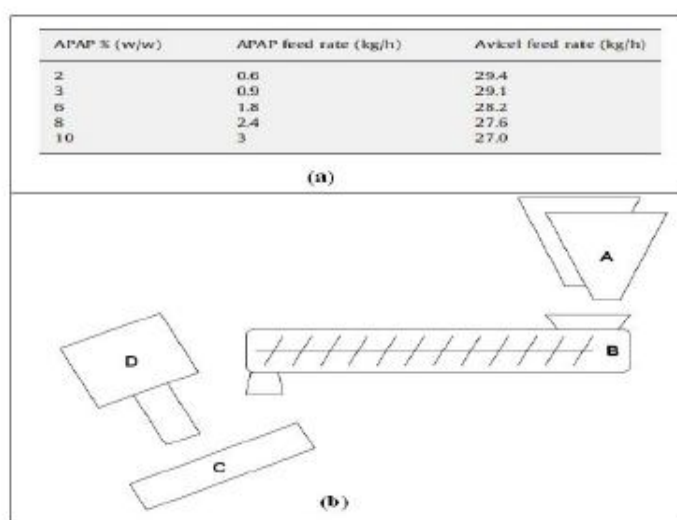


Fig. 53 :(a)Différents mélanges étudiés par Vanarase et al.; (b) S dispositif expérimental : (A) deux doseurs pondéraux ; (B) mélangeur continu ; (C) sortie du mélangeur ; (D) spectromètre SPIR(91).

Comme nous pouvons le constater sur la figure 54, Vanarase et al. Ont enregistré des spectres proches IR, représentant l'absorption lumineuse en fonction de la longueur d'onde, pour les deux produits purs, le paracétamol (100 %) et la cellulose (0% paracétamol), ainsi que pour un mélange de ces deux composés contenant 15% de paracétamol.

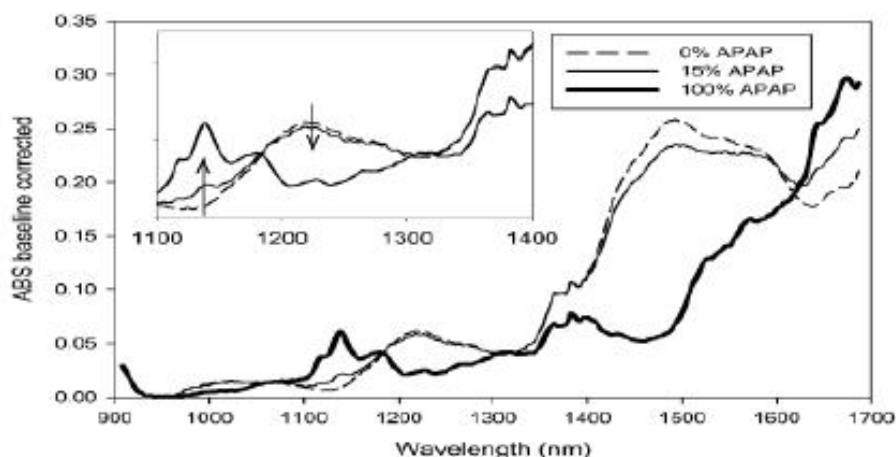


Fig .54 : Spectres proche infra-rouge obtenus par Vanarase [91].

Un modèle de calibration, basé sur la méthode de régression PLS (Partial Least Squares regression), a été ensuite développé pour relier en temps réel la concentration de l'ingrédient actif aux données spectrales. Ce modèle a été déterminé à partir d'un étalonnage réalisé préalablement sur une gamme de concentration allant de 0 à 15% du principe actif (paracétamol). Un exemple de résultats obtenus, illustrant l'évolution de la concentration de principe actif dans trois différents mélanges : 2, 6 et 10%, est présenté dans la figure 55.

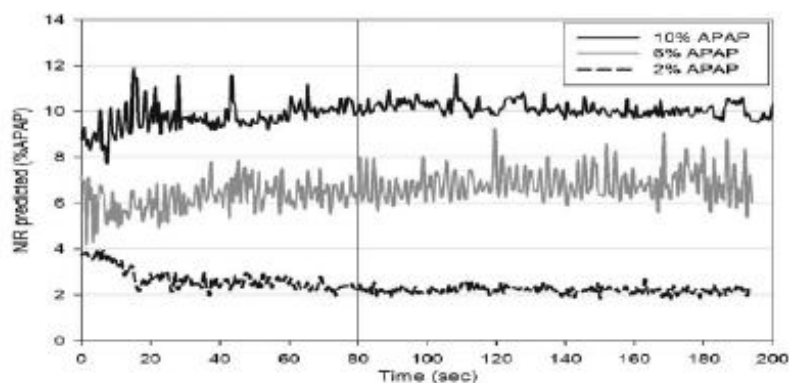


Fig.55 : Mesure en ligne de la concentration d'un ingrédient actif par la SPIR [91].

L'ensemble des résultats obtenus par Vanarase et al (91) ont montré que pendant la phase de démarrage de l'opération de mélange, la masse des particules dans le mélangeur augmente progressivement jusqu'à ce qu'elle atteigne une valeur seuil "stable" correspondant au régime permanent. Pendant cette phase transitoire de démarrage, la concentration de paracétamol en

sortie du mélangeur ne coïncide pas avec sa concentration dans le mélange total. Ce n'est qu'une fois que le régime permanent est atteint que la concentration du paracétamol, mesurée par la SPIR, commence à fluctuer autour de la valeur moyenne attendue. Ainsi, pour évaluer le degré d'homogénéité des mélanges étudiés, Vanarase et al [91] ont calculé la variance en utilisant uniquement les échantillons analysés en régime permanent.

VII.2. Technique d'analyse d'image

Le but de l'analyse d'image est de fournir une description quantitative de l'image (nombre de cellules d'une certaine taille) ou une reconnaissance de forme qui est utile si les caractéristiques morphologiques de l'image sont liées aux propriétés de l'objet. Elle trouve des applications dans de nombreux domaines : sciences des matériaux, sciences de la vie, géologie, robotique etc. Dans le domaine des solides divisés, l'analyse d'image est surtout utilisée en caractérisation des poudres. Les analyseurs d'images quantitatifs se composent d'une caméra qui peut être combinée à un microscope optique, un appareil de projection ou un microscope électronique. Les signaux provenant de l'image reçue par la caméra sont traités par une unité centrale qui calcule les surfaces occupées par différents composés même avec un faible contraste de couleurs. Il est également possible de répartir les particules en classes de diamètres. La zone en cours d'examen est visualisée sur un écran ; le système est accessible au clavier ou commandé par menu. Avec un tel dispositif, il est possible de choisir les objets à examiner, d'en effacer et de séparer des particules adjacentes. Ces systèmes permettent fréquemment la correction des images ou l'utilisation de méthodes de classement telles que l'intensification d'image par détection du niveau de gris pour obtenir un meilleur contraste. On décrit ci-dessous le principe de cette technique analytique :

Une image «réelle » va être transformée en une image numérique par différents outils de transformation (caméra, scanner. . .). Cette image numérique est constituée de pixels contenant chacun différentes informations (intensité lumineuse, couleur...). Ces informations seront codées dans une grille échelonnée, le niveau de gris, de 0 à n par exemple (généralement $n=250$). En fonction des formes recherchées (grains d'une certaine taille, zones de couleurs particulières), on va séparer les structures intéressantes des autres par l'opération de seuillage qui consiste à donner la valeur 1 aux structures qui vérifient les critères sélectionnés et 0 aux

autres. On obtient donc une matrice binaire qui donne une information quantitative sur la forme recherchée. L'opération de seuillage permet de traiter l'image et de définir des grandeurs mesurables car c'est un passage obligatoire pour toute analyse morphologique ultérieure. Il permet de sélectionner les parties de l'image qui intéressent l'opérateur, par exemple 2 types de grains (blancs et sombres) dans un mélange de poudres. On peut donc, par exemple, attribuer la valeur 1 à tous les pixels de l'image numérique qui ont un niveau de gris compris entre deux valeurs i_1 et i_2 , choisies par l'opérateur ; et attribuant à tous les autres pixels la valeur 0. Après seuillage, les parties de l'image sélectionnées seront traduites en noir et blanc. L'image, digitalisée par l'ordinateur (0 et 1), est appelée image binaire. Cette dernière, tout comme l'image numérique, contient des informations superflues qu'il convient d'éviter, ou masquées qu'il faut alors révéler. La méthode d'analyse d'image a été utilisée et développée par plusieurs chercheurs qui ont voulu évaluer la qualité d'un mélange de poudres.

VII.2.1.Exemples d'applications de la technique d'analyse d'image

En 2002, Muerza et al., [92] ont étudié un mélange binaire formé de grains d'aspirine et de semoule (voir figure 56).

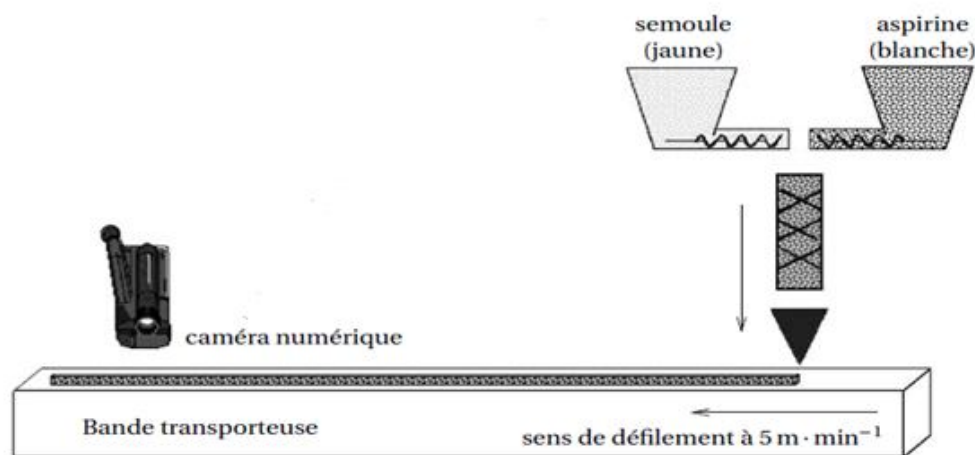


Fig. 56 : Schéma du dispositif expérimental et méthodologie de traitement du film [92].

Les ingrédients de mélange sont introduits dans un mélangeur statique à partir des doseurs. En sortie du mélangeur, une caméra filme le mélange convoyé par une bande transpor-

teuse. L'enregistrement est ensuite traité pour obtenir une série de photographies consécutives représentant toute la surface du mélange. Le traitement des images obtenues permet de connaître la composition surfacique en l'un des deux composants. Un exemple de résultat obtenu pour une image souillée est présenté dans la figure 57.

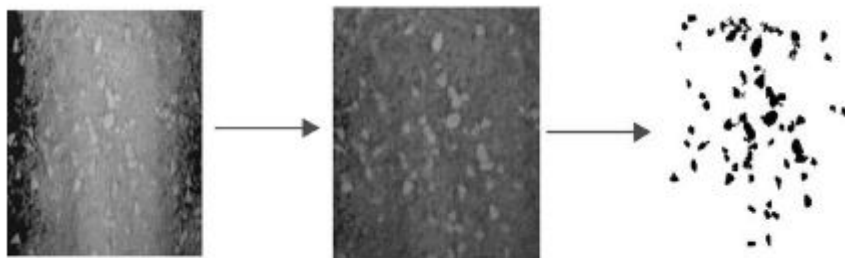


Fig. 57 : Seuillage d'une image numérique montrant les grains d'aspirine (92).

Les résultats expérimentaux obtenus par cette méthode ont permis à Muerza et al. [92] de suivre en continu l'évolution de l'échelle de ségrégation (en temps quasi réel) à partir du calcul de coefficient d'autocorrélation.

En 2006, Berthiaux et al. [93] ont essayé de développer une nouvelle méthodologie pour caractériser l'homogénéité des poudres en se basant sur la technique d'analyse d'image. Ils ont proposé la méthode d'analyse en composantes principales PCA comme une alternative aux méthodes statistiques (variance, autocorrélation.). En sortie d'un mélangeur continu, un mélange binaire est filmé par une caméra CCD (voir figure 58 et figure 59). Puis, l'image obtenue est découpée en plusieurs surfaces rectangulaires qui correspondent à une échelle de ségrégation choisie empiriquement. Chaque rectangle a été traité par la méthode d'analyse en composantes principales PCA pour déterminer son degré d'homogénéité.

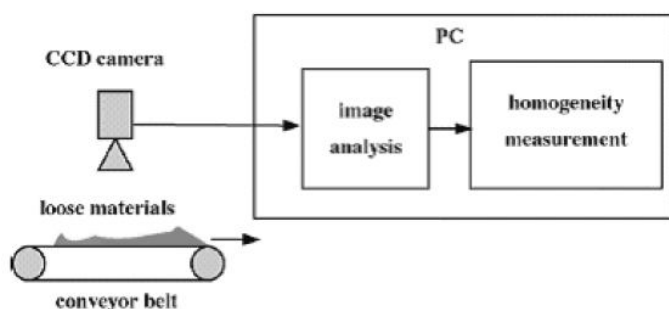


Fig.58 : Diagramme de mesure d'homogénéité d'un mélange de solides par analyse d'image(93).

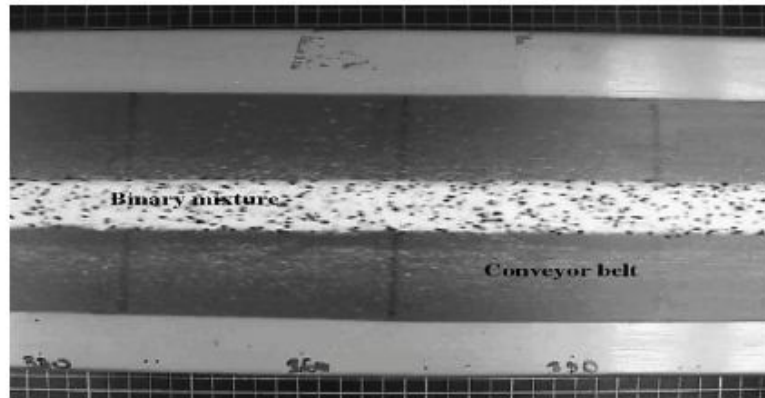


Fig. 59 : Mélange binaire filmé par une caméra CCD [93].

Dans un autre exemple, Demeyre (75) a utilisé cette technique d'analyse d'images pour mesurer l'homogénéité d'un système binaire de particules de couscous et de semoule.

En particulier, les particules de semoules ont été colorées en noir pour les distinguer des particules de couscous (blanches). L'opération de mélange a été réalisée dans un système discontinu appelé Triaxe (voir figure 1.32). Le dispositif expérimental est piloté par un ordinateur et un logiciel développé sous Labview®. A la fin de l'opération de mélange, le contenu de la cuve est déversé sur une bande transporteuse qui est filmée par une caméra linéaire numérique.

Dans un autre exemple, Duamann et al [94] ont utilisé une caméra numérique de type Sony VX 2100E pour analyser en ligne l'évolution de la qualité d'un mélange multiconstituant (voir figure 60).



Fig. 60 : Dispositif expérimental utilisé par Daumann et al [95]

La caméra réalise des acquisitions à des intervalles de temps réguliers. Un exemple des images prises à deux différents instants est proposé sur la figure 61. Chaque image est découpée en plusieurs surfaces qui représentent des échantillons. La composition de chaque échantillon est déterminée grâce à un programme de traitement d'images développé sous Matlab "Image Processing Toolbox".

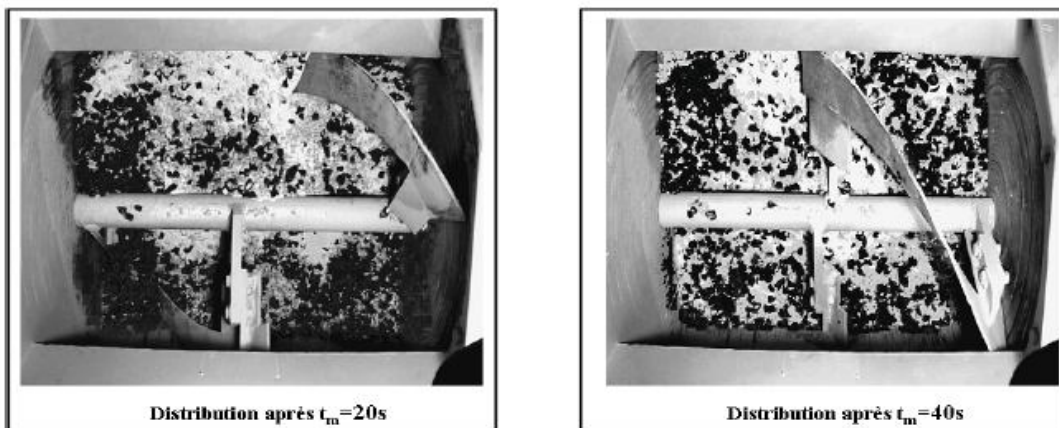


Fig 61: Distribution des particules dans le mélangeur après différents temps de mélange t_m d'après Daumann et al (94).

L'avantage de la mesure en surface réside dans le fait qu'il n'existe (presque) plus d'erreur de découpe, c'est-à-dire plus d'ambiguïté pour les particules situées sur les frontières des images. Cependant, l'inconvénient majeur de cette technique est qu'elle ne permet d'observer le système qu'en surface, et fournit donc aucune information sur l'intérieur du lit de poudres [96]. De plus, bien qu'il soit possible d'incorporer facilement cette technique d'analyse d'images dans une installation de mélange en continu, elle nécessite que les poudres utilisées soient de couleurs ou de tailles différentes. Excepté ces quelques inconvénients, la technique d'analyse d'images présente de nombreux avantages qui lui permettent d'être envisagée pour la surveillance et l'asservissement d'un procédé de mélange de poudres en continu.

VII.3 Autres techniques analytiques

En plus des méthodes spectroscopiques et les méthodes par analyse d'images, d'autres techniques analytiques peuvent être envisagées pour contrôler un mélange de poudres en continu. Parmi celles-ci, on trouve la méthode capacitive et les méthodes à fibres optiques .

VII.3.1.Méthode capacitive

Dans le domaine des poudres, la technique capacitive est utilisée principalement pour analyser la qualité d'un mélange dont les constituants n'ont pas des permittivités électriques proches. Le concept de la mesure capacitive a été utilisé pour la première fois par Abel en 1826, pour un objet de géométrie axisymétrique. Mais ce n'est que dans le milieu des années 1980 qu'un projet sur la tomographie capacitive électrique pour visualiser des écoulements multi-composants a débuté à l'UMIST(99) qui n'a de cesse d'améliorer ses méthodes et ses dispositifs d'imagerie depuis le début des années 1990. Une nouvelle méthode de suivi de mélange par mesure de la capacitance électrique a été mise au point au Laboratoire de Physique des Systèmes Désordonnés de Marseille par DALLOZ-DUBRUJEAUD et al. (100). Cette méthode ne permet pas de reconstruire une image du milieu mais a l'avantage de réduire la phase du traitement des données. EHRHARDT et al. (101) poursuivent le développement de cette méthode à la décharge d'un mélangeur statique (cf. figure 62). Cette méthode, en cours de développement, permet de remonter aux propriétés globales (composition) d'un mélange en écoulement. Le principe consiste à mesurer la capacité électrique du mélange qui

passe entre deux électrodes d'un condensateur (cf. figure 63). La mesure ne dépend que de la géométrie du capteur et de la permittivité du milieu entre les deux électrodes et il est possible de connaître la permittivité diélectrique de mélange après étalonnage du capacimètre. L'idée est ensuite d'en déduire la composition du milieu, si toutefois le contraste de permittivité des produits est suffisant.

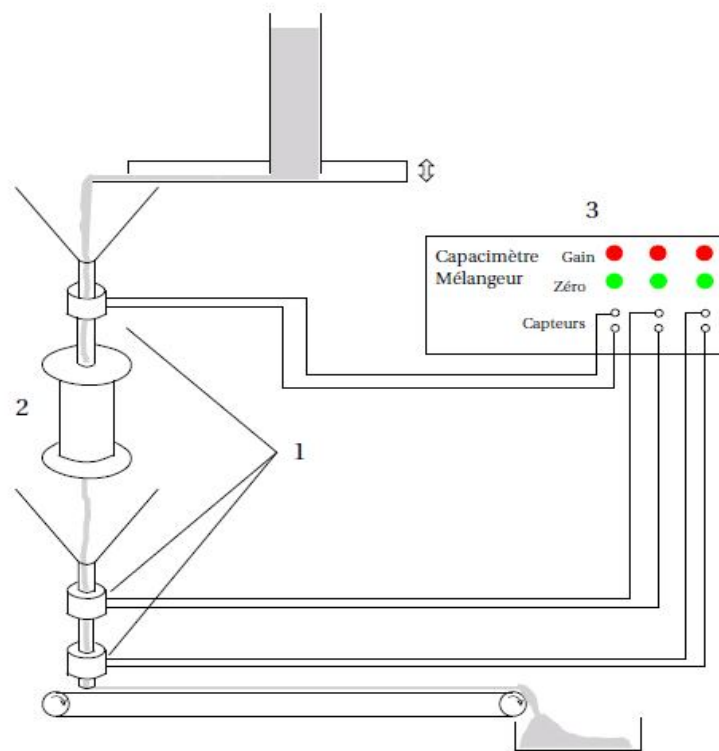


Fig.62: Croquis de l'installation expérimentale montrant les sondes (1), le mélangeur statique (2) et le capacimètre (3) d'après EHRHARDT *et al.* (102).

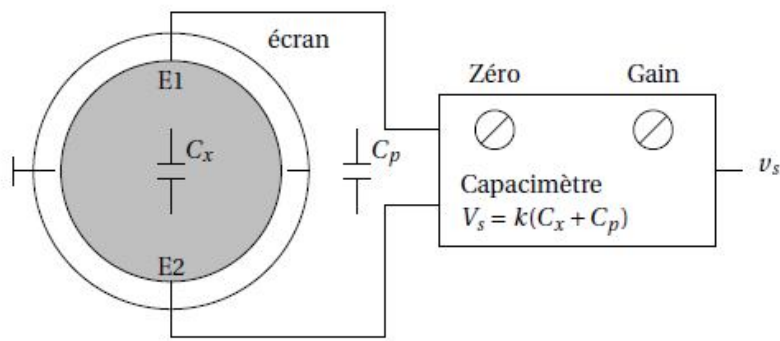


Fig.63: Schéma du principe de mesure de la capacité électrique d'après Ehrhardt et al. (101).

Il faut noter que cette mesure globale fait une moyenne des caractéristiques diélectriques du mélange qui s'écoule entre les deux électrodes. Le milieu à échantillonner est considéré comme une structure unidimensionnelle et la proportion de chacun des constituants est identique en tout point d'une section donnée. En d'autres termes, la mesure capacitive considère le milieu comme un milieu homogène de propriétés égales aux propriétés moyennes mesurées. De ce fait, l'analyse des résultats se fait en général grâce à la théorie du milieu effectif. Ce milieu possède les mêmes propriétés que le milieu réel, ce qui permet d'utiliser les grandeurs correspondant aux propriétés globales du milieu en s'affranchissant de la complexité réelle du milieu. En général, on utilise la formule de BRUGGEMAN (103), symétrisée par Landauer et

citée parmi
les modèles
les donnant
les meilleurs
résultats par
GUILLOT
(104).

$$\sum_{i=1}^n \frac{\varepsilon_m - \varepsilon_i}{\varepsilon_i + 2\varepsilon_m} \times p_i = 0$$

Avec : p_i proportion volumique de produit i
 ε_i permittivité diélectrique à l'état dense du matériau i
 ε_m permittivité diélectrique du mélange des n constituants de proportion p_i

Ces méthodes présentent des résultats très encourageants, moyennant quelques restrictions. En effet, il est impossible d'analyser les mélanges dont les constituants ont des permittivités proches. En 2005, Ehrhardt et al.(97) ont utilisé cette technique capacitive pour mesurer l'évolution de la permittivité d'un mélange de particules en écoulement dans un mélangeur statique (voir figure 64). L'inconvénient de cette méthode que les produits utilisés doivent avoir des permittivités très différentes, c'est pour cela que Ehrhardt et al. ont choisi d'étudier un mélange de sucre commercial et de carbure de silicium.

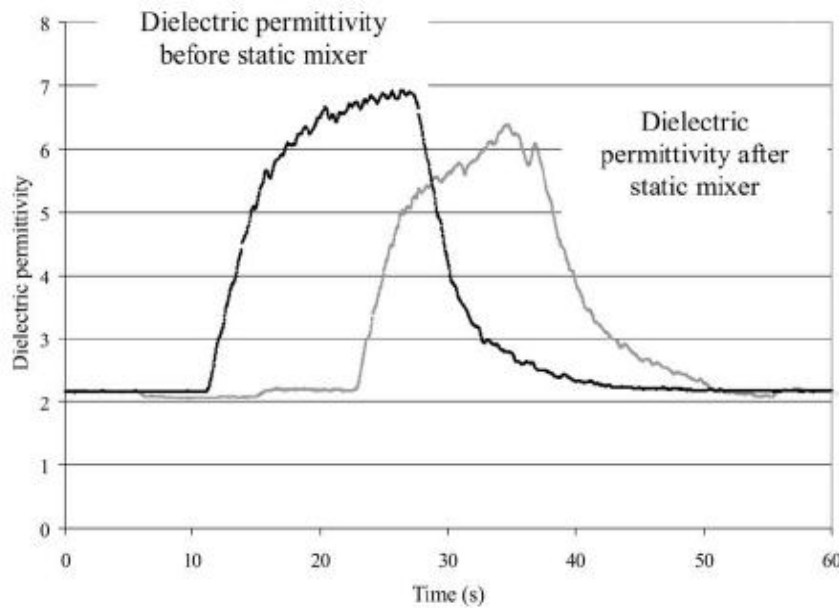


Fig. 64 : Mesure en-ligne de la permittivité d'un mélange des particules traversant un mélangeur statique d'après Ehrhardt (97).

Deuxième partie : La granulation

I. Généralités

I.1.Définition de la granulation

La granulation est un procédé d'agglomération de particules, visant à former des agglomérats dont la taille est plus importante que la taille des particules initiales. Plusieurs secteurs industriels font appel à cette technologie : traitement des minéraux, les détergents, l'agroalimentaire, chimiques et pharmaceutiques (105,106). Dans le secteur pharmaceutique, les objectifs principaux de la granulation sont d'une part d'améliorer les qualités d'écoulements et d'aptitude à la compression des poudres et d'autre part de prévenir la ségrégation des constituants d'un mélange donc le procédé s'intègre en général dans le procédé de fabrication des comprimés. Toutefois, les granulés peuvent également être conditionnés directement en gélule ou en sachets .le procédé étant mis en œuvre de façon discontinue, chaque lot fabriqué doit présenter les mêmes caractéristiques physiques, mécaniques, chimiques, thérapeutiques et toxicologiques.

Plusieurs méthodes d'accroissement de taille de particules existent. Elles peuvent être classées en trois catégories :

La granulation humide : il s'agit d'une technique d'accroissement de taille par agitation et collision ; un liquide de mouillage est pulvérisé sur la poudre en mouvement afin de créer des liaisons entre les particules (granulateurs à tambours inclinés, à assiettes tournantes, lits fluidisé, mélangeur à taux de cisaillement élevé, mélangeur planétaire, sphéroniseurs etc.)

La granulation sèche : il s'agit d'une technique par compactage et broyage par pressage.les particule de poudre sèche sont rassemblées par action mécanique. La voie sèche est utilisée lorsque le principe actif ne supporte ni l'humidité, ni la température de séchage ou lorsqu'il est trop soluble dans les liquides de mouillage utilisables. Pour assurer une cohésion convenable entre les particules, il est nécessaire, comme dans la granulation par voie humide, d'ajouter à la poudre à granuler des liants ou agglutinants, mais ici sous forme de poudres sèches. La granulation par voie sèche comporte deux phases : la compression et le broyage-tamissage.

Granulation par frittage : Cette méthode assez particulière utilise l'eau de cristallisation de certains cristaux pour réaliser l'agglomération.

Granulation par nébulisation : La poudre à granuler est mise en suspension et traitée ensuite dans un séchoir par dispersion.

Granulation par extrusion : Le principe est celui d'une presse à filer. Le fil obtenu à partir d'une poudre humide est fractionné et les fragments obtenus, arrondis par sphéronisation en sphères et séchés.

Parmi ces méthodes la granulation humide est la plus répandue dans l'industrie pharmaceutique, les majorités des poudres ne sont pas aptes à être directement comprimés avant d'être broyées (219).

I.2 la granulation humide

La qualité de formation des grains est fortement influencé par le mode d'ajout du liquide de mouillage, le mode d'agitation du lit de poudre et l'interaction entre la poudre et le liquide liant ; celle-ci peut notamment être caractérisée par l'angle de contact statique entre la poudre et le liquide. La maîtrise du procédé susceptible à donner des granulés ayant les caractéristiques désirées nécessite donc la maîtrise de l'influence conjuguée et non indépendante de la formulation (choix des poudres et des liquides) et des variables du procédé (choix du type de granulateurs et des paramètres opératoires).

Les paramètres potentiellement influents peuvent donc être regroupés en trois catégories :

-primaire (poudres) :

- Morphologie et taille des particules
- Texture (porosité, densité, comprimabilité)
- Propriétés de surface (humidité résiduelle, tension de surface)
- Polymorphisme (phase cristalline, hydrate, relative stabilité)

-secondaire (grain) :

- Propriétés d'écoulement
- Propriétés de comprimabilité
- Propriétés de désagrégation
- Stabilité et mouillabilité

-Tertiaire (comprimé) :

- Homogénéité de la masse (alimentation de la presse à comprimer)
- Dureté du comprimé à fabriquer
- Fiabilité et robustesse du procédé
- Désagrégation de la forme
- Stabilité physique et chimique du produit formulé
- Dissolution en un point

I. 2.1 Avantages et inconvénients

Il ya de nombreux avantage à produire et utiliser les agglomérats plutôt que des poudres finement divisées :

- Réduction de l'état pulvérulent afin de minimiser les pertes, les pollutions les risques d'inhalation et d'explosion
- Amélioration des propriétés d'écoulement des solides permettant une meilleure reproductibilité des masses unitaire (par dosage volumétrique)
- Augmentation de la densité apparente des grains (facilité de stockage, de transport, de manutention)
- Minimisation des phénomènes de ségrégation des particules d'un mélange
- Meilleur contrôle des cinétiques de dissolution
- Meilleure cohésion au cours de la compression
- Possibilité de pelliculage

En contrepartie, la granulation humide est un procédé multi-étapes dont la validation, le contrôle et l'optimisation sont complexes. son cout est important (besoin de temps, d'espace,

d'équipement, et pertes de produit possible au cours de différentes étapes). L'introduction de liquide, la dissipation de la chaleur consécutive à une agitation intense ainsi que l'opération de séchage peuvent impacter directement la stabilité des médicaments.

Enfin l'impact des caractéristiques physiques des matières premières et notamment celles du principe actif qui change d'une formule à l'autre rend difficile la standardisation du procédé et implique de disposer d'expressions quantitatives reliant ces paramètres aux caractéristiques finales du produit.

I. 2.2. Équipements utilisés dans l'industrie pharmaceutique

Deux types de systèmes fermés : les lits fluidisés et les mélangeurs à taux de cisaillement élevé.

a. Granulation en lit fluidisé

La poudre est maintenue en suspension dans un courant d'air vertical provenant du fond du granulateur. La solution de mouillage est pulvérisée sur le lit de poudre le plus souvent en direction opposée au sens d'écoulement du gaz porteur. La granulation est alors le résultat de deux opérations concomitantes : le mouillage et le séchage.

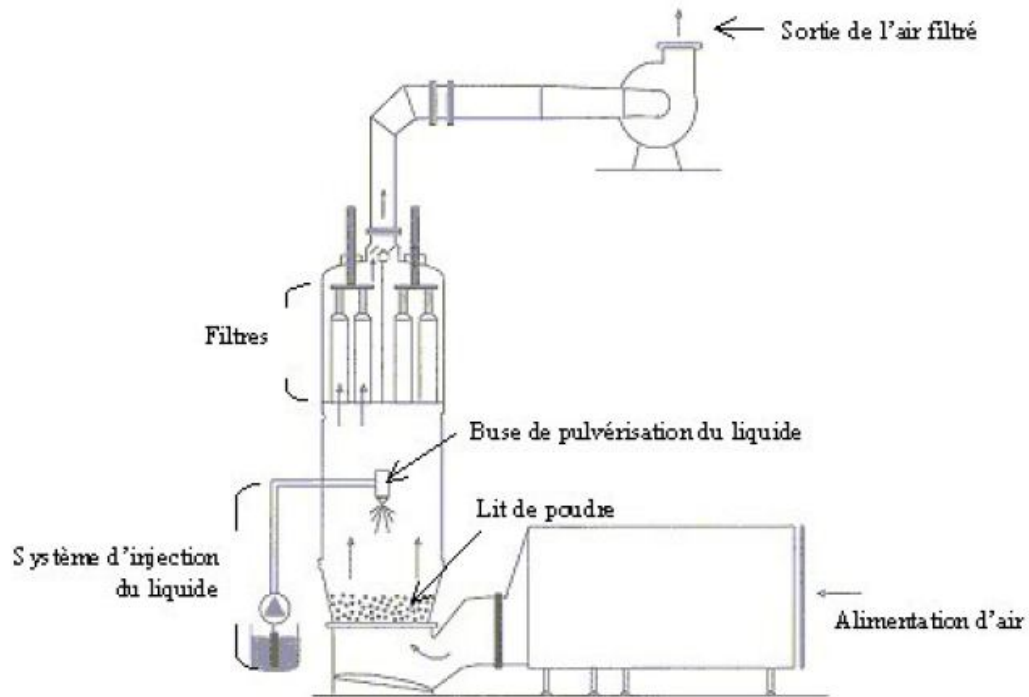


Fig.65 : granulateur à lit fluidisé(220).

b .Granulation en mélangeurs à taux de cisaillement élevé

Pale d'agitation maintien la poudre en mouvement à l'intérieur d'un récipient clos et l'émetteur prévient la formation de gros agglomérats .l'arbre de l'agitateur peut être horizontale (fig. 2) ou verticale (fig3) l'agitateur possède en générale 3 pale et l'émetteur peut avoir des pales multiple

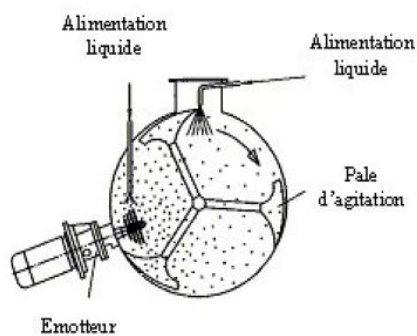


Fig.66: mélangeurs horizontaux(220)

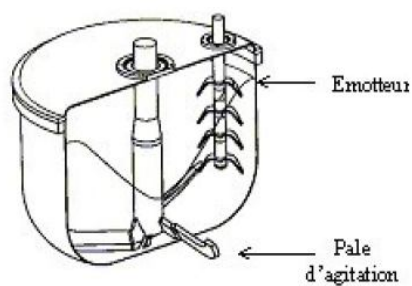


Fig67 : mélangeur vertical (220).

Les granulateurs à taux de cisaillement élevé nécessitent moins de liquides de mouillage que les granulateurs à faible cisaillement comme les mélangeurs planétaire, ce qui autorise un temps de séchage réduit. Ils permettent de granuler des poudres très cohésives et de densifier des poudres volumineuses (action mécanique de l'agitateurs)

I.2.3. Etapes du procédé

La granulation humide est un enchaînement de plusieurs étapes, la première est le mélange à sec des différentes poudres d'excipient et de principe actif constituant la formule à granuler. Un des excipients joue un rôle déterminant dans la formation du grain : le liant. Il peut être incorporé à sec ou en solution dans le liquide de mouillage. D'autres excipients peuvent jouer le rôle de liant tel que l'amidon de maïs prégélatinisé utilisé aussi en tant que diluant. Le principe actif utilisé en très petite quantité peut être incorporé dans le liquide de mouillage afin d'améliorer sa distribution homogène dans le mélange de poudre granulée.

La deuxième étape est le mouillage du mélange de poudre. Celui-ci intervient en même temps que le malaxage. Il peut être ponctuel ou s'étendre sur un temps plus ou moins long en fonction du mode d'injection. Le mode d'ajout le plus utilisé est la pulvérisation du liquide en fines gouttelettes. Le liquide de mouillage le plus utilisé est l'eau. Malgré les inconvénients qu'il procure (forte réactivité, développement de germe dans le grain et les comprimés, difficultés à l'extraire des granulés) il est le liquide de mouillage qui peut être utilisé en toute sécurité, écologique, économique. L'éthanol est aussi utilisé mais son utilisation est régie par des normes strictes et coûteuse.

Le séchage intervient après le mouillage et le malaxage des poudres. Il peut se faire en lit fluidisé, à l'étuve ou par micro-onde. Le liquide de mouillage est alors évaporé, laissant les dépôts de liant sous forme de ponts solides, assurant la solidité des agglomérats. Le mode de séchage doit être choisi avec précaution car certains, tel que le lit fluidisé, peuvent favoriser l'abrasion des particules.

II) mécanismes et modèles de granulation

La formation d'agglomérats nécessite la constitution de liaison inter particulaire. la nature et la force de ces liaison vont déterminer les caractéristiques du produit final (taille, forme, résistance ...). Rumpf(31) a introduit une classification en cinq groupe principaux des différents mécanismes de liaison et a été repris par Pietsch (107).

II.1. Mécanisme de liaison sans ponts matériels

II.1.1 Les forces d'interactions

Elle comprennent les forces moléculaire qui interviennent à courte distance , parmi elles , les forces de van der waals (figure 68a) qui interviennent surtout lors de l'agglomération de petites particules mais très peu lorsque les particules ont une taille relativement importante ; dans ce cas , les forces de gravités prédominant et les forces d'attraction à courte distance ne peuvent suffire à assurer l'adhésion.

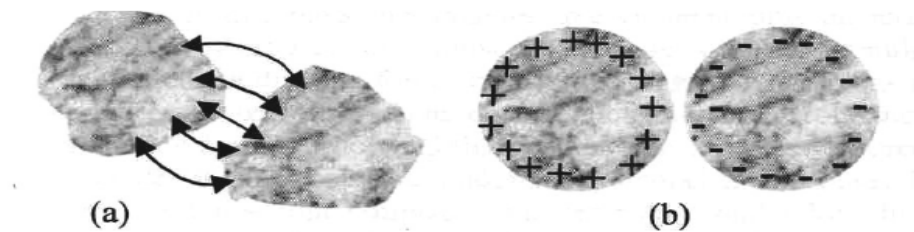


Fig68 : Forces de van der waals et électrostatiques d'après pietsch(107)

Les forces électrostatiques et magnétique (b) interviennent également lors de l'agglomération des petites particules, mais à plus longue distance que les forces de van der waals (de l'ordre du micromètre)

II.1.2. Les imbrications mécaniques

Elles interviennent surtout lors du mélange ou de la compression et résultent d'enchevêtrement causé par forme et la rugosité des particules Fig 69

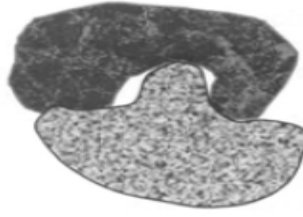


Fig. 69 : agglomération par imbrication mécanique(107).

II.2. Mécanismes de liaison avec ponts matériels

II.2.1 Les ponts solides

Ils peuvent se former par diffusion de molécules d'une particule à l'autre lors d'une solubilisation partielle suivie d'une recristallisation durant le séchage, ou par Solidification d'agent de liaison externes. Ce cas peut par exemple se présenter lorsque les particules, liées par un pont liquide, sont solubles dans ce liquide. Lors du séchage, la matière dissoute se recristallise et forme un pont solide (fig 70). Le frottement peut également entraîner la fusion de rugosité de surface et engendrer des micro-ponts liquides qui se solidifient rapidement. La force d'adhésion dépend dans ce cas des aires de contact mises en cause.

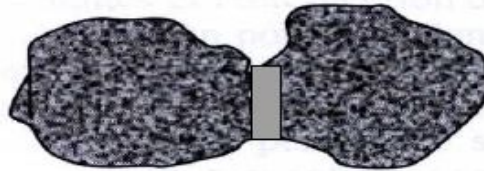


Fig70 pont solide liant deux particules (107)

II. 2.2 Les ponts liquides immobiles

Ils résultent de forces d'adhésion et de cohésion dans les liants non mobiles. C'est le cas pour les liants enrobant, durcissant, très visqueux ou adhésifs (fig 7a). ça peut être le cas des liants engendrant des ponts liquides puis subissent un durcissement, une cristallisation de substance dissoute ou un dépôt de micro particules en suspension (Fig.7b).

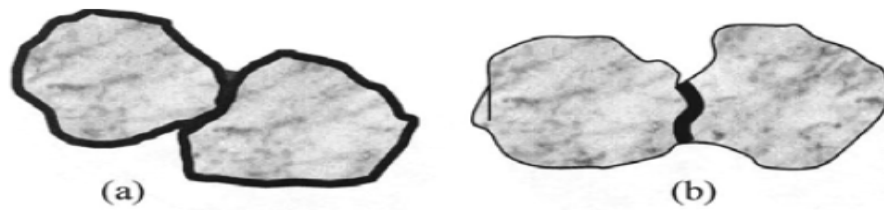


Fig.71.pont créés par les liants immobiles (107).

II.2.3 Les ponts liquides mobiles

Ils se produisent avec des liquides de faible viscosité et engendrent des forces de cohésion par l'intermédiaire des forces de tension de surface et par surpression capillaire. La résistance d'un pont liquide à l'arrachement dépend principalement de la nature du liquide (tension de surface), du solide (mouillabilité) et donc de l'angle de contact statique (directement relié à l'angle de raccordement) entre le solide et le liquide.

Les ponts liquides sont les principaux responsables du processus d'agglomération même si tous les mécanismes de liaison cités peuvent avoir un rôle lors de la granulation humide.

Il ya quatre états d'agglomération au cours du processus (108)) : les états pendulaire, funiculaire, capillaire et gouttelette, pour lesquels la quantité de liquide de mouillage augmente progressivement, de même que les forces capillaires (ig. 72) (110).

- **Etat pendulaire** : aux faible taux d'humidité il y a formation de lentilles de liquide au point de contact entre les particules qui sont rassemblées par la tension de surface à l'interface solide-liquide –air et par la pression hydrostatique du pont liquide.
- **Etat funiculaire** : lorsque l'humidification augmente, les lentilles de liquides coalescent pour former un réseau continu de liquide entremêlé d'air.
- **Etat capillaire** : il est atteint lorsque tout l'espace entre les particules d'un même granulé est rempli par du liquide de mouillage .un ménisque concave se forme à la surface de l'agglomérat.
- **Etat de gouttelette** : ou état dispersé, apparait lorsque le liquide entoure complètement l'agglomérat.

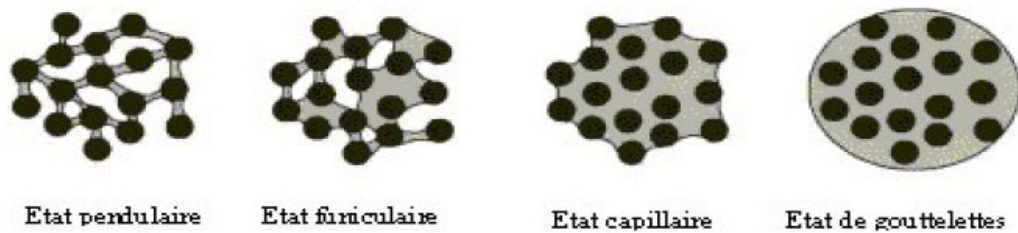


Fig.72: Les états des ponts liquides d'après Newitt & Conway -Jones (110).

Remarque : un agglomérat à l'état pendulaire peut voir ses pores se saturer sans ajout de liquide, par simple rapprochement particulaire dus à l'action mécanique de l'agitateur.

Les contraintes de cisaillement, inhérentes à l'agitation dans les granulateurs peuvent briser les ponts liquides. Pour cette raison, le procédé de granulation est souvent considéré comme une balance entre la croissance et la dissociation des agglomérats.

II.3. les modèles de granulation par voie humide

II. 3.1. Modèle "traditionnel" de croissance des granulés

Sastry et Fuerstenau (109) ont étudié la croissance des granulés pendant l'agglomération et ont résumé cinq mécanismes principaux (fig73) :

- La nucléation qui résulte du rassemblement des particules élémentaires humides par attraction capillaire .Elle entraine une augmentation du nombre et de la masse d'agglomérats.
- L'effet boule de neige où les particules individuelles sont collectées par les agrégats existants. ce mécanisme produit une augmentation continue de la taille donc de la masse totale de granulés, mais pas du nombre de granulés.
- Le broyage –enrobage. Le broyage de granulés mène à la formation de fragments qui peuvent être redistribués sur des agglomérats non broyés .la masse totale d'agglomérats ne varie donc pas.
- La coalescence .il s'agit de la fusion de deux ou plusieurs granulés, menant à la formation d'espèce de taille importante

- e) Le transfert par abrasion .il s'agit du piquage, lors d'un choc, d'une certaine quantité de matière d'un granulé par un autre

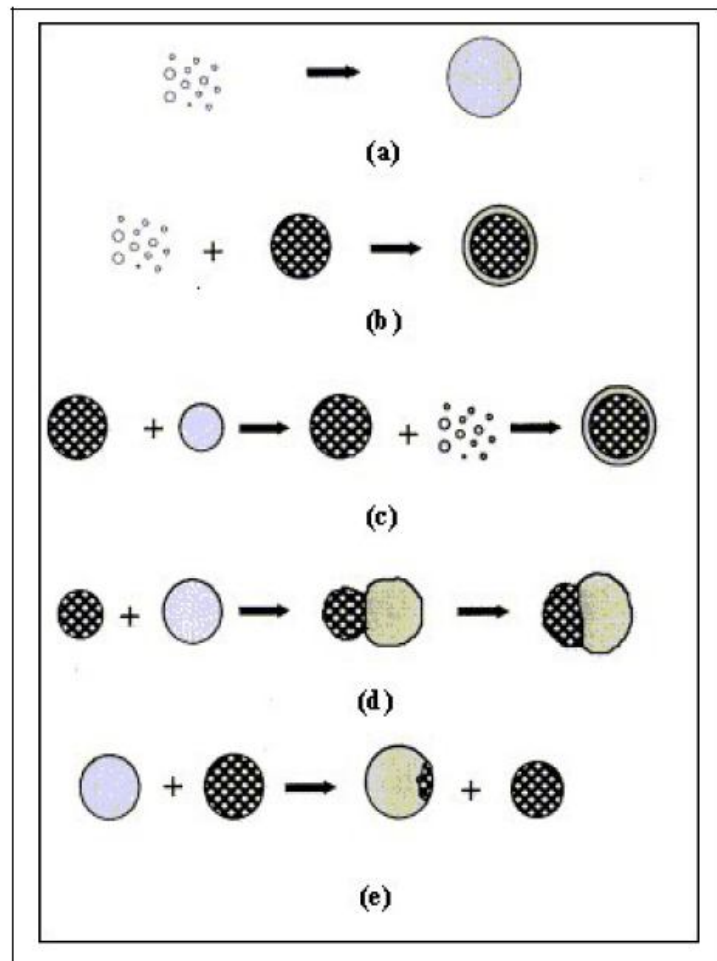


Fig.73 : mécanismes d'agglomération d'après Sastry et coll(109).

II.3.2.modèle « moderne »

La description traditionnelle de la granulation humide en différents mécanismes compétitifs rend difficile les prédictions quantitatives concernant les propriétés des granulés. De plus, la démarcation entre ces mécanismes dépend d'une limite de taille arbitraire définie entre granules et particules non granulées.

Iveson et coll (106) ont développé une théorie décrivant les phénomènes intervenants au cours de la granulation comme étant la combinaison de 3 phases dans le processus de granulation humide (fig74) (111) :

- Mouillage et nucléation où le liquide liant et la poudre sèche rentre en contact
- croissance et consolidation où les collisions entre deux granulé, un granulé et de la poudre, ou un granulé et l'équipement, entraînent compaction et croissance des granulé
- fractionnement et attrition où les granulé humides ou secs se cassent sous l'effet d'impact dans le granulateur ou lors de manipulations suivantes.

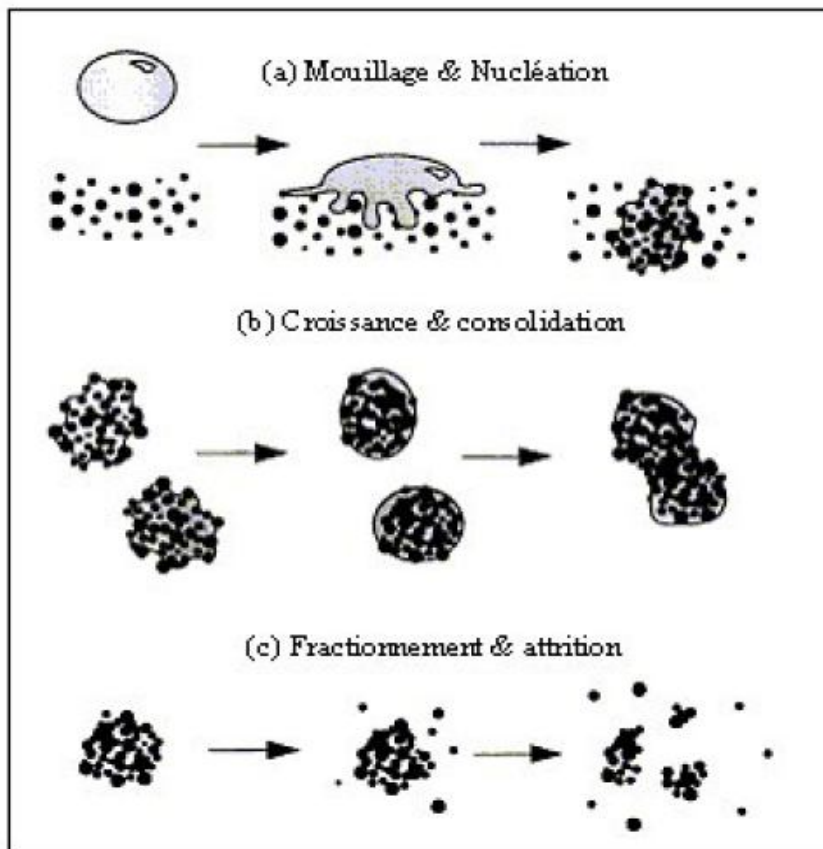


Fig.74: Mécanismes d'agglomération d'après Ennis et Lister (111).

Ces 3 phases peuvent être modélisées afin de contrôler plus précisément le procédé de granulation. Les conditions d'apparition de ces trois phases dépendent des propriétés de la

poudre, de la solution liante, des interactions solide/liquide, de la dispersion du liant, du cisaillement, etc.

Iveson et al. [106] ont établi une carte pour les différents régimes de croissance présente sur la figure 75. Cette figure représente l'évolution du nombre de déformation ' St_{def} ' (ou D_e) en fonction du taux de saturation. Selon ces auteurs, la largeur des plages de variation du taux de saturation qui caractérise chaque phase ou régime de granulation et la nature de coalescence des granules dépendent fortement du nombre de déformation St_{def} . Ce dernier augmente avec la vitesse d'agitation et la réduction de la résistance à la déformation. On remarque sur la figure 75 que l'augmentation de St_{def} , conduit à une réduction de la plage de variation du taux de saturation qui caractérise le régime de nucléation. En ce qui concerne le régime de croissance, on peut distinguer deux cas :

- Pour des faibles valeurs de St_{def} , l'augmentation du taux de saturation, l'ajout du liquide sur des particules peu déformables, conduit à une croissance aléatoire dite "induction" ou les chocs sont du type élastique. Lorsque le taux de saturation dépasse 100 %, la coalescence des gros agglomérats mouillés provoque une croissance rapide
- des valeurs élevées de St_{def} , après une phase de nucléation courte, les chocs plastiques entre les granules déformables provoquent une croissance régulière. Lorsque le taux de saturation devient supérieur à 70%, on assiste à une croissance rapide. Il faut préciser que lorsque la valeur du nombre de déformation devient excessivement élevée (vitesse d'agitation élevée), on remarque la quasi-absence de la phase de nucléation. Dans ce cas, l'augmentation du taux de saturation conduit à une étape du mouillage suivie par une étape de croissance. La compétition entre les phénomènes de coalescence et de rupture fixe la taille du produit forme.

Notons que, l'augmentation du nombre de déformation réduit le taux de saturation qui caractérise la limite entre la granulation contrôlée et la prise en masse (sur-mouillage).

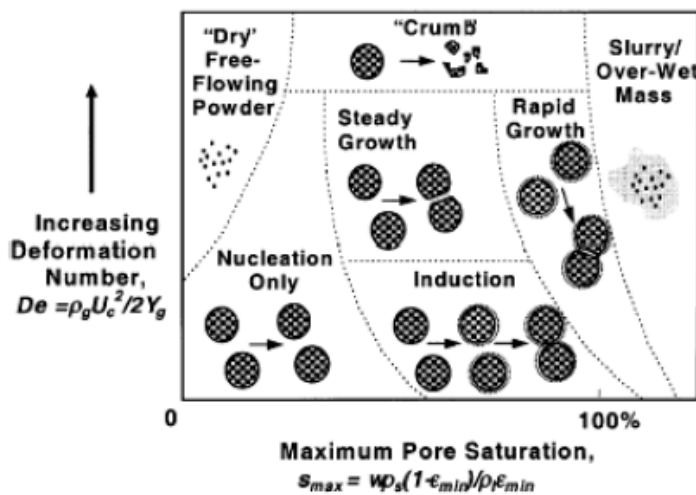


Fig.75 : Effet du nombre de déformations sur les différents régimes de croissance (106).

III. Les méthodes de contrôles du procédé de granulation humide

La plupart des opérations de granulation humide en industrie pharmaceutique font appel à des procédés discontinus. Il est alors difficile de connaître l'évolution du produit en temps réel. Par exemple il est difficile de prédire la quantité de liquide nécessaire tant elle dépend d'un grand nombre de paramètre, relatifs à la poudre (distribution de taille, forme des particules, solubilité dans le liquide ...) au liquide (viscosité, tension de surface) à l'outil de granulation , au mode d'introduction du liquide, etc.

Le point fin de granulation était souvent déterminé par l'intuition de l'opérateur. Depuis quelques années, les granulateurs ont été instrumenté afin de pouvoir suivre et contrôlé le procédé de granulation humide, et déterminer le point fin de granulation avec plus de précision.

Le suivie et le contrôle du procédé de granulation permet de détecter les problèmes d'équipement tels que une mauvaise fixation de la pale, une vitesse d'agitation ou un ajout de liquide de mouillage irrégulier. Cela permet de comparer les lots de même formule, la repro-

ductibilité de la granulation, d'évaluer les matières premières et de déterminer la quantité de liquide optimum par la détermination du point de fin de granulation.

Les techniques d'instrumentation les plus développées est la mesure du couple sur l'axe d'agitation des appareils de granulation (112,113) et le calcul de puissance électrique consommé grâce à une mesure d'intensité au niveau du moteur du granulateur (114,115, 116).

D'autre technique utilisant des sondes incorporées dans le lit de poudre pour suivre les variations de mouvement dans le grain (117) humidité du grain (118,119) ont été testé.

Des nouvelles techniques existent depuis quelque année telle que le système d'analyse d'image permettant de mesurer la taille des particules au fur et à mesure du procédé dans le granulateur à l'aide d'une caméra (120)

III.1. Méthode de suivie de la puissance électrique consommée

La puissance consommée est un paramètre enregistrable sur les granulateur en production. Donc elle peut être utilisé pour calculer le couple agissant sur l'arbre d'agitation grâce à l'expression :

$$P = 2\pi . N . C \quad \quad \quad - 37 -$$

Avec P puissances consommées (W), N vitesse de rotation du module d'agitation (ms^{-1}) et C couple agissant sur l'arbre d'agitation (Nm).

La granulation se fait généralement à vitesse constante. En conséquence lorsque la résistance de la poudre augmente sur le module d'agitation, le couple et la puissance consommée augmente de façon proportionnelle. De telles mesures permettent de refléter les propriétés rhéologiques de la masse granulaire humide qui varie en fonction de l'humidité et de la cohésion des granulés.

La contribution de Leuenberg (116) a permis de proposer une méthode de suivi de la granulation humide et d'en déterminer les différentes étapes en particuliers le point de fin de granulation. L'auteur montre qu'en mesurant la puissance électrique consommé par un mélangeur planétaire en fonction de la quantité de liquide de mouillage ajoutée doucement et en

continu , un tracé peut être obtenu « courbe de Leuenberger » (figure) permettant de mesurer indirectement les forces de cohésion entre les particules de poudre lors du procédé de granulation. La puissance électrique consommée est proportionnelle aux forces de cisaillement (τ) des pales du granulateur. τ est proportionnelle aux forces de cohésion(σ_c) du mélange.

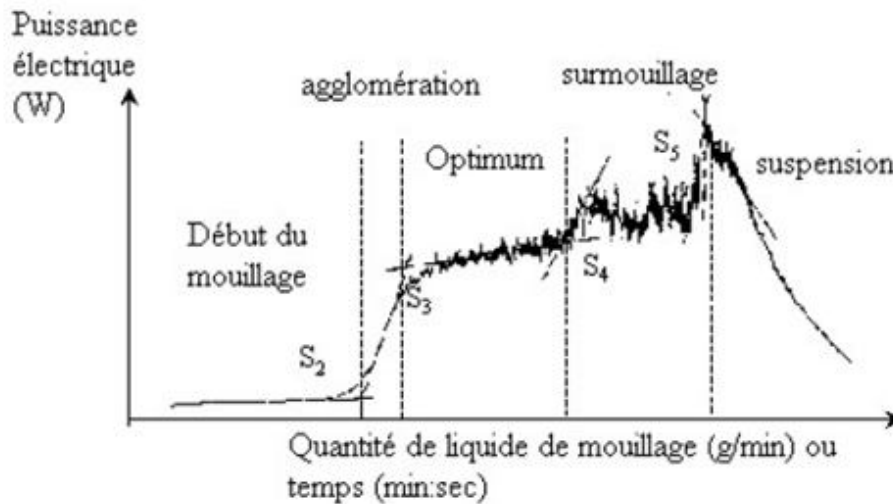


Fig.76 : courbe de la puissance électrique consommée en fonction de la quantité de liquide de mouillage ou du temps (44).

De la forme de cette courbe (figure76), des phases caractéristiques de la granulation peuvent être établies dont une grande partie est indépendante de la composition et du type de liquide de granulation. Si des tangentes de cette courbe sont tracées les intersection de ces tangentes donnent quatre quantité de liquide de mouillage S₂, S₃, S₄, S₅ , qui divisent le procédé de granulation en plusieurs phases .le point S₁ correspond au début d'addition de la solution de mouillage .

Ces différents phases sont détaillés ci-dessous (122) :

1. Pendant la première phase (S₁-S₂), les composants solides sont mouillés sans augmentation de la puissance électrique. Elle correspond à la dispersion du liquide entre les particules de poudre. Il n'y a pas formation de ponts liquide.
2. Lors de la deuxième phase (S₂-S₃), une quantité plus importante de liquide de mouillage est ajouté. la puissance électrique consommée augmente rapidement cor-

respondant au début de la formation des ponts liquides entre les particules, les premiers grains se forment.

3. La troisième phase (S_3 - S_4) présente une stagnation de la puissance électrique. L'addition de liquide de mouillage résulte en un remplissage d'espace interparticulaire. le plateau formé, compris entre le point S_3 et S_4 correspond à l'optimum de la granulation. Au point S_3 les agrégats sont trop fragiles et se désintègre lors de séchage. Au point S_4 , la masse de poudre est de consistance pâteuse, trop humide pour poursuivre le procédé
4. Pendant la quatrième phase (S_4 - S_5), la puissance électrique consommée augmente à nouveau avec de grande oscillation. Cette phase correspond à la phase de sur-mouillage. Le degré de saturation en liquide est égal approximativement à 100%.
5. La cinquième phase (après S_5) est une diminution très rapide de la puissance électrique qui correspond à la mise en suspension de la poudre.

Ces cinq phases caractéristiques de la puissance électrique consommée décrivent les différents moments de l'agglomération des particules. Elles peuvent être suivies et permettent de décrire le procédé de granulation. la force générale de ce tracé dépend des constituants du mélange de poudre considéré et du type de mélangeur utilisé (130).

L'optimum de granulation se situe entre la phase S_3 et S_4 au niveau du plateau. Le désavantage de cette méthode est qu'il est nécessaire d'avoir effectué une expérience complète jusqu'au point S_5 pour déterminer le profil de granulation et connaître le point de fin de la granulation. Betz et coll (123) ont développé un programme informatique permettant de calculer les points critiques du profil de puissance en cours du procédé afin de calculer et d'atteindre le point optimal de fin de granulation dès la première expérience sans le dépasser.

III.2. Méthode de mesure utilisant des sondes placées dans le lit de poudre

Kay et Record utilise une sonde placée dans la poudre au dessus de la pale d'agitation dans le but de détecter la variation dans le mouvement des grains. Si la vitesse de mélange des grains est constante, alors le moindre changement du mouvement des grains détectés serait la conséquence d'un changement de masse des grains. cette modification du grain est détecté par

une jauge de contrainte placé sur la sonde qui envoie un signal électrique proportionnelle à la masse du grain détecté. Ce signal permet alors de déterminer le point de fin de granulation de façon plus sûre et plus reproductible applicable au mélangeur de production (130).

III.3.Nouvelles technologies pour le contrôle du procédé de granulation humide

Watano et Miyanami en 1995 (133) ont étudié un système d'analyse d'image en cours de granulation dans un lit fluidisé .au cours de la granulation, les grains sont photographiés à l'aide sonde constitué d'une caméra CCD. Un système d'analyse d'image et d'analyse statistique permet d'obtenir la distribution granulométrique, la taille médiane et le facteur de forme des particules au cours de la granulation. Cette technique permet de détecter non seulement la croissance des particules avec une faible quantité de liquide de mouillage mais aussi une croissance rapide avec une forte quantité de liquide de mouillage avec une grande précision.

En 2001, watano et col(134) ont étudié le même système d'analyse d'image pour le contrôle du procédé de granulation dans un mélangeur à taux de cisaillement élevé . Ils ont aussi étudié un système complémentaire qui permet l'arrêt de la pompe d'alimentation du liquide de mouillage lorsque le diamètre médian désiré des grains est atteint. Ce système appelé "fussy control système " ou système de contrôle par tâtonnement (135) permet de diminuer le débit de liquide de mouillage dès que la taille des particules augmente rapidement. Lorsque la taille des particules n'augmente plus, le débit augmente à nouveau afin d'atteindre le diamètre médian désiré sans jamais le dépasser. Cette technologie d'analyse d'image avec ce système de contrôle par tâtonnement permet un contrôle précis de l'évolution de la taille des particules au cours du procédé de granulation humide sans se soucier des conditions opératoires.

De nombreuse méthode de contrôle du procédé de granulation existent la méthode la plus utilisé dans le mélangeur à taux de cisaillement élevé est la mesure de la puissance électrique consommé. La nouvelle technique d'analyse d'image parait très intéressante car elle peut être utilisé dans le différent type de granulateur et donne des résultats très satisfaisants.

Chapitre III: compression des poudres pharmaceutiques

I) Introduction

La mise en forme de poudres par compression est un procédé largement utilisé dans de nombreux secteurs industriels comme la métallurgie des poudres (poudres métalliques et céramiques), l'agroalimentaire, le cosmétique, la pharmacie et récemment dans la réduction des poussières et des emballages. En pharmacie, ce procédé présente un excellent rendement pour un investissement initial important, mais pour un coût d'entretien faible compte tenu du prix des poinçons et leur durée de vie. Les comprimeuses ont actuellement une capacité de production allant jusqu'à trois cents mille comprimés par heure. Cependant, compte tenu des propriétés des poudres (ou mélange de poudres) qui sont très sensibles à la manutention, à la provenance ou à la manipulation, la réussite du procédé de compaction et la formation d'un comprimé conforme demande une compréhension des propriétés fondamentales des poudres. Ces propriétés, qui peuvent être d'ordre physico-chimique et/ou mécanique, permettent d'expliquer comment une formulation pourrait se comporter en compaction. Par ailleurs, la formation d'un comprimé non conforme ou l'arrêt de production suite à une mauvaise production de comprimés ne remet pas forcément en cause la formulation.

Les paramètres du procédé tels que la vitesse de compaction, la forme du comprimé, l'état de la lubrification, les changements de température et d'humidité ou l'état de maintenance des outils de compression (matrices, poinçons) sont souvent responsables de perturbation de la production. Contrairement aux poudres métalliques, la compression de poudres pharmaceutiques ne présente pas de difficultés liées à la complexité de la forme du comprimé. On trouve généralement des formes relativement simples (comprimé plat, bombé, bâtonnet, etc. Par contre, d'autres difficultés surviennent :

- le comportement mécanique lié à la taille granulométrique des poudres pharmaceutiques (Poudres fines) et à la nature des matériaux,
- le mélange de poudres (homogénéité) et le caractère cohésif des poudres,
- la lubrification par des poudres et non directement de l'outil,
- l'expansion du comprimé relativement importante lors de l'éjection (très faible pour les Poudres métalliques).

II la compaction des poudres

II.1. les différents types de déformation :

Au cours de la compression les particules de matériaux pharmaceutiques se déforment principalement de manière élastique, plastique, fragmentaire ou viscoplastique. Les comportements intermédiaires ne seront pas décrits ici. Bien que ces quatre types de déformation puissent être concomitants, nous les décrirons comme des types comportementaux distincts

II.1.1. Les solides élastiques

Lors d'une déformation élastique, le solide retrouve sa forme initiale lorsque la force cesse d'être appliquée. Ce type de déformation réversible n'est donc pas favorable à l'obtention de comprimés, le matériau retrouvant son état initial en fin de compression. Tous les matériaux solides subissent cependant, au cours de la compression une déformation élastique plus ou moins importante. La relation entre la contrainte et la déformation d'un milieu purement élastique est exprimée par la loi de Hooke(136) :

$$\sigma = \varepsilon E \quad -39-$$

σ : contrainte normale (MPa)
 $\varepsilon = \frac{\Delta l}{l} = \text{déformation relative (\%)}$

E = module de Young (MPa) ou d'élasticité dans le cas de la compression uniaxiale

II.1.2. Les solides plastiques

Les matières à comportement plastique sont caractérisées par la persistance de la déformation lorsque la force cesse d'être appliquée. Cette déformation s'accompagne de transfert de matière solide par écoulement interne. Ce phénomène irréversible est tout à fait favorable à l'obtention de comprimés de sorte que les matériaux plastiques sont recherchés comme excipients ou adjuvants de compression. Cette aptitude à la déformation plastique est d'autant plus importante que la structure cristalline du matériau comprend de nombreux plans de symétrie,

ce qui est le cas de substances cristallisant dans le système cubique comme le chlorure de sodium (plastique pur) par exemple [137]. L'aptitude à la déformation plastique est d'autre part favorisée par la présence de plans réticulaires liés entre eux par des liaisons faibles, constituant ainsi des plans de glissement comme dans le cas de l'acide acétylsalicylique [137]. Les deux types de matériaux plastiques les plus souvent rencontrés dans le cas des excipients de compression directe sont :

- ✓ rigide parfaitement plastique, dont la déformation est nulle en-dessous d'une valeur seuil de contrainte, alors qu'au-dessus de celle-ci le solide se déforme à contrainte constante, et indépendamment du temps.
- ✓ élastique parfaitement plastique qui se déforme de manière élastique au dessous de son seuil d'écoulement et se déforme à contrainte constante au dessus.

En fonction de leur comportement élastique ou plastique, avant rupture, les matériaux peuvent être classés en matériaux ductiles (plastiques), semi-fragiles, ou fragiles. Les matériaux ductiles présentent une grande plasticité et sont caractérisés par le fait que leurs dislocations peuvent se déplacer à l'intérieur d'un plan de glissement. Lorsque ces matériaux se rompent, ils présentent d'importantes déformations.

Les matériaux semi-fragiles sont caractérisés par le fait que les dislocations qu'ils renferment ne peuvent se déplacer qu'à l'intérieur d'un même plan cristallin, à basse température et pour des contraintes peu élevées. En présence de défauts, ces matériaux se brisent après un début de déformation plastique.

Les matériaux fragiles présentent une déformation plastique quasi-nulle et leur rupture apparaît rapidement en fonction de la déformation. Ils font partie d'une classe représentée par les solides dont le comportement sous contrainte est dit fragmentaire. Cependant cette classification n'est pas absolue. En effet certains matériaux peuvent être à la limite de deux catégories tandis que d'autres peuvent passer d'une catégorie à une autre en fonction de l'intensité de la force exercée sur les particules et de la vitesse d'application. Les conséquences sont extrêmement importantes dans la cadre d'une transposition industrielle lors du changement du type de machine et plus encore lors d'une augmentation des cadences de pro-

duction. Le chlorure de sodium, les celluloses microcristallines et les amidons [138] sont les matériaux à déformation plastique les plus connus.

II.1.3. Les solides fragmentaires

Les matériaux fragiles ou fragmentaires sont des produits qui, sous l'application d'une contrainte, atteignent très rapidement leur seuil de rupture, avec une déformation plastique très faible. Ce comportement est observé lorsque la structure du matériau comporte un plan de clivage. Les surfaces nouvelles ainsi créées, qui peuvent être mises en évidence par l'augmentation de la surface spécifique, sont susceptibles d'engendrer une amélioration de la cohésion interparticulaire. La rupture peut intervenir à différents stades de la compression et changer totalement le profil de compression de la poudre, ainsi que la résistance mécanique du compact. Le lactose, le saccharose et le phosphate de calcium appartiennent à cette catégorie. Les lubrifiants tels que le stéarate de magnésium sont pratiquement sans effet sur les matériaux fragmentaires. Cette insensibilité au stéarate de magnésium a été attribuée au fait que de nouvelles surfaces non lubrifiées sont créées par fragmentation pendant le processus de consolidation ou de compression [139].

II.1.4. Les solides viscoélastiques

Les solides viscoélastiques sont caractérisés par une déformation dépendante de la durée d'application de la force. C'est une déformation plastique (irréversible) où l'on peut observer un écoulement visqueux qui dépend du temps après l'arrêt de la sollicitation. Une telle déformation peut être mise en évidence par le fluage, c'est à dire par l'application d'une contrainte constante pendant une durée déterminée, ou par la relaxation de contrainte qui permet de mesurer la diminution de la contrainte en fonction du temps résultant d'une déformation maintenue constante au cours du temps, sur le matériau.

II. 2. Étapes du procédé

Les principales étapes du procédé de mise en forme par compression simple en matrice peuvent être décrites comme c'est schématisé dans la figure 77. Il s'agit de quatre phases :

Remplissage de la matrice, compression ou charge, décharge ou retrait du poinçon puis éjection.

Ces étapes peuvent être définies comme suit :

II.2.1. Le remplissage

Le remplissage de la matrice se fait généralement d'une manière automatique dans les compresseurs. La poudre s'écoule dans la matrice et un sabot vient araser la poudre. L'écoulement de la poudre est assuré par l'effet conjugué de la gravité et de la vibration du sabot. Il faut toutefois éviter les poudres cohésives qui s'écoulent mal (une opération de granulation est souvent utilisée dans ce cas) et veiller à ce qu'en cas de mélange de poudres, il n'y ait pas de ségrégation.

II.2.2 La compression :

Cette étape permet de densifier la poudre et de la mettre en forme de comprimé. Le poinçon supérieur vient s'enfoncer dans la matrice. Cet enfoncement est contrôlé par une charge ou un déplacement imposé. En début de compaction, les particules se réarrangent par des glissements et des rotations pour former un empilement plus dense [140]. Le lit de poudre est alors débarrassé de l'excès d'air et le nombre de points de contact entre particules augmente. 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. Les particules subissent des déformations selon leur comportement mécanique. Des particules fragiles auront tendance à se fragmenter réalisant un nouveau réarrangement et une densification locale plus importante. Au cours de la fragmentation, de nouvelles particules se forment et le processus recommence: réarrangement, déformation réversible et irréversible, enchevêtrement et fragmentation jusqu'à une taille critique minimale [141]. Tandis que des particules ductiles vont plutôt se déformer de manière irréversible.

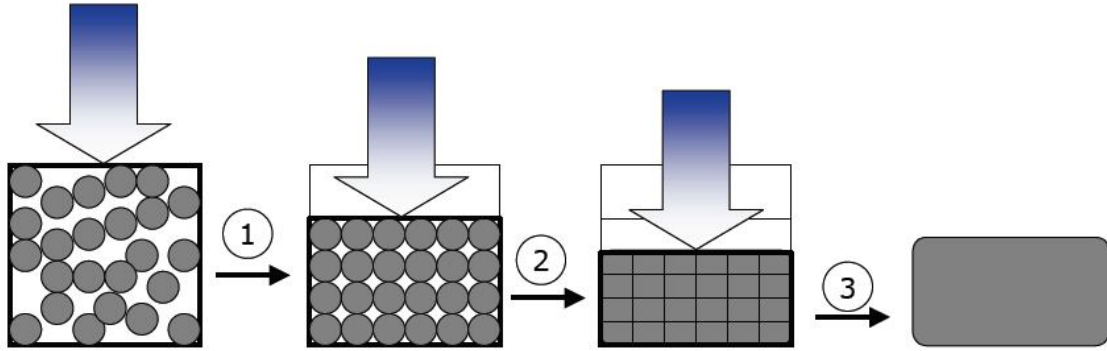


Fig. 77: Evolution de l'empilement granulaire lors du cycle de compression en fonction du temps. (208).

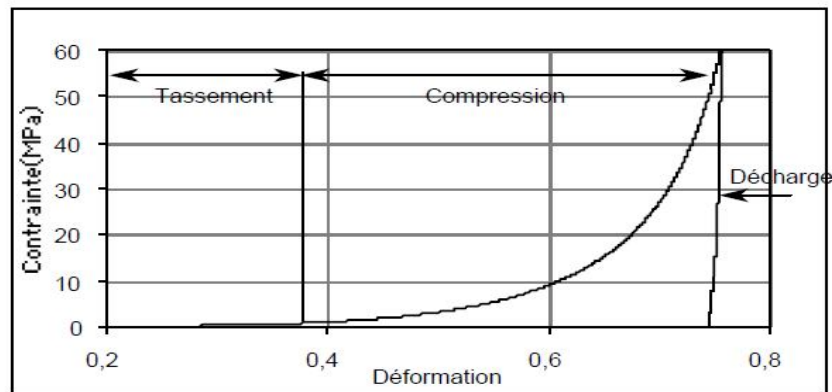


Fig.78 : Courbes typiques du cycle de compression(196).

a. Réarrangement des particules

Lors de la phase de tassement, les espaces interparticulaires sont réduits par évacuation de l'air sans augmentation importante de la pression [142, 143]

b . Déformation des particules

Au delà de la phase de tassement, le mouvement des particules au sein de la matrice n'est plus possible. Les particules vont alors opposer une résistance à l'enfoncement du poinçon dans le lit de poudre. La réduction de volume ne peut alors se faire que par une succession de déformations suivant différents mécanismes [144]. A ce stade, deux situations peuvent se produire. :

-Déformation réversible : Cette déformation correspond à l'élasticité du matériau. Le degré de déformation est fonction de la nature du matériau et de la contrainte appliquée. Cette élasticité est réversible c'est-à-dire indépendante du temps et de la vitesse de déformation. Le solide suit alors la loi de Hooke : $\text{Contrainte} = E \times \text{Déformation}$

où E est le module d'Young [145].

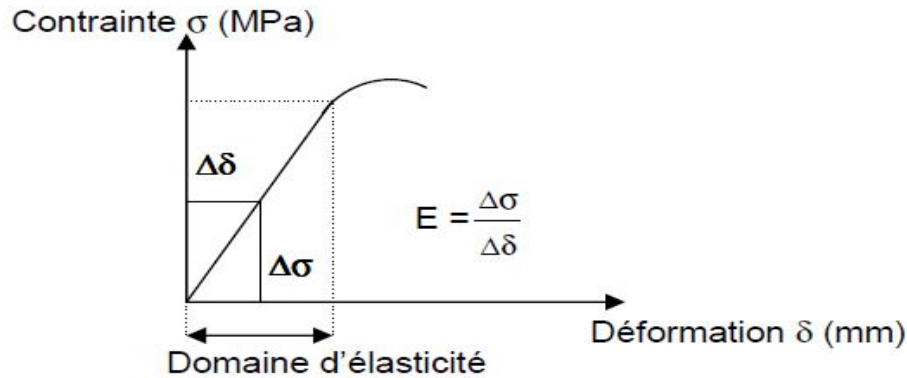


Fig.79 : Elasticité linéaire d'un matériau solide

-Déformation irréversible

Au-delà de la limite d'élasticité, il y a création de nouvelles surfaces par

- déformation permanente du solide (plasticité)
- rupture des particules en particules plus fines (fragmentation)

II.2.3.La décharge

C'est la phase du retrait du poinçon qui réalise la compression. Au cours de la compression, le lit de poudre a gagné de l'énergie fournie par les différents mécanismes qui ont contribué à la densification. Une partie de l'énergie est stockée sous forme élastique, qui dépend du comportement de la poudre et des paramètres du processus de compaction, sera restituée lors de l'étape de décharge (146). Cette énergie emmagasinée est la source de l'expansion du comprimé (147). Au cours de la décharge, le comprimé pourrait subir un rebond qui entraînerait son

délaminage (141,148). En effet, suite au retrait du poinçon, le comprimé est soumis à des contraintes en tension qui peuvent séparer les surfaces interparticulaires. Par conséquent, une détente du comprimé plus ou moins importante, selon les propriétés de la poudre et les conditions de la compression, peut entraîner le clivage du comprimé (141,146). La figure 80 illustre ce phénomène sur une poudre du lactose.



Figure 80. Clivage d'un compact de lactose après éjection(208).

II.2.4.L'éjection

Cette opération est réalisée en général par remontée du poinçon inférieur ou descente de la matrice. Pendant l'éjection, le comprimé continue à se dilater et des contraintes de cisaillement s'exercent inégalement sur le comprimé [149,150]. Ces contraintes sont dues au frottement du comprimé avec la matrice [150]. Au cours de l'éjection, des phénomènes de collage à la paroi et de clivage de comprimé peuvent apparaître. La figure 81 représente une courbe typique de la phase d'éjection. Au début de l'éjection, la contrainte est relativement importante pour initier le mouvement du comprimé puis décroît jusqu'à la fin de l'éjection.

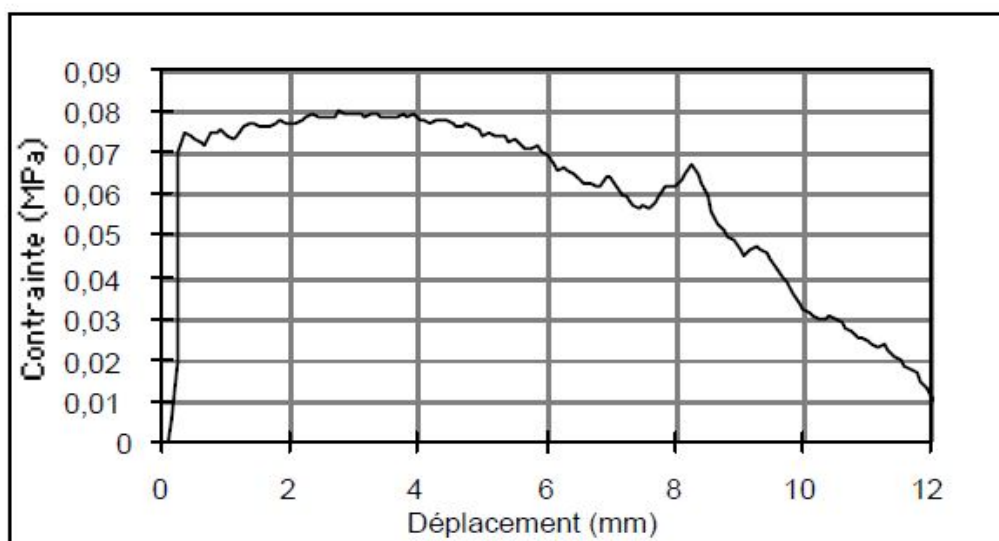


Fig.81. Courbe d'éjection d'un comprimé de poudre de cellulose microcristalline *Vivapur PH 102®* : Contrainte appliquée en fonction du déplacement du poinçon inférieur(196).

II.2.5.La relaxation

Une fois le comprimé éjecté, il continue à se dilater pour atteindre au bout d'un certain temps un état d'équilibre stable, ou se fissurer quand la poudre est sensible à l'humidité par exemple. Dans ce processus, et selon le comportement de la poudre et l'état de contrainte généré en compression ainsi que les conditions de stockage, le comprimé pourrait se fissurer. La compréhension de la compaction de poudres est toujours limitée par le nombre et la complexité des étapes et des paramètres contrôlant le procédé de compression. En effet, les différents mécanismes, réarrangement des particules, fragmentation, déformations réversibles et irréversibles, peuvent se produire en même temps ou successivement. De plus, le comprimé contient en plus du principe actif, des excipients, des liants, des lubrifiants et des colorants qui ont des comportements différents et dont le comportement en cas de mélange est difficile à prévoir [151].

II.3. Mécanismes intervenant dans la cohésion du comprimé

La compression crée un certain nombre de points de contact entre les particules. Par contre, on ne formera un comprimé que si des liaisons s'établissent entre ces points. Ces mécanismes de liaisons qui interviennent dans la cohésion du comprimé sont nombreux et leur importance

varie en fonction de la nature des particules. Ces mécanismes ont été classés selon qu'ils induisent [152,153] :

-Des ponts solides : En général, ce sont des ponts qui se construisent par des réactions chimiques, des fusions partielles ou de cristallisation.

-Des forces d'attraction : La poudre est un assemblage de grains dispersés dans un gaz (l'air en général) où les particules restent en contact. Ce contact est dû à la gravité et à des attractions interparticulaires. Ces interactions dépendent de la nature des particules et de la distance entre particules. Quand il s'agit d'une poudre simple, ces interactions sont appelées forces de cohésion. Tandis que dans le cas de mélange, ces forces sont de nature adhésive. On distingue essentiellement trois types d'interactions qui sont :

- **Les interactions électrostatiques**: Ces forces sont attractives entre deux particule de charges q_1 et q_2 , distantes de r . Elles agissent à distance avec une force F_{12} selon la loi de Coulomb (154) :

$$F_{12} = \frac{q_1 q_2}{4\pi\epsilon_0 r^2} \quad - 40-$$

- **Les interactions moléculaires** : Comme celles de Van Der Waals, ce sont des forces qui agissent à des distances interatomiques jusqu'à 10 nm [155].
- **Les forces capillaires** : Dans le cas de poudres humides qui contiennent une quantité d'eau, des forces capillaires sont généralement responsables de la création des ponts liquides. Les forces capillaires peuvent être importantes dans le cas de poudres cosmétiques par exemple [153].
- **Enchevêtrement** : des liaisons interparticulaires peuvent être créées par enchevêtrement (141).

II.4. La compressibilité et la compactabilité

Les paramètres qui influent sur le procédé et les propriétés des comprimés sont nombreux. Les particules possèdent des caractéristiques telles que la taille, la forme et le comportement mécanique (fragile ou ductile). Les interactions entre particules survenant au cours de la compression dépendent de ces caractéristiques. Ces interactions dépendent aussi de la présence

éventuelle d'un liant ou d'un lubrifiant. D'autres paramètres sont également importants tels que la rugosité de la surface de l'outillage, son comportement et les paramètres du procédé comme la vitesse de compression, la forme des poinçons, et le temps d'application de la force. Bien que le procédé de compression soit économique et rapide, il présente des difficultés liées à la poudre utilisée. La compressibilité et la compactabilité de la poudre sont deux propriétés essentielles pour ce procédé. Elles sont définies comme suit (152) :

-La compressibilité : C'est l'aptitude de la poudre à diminuer de volume sous l'effet de la pression. Elle a fait l'objet d'un très grand nombre de travaux, c'est ainsi que plusieurs équations ont été proposées reliant la pression à une mesure de consolidation telle que la densité, la porosité ou le volume.

-La compactabilité : C'est l'aptitude de la poudre à former un compact de cohésion suffisante par densification. Si les particules sont très proches, des liaisons entre particules vont pouvoir s'établir donnant un compact dont la résistance est mesurable. Cette résistance peut être reliée à la densification, permettant de quantifier la compactabilité .

II.5. Répartition de la pression

La transmission de la force au sein de la masse de poudre est hétérogène, en raison d'une part des frictions interparticulaires et d'autre part des frictions poudre / parois de la matrice. Ces phénomènes sont responsables d'une hétérogénéité de densité à l'intérieur du compact, en rapport avec le gradient de pression (figure 82) (156, 157).

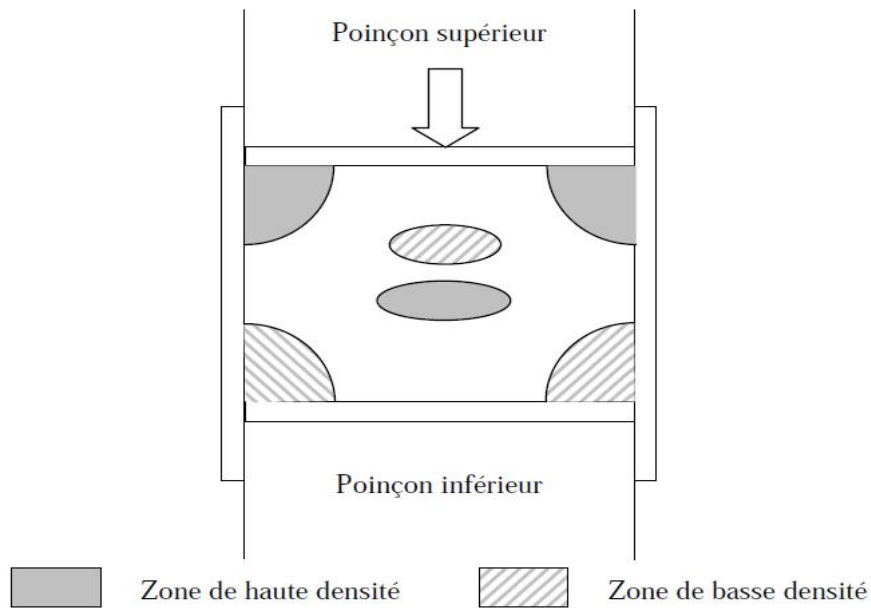


Figure 82 : Schéma de Train (157).

L'application de la force sur les machines alternatives, se fait, comme dans les expériences de Train, uniquement par le poinçon supérieur. Les comprimés fabriqués sur ce type de machines sont « asymétriques ». La force appliquée par le poinçon supérieur (F_{sup}) n'est pas intégralement transmise au poinçon inférieur. Elle est répartie en une force de frottement le long des parois de la matrice (F_d), une force latérale de pression sur les parois (F_r) et une force transmise au poinçon inférieur (F_{inf}) (figure 83).

L'asymétrie observée sur les comprimés réalisés avec une machine à comprimer alternative n'existe plus lorsque la compression se fait sur une machine rotative puisque le poinçon inférieur participe à la compression au même titre que le poinçon supérieur. Dans ce cas, les zones de plus grande densité sont symétriques par rapport à l'axe du comprimé

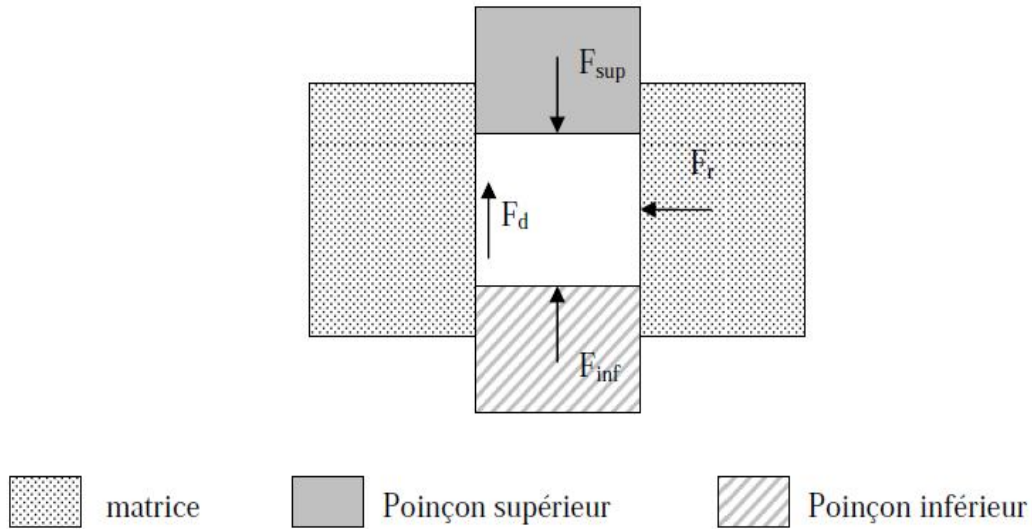


Fig 83 Représentation des forces intervenant pendant la compression selon Celik (155).

Shaxby et Evans ont établi la relation suivante entre la pression appliquée P_{sup} (MPa) et la pression transmise au poinçon inférieur P_{inf} (MPa).

$$P_{sup} = P_{inf} e^{(4eK_6/\phi)} \quad -41-$$

où e est l'épaisseur du compact (mm), K_6 une constante caractéristique du matériau et ϕ le diamètre du compact (mm).

Unkel (158) a modifié cette équation en introduisant le coefficient de frottement

$$\mu = \frac{F_d}{F_r} \quad -42-$$

Et la constante Ω

$$\Omega = \frac{F_r}{F_{SUP}} \quad -43-$$

de la façon suivante :

$$P_{sup} = P_{inf} e^{\left(4\mu\Omega\frac{e}{\phi}\right)}$$

-44-

Où P_{sup} (MPa) est la pression appliquée par le poinçon supérieur, P_{inf} (MPa) la pression transmise au poinçon inférieur, e l'épaisseur du compact (mm), ϕ le diamètre du compact (mm), μ le coefficient de tassement, Ω le rapport entre la force radiale et la force axiale.

Ces équations permettent de montrer l'importance du rapport e/ϕ , l'influence du coefficient de frottement entre la poudre et les parois de la matrice et de Ω qui varie en fonction de la pression appliquée [155]. Quand le rapport e/ϕ est élevé, la pression transmise en bas du compact est significativement plus faible que la pression appliquée au sommet d'où une région de plus faible densité au voisinage du poinçon inférieur. Ce phénomène est réduit par l'utilisation de deux poinçons mobiles pour appliquer la pression. Unkel a aussi pu observer l'influence de la lubrification interne sur le Ω , et celle de la lubrification externe sur μ .

L'efficacité d'un lubrifiant à combattre les forces de frictions internes est caractérisée par le rapport entre les valeurs maximales des forces au niveau des poinçons supérieur (F_{sup}) et inférieur (F_{inf}) (159). Cet indice de lubrification est calculé de la manière suivante :

$$IL = \frac{F_{inf}}{F_{sup}} = \text{indice de lubrification} \quad - 45-$$

Ce rapport diminue d'autant plus que les frictions sont importantes tant à l'intérieur même du mélange qu'au contact avec les parois de la matrice. La lubrification est d'autant plus efficace que IL est proche de 1.

De nombreux autres descripteurs ont été suggérés pour estimer la lubrification d'une poudre ou d'un mélange de poudres. Parmi ceux ci, on peut distinguer la force résiduelle de grippage et la force d'éjection. La force résiduelle de grippage est la force restante sur le poinçon inférieur après le retrait du poinçon supérieur (160, 161, 162). Cette force due à l'expansion élastique axiale du comprimé, mesure les frictions entre le comprimé et la matrice (163). Une valeur maximale de la force résiduelle de grippage correspondant à 5 % de la force appliquée a été proposée comme valeur limite pour éviter les incidents de fabrication (164). La force

d'éjection correspond à la force maximale que doit fournir le poinçon inférieur pour éjecter le comprimé de la matrice.

III. Cycles de compression et modélisation

III.1 description des cycles

Il s'agit d'étudier l'évolution de la force du poinçon supérieur en fonction de l'enfoncement de ce même poinçon dans le lit de poudre. La vitesse de montée en pression, de même que la vitesse de descente en pression, est maintenue constante. Le déplacement du poinçon est suivi par un comparateur de déplacement au 1/100ème de mm et corrigé par un facteur lié à la déformation élastique de l'appareil et fonction de la pression ou de la force appliquée. La force est mesurée grâce à une jauge de contrainte placée sur le poinçon supérieur. Les données acquises au cours de la compression (pression du poinçon en fonction de son déplacement) permettent de tracer un cycle de compression (Fig. 84) qui peut être décrit en trois phase (165,166, 167):

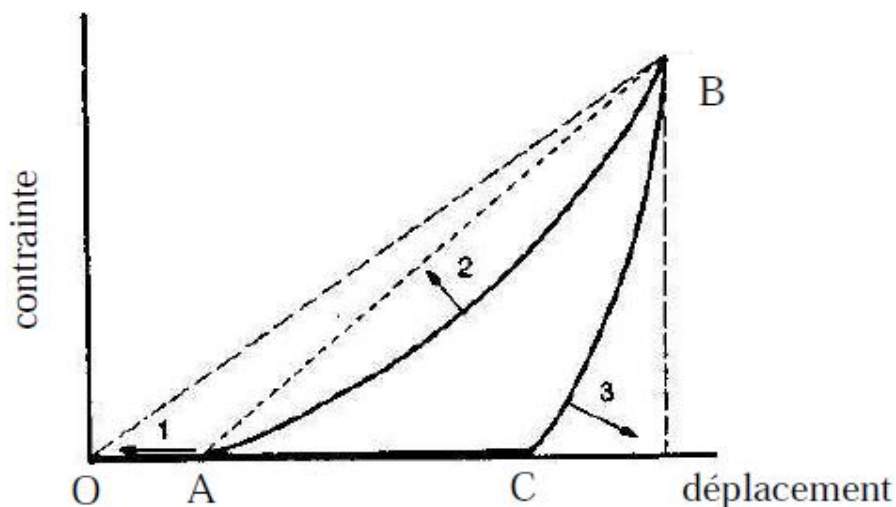


Fig.84 : Cycle de compression(168).

-Première phase (O → A)

Dans un premier temps, la pénétration du poinçon dans la matrice fait glisser les particules les unes sur les autres de façon à obtenir une structure serrée avec un minimum d'espaces

interparticulaires et à tendre vers un empilement optimal qui est fonction des paramètres évoqués précédemment à savoir, la taille, la forme et l'état de surface des particules. Ce réarrangement du système particulaire permet de réduire l'air interparticulaire dont la présence en quantité importante est un facteur défavorable pour la compression, d'autant plus que les cadences envisagées sont élevées. Cette étape initiale correspond à la phase de tassement. Cette phase s'effectue sans que l'on puisse mesurer une augmentation de la contrainte appliquée et doit être la plus brève possible. Cette partie significative de la courbe a souvent été négligée dans les études de l'évolution de la force en fonction du déplacement et n'était donc pas prise en compte. Gabaude [168] utilise cette étape pour évaluer l'aptitude de la poudre à se réarranger sous faibles contraintes.

-Deuxième phase (A → B) :

A la fin de cette phase de tassement, la densification ne peut plus se faire sans modification des particules ; les zones de contacts interparticulaires sont plus nombreuses. Les frictions interparticulaires s'opposent au rapprochement des particules qui elles mêmes opposent une résistance à l'enfoncement du poinçon dans le lit de poudre. C'est le début de la phase de compression proprement dite. Les particules sont le siège de déformations élastiques puis plastiques. Dans la plupart des cas, ces comportements sont accompagnés d'une fragmentation des particules qui fait disparaître les grosses particules au profit de fines plus résistantes à la rupture. Ainsi au-delà d'une certaine pression, la déformation du lit n'est plus que plastique. Lorsque la pression augmente, la diminution de la porosité et donc le rapprochement des particules associées à la contrainte imposée, favorisent la création de liaisons plus ou moins énergétiques et résistantes (169, 170). Plus la concavité du trajet AB est réduite plus le matériau se déforme plastiquement (171).

-Troisième phase (B → C)

Quand la contrainte choisie pour la fabrication du comprimé est atteinte, le poinçon se retire et libère de toute contrainte le compact qui va subir une expansion élastique, elle-même fonction du matériau et de la phase de compression qu'il a subie. C'est l'étape de décompression. Cette phase est décrite par la branche descendante du cycle (trajet BC). Plus elle s'écarte de la verticale plus l'expansion élastique est importante et risque d'entraîner des problèmes de

clivage (172). Plusieurs auteurs ont tenté d'identifier ces différentes étapes lors de la compression des poudres (173, 155, 174, 175, 176, 177, 170). L'observation d'une stricte discontinuité entre les différentes phases de la compression est peu probable. En effet les divers mécanismes ne sont pas nécessairement ordonnés comme il a été décrit précédemment mais peuvent se produire simultanément. Ainsi la fragmentation des particules initiales entraîne la création de plus petites particules de plus grande résistance qui se fragmenteront à une pression plus élevée. De plus, ces particules secondaires pourront à ce stade se réarranger pour combler les pores restants, rendant complexe la description fidèle du système particulaire densifié.

III.2. Exploitation des cycles

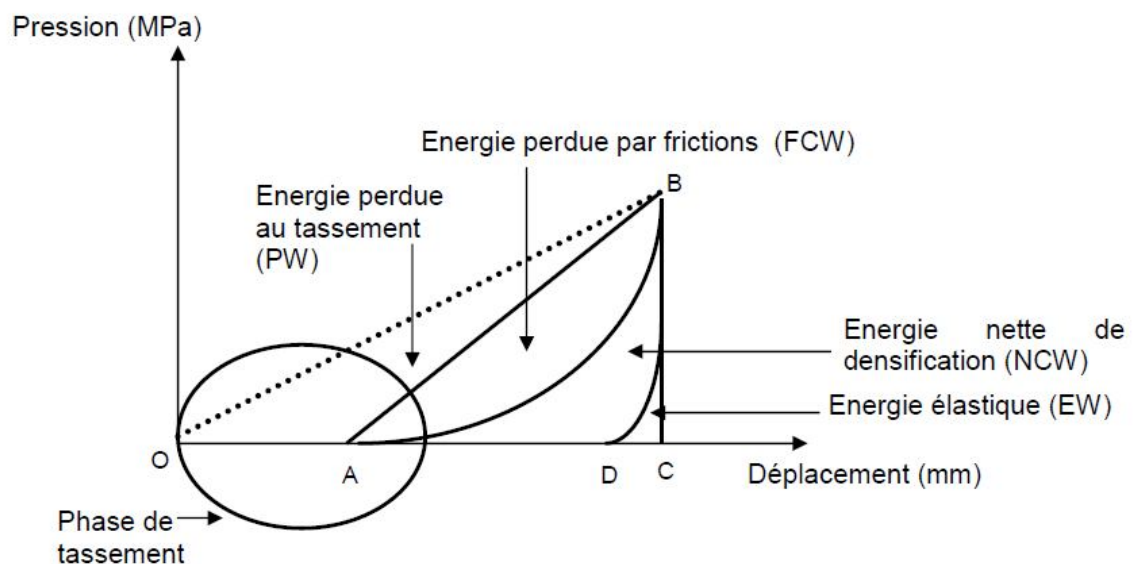


Fig. 85 : Aspect général d'un cycle de compression [178].

III.2.1 Phase initiale du cycle : coefficient de tassement

Il est possible de caractériser la première phase du cycle par le coefficient de tassement (CT, %) défini comme l'aptitude de la poudre à se réarranger sous faibles contraintes [179]. Il est calculé d'après l'équation suivante :

$$C_T = \frac{H_0 - H_{0,5}}{H_0} \quad - 46 -$$

Sachant que H_0 représente la hauteur initiale du lit de poudre à pression nulle et $H_{0,5}$ la hauteur du lit de poudre à une pression de 0,5 MPa .

Le coefficient de tassement a été corrélé à des paramètres plus classiques tels que l'indice de Carr, l'indice de coulabilité déterminé en cellule de Johanson et à la porosité de lit mesurée en porosimétrie par intrusion de mercure (180,179), ce qui en fait un indice de caractérisation rhéologique :

- $C_T < 25\%$: réarrangement facile sous la contrainte,
- $25\% < C_T < 30\%$: comportement intermédiaire,
- $30\% < C_T$: mauvais réarrangement sous la contrainte.

III.2.2.Phase de densification

Plusieurs énergies, prises en jeu lors de la compression, peuvent être calculées par différentes aires définies à partir du cycle de compression (178, 181, 182) (fig 85). Elles sont exprimées en $J.g^{-1}$, pour permettre la comparaison de matériaux de masses volumiques appa-
rentes différentes. L'énergie fournie au cours de la compression est assimilée à l'aire du triangle OBC, (figure 85) abusivement appelée énergie mécanique et notée MCW.

La première partie du cycle (OAB sur la figure 85) correspondant à la phase de tassement est exclue pour déterminer l'énergie théorique, notée ThCW, représentée par le triangle ABC (figure 85). L'énergie perdue au tassement est notée PW. L'énergie totale, notée TCW, utilisée lors de la densification, représentée par l'aire sous la courbe ABC, est obtenue en retranchant l'énergie dissipée sous forme de frictions poudre-parois et poudre-poudre, notée FCW, de l'énergie théorique (figure 85). Lors de la décompression, une partie de l'énergie est perdue en élasticité, notée EW, correspondant à l'aire sous la courbe BCD (figure I.1.9). L'énergie nette de compression, notée NCW, correspond alors à l'aire du cycle ABD (figure 85).

Sur toute la gamme de comprimabilité, les transformations successives sont linéaires et permettent de quantifier les rendements énergétiques R_i , définis par la pente de la droite de transformation (figure 86) et leur complément $R'_i = 1 - R_i$, exprimés en pourcentage (181).

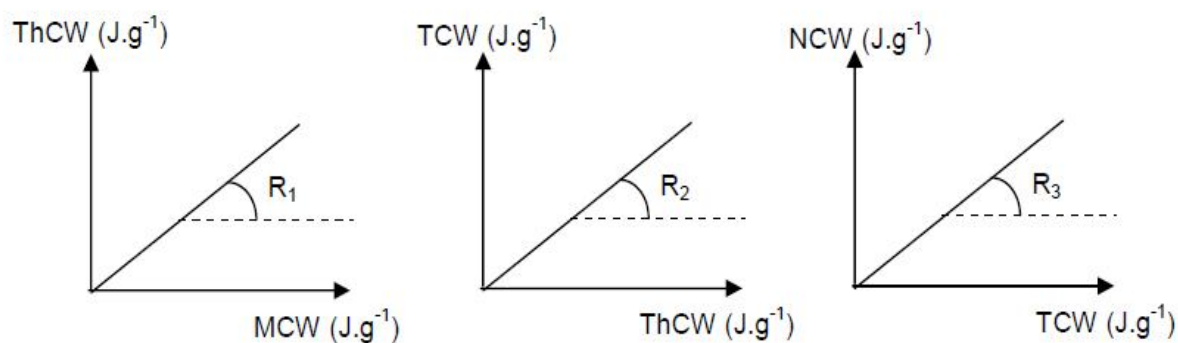


Fig. 86 : Transformations énergétiques des étapes de densification

Lors de la compression, l'énergie fournie (MCW) mise en jeu prend donc en compte l'énergie perdue au tassement (PW), la dissipation en frictions (FCW) ainsi que l'énergie perdue en élasticité lors de la décompression (EW) et l'énergie nette de compression (NCW) (figure 86) (183, 184).

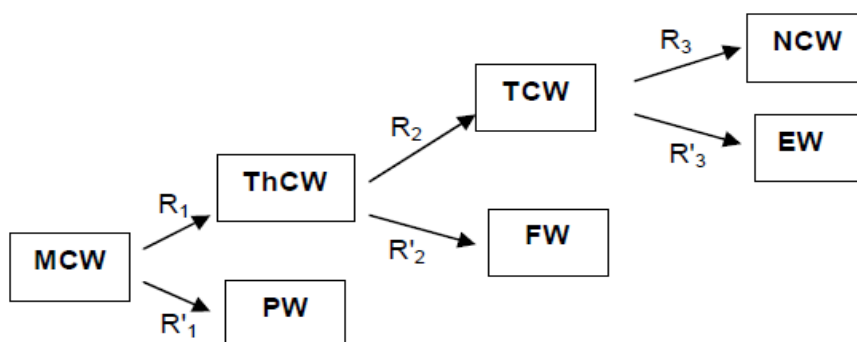


Fig. 87 : Représentation des énergies lors de la densification

R1 et R'1 sont relatifs à la transformation de l'énergie fournie (MCW) en énergie théorique (ThCW). Ils dépendent des pertes dues au tassement et rendent compte de l'aptitude au réarrangement des poudres

$$R_1 = \frac{\Delta ThCW}{\Delta MCW} \quad R'_1 = 1 - \frac{\Delta ThCW}{\Delta MCW} \quad - 47 -$$

R2 et R'2 caractérisent les transformations de l'énergie théorique (ThCW) en énergie totale (TCW) et frictions (FCW) poudre-poudre et poudre-parois.

$$R_2 = \frac{\Delta TCW}{\Delta ThCW} \quad R'_2 = 1 - \frac{\Delta TCW}{\Delta ThCW} \quad - 48 -$$

R3 et R'3, respectivement, quantifient les transformations de l'énergie totale en énergie nette (NCW) et en énergie élastique (EW).

$$R_3 = \frac{\Delta NCW}{\Delta TCW} \quad R'_3 = 1 - \frac{\Delta NCW}{\Delta TCW} \quad -49 -$$

Le produit des trois rendements R1, R2, R3 quantifie la densification du matériau. Complété du coefficient d'efficacité, C_{eff} , qui traduit l'aptitude à l'acquisition de cohésion, le rendement total peut être exprimé. Il caractérise la globalité du processus et permet de classer les poudres en fonction de leur capacité à convertir l'énergie initiale.

IV. Modélisation de la compression

La modélisation permet de comprendre les mécanismes physiques intervenant dans un procédé, et de prévoir les évolutions de diverses propriétés, à partir, de quelques essais expérimentaux seulement. Cet aspect est particulièrement important en pharmacie galénique. Dès la synthèse d'une nouvelle molécule présentant une ou des propriétés pharmacologiques intéressantes, il est nécessaire d'envisager rapidement la forme finale d'administration: comprimés, gélules, sirops, suppositoires, injectables. Nous nous plaçons dans le cas de l'étude des comprimés pharmaceutiques pour lesquels une formulation très précise est demandée par l'admi-

nistration pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). La formule développée est souvent complexe et résulte d'ajouts de façon plus ou moins empirique. Ainsi, il est nécessaire de disposer d'une grande quantité de principe actif pour réaliser les essais nécessaires, ce qui n'est pas toujours possible pour de multiples raisons: faible quantité de produit synthétisé ou manque de temps pour réaliser toutes les formulations. D'où l'intérêt de la modélisation qui non seulement améliore la connaissance de la formulation mais permet de pallier les inconvénients précédents.

Le formulateur qui reçoit une poudre contenant une nouvelle molécule veut connaître le plus rapidement possible ses caractéristiques essentielles pour pouvoir comprimer cette substance. La connaissance des ajouts est également un atout. Les excipients utilisés en galénique ont plusieurs rôles : liant, diluant, délitant, mouillant, lubrifiant. De plus des arômes, des colorants ou des films conducteurs sont souvent ajoutés (185,186), rendant la formulation plus complexe, comme la volonté de graver les comprimés, ou de les rendre sécables.

IV.1. Etude de la compressibilité : lois porosité-pressure

La compressibilité ou aptitude d'une poudre à la densification dépend de plusieurs phénomènes: le réarrangement granulaire naturel initial appelé tassement ou celui consécutif à la fragmentation, et aux déformations élastique et plastique. L'ensemble de ces phénomènes peut être suivi par l'étude de paramètres texturaux macroscopiques tels que la porosité ou la surface spécifique, ou microscopiques, en fonction de la variable pression de consolidation (P).

Les cycles de compressibilité (suivi de la porosité sous contrainte) peuvent également apporter des informations sur les mécanismes de compaction.

Les lois porosité-pressure ont été très étudiées (187,188). Une force uniaxiale est appliquée sur un échantillon en poudre dans une matrice. TI en résulte une pression équivalente. Bien entendu, cette force est supposée également reportée sur l'ensemble de la surface. La hauteur du poinçon permet de déterminer la porosité sous contrainte (n) de l'échantillon. Il est également possible de mesurer la porosité sous état relaxé (C_e) et de comparer les deux valeurs obtenues, la différence étant due au phénomène d'élasticité.

IV.1.1.Relation de Heckel

Heckel (187) considère la densification de poudre comme équivalente à une réaction chimique du premier ordre dans laquelle les pores seraient le réactant.

La densification du produit est décrite par une loi de proportionnalité entre la dérivée de la compacité par rapport à la pression, et la fraction de vide (ou porosité) :

$$\frac{dC}{dP} = K (1 - C) \quad -50-$$

où : C est la densité relative, ou compacité
P est la pression appliquée
 $n = 1 - C$ est la porosité sous pression
K est le coefficient de proportionnalité.

Après intégration, la relation suivante est obtenue:

$$\ln\left(\frac{1}{1 - C}\right) = K P + \ln\left(\frac{1}{1 - C_0}\right) \quad -51-$$

Où C_0 est la densité relative, ou compacité de la poudre, à pression nulle

Durant le processus de compaction, l'équation d'Heckel [189,190] décrit une corrélation entre la densité relative ρ_r et la pression appliquée P_a par le poinçon sur la poudre. L'équation s'écrit :

$$\ln\left(\frac{1}{1 - \rho_r}\right) = \ln\left(\frac{1}{1 - \rho_0}\right) + K P_a \quad - 52-$$

Où ρ_0 est la densité relative initiale de la poudre et K est une constante du matériau.

Différentes corrélations de la constante K aux propriétés mécaniques de poudre ont été proposées. Heckel a proposé une relation entre la constante K et la contrainte d'écoulement plastique de la poudre σ_0 exprimée par :

$$k = \frac{1}{3\sigma_0} \quad - 53-$$

Hersey et Rees ont relié la constante K à la pression moyenne d'écoulement P_y

$$k = \frac{1}{P_y} \quad -54-$$

Où P_y est la pression à partir de laquelle le matériau commence à se déformer plastiquement. En conséquence, la constante K est reliée à l'aptitude du matériau à se déformer plastiquement sous l'effet de la pression.

Comme la densité initiale ρ_0 est difficile à estimer, l'équation de Heckel est en général présentée sous la forme :

$$\ln\left(\frac{1}{1 - \rho_r}\right) = KP_a + A \quad -55-$$

Cette équation est utilisée pour comparer des poudres et donner des informations sur la compressibilité des poudres. Il est à noter que la droite associée à l'équation ne représente les données expérimentales que sur une zone de pressions importantes. Les prédictions aux faibles pressions sont en général loin des faits observés pendant l'expérience.

La figure 88 représente le schéma représentatif selon l'équation de Heckel décrivant le comportement de la poudre en compression. Cette courbe typique de Heckel est en général linéaire pour les pressions importantes. Mais, il peut y avoir un changement de pente à des pressions importantes

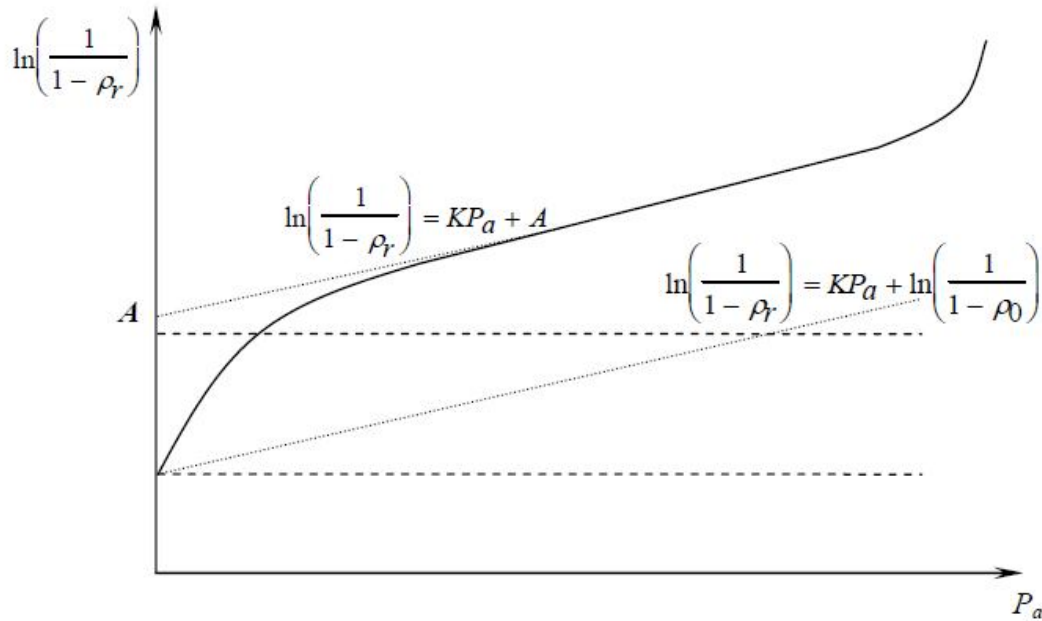


Fig .88 : Représentation de l'équation de Heckel (189).

Heckel a proposé que la première partie non linéaire de la courbe peut être attribuée au réarrangement des particules avant d'avoir des liaisons interparticulaires. La partie linéaire de la courbe a été attribuée aux déformations plastiques. L'application des courbes de Heckel à la compaction des poudres pharmaceutiques permet une interprétation des mécanismes de consolidation et une mesure de la pression moyenne d'écoulement P_y de la poudre. L'équation de Heckel peut parfois fournir une mesure utile de la densité en fonction de la pression appliquée. Cependant, les courbes de Heckel dépendent de la machine de compression utilisée, des conditions de la compression, des dimensions de la matrice, de la forme du compact et du temps.

Du même type d'équations que celle de Heckel, l'équation de Kawakita est souvent utilisée pour caractériser les poudres pharmaceutiques.

IV. 1.2.Équation de Kawakita

Cette équation a été proposée par Kawakita et Ludde en 1970 (191) et s'écrit :

$$\frac{P_a}{C} = \frac{1}{ab} + \frac{P_a}{a} \quad -56-$$

$$\text{où } C = \frac{V_0 - V_p}{V_0} \quad -57-$$

V_0 est le volume initial apparent, V_p est le volume sous la pression P_a , a et b sont des constantes déduites de la courbe P_a/C en fonction de P_a qui est en général une droite affine (figure 89). Il a été suggéré [191] que la constante a est égale à la porosité initiale. Cependant, ce n'est pas toujours le cas dans la pratique. La constante a est considérée comme une indication de la compressibilité de la poudre. Par ailleurs, la constante b a la dimension de l'inverse d'une pression. Mais, elle n'a pas de corrélation avec aucune propriété mécanique de la poudre (192).

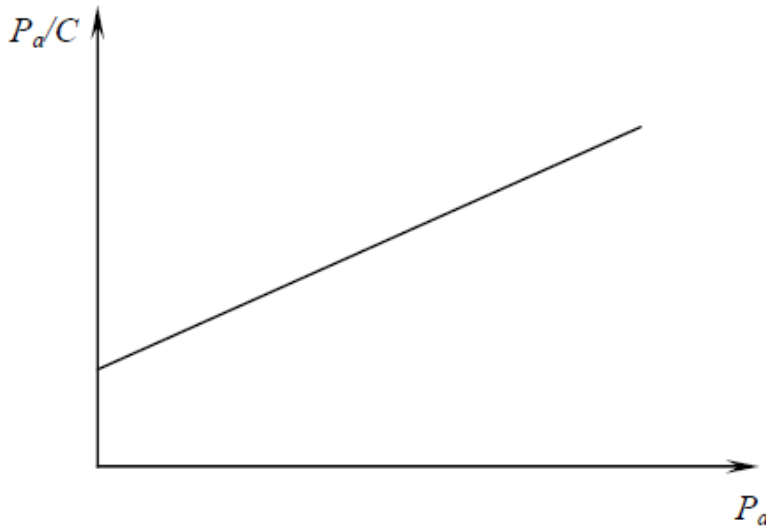


Fig.89 : Représentation de l'équation de Kawakita(191)

Kawakita et Ludde ont montré qu'une attention particulière doit être faite pendant la mesure du volume initial V_0 , et que des fluctuations dans la valeur mesurée de V_0 peuvent entraîner parfois des déviations importantes. Il est généralement confirmé que l'équation de Kawakita est la mieux adaptée pour les faibles pressions et les grandes porosités. En effet, la courbe n'est plus linéaire à partir de certaines pressions. L'équation de Kawakita est appliquée fréquemment au tassement et à la densification par vibration (porosité importante). Dans le cas

de tassement, la pression est remplacée par le nombre de coups. Dans le cas d'une machine de vibration, la pression est remplacée pas le temps (191).

Il est certainement impossible qu'une seule équation de compaction prenne en compte tous les mécanismes présents dans les phases de compression. Une "bonne" équation devrait rendre compte des changements des mécanismes présents pendant la compaction. L'idéal est qu'elle dérive d'un travail de modélisation raisonnable et s'applique à une classe de solides divisés.

IV. 2. La Compactabilité

Les équations reliant la pression appliquée à l'état de densité telles que celles de Heckel et de Kawakita sont utiles pour quantifier la compressibilité de la poudre. Cependant, ces relations ne fournissent aucune information sur la compactabilité de la poudre. Une poudre compactable est une poudre dont les particules se lient entre elles sous l'effet de la pression et peuvent former un comprimé d'une solidité suffisante pour une manipulation ultérieure. La compactabilité est clairement une propriété essentielle dans le processus de compression. La mesure de la résistance d'un comprimé peut être reliée à la densification permettant ainsi de quantifier la compactabilité. Plusieurs auteurs cités dans [9] se sont intéressés à ce type de relations entre la résistance du compact et son état de densité.

Leuenberger et ses collaborateurs ont proposé que la dureté Brinell d'un compact peut être corrélée à la pression de compaction, et la densité relative sous la forme suivante [193] :

$$H_B = H_{B_{\max}}(1 - \exp(-\gamma P_a \rho_r)) \quad -58-$$

où H_B est la dureté de Brinell d'un comprimé formé à une pression P_a , $H_{B_{\max}}$ est la dureté Brinell du comprimé extrapolée à porosité nulle, ρ_r est la densité relative et le paramètre γ en MPa^{-1} appelé susceptibilité à la compression est le taux avec lequel H_B augmente avec la contrainte de compression P_a .

Les matériaux plastiques se caractérisent par des valeurs de $H_{B_{\max}}$ relativement faibles. Alors que les matériaux fragiles se caractérisent par des valeurs de $H_{B_{\max}}$ plus élevées. Le paramètre γ prend une valeur élevée pour des matériaux plastiques et une valeur plus faible pour des matériaux fragiles [152].

Leuenberger et al. Ont montré que ce paramètre décrit indirectement la compressibilité des poudres : une poudre pour laquelle γ est élevée donne même à de faibles pressions une valeur de résistance proche de la valeur maximale théorique traduisant une compressibilité élevée. La question qui se pose est quelle est la validité de la mesure de la dureté dans le cas d'un matériau poreux ? Il est difficile d'être certain que l'indentation a été faite sur un grain ou un pore. Une telle mesure peut varier d'une partie du comprimé à une autre. Ridgway et al. (194) ont montré que la mesure de la dureté Brinell atteint son maximum au centre de la face du compact. Par ailleurs, la mesure de la dureté dépend des conditions expérimentales et de la méthode de mesure. La pente de la courbe force-dureté a été utilisée comme un indice de cohésion pour classer des matériaux. La plupart des travaux sur la compactabilité ont montré que l'augmentation de la force de compaction entraîne une augmentation de la résistance du compact. Cependant, en pratique, ce n'est pas toujours le cas, l'application de pressions importantes sur certaines poudres peut mener au clivage ou au délaminage du compact [195].

V. Application des model de compression sur les poudres pharmaceutiques

L'objectif est d'étudier le comportement de différentes poudres durant le cycle de compression (charge, décharge et éjection). KADIRI (196) a utilisé Les approches de Heckel et de Kawakita pour analyser le comportement des poudres au cours de la compression.

Les mesures effectuées consistent à suivre les pressions appliquées sur le lit de poudre et les déplacements de sa hauteur. Pour cela, kadiri (196) a utilisé les moyens matériels suivants :

-Presse Instron 5567 :

Dans cette presse, le poinçon supérieur est équipé d'un capteur de force et de déplacement. La force maximale appliquée par la presse est de 30 KN. La vitesse de compression est variable de 0 à 500 mm/min. Les matrices utilisées ont une section d'un cm² et leurs hauteurs sont de 2,2 et 9 centimètres.

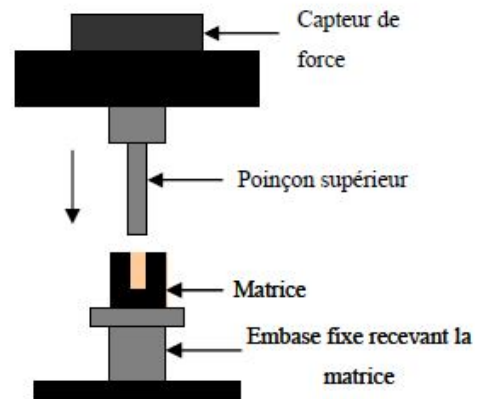


Fig. 90 : Presse Instron 5567(196).

-Presse alternative (Frogerais OA)

Dans cette presse, les poinçons sont équipés de capteurs de force et de déplacement. La matrice est dotée d'une jauge de déformation radiale. La cadence de fabrication de comprimés est d'environ 60 comprimés/min. La matrice a une section d'un cm^2 et d'une hauteur pouvant aller d'un centimètre jusqu'à 2,2 centimètres. Le principe de fonctionnement de cette presse est schématisé dans la figure 91

-Presse hydraulique

Cette presse présentée dans la figure 91 est équipée d'une matrice dotée d'une jauge de déformation radiale. Le poinçon supérieur est fixe et la compression se fait à l'aide du poinçon inférieur. La matrice est installée à l'intérieur d'une chambre qui permet de varier la température et de contrôler l'humidité. La vitesse de compression peut aller jusqu'à 60 mm/s.

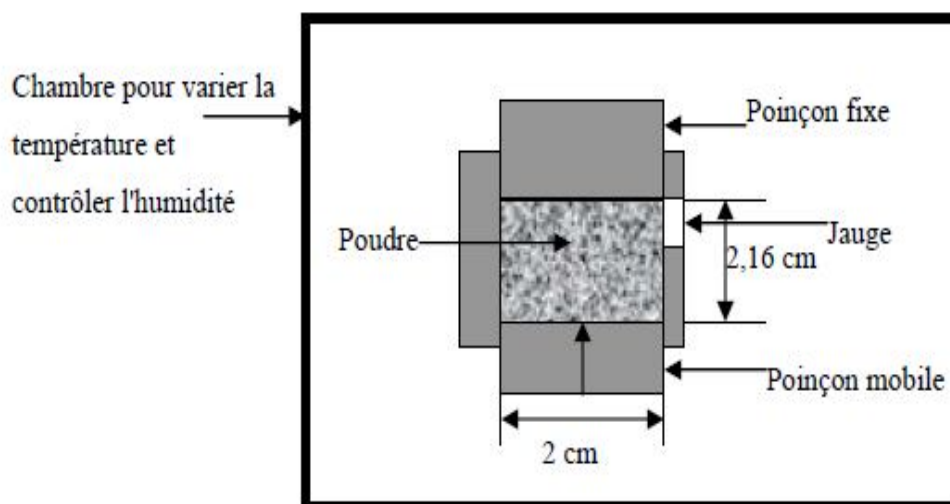


Fig. 91. Schéma de la presse utilisée(196).

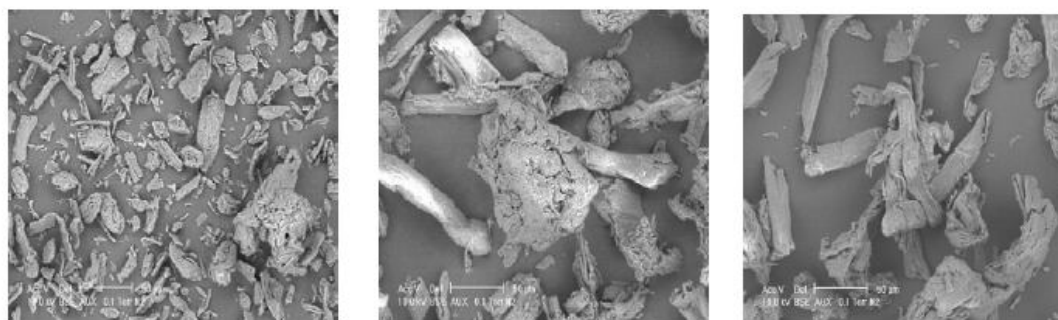
-Matériaux testés :

Dans ces essais, KADIRI a utilisé trois poudres de cellulose microcristalline et une poudre du lactose. Le choix de ces poudres est lié à leur vaste utilisation et à leurs comportements différents. Les celluloses ont un comportement plastique (un comportement de déformations irréversibles dominant) tandis que le lactose a un comportement fragmentaire. Par ailleurs, le lubrifiant utilisé est la poudre de stéarate de magnésium.

- **La cellulose microcristalline**

La cellulose microcristalline est une poudre blanche, inodore, insipide et non toxique qui s'écoule bien. Elle est largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique comme diluant. Cet excipient est aussi considéré comme lubrifiant et désintégrant pour les formes solides telles que les comprimés, elle est représentée par la formule $(C_6H_{10}O_5)_n$ avec n de l'ordre de 220 (197). Elle est commercialisée sous différents grades et tailles de particules. Kadiri a testé trois celluloses microcristallines (CMC), Avicel PH 105[®], Vivapur 101[®] et Vivapur 102[®]. Le tableau II.1 représente les caractéristiques morphologiques, taille et densités vraie et apparente des poudres de CMC.

Tableau 6 : Caractéristiques des poudres de celluloses microcristallines.



MCC Avicel PH 105

MCC Vivapur 101

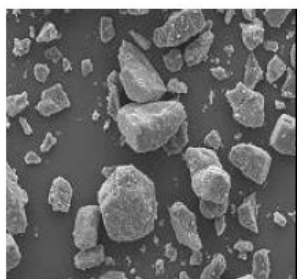
MCC Vivapur 102

Poudre	Taille	Densité vraie	Densité apparente
Avicel PH 105	20 μm	1,514 g/cm^3	0,23 g/cm^3
Vivapur 101	50 μm	1,503 g/cm^3	0,29 g/cm^3
Vivapur 102	90 μm	1,599 g/cm^3	0,27 g/cm^3

- Le lactose**

Le lactose est aussi largement utilisé dans la fabrication des comprimés et des gélules. Il a un comportement fragmentaire en compression (198). Le lactose utilisé est GranuLac140[®] qui est de type de lactose monohydrate. Le lactose monohydrate se représente par la formule $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}, \text{H}_2\text{O}$ (197). Le GranuLac 140[®] a un comportement cohésif et donc ne s'écoule pas bien. Le tableau 7 représente les caractéristiques principales du lactose GranuLac 140[®].

Tableau 7. Caractéristiques du lactose GranuLac 140[®].

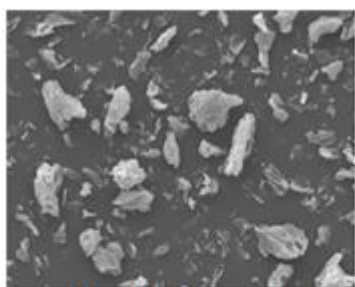


Lactose GranuLac 140

Poudre	Taille (d50)	Densité vraie	Densité apparente
GranuLac 140	70 μm	1,54 g/cm^3	0,63 g/cm^3

- **Le stéarate de magnésium**

Le stéarate de magnésium est largement utilisé dans les formulations de produits cosmétiques, alimentaires et pharmaceutiques. Il est principalement utilisé comme lubrifiant dans la fabrication de comprimés à un pourcentage de 0,25 à 5%. Le stéarate de magnésium se représente par la formule $C_{36}H_{70}MgO_4$ (197). Le tableau 8 représente les caractéristiques du stéarate de magnésium.



Stéarate de magnésium

Tableau 8 . Caractéristiques du stéarate de magnésium (StMg).

Poudre	Taille	Densité vraie	Densité apparente
StMg	6 μ m	1,05 g/cm ³	0,16 g/cm ³

V.1. Réponse de la poudre au cycle de compression

Les cycles de compression des poudres utilisées sont représentés sur la figure 92. Ces cycles sont obtenus à l'aide de la presse Instron par compression en matrice d'un centimètre cube de poudre à une pression de 100 MPa. Les poudres CMC V. 101[®], V. 102[®] et le lactose GranuLac 140[®] semblent avoir des comportements similaires en tassement. On constate également que la poudre CMC Avicel[®] PH 105 est plus compressible que les autres poudres.

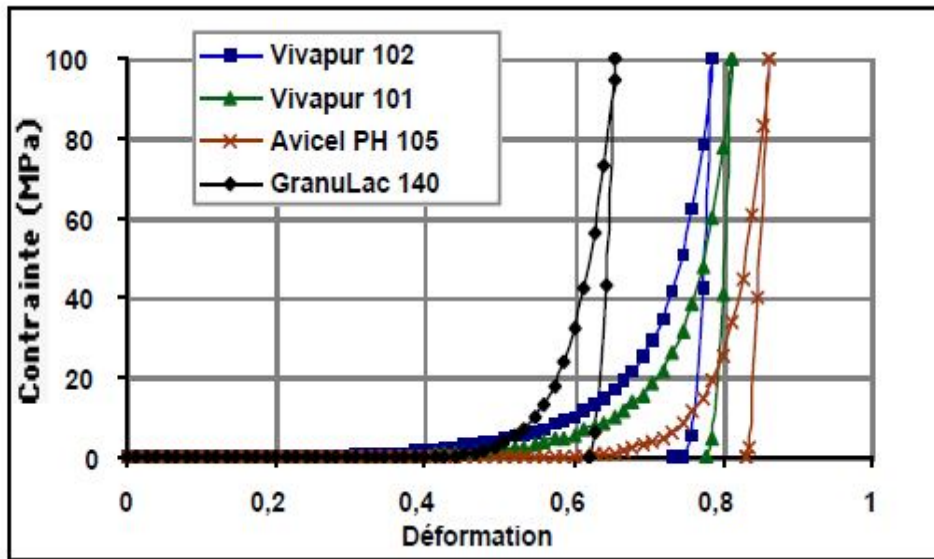


Fig92 Cycles de compression des poudres utilisées.(196)

L'observation du cycle de compression montre que la phase de tassement de l'Avicel PH105[®] est plus importante que celle des trois autres poudres. La contrainte maximale est atteinte dans le cas du lactose GranuLac 140[®] à 66% de déformation. Elle est atteinte plus vite par rapport aux autres poudres, la Vivapur 102[®] à 79%, la Vivapur 101[®] à 81% et l'Avicel PH 105[®] à 86%. Ce résultat montre que la poudre du lactose résiste plus à la compression. En effet, le caractère fragmentaire du GranuLac 140[®] réduit sa compressibilité tandis que le comportement plastique des celluloses entraîne une réduction volumique importante.

V.2.Analyse par le modèle de Heckel

Les courbes de Heckel des poudres utilisées sont représentées sur la figure 92. On remarque qu'aux faibles pressions, le lactose GranuLac 140 a une réponse non linéaire plus importante que celles des poudres celluloses. Selon l'analyse de Heckel (189,190), cette partie non linéaire est attribuée au réarrangement particulaire. La partie non linéaire de la courbe du lactose GranuLac 140 peut s'expliquer par son comportement fragmentaire. En effet La nature fragile des grains du lactose entraîne une densification par des réarrangements suite aux fragmentations successives.

L'équation de la partie linéaire de la courbe s'écrit selon Heckel sous la forme :

$$\ln\left(\frac{1}{1-\rho_r}\right) = KP + A \quad - 60 -$$

Où P est la contrainte appliquée, K et A sont des constantes dépendantes de la poudre.

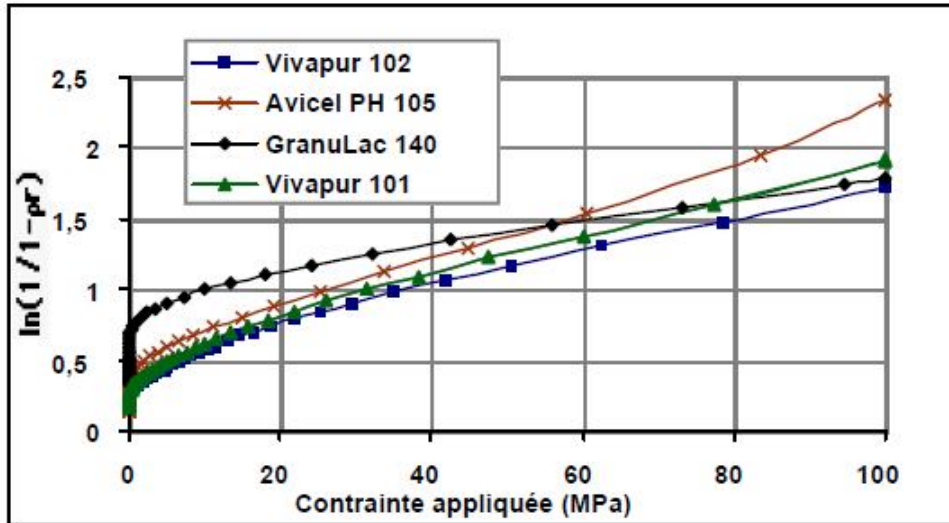


Fig.92 : Courbes de Heckel : $\ln(\frac{1}{1-\rho_r})$ en fonction de la pression appliquée .
 ρ_r est la densité relative. (196).

Les constantes K et A ainsi que la pression moyenne d'écoulement P_y pour chaque poudre sont représentées dans le tableau 9 Selon Heckel. La pente K peut donner une mesure du caractère plastique de la poudre compactée. Par conséquent, une grande pente indique un grand degré de plasticité. Les résultats obtenus montrent que l'Avicel PH 105[®] a la plus grande pente et le GranuLac 140[®] a la plus petite pente. Le calcul de la pression moyenne d'écoulement P_y qui est égale à l'inverse de la pente K et qui à partir de laquelle le matériau commence à se déformer plastiquement [155] montre que les celluloses ont un écoulement plastique plus rapide que celui du lactose. La poudre Avicel PH 105[®] est la plus rapide à se déformer plastiquement par rapport aux autres poudres. Le lactose GranuLac 140[®] a la plus grande pression d'écoulement et donc son comportement fragmentaire est le plus dominant pendant la densification. Une faible pression moyenne d'écoulement reflète une faible résis-

tance à la compression et une bonne densification [199], ce qui est le cas des celluloses et surtout l'Avicel PH 105®.

Tableau 9 : Constantes de Heckel et pression d'écoulement pour les poudres utilisées.

	<i>K</i>	<i>A</i>	<i>P_y(MPa)</i>
Vivapur 101	0,014	0,519	70,42
Vivapur 102	0,013	0,501	78,74
Avicel PH 105	0,017	0,540	58,14
GranuLac 140	0,008	0,959	119,05

V. 3. Analyse par le modèle de Kawakita

De même que précédemment, les résultats en compression force-déplacement peuvent aussi être analysés par l'équation de Kawakita. Les courbes qui en résultent sont des droites affines qui s'écrivent sous la forme :

$$\frac{P}{C} = \frac{1}{a}P + \frac{1}{ab}$$

- 61 -

Où P est la contrainte appliquée, $C = (V_0 - V)/V_0$ est la variation volumique avec V_0 est le volume initial et V est le volume sous la pression P, a et b sont des constantes dépendantes de la poudre.

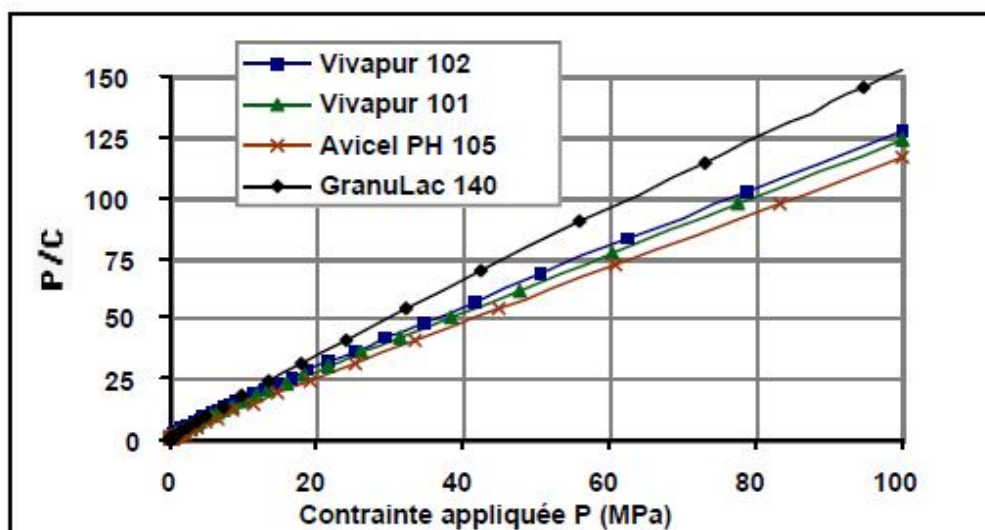


Figure 93 : Présentation des courbes de Kawakita (196).

Les courbes de Kawakita des différentes poudres sont représentées sur la figure 93. Les constantes a et b ont été calculées pour chaque poudre et sont représentées sur le tableau 10. La constante a fournit une indication sur la compressibilité de la poudre. Par conséquent, la poudre Avicel PH 105 a la meilleure aptitude à se densifier sous la pression ($a=0,849$) par rapport aux autres poudres et principalement le GranuLac 140 ($a=0,645$) qui est le moins compressible.

Tableau 10 : Constantes de l'équation de Kawakita.

	a	$b(MPa)^{-1}$
Vivapur 101	0,797	1,291
Vivapur 102	0,772	0,787
Avicel PH 105	0,849	3,994
GranuLac 140	0,645	2,436

L'interprétation et le sens physique de la constante b ne sont pas clairement étudiés. Le paramètre b ou $1/b$ a été relié à la pression d'écoulement [200] ou à la contrainte de rupture des particules par Adams et McKeown (201).

V.4. Expansion du comprimé

On définit l'expansion du comprimé après éjection par :

$$EE_{ej} = \frac{h_{ej} - h_c}{h_c} \quad - 62-$$

et l'expansion après 48 heures par :

$$EE_{48h} = \frac{h_{48} - h_c}{h_c} \quad -63-$$

où h_c est la hauteur du comprimé en fin de compression, h_{ej} est la hauteur après éjection et h_{48} est la hauteur après 48 heures. Le tableau 11 représente les hauteurs et l'expansion après éjection et après 48 heures des poudres utilisées. La poudre Avicel PH 105[®] a une détente importante par rapport aux autres poudres. Cette détente a été estimée à 7,9% après éjection et continue après 48 heures pour atteindre 9,3%. Le lactose GranuLac[®] 140 a une expansion plus faible par rapport aux autres poudres. Il est de 0,9% après éjection pour atteindre 1,3% après 48 heures. L'expansion après 48 heures du GranuLac 140[®] a augmenté de 30,6% tandis que l'expansion de l'Avicel PH 105[®] n'a augmenté que de 17,3%. Par ailleurs, l'expansion de toutes les poudres testées est devenue négligeable après 48 heures.

Tableau 11. Expansion du comprimé après éjection et après 48 heures.

	$h_c(mm)$	$h_{ej}(mm)$	$h_{48}(mm)$	EE_{ej}	EE_{48}
Vivapur 101	1,87	1,90	1,92	0,016	0,025
Vivapur 102	2,14	2,26	2,28	0,058	0,068
Avicel PH 105	1,39	1,50	1,52	0,079	0,093
GranuLac 140	3,44	3,47	3,48	0,009	0,013

VI. Etude de la compression par émission acoustique

L'émission acoustique est un phénomène connu depuis longtemps dans le domaine des fréquences audibles. Par exemple, les claquements d'une poterie au cours du refroidissement ont toujours été le signal de pièces défectueuses. Mais la transition entre ces observations et une étude scientifique des phénomènes d'émission acoustique ne s'est opérée que dans les années 1950 avec les études de Kaiser sur l'irréversibilité de l'émission acoustique [202]. Depuis lors, l'intérêt porté à l'émission acoustique est croissant, surtout grâce au développement de l'instrumentation analogique / numérique et à l'informatique. C'est un outil surtout employé en céramique, car c'est une méthode non-destructive pour détecter les défauts des pièces avant le frittage. Mais il est également utilisé depuis peu pour les produits pharmaceutiques [203,204]. On l'a utilisée aussi dans des études de cinétique hétérogène pour repérer les ruptures interfaciales des couches d'oxydes formées par oxydation des métaux ou des alliages (205).

L'objet de cette méthode consiste à détecter les ondes émises lors de la compression de poudres à l'aide d'un dispositif adéquat et de relier cette émission acoustique aux phénomènes qui ont lieu pendant cette phase de compression. Des études ont déjà été menées sur l'émission acoustique pendant la mise en forme des poudres pharmaceutiques avec des machines industrielles (206) et aussi sur l'émission acoustique des produits pharmaceutiques (207), mais ces études n'ont pas permis de discerner les phénomènes qui se déroulent lors de la phase de compression elle-même. Pour pouvoir relier l'émission acoustique aux phénomènes qui se déroulent lors de la compression on fait appel à des méthodes complémentaires discontinues telles que la mesure de la surface spécifique et la mesure de la porosité relaxée.

VI.1. Nature des événements à l'origine de l'émission acoustique

Lorsqu'un matériau soumis à des contraintes subit localement une déformation, une partie de l'énergie libérée apparaît sous la forme d'ondes élastiques qui se propagent dans le matériau. L'ensemble de ces ondes constitue l'émission acoustique. Plusieurs mécanismes peuvent donner naissance à une émission dans un matériau dense :

- ceux liés à la déformation plastique (maclage, mouvement de dislocation) donnent lieu à une émission de type continue et de faible énergie
- ceux liés à la transformation de phase (martensitique en particulier)
- ceux liés à toutes les manifestations de rupture : initiations et propagations de fissures, ruptures ductiles ou de fatigue.

La compression d'une poudre peut conduire à une émission acoustique. Les poudres céramiques en particulier présentent assez souvent ce phénomène. Les facteurs macroscopiques externes spécifiques à la compression induisent des phénomènes locaux qui favorisent l'activité acoustique :

- + Glissement, déformation, fracturation des grains,
- + Frottements interparticulaires et frottements poudre/matrice.

D'autres séries de facteurs rentrent en jeu : ceux liés aux contraintes appliquées au matériau ou la dynamique des contraintes (vitesse de compression, de démoulage) ou ceux fonctions de la nature et de la mise en forme du comprimé (poudre, comprimé, extrudé) ayant pour effets l'initiation et la propagation des fissures.

VI.2. Description de la méthode

L'émission acoustique est une technique de contrôle non destructif dont les deux principales caractéristiques sont les suivantes :

- **C'est une méthode volumique** : quel que soit le domaine géographique où se produit l'émission acoustique, à chaque instant, l'intensité recueillie est représentative de la somme des contributions des sources sonores émises à un instant donné t à une position x, y, z , et réparties dans tout l'échantillon, atténuées d'un facteur dépendant de la distance parcourue

dans le milieu traversé jusqu'au détecteur. L'intensité dI reçue sur le détecteur à la fréquence n à dn près, est donnée par :

-63-

$$dI(v, v + dv) = \iiint_{vol} i(x, y, z, v, v + dv) \alpha(x, y, z, x_0, y_0, z_0, v, v + dv) dV = I(v) dv$$

i : l'intensité émise par un petit volume dV entre les fréquences v et dv

α : facteur d'atténuation

x_0, y_0, z_0 : coordonnées du détecteur

x, y, z : position de la source

$$I(v_1, v_2) = \int_{v_1}^{v_2} dI(v) = \int_{v_1}^{v_2} I(v) dv$$

- 64-

Pour un détecteur enregistrant les fréquences comprises entre n_1 et n_2 .

-C'est une méthode dynamique à réponse quasi instantanée : la détection ne peut se faire qu'au moment où se produit un relâchement des contraintes qui engendre une activité acoustique. Cette détection en temps réel permet de suivre l'évolution des phénomènes au cours du temps.

VI. 2.1.Détection et traitement du signal

Pour détecter l'onde émise, un capteur piézo-électrique est utilisé car celui-ci est omnidirectionnel et sensible à tout type d'onde. Cette propriété est importante, car la nature et la direction de l'onde ne sont pas connues a priori. De plus, l'amplitude de ces ondes peut être très faible ce qui explique l'emploi préférentiel de capteurs piézo-électriques résonnants très sensibles. Un schéma montrant la création, la propagation et la détection d'une onde d'E.A. est représenté figure 94

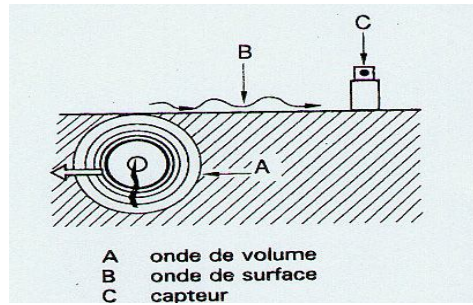


Fig .94 : montrant la création, la propagation et la détection d'une onde d'E.A(208).

a .Détection du signal

Comme le niveau des signaux électriques peut être très faible, cela nécessite la mise en œuvre d'amplifications importantes. Afin de conserver un faible bruit électronique, deux étages d'amplification ont été utilisés :

- **Un préamplificateur**, placé à proximité immédiate du capteur, est associé à un filtre passe haut pour atténuer les bruits en basse fréquence d'origine mécanique. Il effectue l'amplification (environ 40 dB) et en même temps l'adaptation basse impédance des signaux. Ces derniers peuvent être alors acheminés sur de longues distances sans perturbations majeures.
- **Un amplificateur** à gain variable associé à un filtre passe-haut ou passe-bande permettant d'atténuer les parasites d'origine mécanique, électronique ou thermique. Les ondes arrivent au détecteur en ayant subi des modifications (réflexion, diffusions, atténuations..) dues à la poudre ou aux nombreuses interfaces entre la source et le capteur. Pour cette raison, l'émission acoustique ne permet pas une représentation facile des phénomènes qui se produisent.

b.Traitement du signal

Il existe deux types d'émission acoustique :

- une, dite continue, qui se traduit par une augmentation du bruit de fond, observable à l'oscilloscope. Elle est généralement associée à un phénomène de déformation plastique au sein du matériau.
- une dite discrète ou pulsée qui traduit une suite aléatoire d'événements de durée faible et d'énergie importante. Ce type d'émission témoigne souvent de la présence de phénomènes

comme la fissuration des grains. Après amplification, l'émission discrète se manifeste par une suite de sinusoïdes amorties, appelées "salves".

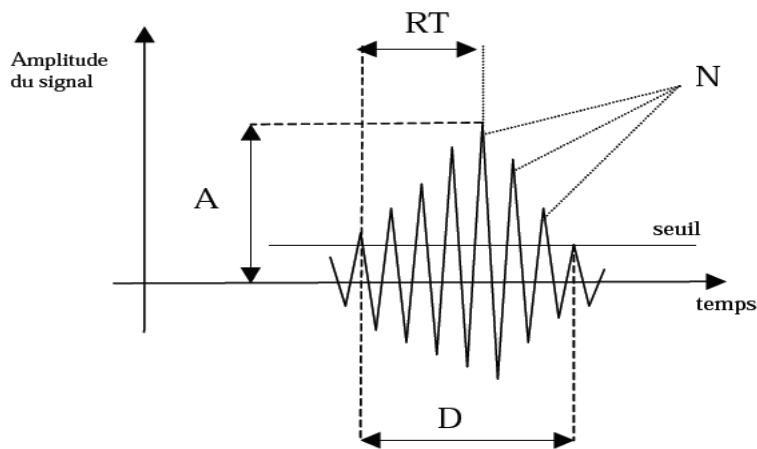


Fig. 95 : caractéristique d'une salve, ensemble d'arches(208).

N : nombre d'arches (nombre de coups qui dépassent un seuil préréglé)

A : amplitude maximale

D : durée de la salve

RT : rise time (temps de montée de la salve du premier dépassement de seuil jusqu'à l'amplitude maximale)

VI.2.2. Techniques d'analyses

Deux techniques d'analyses de l'émission acoustique sont utilisées principalement(208) :

- Le comptage de coups (nombre d'arches ou de salves) :

Ce traitement consiste à comparer les signaux à une tension de référence qui a été choisie égale à deux fois la valeur du bruit de fond, appelée seuil. Chaque fois que le signal dépasse cette valeur, censée être représentative d'un événement significatif (comme la rupture d'une interface), un coup est enregistré par le compteur. Une courbe croissante (nombre de coups N en fonction du temps t) est alors obtenue appelée "Comptage de coups ou d'arches". La dérivée de cette courbe donne le nombre de coups par unité de temps (fréquence d'évènements).

Le comptage de coups est représentatif de l'activité acoustique tandis que l'analyse des arches rajoute une information sur la durée et l'énergie du signal. Ces analyses sont faciles à mettre en œuvre mais restent assez globales. C'est cette analyse qu'on a utilisée dans un premier temps dans le cas de la compression des poudres.

-Les analyses temporelle et statistique

Ce sont des analyses du profil des salves traduites par le capteur en signal électrique dont les paramètres caractéristiques sont accessibles (valeur moyenne, valeur efficace, énergie du signal, période etc.)

* **Analyse temporelle** : l'évolution des paramètres des salves est étudiée en fonction du temps, ce qui permet de détecter le moment où ce système présente un phénomène acoustique particulier.

* **Analyse statistique** : Utilisée pour les phénomènes aléatoires, cette analyse conduit à la description des fonctions de distributions d'évènements. Cette analyse permet surtout de connaître le degré d'endommagement du matériau.

VI.2.3.Montage expérimental d'écoute acoustique

Pour suivre et mieux cerner les mécanismes de compression de poudres, une étude acoustique des phénomènes qui se produisent lors de cette étape fondamentale de mise en forme a été réalisée. Pour cela, un capteur piézoélectrique a été placé contre la paroi externe de la matrice. Ce matériel est schématisé sur la figure 96.

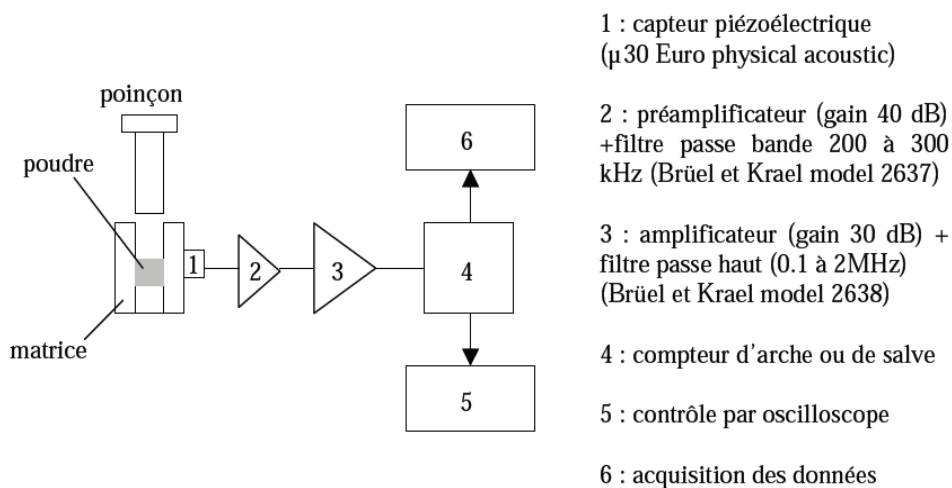


Fig. 96 : schéma du montage expérimental(208).

Un oscilloscope a été placé parallèlement au compteur pour vérifier les signaux transmis à celui-ci. La présence de l'oscilloscope permet ainsi de visualiser la présence des salves ou une augmentation du bruit de fond ou l'absence d'émission. Pour ce montage, les données fournies par l'oscilloscope ne sont pas traitées. La presse qui a été utilisée est une presse instrumentée, pilotée par ordinateur, de marque LLOYD modèle LR 50 K. Cette presse est d'une force maximale de 50 kN. La matrice utilisée est cylindrique de diamètre interne 8 mm et de diamètre externe 54 mm, et elle est toujours lubrifiée intérieurement avec une solution de stéarate de magnésium dans l'éthanol à 5g.l⁻¹. Le capteur est relié à un compteur qui analyse les signaux de différentes fréquences. Après des essais préliminaires, les signaux de fréquence comprise entre 0.1 et 2 MHz ont été analysés. En effet, à basse fréquence (inférieure à 0.1 MHz), aucun signal exploitable n'était obtenu, alors que la large gamme de haute fréquence adoptée s'est avérée convenable pour la plupart des produits étudiés.

VI.3 Etude de la compression des poudres par émission acoustique

Lors de la compression d'une poudre, différents phénomènes peuvent générer une émission acoustique :

- frictions poinçon / paroi de la matrice, grain / paroi ou grain / grain.
- fragmentation des grains ou des granulés
- déformation plastique des grains
- déformations de la presse

E.Serris(208) a travaillé avec une matrice lubrifiée ce qui permet de minimiser toutes les émissions qui seraient dues aux frictions des grains contre la paroi tout en détectant les éventuelles frictions grain /grain. De plus, avant le lancement d'une expérience, il faut vérifier que l'environnement extérieur de la presse n'émettait pas non plus dans la bande de fréquence choisie. Les sources potentielles d'émission acoustique sont la friction grain /grain, la fragmentation et la déformation plastique des grains.(208). E.SERRIS a tenté de déterminer si grâce à l'émission acoustique, on peut différencier ces phénomènes pendant la compression des poudres. L'aspirine AC 360 qu'est une aspirine cristallisée dont la granulométrie est de

360 $\mu\text{m} \pm 100 \mu\text{m}$ a été utilisée. Ses grains ont la forme de baguettes. Les essais d'émission acoustique ont été réalisés avec la procédure de compression Suivante :

La montée en pression se fait avec une vitesse d'avancée du poinçon de $1\text{mm}.\text{min}^{-1}$ jusqu'à 300 MPa, pression maintenue constante pendant une minute, puis pour la descente en pression la vitesse de remontée du poinçon est fixée à $10\text{mm}.\text{min}^{-1}$.

Les courbes représentant le nombre cumulé de coups et la pression de compression au cours du temps sont présentées dans la figure 97.

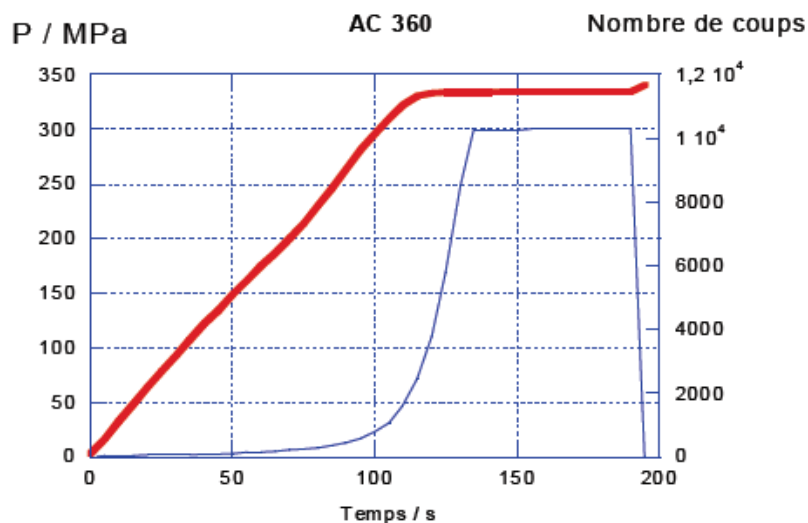


Fig. 97: aspirine AC 360, émission acoustique (nombre de coups en gras) et pression de compression (en trait fin)(208).

La courbe en gras donne le nombre de coups donc le nombre cumulé de coups à l'origine de cette émission acoustique en fonction du temps. La courbe en trait fin est celle de la contrainte soumise à l'échantillon en fonction du temps.

En comparant ces deux courbes, il est possible de savoir quand se produit l'émission acoustique. Dans l'exemple de cette aspirine, l'émission se termine à 120 secondes ce qui correspond à une contrainte de 80 MPa. Donc, il y a une émission acoustique jusqu'à 80 MPa, puis plus rien jusqu'à 300 MPa.

Pour interpréter ces résultats, les courbes de la figure 98, représentant la surface spécifique des comprimés d'aspirine AC 360 ainsi que celle de la porosité en fonction de la pression de compression sont utilisées.

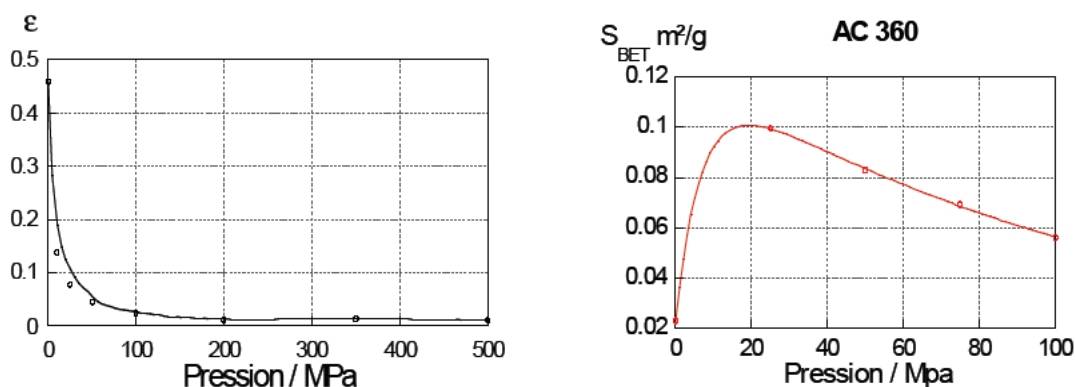


Fig. 98 : évolution de la porosité et de la surface spécifique de l'aspirine AC360 en fonction de la pression de compression(208).

La variation de surface spécifique en fonction de la pression de compression croît dans un premier temps jusqu'à 60 MPa, puis elle diminue (figure 98). Or, les phénomènes qui font croître la surface spécifique sont la fragmentation des grains, ou la fissuration intergranulaire ou intragranulaire du comprimé. Ces phénomènes se déroulent jusqu'à 60 MPa. Ceci correspond donc à une partie de l'émission acoustique observée précédemment. De plus, la courbe de porosité relaxée en fonction de la pression de compression évolue jusqu'à 500 MPa. Or, les phénomènes qui font évoluer la porosité relaxée des comprimés jusqu'à 500 MPa sont essentiellement la déformation plastique ou visco-plastique des grains. Cette déformation provoque également des recollements d'interfaces entre grains et d'où une diminution de la surface spécifique en fonction de la pression. Pour l'aspirine étudiée, cette déformation, bien réelle, n'est pas détectée par émission acoustique car celle-ci est nulle entre 80 et 300 MPa, nulle durant le palier de pression, ainsi qu'au cours de la décompression.

La conclusion qui peut être tirée de cette première étude de l'émission acoustique de l'aspirine AC 360 est que le réarrangement des grains ainsi que la fragmentation sont à l'origine d'une émission acoustique. Celle-ci est représentée par des salves à l'écran de

l'oscilloscope et par la courbe croissante du nombre de salves en fonction du temps. De plus, la déformation visco - plastique de l'aspirine n'est pas suivie par une émission acoustique, ou reste d'intensité très limitée. (208)

VII. Etude de l'influence de la température sur la compression

Les propriétés des poudres utilisées en pharmacie ou en chimie varient sensiblement en fonction de la température. Or les différences de température peuvent atteindre 30 à 40 °C entre le lieu de stockage d'une poudre et l'intérieur de la comprimeuse industrielle. Certains composés organiques des industries chimiques ou pharmaceutiques présentent des points de fusion relativement proches de la température d'utilisation des comprimeuses. Les phénomènes plastiques ou visqueux peuvent alors subir des modifications très importantes lors d'une augmentation de la température de quelques degrés. La plupart des études de comportement ont porté sur l'influence des paramètres contrôlant la compression mais très rarement sur l'influence des paramètres extérieurs. Le paramètre température est très peu pris en compte et a fortiori étudié par les utilisateurs de tels dispositifs(209).

E. Rouèche et al (209) ont étudié l'influence de la température au cours du cycle de compression sur la compressibilité et sur les caractéristiques finales des comprimés obtenus à partir des composés organiques analogue à ceux couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique, comme l'amidon ou l'aspirine.

Le produit utilisé par E. Rouèche et al est nommé "produit A". Il présente un comportement visqueux et sa température de fusion est supérieure à 150 °C. Ce produit se présente sous forme d'une poudre blanche de granulométrie moyenne 300 µm, et de masse volumique ρ voisine de 1,40 g.cm⁻³(209).

VII.1. Protocole expérimental(209)

Dans un premier temps, un système de chauffage et de régulation de la température d'une matrice dans laquelle doivent être effectués les comprimés a été mis au point. Un protocole expérimental a ensuite été établi pour réaliser des comprimés. Puis différentes études ont été menées sur les comprimés pour caractériser la résistance à la rupture, l'évolution de la porosité en fonction des paramètres du cycle de compression, l'évolution de l'aspect des grains et de

la texture après fracture des comprimés en fonction de la température. Les résultats obtenus sont confrontés avec ceux déduits de l'émission acoustique produite en cours de compression et enregistrées grâce au dispositif expérimental.

Le protocole utilisé est résumé dans le tableau 12

Tableau 12 : résumé du protocole expérimentale

PROTOCOLE	
température	25 °C, 60 °C et 140 °C
V_m	10 mm.min ⁻¹
P_{max}	50 MPa
t_p	30 min
V_d	10 mm.min ⁻¹
t_d	0 min
t_r	0 min et 24 h



Fig.99 : Matrice uniaxiale avec 6 trous cylindriques pour introduire les 6 carottes constituant le dispositif de chauffage. Un capteur piezo-électrique pour l'émission acoustique est visible sur la gauche(209).

VII.2.RESULTATS

VII.2.1. Effets des paramètres du cycle de pression

Au début de la montée en pression, les grains se réarrangent sans déformation appréciable (tassement simple). En effet, dans le lit de poudre initial assez aéré, les grains peuvent se déplacer sous l'effet des contraintes locales pour atteindre un état de compaction plus élevé (poudre tassée, bloquée) que l'on peut caractériser par un nombre élevé de contacts par grain. Lorsque cet état est atteint et que la pression continue d'augmenter, les grains se déforment (de façon élastique ou plastique) et/ou se fragmentent. Lors du palier isobare, les grains continuent de se déformer de façon visqueuse et subissent des réarrangements qui conduisent à de fortes compacités. Ces phénomènes visqueux irréversibles, relativement lents, sont induits par les contraintes de cisaillement (ils correspondent à de la viscosité, s'ils étaient instantanés, il s'agirait de plasticité). Ils permettent généralement un gain de cohésion entre les grains. Lors de la descente en pression, (remontée du piston), nous observons surtout un phénomène d'élasticité au niveau des grains, ne permettant pas l'augmentation de la cohésion. Si cette élasticité est très marquée, des effets de pertes de cohésion du comprimé peuvent être observés. A la fin du cycle de compression, avant ou après le démoulage, des réarrangements peuvent encore se produire dans le milieu compacté. Le volume apparent du comprimé a alors plutôt tendance à augmenter, il s'agit de relaxations élastiques ou visqueuses.

a .Evolution de la porosité pendant la montée en pression pour différentes températures

Nous pouvons remarquer l'effet de la température sur le produit A lors de la montée en pression (figure 100). Pour des températures inférieures à 100 °C, le réseau de courbes est assez resserré : la température a peu d'influence sur la montée en pression. Le mode de réarrangement est donc le même quel que soit la température. Par contre pour des températures supérieures à 100 °C, l'allure des courbes diffère. Cela paraît dû à une modification du processus de réarrangement granulaire.

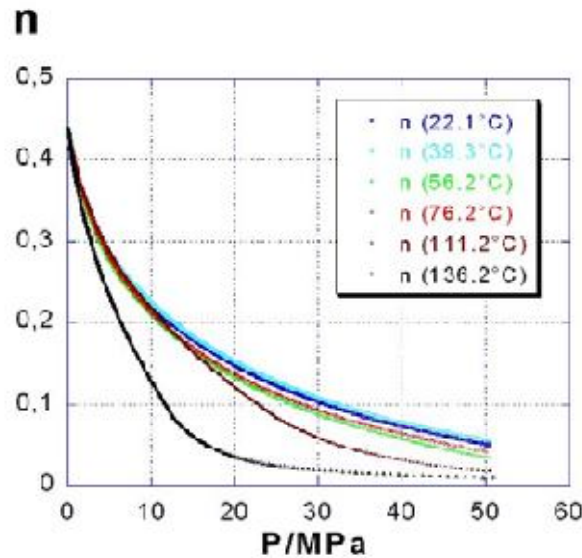


Fig.100 : Evolution de la porosité du produit A au cours de la montée en pression pour différentes températures(209).

b. Evolution de la porosité pendant le palier isobare

L'influence de la température sur l'évolution de la porosité pendant le palier isobare est marquée(figure 101). La porosité tend à diminuer quand la température augmente, pour des températures allant de l'ambiante à 80 °C. Pour des températures supérieures à 100 °C, les courbes de porosité ont une allure nettement différente. L'explication envisagée est liée à un comportement différent de la poudre car la température est proche du changement d'état de la poudre. Le calcul de La porosité est lié à la masse volumique du produit A pur. Or à partir de 100 °C, la température du produit A est assez proche de la température de changement d'état, ce qui s'accompagne d'une variation de la masse volumique. En conséquence, le calcul de la porosité pour les températures supérieures à 100 °C est faux car effectué avec la valeur fixe de 1,40 g.cm-3 pour la masse volumique.

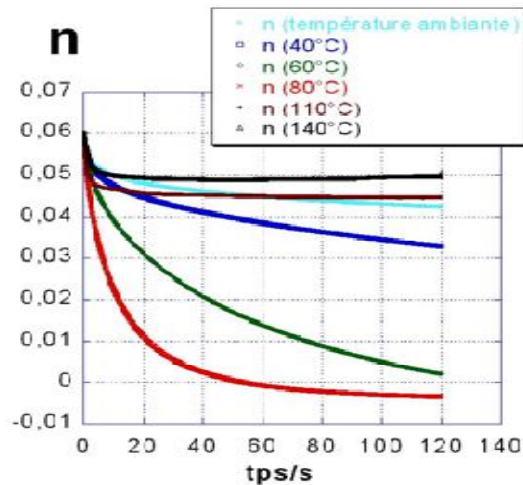


Fig.101 : Evolution de la porosité du produit A pendant le palier isobare pour différentes températures(209).

VII.2.2. Influence de la température sur l'EA

Pour exploiter les résultats obtenus selon le protocole établi, les courbes de données issues des capteurs de force et de déplacement de la presse ainsi que celles des capteurs piézoélectriques de l'EA ont été superposées. Les courbes représentant la pression appliquée sur la poudre en fonction du temps et le nombre de coups (EA) en fonction du temps sont présentées figure 102, pour le produit A à deux températures.

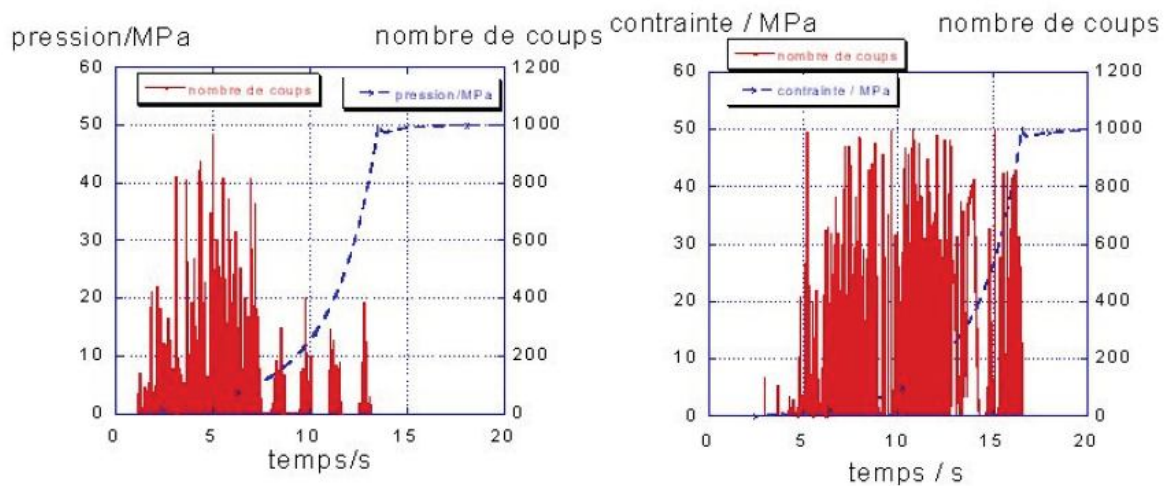


Figure102. Courbes de pression et d'EA en fonction du temps pour le produit A à 25°C(gauche) et à 40°C (droite) (209).

On a constaté une augmentation des EA avec l'augmentation de la température. Cette observation indique sûrement une augmentation du nombre de fragmentations de grains.

VII.2.3. Influence de la température sur la résistance à la rupture

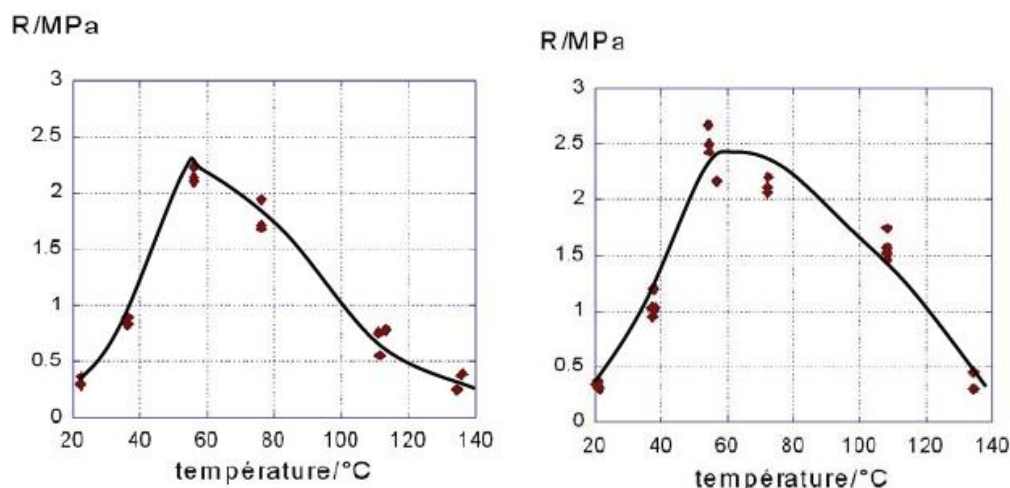


Fig.103 : Résistance à la rupture après un temps de repos nul (gauche), après un temps de repos de 24 h (droite) avant réalisation du test de compression diamétrale(209).

On peut remarquer sur la figure 103 que la température influence fortement la résistance à la rupture des comprimés, et ce, quel que soit le temps de repos entre l'étape de démoulage et le test de compression diamétrale. De plus la résistance semble être maximale autour de 60 °C dans les deux cas.

Entre 20 et 80°C, les courbes d'évolution de la porosité sous pression en fonction de la pression (figure 100) sont identiques tandis que la résistance à la rupture augmente (figure 103), ainsi que l'EA (figure 102) qui peut être attribuée à la fragmentation. Cela prouverait que l'augmentation de la fragmentation a permis de créer un nombre et des aires de contact plus importants entre les grains, ce qui entraîne une hausse de la résistance à la rupture. Une relaxation de 24 h des comprimés a aussi un effet bénéfique sur la résistance quelle que soit la température.

VII.2.4. Evolution de l'aspect des comprimés

Les faciès de rupture réalisés précédemment ont été ensuite analysés par microscope électronique à balayage. La photo 6a montre que les grains de produit A sont bien visibles au niveau du faciès de rupture lorsque la compression a été réalisée à température ambiante. Il y a donc eu rupture intergranulaire. Au niveau des joints de grains, nous pouvons constater que les grains ne sont pas complètement collés (porosité assez élevée) et ceux-ci sont formés d'accolement de cristallites de 10 μm environ (Fig104 b).

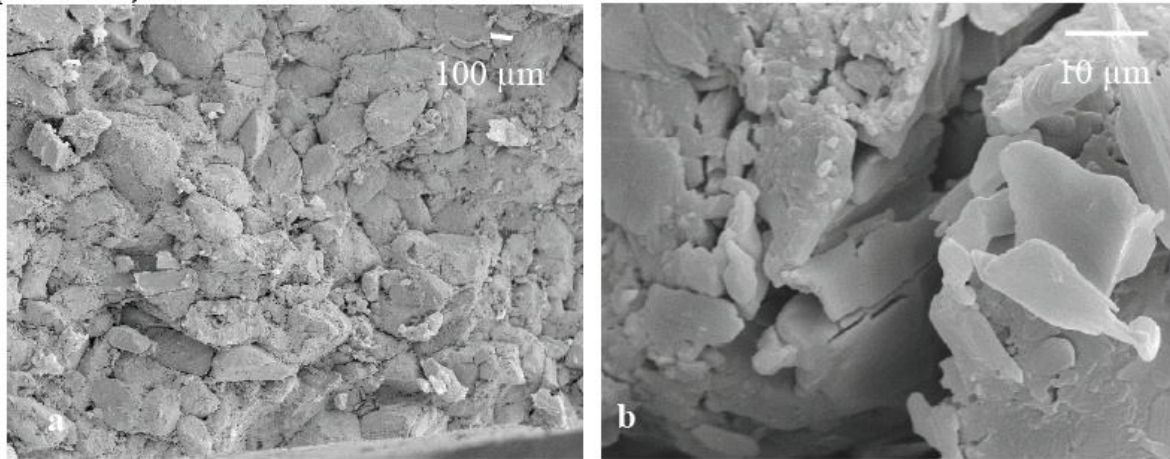


Fig. 104 : Faciès de rupture de comprimés réalisés à température ambiante(209).

Pour les comprimés réalisés à 60 °C, les grains sont moins individualisés (Fig105a). La rupture s'est produite à l'intérieur des grains (Trans granulaire), au niveau de plans cristallins. Cette observation est confirmée par la photo des joints de grains (Fig105b) où des stries sont visibles. L'élévation de température a favorisé la cohésion entre les grains, ce qui peut expliquer que la fragmentation se soit faite dans les grains et non aux joints de grains. Ceci expliquerait aussi l'augmentation de la résistance à la rupture de ces comprimés.

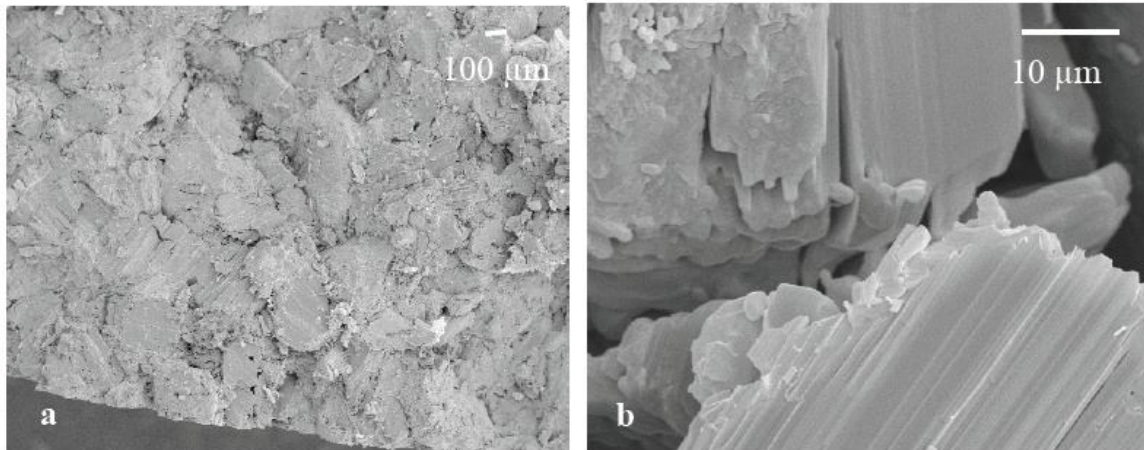


Fig 105: Faciès de rupture de comprimés réalisés à 60 °C (209).

Pour les comprimés réalisés à 140 °C, il est devenu difficile de distinguer clairement les grains (Fig. 106a). Il n'y a plus d'espace entre les grains, et la porosité est devenue très faible. La rupture est maintenant complètement transgranulaire et présente des facettes. L'augmentation de la cohésion due à l'augmentation de la température a transformé l'ensemble des grains en un continuum de matière solide. Mais lors du refroidissement du comprimé, il est possible que des fissures soient apparues et se sont propagées à travers le comprimé, ce qui le fragilise, d'où une résistance à la rupture plus faible. La photo 106b permet d'observer effectivement des fissures dans le matériau. L'origine de ces fissures pourrait être attribuée à la relaxation de contraintes liées au gradient thermique dans le matériau.

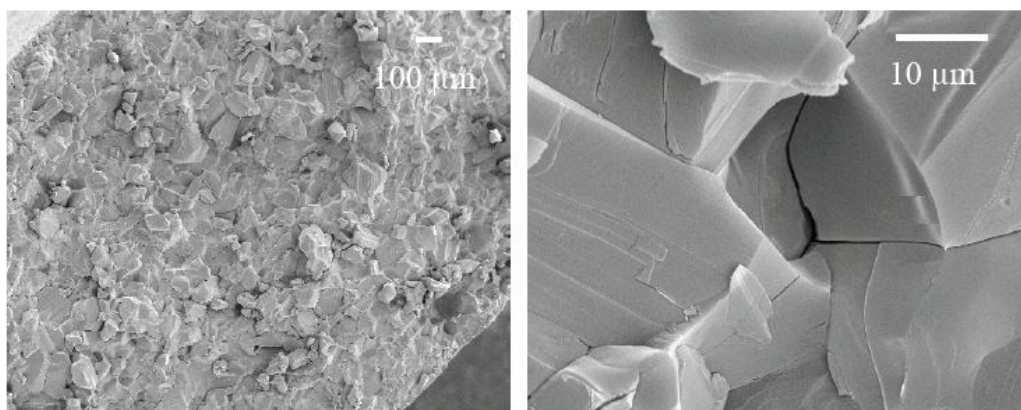


Fig.106 :Faciès de rupture de comprimés réalisés à 140 °C (209)

Conclusion

-La compression de produit A a généré plus d'émission acoustique à température 40C°. Ce phénomène pourrait être attribué à des fragmentations plus marquées à 40 °C.

-Il ya une diminution de la porosité des comprimés à partir de 100C° tandis que le test rupture diamétrale montre un maximum de résistance 60C° de plus l'évolution de la porosité en fonction du temps de palier isobare dépend aussi largement de la température.

-l'étude au MEB des faciès de rupture montre la disparition des grains au profit d'un continuum de matière quand la température de la compression augmente. On observe également le passage d'une rupture de type intergranulaire à basse température à une rupture de type intra-granulaire à plus haute température.

Cet effet a tendance à faire augmenter la résistance mécanique des comprimés grâce à une plus grande plasticité du matériau à haute température. Par contre lors du refroidissement des fissures dues à des contraintes thermiques génèrent des dégradations des résistances mécaniques. Ces deux effets antagonistes peuvent expliquer le maximum de cohésion des comprimés observé à 60 °C environ.

Chapitre IV : les caractéristiques pharmacotechniques des comprimés

I.la dissolution

L'étude de la dissolution est importante pour contrôler une formulation mais aussi pour expliquer son comportement biopharmaceutique. L'étude de la dissolution permettra de valider les choix de formulation : la forme est-elle à libération immédiate, à libération modifiée ou contrôlée, gastro-résistante ? L'essai de dissolution est demandé à plusieurs stades du développement du médicament(1).

En préformulation : plusieurs propriétés fondamentales sont étudiées en pré formulation comme la solubilité, la constante d'ionisation, le coefficient de partage, la vitesse de dissolution, la stabilité l'hygroscopicité et les polymorphismes. Il est important de connaître la vitesse de dissolution d'un principe actif dans le cas des principes actifs très faiblement soluble pour envisager des solutions permettant de la modifier (1).

En développement : au stade de la formulation galénique, des études comparatives de dissolution de plusieurs formes permettent d'optimiser la formulation et de s'assurer que la libération du principe actif est complète à partir de la forme galénique. L'établissement des profils de dissolution est indispensable comme guide pour la formulation des formes solides et pour la mise en évidence du degré de pertinence de l'essai de dissolution (1).

La nature, les propriétés physiques et les pourcentages d'excipients peuvent jouer un rôle important sur la dissolution du principe actif surtout s'ils ont été sélectionnés pour en modifier la vitesse.

I.1.Théorie de la dissolution :

À l'exception des formes à libération modifiée, pour lesquelles la libération du principe actif peut être effectuée par diffusion à travers un système matriciel, les formes solides orales subissent une destruction de leur structure après leur administration .la désagrégation conduit à la formation de granulés qui se désagrègent à leur tour pour former une poudre fine qui se dissout dans le milieu environnant.

La dissolution d'un solide provient de procédé à multiple étapes engageant des réactions /interaction hétérogène entre le milieu et le solide. Différentes théories permettent d'interpréter le processus complet .l'équation classique de Noyes et Withney en 1897 décrit la variation de la quantité de produit dissout à partir d'une particule solide en fonction du temps (1) :

$$\frac{dM}{dt} = kS(c_s - c_t) \quad - 65-$$

Avec M : la quantité de produit dissout

K : la constante de dissolution

S : la surface d'échange

C_s: la concentration à saturation

C_t la concentration à l'instant t.

Nernst et Bruner en 1904 ont proposé la théorie de la couche de diffusion pour laquelle l'hypothèse est qu'il se forme à la surface du solide immergé un film d'épaisseur h dont la concentration passe de la saturation C_s à la surface du solide à la concentration moyenne au sein du liquide C_t . Dans ces conditions, la force d'entraînement pour la dissolution est le gradient de concentration entre C_s et C_t (1).

En appliquant la loi de diffusion de fick, ils ont introduit le facteur de coefficient de dissolution D, l'épaisseur de la couche de diffusion h et le volume de solvant V :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{kDS(C_s - C_t)}{Vh} \quad -66-$$

Cette théorie s'applique à l'ensemble des phénomènes de dissolution *in vitro* et *in vivo* et permet d'expliquer et de comprendre l'importance relative des différents paramètres de la dissolution. Cette équation montre que le principe actif se dissout instantanément dans une couche très fine de solvant situé autour de la particule jusqu'à obtention d'une solution saturée .La diffusion du principe actif au sein du liquide permet la poursuite de la dissolution.

Cette dissolution pourra avoir lieu tant que le milieu liquide ambiant ne sera pas lui-même saturé.

Les études biologiques ont montré que le tractus gastro-intestinal comme un réservoir naturel : le principe actif est absorbé au fur et à mesure de sa dissolution. Dans les conditions *in vivo*, la concentration au niveau de la solution est très faible par rapport à la concentration de saturation et la dissolution est réalisée dans des conditions sink. Il est impératif que les méthodes d'études *in vitro* permettent de maintenir les conditions sink, à savoir que la concentration C_t au sein du liquide ne doit pas dépasser 30% environ de la concentration à saturation C_s (1).

L'étude de l'équation de dissolution met en évidence que :

- L'épaisseur h sera dépendante de la vitesse d'agitation ou du débit ;
- Que le coefficient de diffusion D est dépendant de la température du milieu

La vitesse d'agitation, la température du milieu de dissolution et sa viscosité doivent être parfaitement définis et contrôlés *in vitro*. De plus, la présence d'électrolytes et les variations de PH peuvent influencer la diffusion des molécules en modifiant leur ionisation. Pour limiter ce phénomène, le milieu de dissolution *in vitro* devrait être aussi simple que possible(1).

I.2. essai de dissolution et appareil utilisé

Dans un appareil de contrôle de vitesse de dissolution d'une forme orale, il n'est pas question de reproduire les conditions de la dissolution dans l'organisme qui peuvent être extrêmement variables chez un même individu et à plus forte raison d'un individu à l'autre. Il faut cependant éviter de trop s'en éloigner (2). Dans le tube digestif, les mouvements, par exemple, sont relativement lents ; il faut donc préférer une agitation lente *in vitro* pour augmenter les chances de corrélations *in vivo-in vitro* correctes. D'une manière générale, on peut dire que ce qui est observé avec tous les appareils utilisables, c'est la vitesse à laquelle le

principe actif passe en solution quels que soient les phénomènes de libération à partir de la forme étudiée.

Les facteurs intervenant dans une détermination de vitesse de dissolution peuvent être classés en (2):

- facteurs dépendant du médicament (propriétés physicochimiques du principe actif et variantes de la formulation) ;
- facteurs dépendant de la méthode (nature et volume du solvant, degré, type et uniformité de l'agitation, géométrie du contenant etc.).

Il est évident que les résultats obtenus par une méthode donnée doivent refléter les variations du produit et non celles du procédé qui doit donc être parfaitement défini et de variabilité bien déterminée.

I.2.1.Essai de dissolution

La Pharmacopée décrit quatre méthodes avec quatre appareils différents(2) :

- *Appareil à palette tournante* (figure107) : le récipient contenant le milieu de dissolution est en verre borosilicaté. Il est cylindrique à fond hémisphérique. La palette de forme parfaitement définie se trouve dans l'axe du récipient à une distance déterminée du fond. Cet appareil convient dans la plupart des cas. Les comprimés sont placés au fond du récipient. Les gélules doivent être maintenues au fond par un moyen approprié : une spirale de verre ou de métal par exemple.

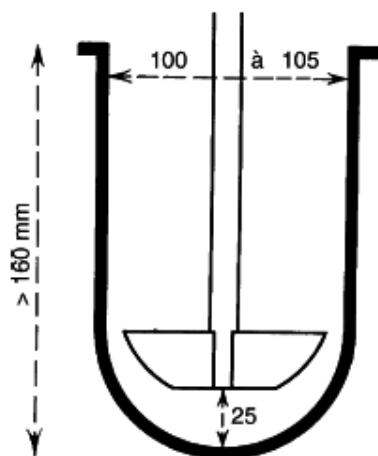


Fig.107 : Appareil à palette tournante(2).

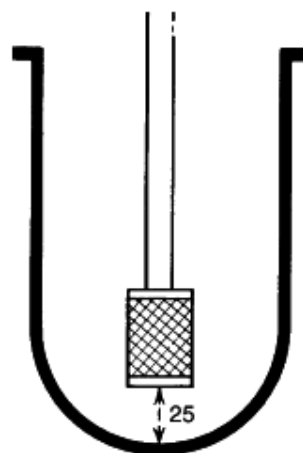


Fig.108 : Appareil à panier tournant(2).

- *Appareil à panier tournant (figure108)* : la palette est remplacée par un panier cylindrique grillagé dans lequel est placé l'unité à essayer. Les résultats sont moins reproductibles. La vitesse de rotation pour ces deux appareils est mesurée avec une précision de ± 4 %.
- *Méthode à cellule à flux continu (figure109)* : l'unité à essayer est placée dans une cellule qui est traversée de bas en haut par le liquide de dissolution. Le débit horaire, compris entre 0,3 et 3 L, est mesuré avec une précision de ± 5 %, une pompe à piston refoule le solvant à partir d'un réservoir de stockage dans la cellule. Le milieu de dissolution s'écoule de façon pulsée dans la direction verticale à travers la cellule et la quitte par un système de filtration qui retient les particules non dissoutes. Une fois que le liquide a quitté ce système, il est renvoyé dans le réservoir de stockage

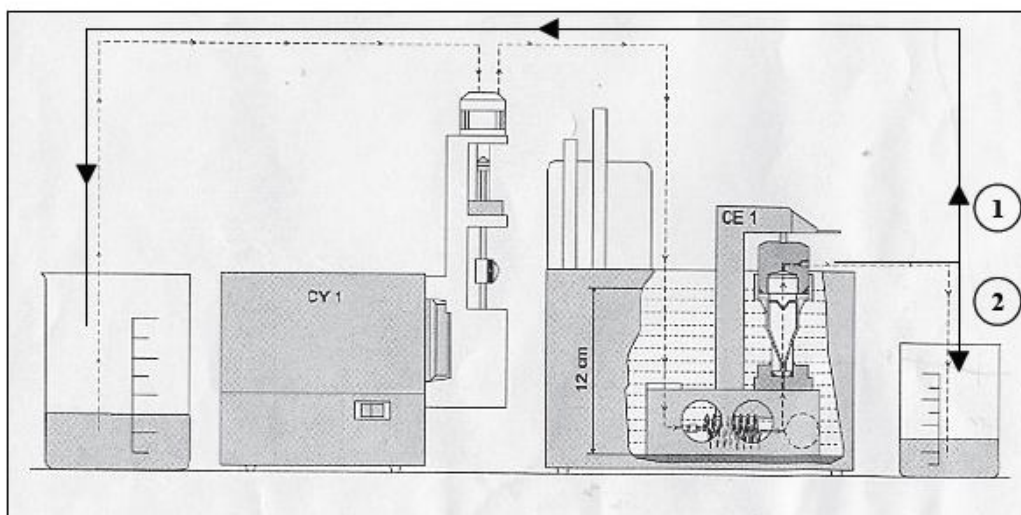


Fig.109 : Schéma de la cellule de dissolution à flux continu (SOTAX CE 1) et de la pompe à piston (SOTAX CY1) (208).

- *Appareil à pistons* ([figure 110](#)) l'appareil est constitué d'un jeu de vases cylindriques et d'un jeu de pistons dans lesquels sont introduits les comprimés. Les pistons sont animés d'un mouvement vertical alternatif à l'intérieur des vases.

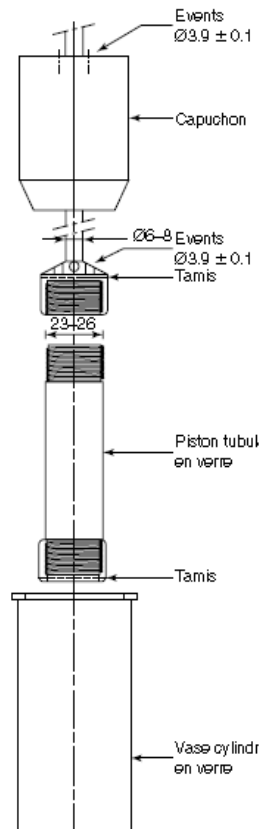


Fig110 : Appareil à pistons(2)

Tous les appareils décrits sont thermostatés. Le bain de dissolution est généralement maintenu à $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ} \text{C}$. Le volume de liquide doit être suffisant pour qu'au stade de la dissolution complète on se trouve loin de la saturation. Dans le cas de la méthode du flux continu sans recyclage, la fraction dissoute est éliminée du milieu au fur et à mesure de la dissolution et la formule de Noyes et Whitney devient $dc/dt = KSC_s$. - 67-

Pour ce qui est du milieu de dissolution :

- si la solubilité du principe actif varie peu en fonction du pH, on prend de l'eau pure ce qui simplifie le dosage ;
- si la solubilité varie avec le pH, il faut prendre un milieu gastrique artificiel, puis un milieu intestinal artificiel. Si le milieu est tamponné, le pH doit être ajusté à $\pm 0,05$ unités près. Le mieux est de faire varier progressivement le pH de 1,2 à 7,5, ce qui est plus conforme aux conditions physiologiques.

Pour chaque essai de dissolution doivent être précisées les conditions opératoires, c'est-à-dire : la vitesse de rotation, le milieu de dissolution (volume, composition et changements éventuels) et le mode de prélèvement. L'essai se fait avec une unité de prise et doit être répété cinq fois. Les résultats obtenus permettent de tracer des courbes du type de celle de la Figure 111. Pour un médicament donné on peut se fixer des limites à ne pas dépasser telles que par exemple : 60 % du principe actif doit se dissoudre en un temps t inférieur à 30 min. (2)

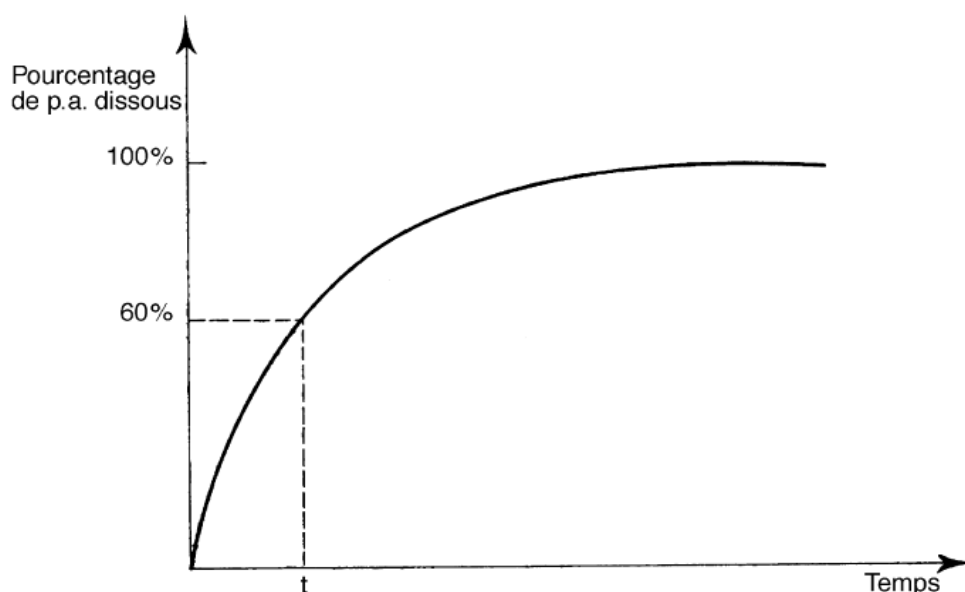


Fig. 111 : Pourcentage de principe actif dissous en fonction du temps (2).

I.3. les facteurs et les paramètres qui influencent la dissolution

Plusieurs facteurs peuvent intervenir dans la dissolution des comprimés tels que les paramètres de fabrication, la force de compression, la distribution granulométriques des granulés, la nature, les propriétés physiques et les pourcentages d'excipients.

I.3.1 influence du lubrifiant sur le taux de la dissolution

Le stéarate de magnésium est largement utilisé comme lubrifiant, mais il pose certains problèmes tel que la réduction de la dureté des comprimés, prolonger le temps de la désagré-gation et retarder la dissolution des drogues. Pour démontrer et pour identifier le mécanisme de cet effet certaines études ont été réalisées de différente façon mais avec un seul but c'est l'effet du st-Mg sur la dissolution.

a) influence de la concentration et la nature du lubrifiant sur le taux de la dissolution

T. Uchimoto et al.(210) a étudié l'effet des concentrations de lubrifiants et de leur nature sur le taux de dissolution des comprimés de paracétamol en utilisant deux types de lubri-fiants :le stéarate de magnésium et TR-FB(triglycerine full behenate) qui est un ester d'acide gras(acide behenique) de glycérine et qui est considéré parmi les nouveau produits alternatifs au st-Mg et qui peuvent surmonter les problèmes posés par ce dernier .

Le but est d'évaluer l'influence de chaque lubrifiant sur la dissolution des comprimés de paracétamol (APAP).

Deux catégories de comprimés, une préparée avec le st-Mg à différentes concentrations et l'autre préparée avec le TR-FB à différentes concentrations et chaque comprimés contient : 50% d'APAP (principe actif), le monohydrate de lactose comme diluant, la cellulose micro-cristalline (Avicel pH[®] 102) comme diluant, l'hydroxypropylcellulose substitué comme désin-tégrant, et l'hydroxypropylcellulose (Hpc-l) comme liant.

La figure 113(A) montre le taux de la dissolution en fonction du temps pour différentes concentrations en st-Mg.

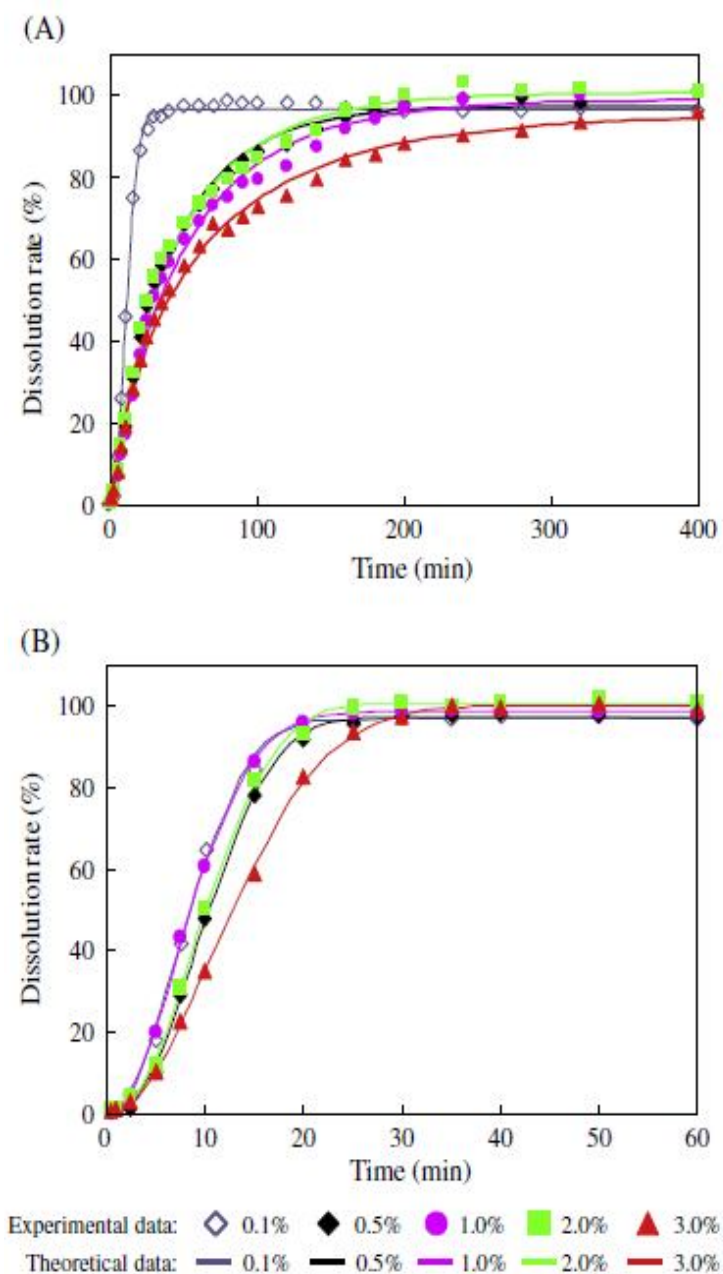


Fig. 113 : Effet de la concentration en lubrifiant sur le taux de la dissolution du comprimé d'APAP (100mg) (A): st-mg; (B): TR-FB (210).

Quand le st-Mg a été mélangé aux granules d'APAP à une concentration de 0.1%, 80% d'APAP est dissout après 18 minutes. Cependant, quand la concentration en st-Mg a augmenté, il a été observé un retardement de la dissolution, en particulier quand la concentration de

st-Mg est de 2.0% ou 3% les temps pour la dissolution de 80% d'APAP est respectivement de 80 et de 140 minute.

La figure 113(B) montre l'évolution du taux de dissolution d'un comprimé d'APAP en utilisant le TR-FB en tant que lubrifiant à une concentration de 0.1 %, 0.5, 1% , 2%, et 3%. Les temps pour la dissolution de 80% de l'APAP sont respectivement 13, 15, 13, 15, et 20 minute. Donc il semble que lorsqu'on augmente les concentrations de TR-FB le taux de la dissolution ne change pas beaucoup. La figure 114 représente l'évolution de la surface disponible (de contact) des comprimés d'APAP en fonction du temps en utilisant différentes concentrations en lubrifiant.

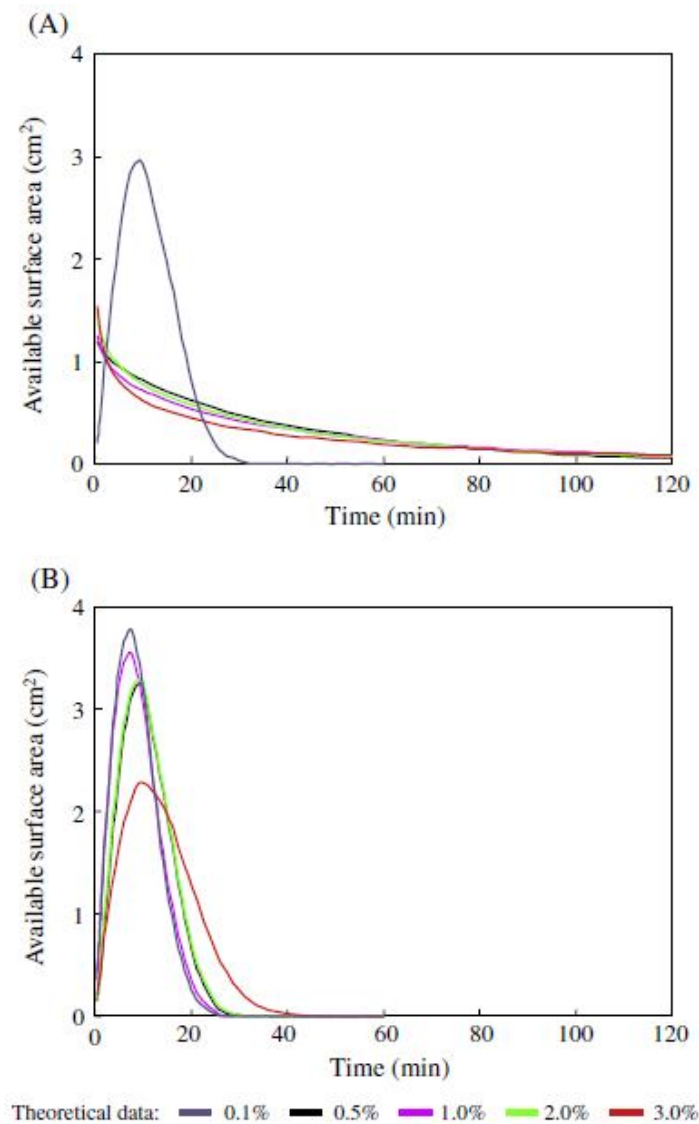


Fig.114: effet de la concentration du lubrifiant sur la surface disponible du comprimé d'APAP (100mg) (A): st-mg; (B): TR-FB (210).

On observe donc une différence entre les profils du $S(t)$ (surface de contact) entre St-Mg et TR-FB. Pour le St-mg et la à concentration de 0.1%, il ya une augmentation de surface jusqu'à ce qu'elle atteigne une valeur maximale puis elle commence à diminuer. Cependant, à mesure que la concentration augmente, les profils de $s(t)$ prennent une autre forme, une courbure de haut en bas. Ces résultats suggèrent que les comprimés à TR-FB et les comprimés à 0.1% sont désintégrés en granules. C'est pour cette raison que la surface au début de l'expérience

était basse puis commence à augmenter jusqu'à une valeur maximale puis commence à diminuer. Cette diminution peut être expliquée par la dissolution rapide du principe actif (l'APAPA) à la surface des granules (Fig114). Pour les comprimés à st-Mg à concentration de 0.5 à 3% qui ne sont pas désintégrés et le principe actif a été dissout graduellement ce qui explique le profil de $s(t)$ (210).

Le tableau 13 montre la surface maximale s_{max} et le temps qui correspond à la surface maximale $t_{mq_{sax}}$ pour les deux lubrifiants. A une concentration de 0.1% de St-Mg, le S_{Max} était de 2.9cm^2 et T_{Max} de 9.19 min sachant que la valeur de la superficie réelle du comprimé($S_{initial}$) était de 1.77cm^2 et le comprimé est fabriqué avec 50% d'APAP. On constate que s_{max} est supérieur à $S_{initial}$ ceci ne peut se produire que si le comprimé a été désagrégré ce qui confirme ce qui a été prévu précédemment. Quand on a augmenté la concentration du st-Mg de 0.5 à 3%, on constate que s_{max} a atteint sa maximum au début de l'expérience ($t_{Max}=0.5$ min) prouvant que les comprimés ne sont pas désintégrés. D'autre part avec le TR-FB, on constate que la surface maximale était 2 fois plus que celle obtenue avec le St-Mg à concentration de 0.5 à 3%, ce qui indique que la désagrégation a été produite. La figure 115 explique bien la relation entre la surface de contact et la désagrégation (210).

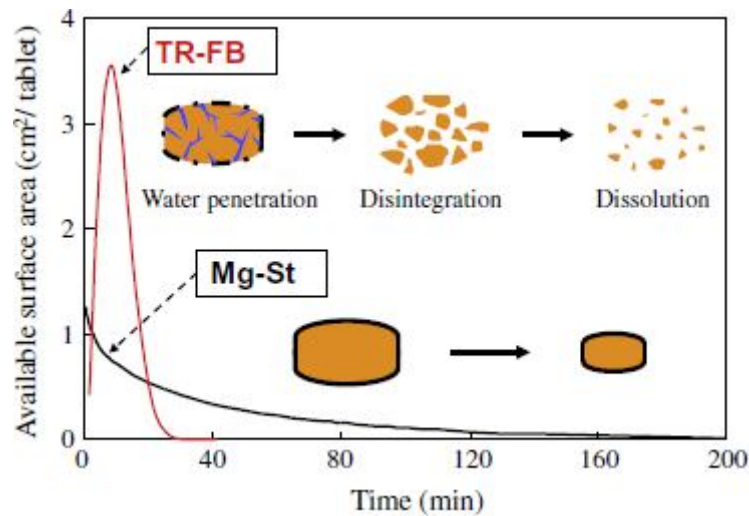


Fig. 115 : Illustration schématique de la relation entre les mécanismes de la désagrégation du comprimé et la surface disponible(210).

Tableau 13 : le temps maximal et la surface maximal disponible correspondant après le début du test de la dissolution

Peak time (t_{max}) to maximal available surface area (S_{max}) after start of dissolution test.

	Concentration of Mg-St (%)					Concentration of TR-FB (%)				
	0.1	0.5	1.0	2.0	3.0	0.1	0.5	1.0	2.0	3.0
S_{max} (cm ²)	2.90	1.19	1.26	1.45	1.54	3.78	3.26	3.55	3.25	2.29
t_{max} (min)	9.19	0.5	0.5	0.5	0.5	7.24	9.26	7.16	8.97	10.67

b) Influence du temps de mélange du st-Mg sur la dissolution

Pour confirmer l'influence du temps de mélange de st-Mg sur la dissolution, des expérimentations ont été réalisées par Y. Hattori et al. (211) sur des comprimés de théophylline obtenus par compression de la théophylline avec le st-Mg et d'autres excipients. Les mélanges ont été effectués à différents temps (5,10 et 20 minute). Les trois types de comprimés sont nommés : TH-05, TH-10 et TH-20.

La figure 116 présente les profils expérimentaux de la dissolution des trois échantillons de comprimés en fonction du temps.

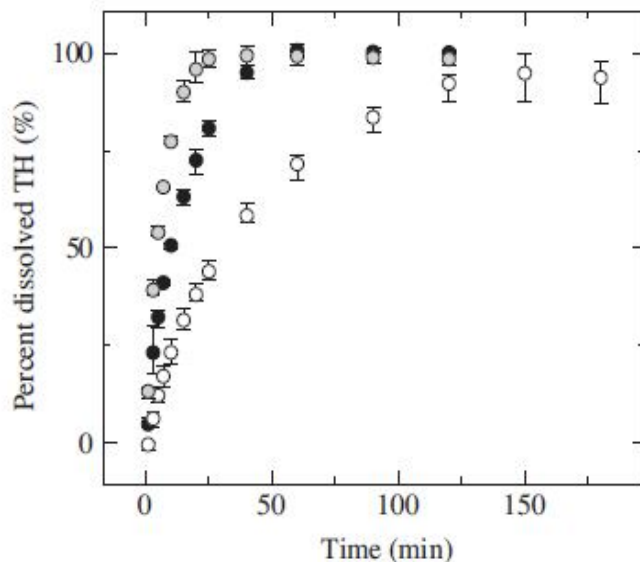


Fig. 116 : effet du temps de mélange sur les profils de la dissolution des comprimés contenant du TH, TH-05(cercles gris), TH-10(cercles fermés), et TH-20(cercles ouverts) (211).

On constate que la dissolution de TH-05 est plus rapide que celle de TH-10 et TH-20, et que TH-20 était très lente par rapport aux autres. Le taux de dissolution semble être influencé par le temps de mélange avec le st-Mg. Cette différence est le résultat de formation d'un film hydrophobe de st-Mg sur la surface des particules. La figure 117 montre l'évolution de la surface spécifique et le profil de dissolution en fonction de temps. Dans le cas de TH-05 on note une augmentation rapide et initiale de la surface et plus tard une diminution progressive. Une similaire augmentation de surface pour TH-10 et également une diminution progressive a été observée.

Pour bien éclaircir ce point, les trois comprimés sont introduits dans l'eau et observé par rayon X à tomographie calculé, la figure 118 montre les images prises à temps variables. Après l'introduction dans l'eau, on observe que TH-05 et TH-10 ont gonflé tout de suite à 120% de leur volume et ils ont perdu leur forme initiale. Après le gonflement et la désagrégation, la taille de TH-05 a été réduite de façon plus remarquable que celle de TH-10 par le processus de dissolution. En ce qui concerne TH-20 il a augmenté de volume à 115% et sa taille s'est lentement réduite en regagnant sa forme initiale dans l'eau. Dans tous les cas, l'eau pénètre par les pores et induit le gonflement des comprimés, cependant l'eau pénètre à l'intérieur des particules seulement pour TH-05 et TH-10, pour TH-20 le film hydrophobe de st-Mg a perturbé la pénétration de l'eau et la désagrégation.

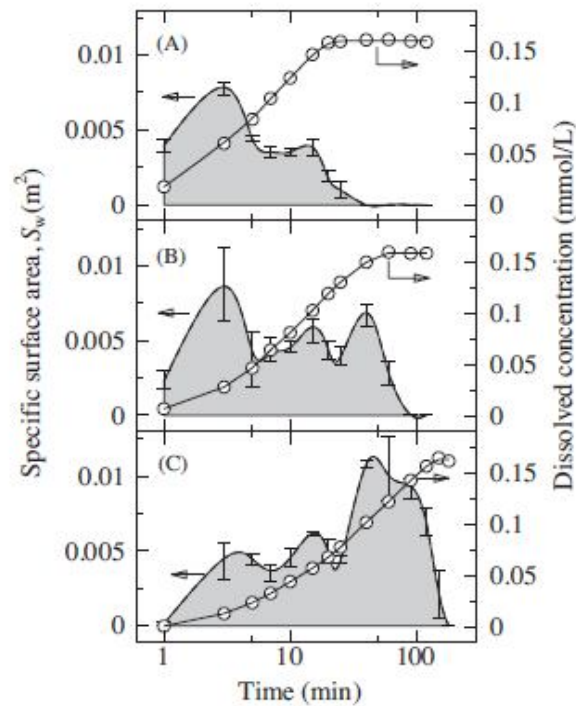


Fig.117 : la surface spécifique (surface grise) et les profils de la dissolution (cercles ouverts) du TH-05(A), TH-10(B), et TH-20(c) Les lignes pleines représentent les profils théorique de l'intégral de l'équation de Noyes – Whitney (211).

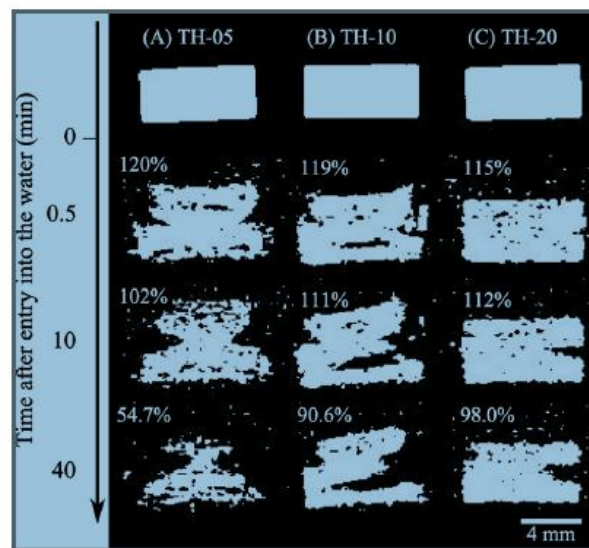


Fig. 118 : Image par rayon X à tomographie calculé des comprimés de TH-05, TH-10, et TH-20 avant(en haut de l'image) et après l'introduction dans l'eau (210).

c) Étude morphologique avec le MEB des propriétés adhésif des lubrifiants

Afin de comparer l'adhésion extérieure des lubrifiants sur les granules, elle a été étudiée sur des perles de verre en tant que granules modèles en fonction de la concentration en lubrifiant (fig119) et le temps de mélange (fig. 120). De nombreux chercheurs utilisent cette technique pour étudier l'extensibilité des lubrifiants et ont montré que le cisaillement mécanique généralement produit dans le processus de la compression est sensiblement impliqué dans la formation d'un film st-Mg. Dans cette expérience, les lubrifiants ont été mélangés aux perles de verre pendant 30 minutes (210). Lorsque la concentration en lubrifiant augmente, la quantité de lubrifiant qui a adhéré à la surface des perles de verre augmente pour les deux lubrifiants. Aucune différence significative n'a été observée entre st-Mg et TR-FB (fig119). Après mélange des perles avec les lubrifiants pendant une durée prolongée (30 minutes), un film de st-Mg s'est formé à leur surface. Ce film n'a pas été observé avec le TR-FB. Cette différence dans l'extensibilité entre st-Mg et TR-FB pourrait être expliquée par leurs propriétés morphologiques (210).

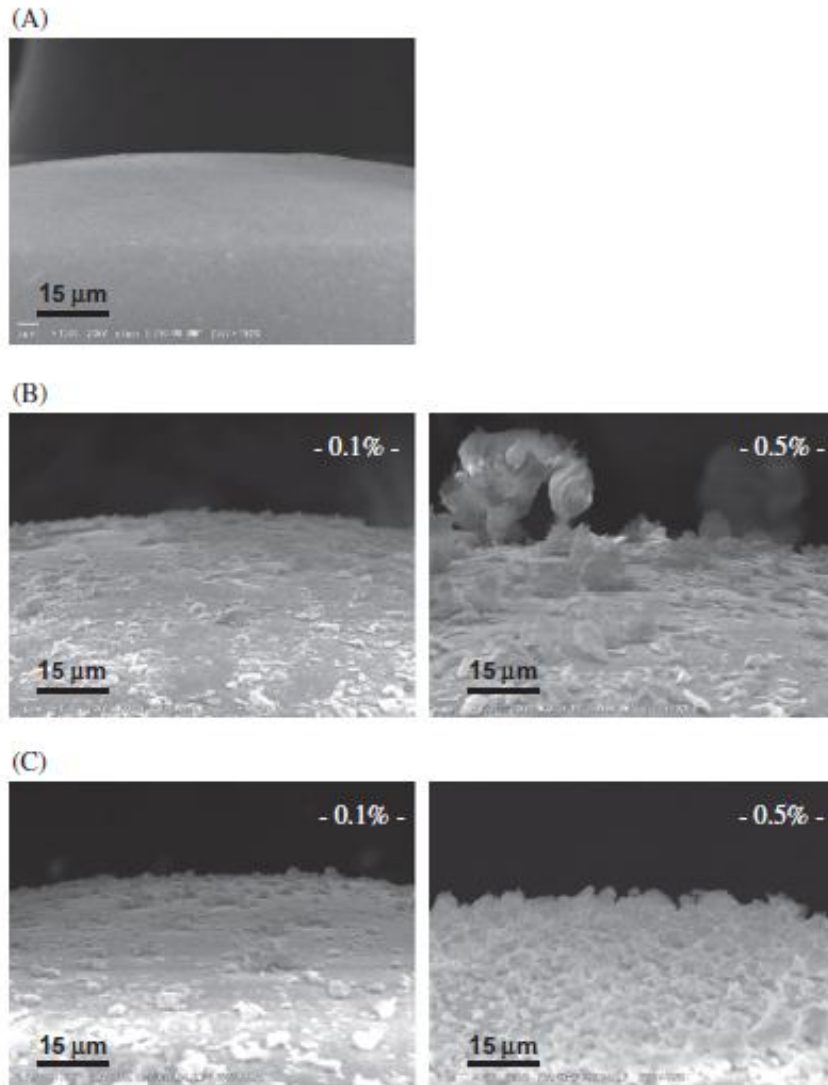


Fig. 119: Photographies (par MEB) de la surface traitée des perles de verre à différents concentration en lubrifiant. (A) pas de lubrifiant, (B) ST-Mg, (C) TR-FB (210).

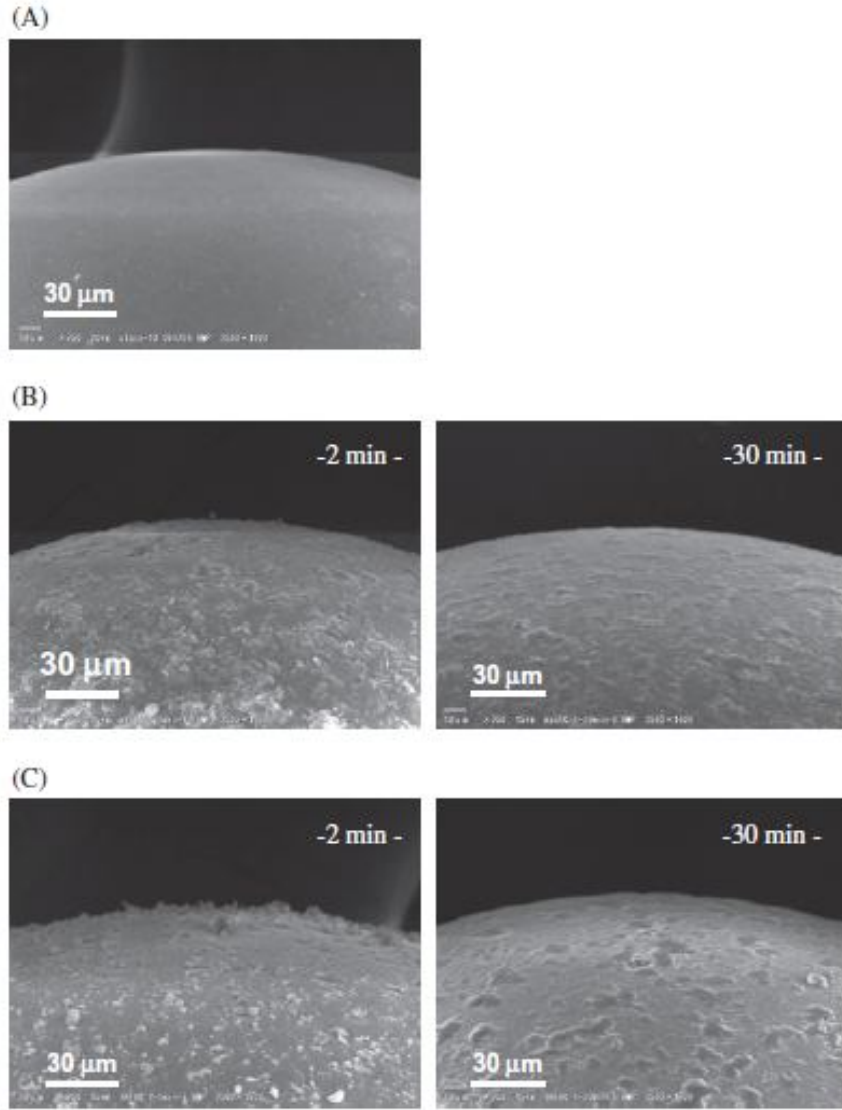


Fig. 120 : Photographies (par MEB) de la surface traitée des perles de verre à différents temps de mélange.(A) aucun lubrifiant, (B) st-Mg, et (C) TR-FB(210).

Des photographies des particules de st-Mg et de TR-FB ont été prises par microscope électronique à balayage comme le montre la figure 121, le ST-Mg utilisée dans cette étude forme des couches minces et plates, écailleuses, et laminaires (fig. 121 A) qui pourraient être facilement cassées et devenir une couche épaisse sur la surface des perles avec la prolongation du

temps de mélange. En revanche, le MEB indique que le TR-FB se compose, des particules de formes irrégulières (fig.121 B).

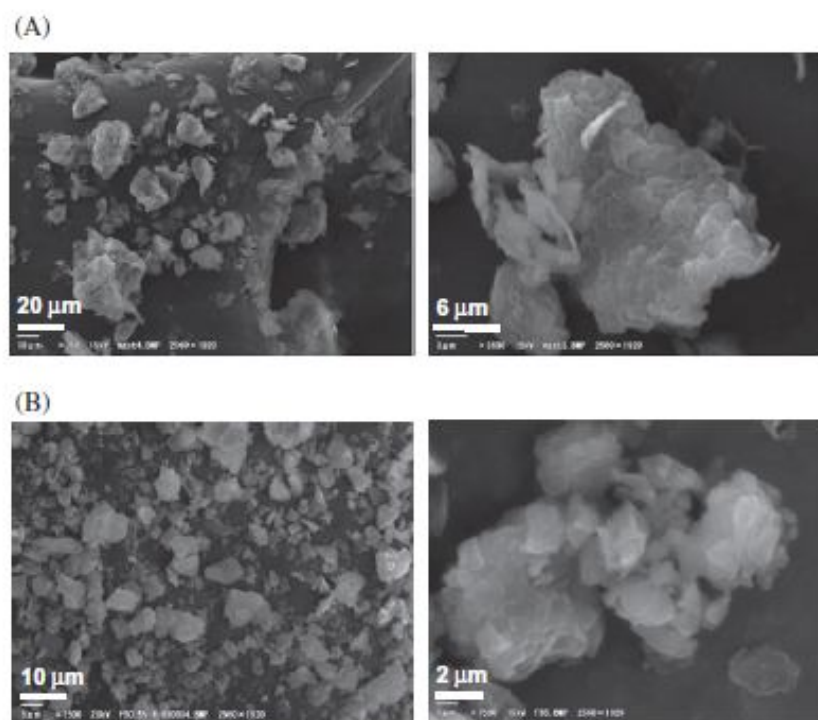


Fig. 121: Morphologie des lubrifiants. (A) St-Mg et (B) TR-FB(210).

CONCLUSION :

Les résultats obtenus dans ce travail ont montré que la dissolution d'APAP avec le TR-FB était plus rapide quelque soit la concentration de ce lubrifiant contrairement aux profils obtenus avec le st-Mg.

Ces résultats sont confirmés par l'étude de l'influence du temps de mélange et par les photographies du MEB qui ont montré qu'un film hydrophobe de stéarate de Magnésium a été formé pendant le mélange, diminuant la surface disponible, ayant pour résultat une dissolution retardée.

Il semble que le, TR-FB, contrairement au stéarate de Magnésium, n'affecte pas le taux de dissolution, il peut ainsi être considéré comme une meilleure alternative au stéarate de magnésium.

I.4. l'influence de la force de compression et de pénétration du liquide sur la dissolution

M. Delalande et T. Ruiz (212) ont évalué l'influence de la force de compression et de la pénétration du liquide sur la dissolution des comprimés de théophylline obtenus par compression directe à différentes pressions (5, 6, 8, 15 et 20 kN). Pour chaque groupe, deux types d'essais ont été effectués : un protocole continu pour suivre la dissolution, en établissant la cinétique précise de la concentration dans le bain de dissolution à chaque moment et un protocole discontinu dans lequel les comprimés sont régulièrement extraits à partir du réacteur de dissolution pour mesurer l'évolution de leurs paramètres hydro- texturales. Les variables mesurées sont : M_s (Masse sèche du comprimé) M_w (Masse infiltrée d'eau) et V (volume du comprimé). Les autres variables d'état sont obtenues par la combinaison de ces trois variables : teneur en eau (w), porosité intergranulaire (n) et S_w (degré de saturation en eau):

$$w = \frac{M_w}{M_s} \quad -67-$$

$$n = \frac{V - V_s}{V} = 1 - \frac{M_s}{V d_s^*} \quad -68-$$

$$S_w = \frac{V_w}{V - V_s} = \frac{M_w / d_w^*}{V - M_s / d_s^*} \quad -69-$$

Avec : d_s : densité de la masse sèche

d_w : densité du liquide (l'eau)

V_w : le volume de l'eau

La figure 122 montre l'évolution de la masse sèche (matière restante) des comprimés de théophylline obtenus à différentes pressions en fonction du temps

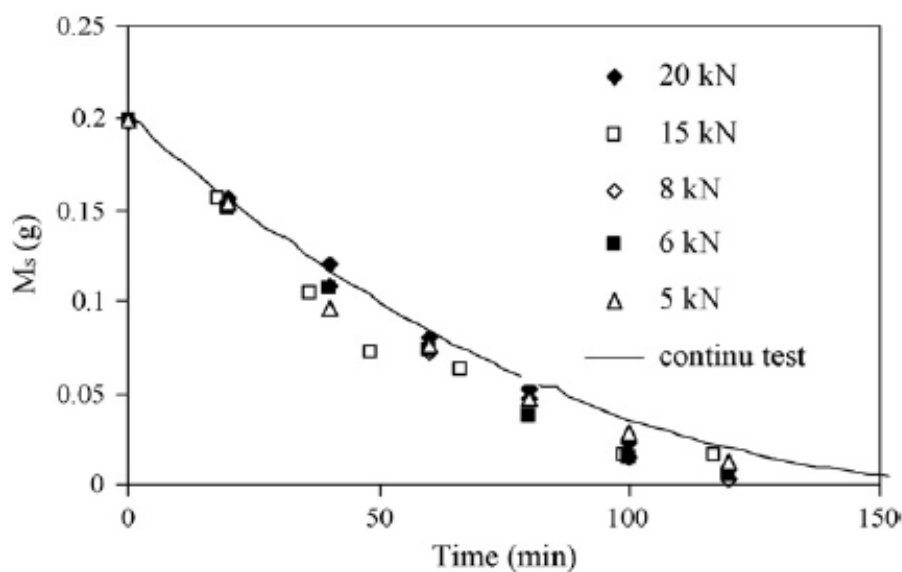


Fig.122 : Variation de la masse sèche en fonction du temps des comprimés obtenus à différentes pressions (212).

On constate qu'il n'y a pas de différence significative entre les comprimés, l'évolution de la matière sèche est indépendante de la force de compression dans la gamme étudiée.

La figure 123 montre l'évolution du volume du comprimé pendant la dissolution. Elle présente 3 périodes. Dans la première période le volume demeure plus ou moins constant tandis que la masse sèche diminue pendant la même période sur la figure 122, plus la force de compression est élevée plus le plateau est plus distinct, cette période correspond à la première minute de la dissolution. Elle peut être attribuée à la structure plus compacte des surfaces externes des comprimés. Ce point a été confirmé par des observations à l'aide d'une loupe bino-culaire. L'absence d'un agent lubrifiant produit un manque de transmission de la force de compression au centre du comprimé donc la surface externe permet une dissolution du milieu du comprimé mais la dissolution externe est limitée. Pendant la deuxième période, le volume diminue linéairement à un taux identique, la troisième et la dernière période constitue une phase de ralentissement cinétique qui correspond à la dissolution finale du reste du comprimé. Le rapport dimensionnel de la hauteur en fonction du diamètre du comprimé n'est plus constant, l'échantillon était de forme cylindrique devient un disque très mince après 120 min(212).

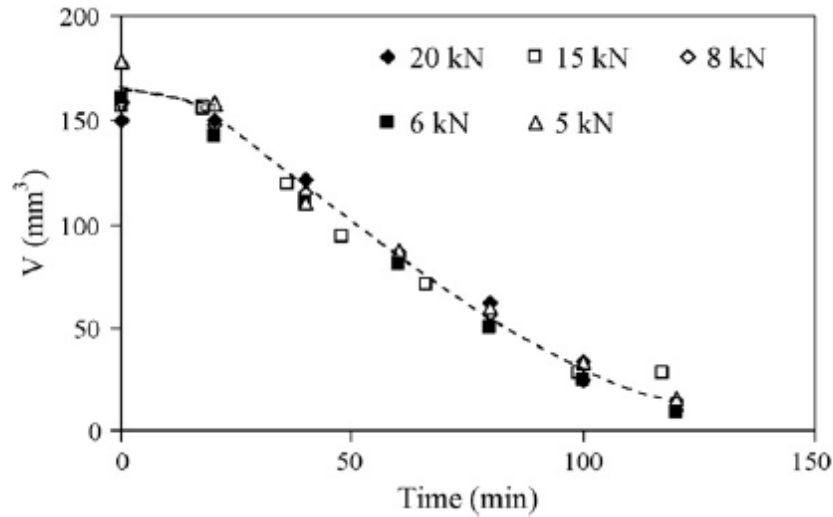


Fig. 123 : L'évolution du volume des comprimés en fonction du temps pendant la dissolution (212).

Cette étude montre l'effet limité de la force de compression sur la dissolution, son influence est limitée à la structure externe du comprimé.

La figure 124 présente l'évolution de la masse d'eau pénétrant dans les comprimés en fonction du temps à différentes forces. Elle présente aussi 3 périodes, dans la première période l'eau pénètre rapidement dans le comprimé pour atteindre une valeur maximale aux premières minutes suivie d'une phase de diminution (deuxième période) durant laquelle le taux de la diminution de la quantité de l'eau est presque la même pour tous les comprimés. Le reste d'eau est percolé vers le centre du comprimé assurant la continuité de la dissolution. La troisième période correspond au ralentissement de la dissolution, qui a presque atteint sa totalité.

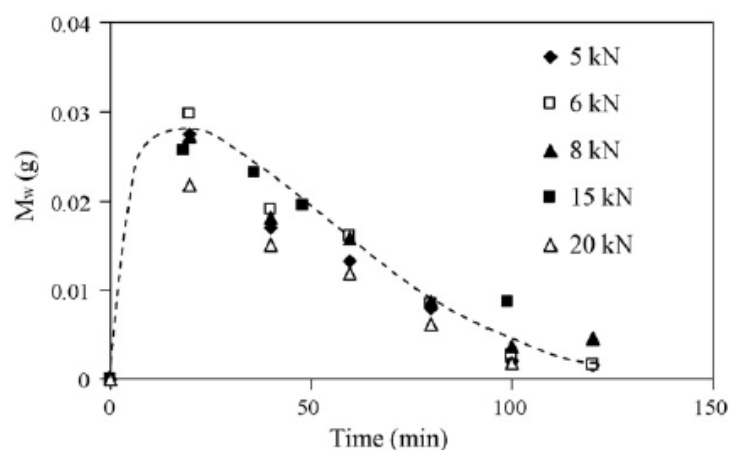


Fig. 124 : Variation de la masse de l'eau en fonction du temps(212).

La figure 125 présente la variation de la porosité en fonction du temps à différentes force, montrant la dissolution à l'intérieur du comprimé. On observe que la porosité augmente en deux phases distinctes, sachant que les porosités initiales des comprimés s'étendent de 0.2 à 0.3 unité. Pendant la première phase qui correspond au plateau de volume et de pénétration, la porosité augmente brusquement, la matière sèche est essentiellement perdue à l'intérieur du comprimé. La deuxième phase montre une augmentation de la porosité de façon lente par rapport à la précédente. La linéarité de l'évolution de la porosité peut être expliquée par la variation proportionnelle entre le volume du vide (pores intergranulaires) et le volume total.

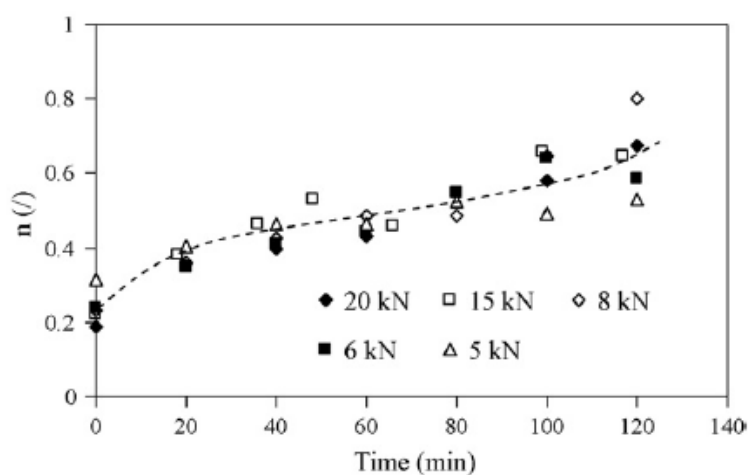


Fig. 125 : Variation de la porosité en fonction du temps(212).

La figure .126 présente l'évolution du degré de saturation prouvant que l'échantillon n'est jamais saturé en totalité en eau. Le noyau du comprimé reste presque sec jusqu'à la dissolution totale. Les valeurs indiqués pour S_w présente une dispersion importante parce qu'elle ajoute les erreurs venant de l'évaluation de la masse de l'eau et ceux qui viennent des mesures sur les comprimés. La présence d'aire pose le problème de vidanger cette aire interstitielle pour permettre à l'eau d'avancer. L'eau pénètre par action capillaire jusqu'à ce qu'un équilibre soit atteint entre l'eau et la pression atmosphérique dans les pores. La dissolution progressive à la périphérie et à la l'intérieur ouvrent lentement des itinéraires permettant à l'aire de s'écouler.

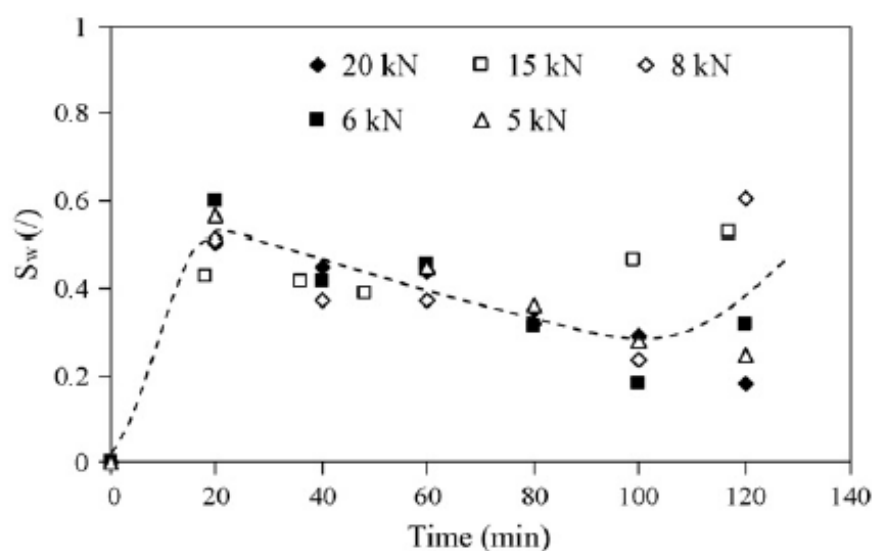


Fig. 126 : Variation du degré de saturation en eau en fonction du temps (212).

Pour bien identifier les phénomènes qui limitent la dissolution, des mesures de différents processus ont été effectuées sur trois échantillons : des granules, des comprimés saturés en eau, et des comprimés secs.

Le tableau14 présente différentes pentes de cinétique de dissolution pour théophylline en granules et en comprimé(sec et saturé) à différentes vitesses d'agitation.Ceci afin de distinguer le taux de diffusion dans le réseau poreux et la diffusion dans les couches externes saturées .(212)

Tableau 14 : les pentes de la cinétique de la dissolution du théophylline sous forme des granules et comprimés(saturés et secs) à différent vitesse d'agitation.

Kinetics slopes for theophylline dissolution in granulated and tablet forms (saturated and dry) at two agitation speeds		
Form	Kinetic slope for dissolution at 50 rpm (mg min^{-1})	Kinetic slope for dissolution at 100 rpm (mg min^{-1})
Granules	16.27	53.6
Saturated tablet	2.37	3.54
Dry tablet	2.34	3.69

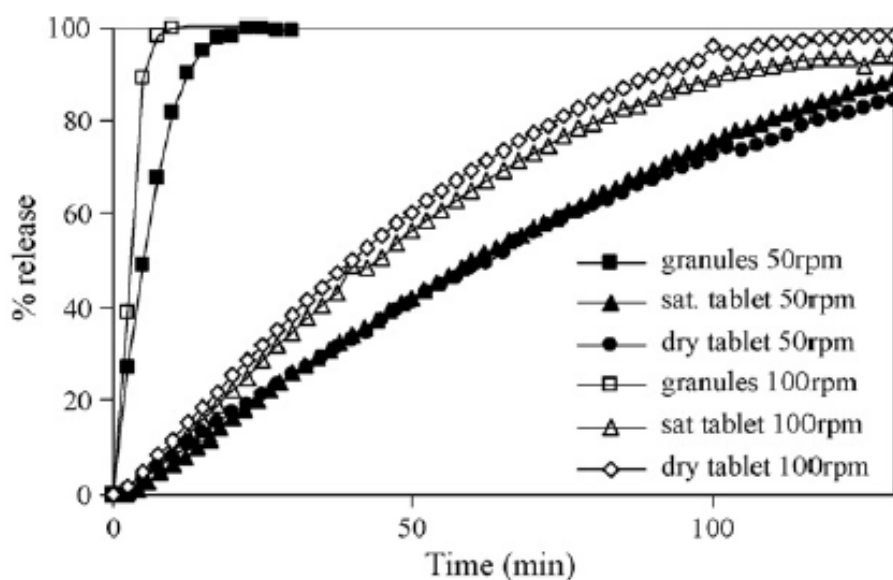


Fig. 127: Cinétique de dissolution pour les différentes formes théophylline- influence vitesse de rotation de la pale (212).

On constate que les granules se dissolvent plus rapidement que les comprimés. Ceci est lié au fait que les surfaces de contact avec le solvant sont plus grandes dans le cas des granules. Le taux de libération pour les comprimés sont 1.5 fois plus grand à 100t/mn par rapport à 50 t/mn (figure 127). En comparant la cinétique de la dissolution des comprimés secs et les com-

primés saturés en eau à deux vitesses de rotation (100 et 50 t/mn), les phénomènes de pénétration de liquide et le drainage de l'air enfermé ont eu lieu. Quel que soit la vitesse de rotation des palettes, les taux de dissolution des comprimés secs sont équivalents à ceux des comprimés saturés, démontrant donc le fait que le phénomène limitateur est le taux de diffusion de la couche externe et non le taux de la diffusion moléculaire dans le réseau poreux .(212)

Synthèse et conclusion :

L'analyse hydro-texturale révèle la faible influence de la force de compression sur la vitesse de dissolution, celle-ci n'ayant véritablement une action que sur l'évolution du volume des comprimés lors des premières minutes de la dissolution. Le suivi de la masse d'eau en fonction du temps montre que le processus d'imbibition en liquide est limité aux premières minutes. Par la suite, l'eau située en périphérie quitte le compact au fur et à mesure de la dissolution externe, tandis que l'eau restante progresse lentement vers le centre du comprimé assurant ainsi la continuité de la dissolution. L'analyse de l'évolution de la porosité des comprimés tout au long de leur dissolution montre une croissance de celle-ci, révélant une importante dissolution intergranulaire tandis que la dissolution en provenance de la périphérie lui est proportionnelle. L'évolution du degré de saturation montre que le comprimé n'est jamais saturé en eau. Au cours des premiers instants de la dissolution, de l'eau pénètre par capillarité au sein du compact jusqu'à ce qu'un équilibre soit atteint entre pression d'eau et pression d'air au sein du réseau poreux. L'air piégé au niveau du cœur du comprimé vient alors bloquer l'entrée d'eau. C'est la dissolution progressive intergranulaire et périphérique qui en ouvrant des chemins connexes pour l'air, permet à l'eau de progresser vers le cœur du comprimé au fur et à mesure du drainage de la phase gazeuse. La comparaison des vitesses de dissolution a été réalisée entre les comprimés introduits à l'état sec, les mêmes comprimés saturés en eau et des granules de et cela à deux vitesses de rotation des pales. Cette étude montre que la diffusion à travers la couche limite externe est le mécanisme qui limite la dissolution.

Dans le cadre de l'élaboration de formes pharmaceutiques à libération contrôlée, l'approche hydro-texturale confirme l'intérêt de formuler des principes actifs avec des matières premières insolubles qui, en conférant un maintien de la structure poreuse, donne la possibilité

de moduler la libération en agissant sur la texture de la matrice et le drainage plus ou moins aisé de la phase gazeuse.(212)

II. La désagrégation

II.1. Test de désagrégation

Cet essai, décrit dans la Pharmacopée Européenne [4], est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger, en milieu liquide, dans un temps prescrit. Il se fait sur six comprimés prélevés sur chaque lot de fabrication. Il existe différents types d'appareils pour cet essai. Celui de la Pharmacopée européenne correspond au schéma de la figure 128 est constitué par six tubes en verre de 77,5 mm de long et de 21,5 mm de diamètre intérieur. Les tubes sont maintenus verticaux par deux plaques percées de 6 trous. Sous la plaque inférieure se trouve une toile métallique inoxydable. Une tige métallique met le tout en relation avec un système mécanique qui lui assure un mouvement alternatif vertical d'une amplitude de 50 à 60 mm : 30 ± 2 déplacements (montée et descente) par minute. L'ensemble est plongé dans de l'eau à 37 ± 1 °C. Chaque tube est muni d'un disque mobile de matière plastique de densité spécifique comprise entre 1,18 et 1,20.(2)

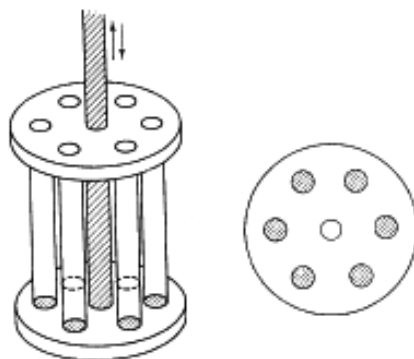


Fig.128 : Essai de désagrégation des comprimés : appareil de la pharmacopée (2).

En utilisant l'appareil dans les conditions expérimentales décrites ci-dessus, la désagrégation est considérée comme atteinte lorsque [4] :

- il n'y a plus de résidu sur la grille, ou

- il subsiste un résidu mais ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné, ou
- il ne subsiste que des fragments insolubles d'enrobage sur la grille.

Les spécifications sont propres à chaque type de comprimé. Si t est le temps d'agitation au bout duquel il doit y avoir désagrégation pour valider l'essai, L le milieu de dispersion et T la température du milieu de dispersion, la Pharmacopée Européenne impose [4] :

- comprimés non enrobés : $t = 15$ min, $L = \text{eau}$, $T = 36-38$ °C,
- comprimés pelliculés : $t = 30$ min, $L = \text{eau}$ (ou HCl 0,1 M si tous les comprimés ne sont pas désagregés dans l'eau), $T = 36-38$ °C,
- comprimés enrobés : $t = 60$ min, $L = \text{eau}$ (ou HCl 0,1 M si l'essai n'est pas concluant), $T = 36-38$ °C,
- comprimés solubles : $t < 3$ min, $L = \text{eau}$, $T = 15-25$ °C
- comprimés dispersibles : $t < 3$ min, $L = \text{eau}$, $T = 15-25$ °C.

II.2 Facteurs influençant la désagrégation

Parmi les nombreux facteurs à prendre en compte, citons :

- ❖ les facteurs liés à la formule
 - nature et solubilité des constituants,
 - type et concentration des agents d'éclatements,
 - type et concentration des lubrifiants,
- ❖ les conditions de l'essai
 - conditions d'agitation,
 - milieu,
 - pH,
 - température, ...

II.3. autres méthodes pour l'étude de la désagrégation et étude de cas

II.3.1 Etude de la désagrégation par résonance magnétique

Le comportement de la désagrégation in vitro des comprimés de paracétamol a été étudié par J. Tritt-Goc, et J. Kowalczyk (214) en utilisant l'IRM avec la méthode Instantané flash (Fast Low Angle Shot). Cette expérience qui a duré 425(s) permet l'étude du processus de la désagrégation en temps réel. Cette étude a été réalisée à deux températures (19°C et 37°C). La figure 129 et 130 montre les images instantanées en 2D de deux comprimés de paracétamols de deux sociétés différentes Glaxo-Wellcome (Poznan', Pologne) et de Kutno SA (Kutno, Pologne). Les pixels blancs représentent le signal du proton de la solution de l'acide chlorhydrique, les pixels noirs représentent la section transversale des comprimés. On constate qu'il y a clairement l'influence évidente de la température sur le processus de la désagrégation et une grande différence entre le taux de la désagrégation du paracétamol de Glaxo-Wellcome (Poznan, Poland)-Figure.129 et Kutno SA (Kutno, Poland) figure130 (214).

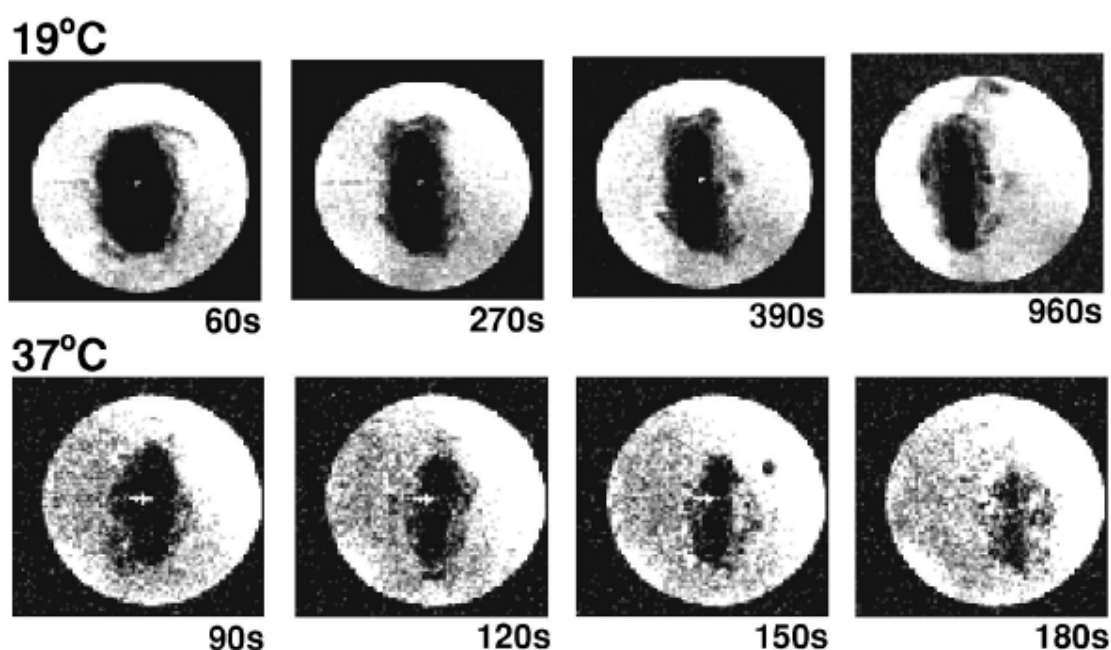


Fig.129 : Images IRM instantanées représentant la désagrégation des comprimés du paracétamol de Glaxo-wellcome à Deux températures, 19 et 37 C°(214).

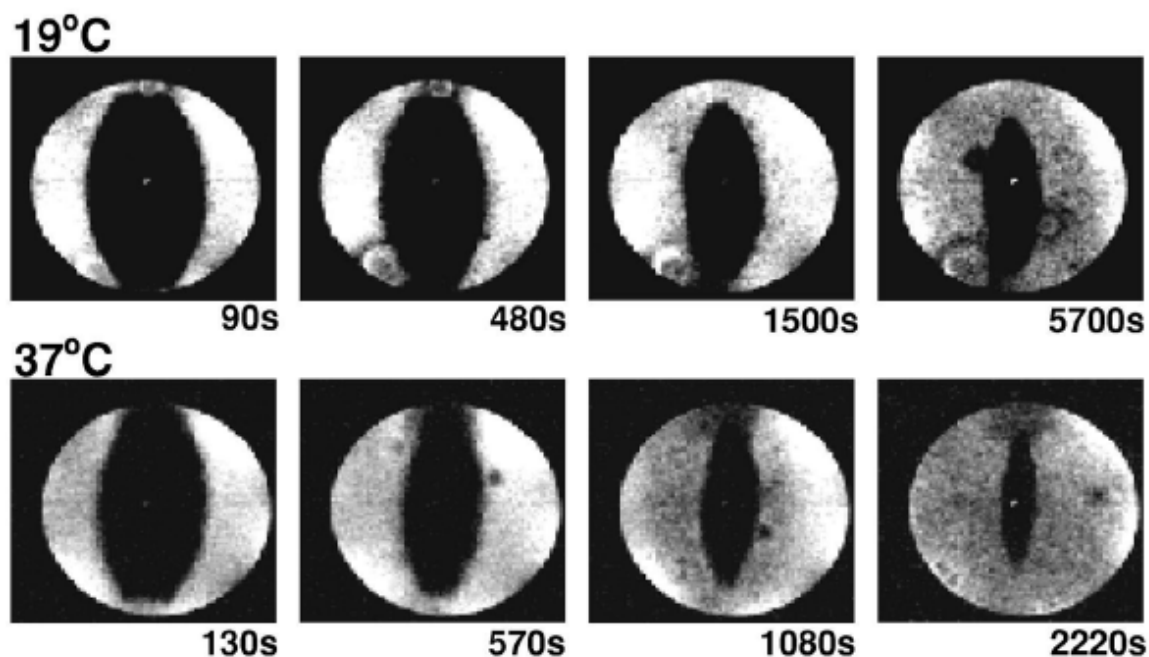


Fig.130 :Images IRM instantanées représentant la désagrégation des comprimés du paracétamol de polfa kutno S.A à Deux températures, 19 et 37 C°(214).

Basé sur les images des figures .129 et 130 , des profils de désagrégation du paracétamol de Glaxo- Wellcome et de Kutno SA de ont été calculés et sont montrés dans la fig. 131. On voit facilement que dans les mêmes conditions, la désagrégation du paracétamol de Glaxo- Wellcome est presque huit fois plus rapide en comparaison avec le paracétamol de Kutno SA. Ceci peut être dû au poids moléculaire plus élevé et à la quantité relative de la pyrrolidone polyvinyle dans des comprimés en comparaison avec les autres comprimés de paracétamol à l'étude. La porosité des comprimés de paracétamol peut également influencer le processus de désagrégation. En conclusion, il s'avère que la méthode instantanée de l'IRM peut être employée pour suivre avec succès le comportement in vitro de la désagrégation des comprimés de paracétamol et tous les autres processus rapides. L'avantage principal de cette méthode est la représentation visuelle du procédé de désagrégation ou de la dissolution permettant une interprétation facile. Dans une expérience d'IRM, il est possible d'avoir différentes tranches d'image de l'échantillon étudié et donc suivre simultanément la dissolution des

comprimés non homogènes ou des systèmes à plusieurs composants. Elle donne également la possibilité d'étudier d'une manière non destructive de la distribution d'un composé particulier dans un échantillon. Dans ce cas, elle concerne l'étude de la distribution des protons de N-(4-Hydroxyphényl) acétamide dans le comprimé du paracétamol (214).

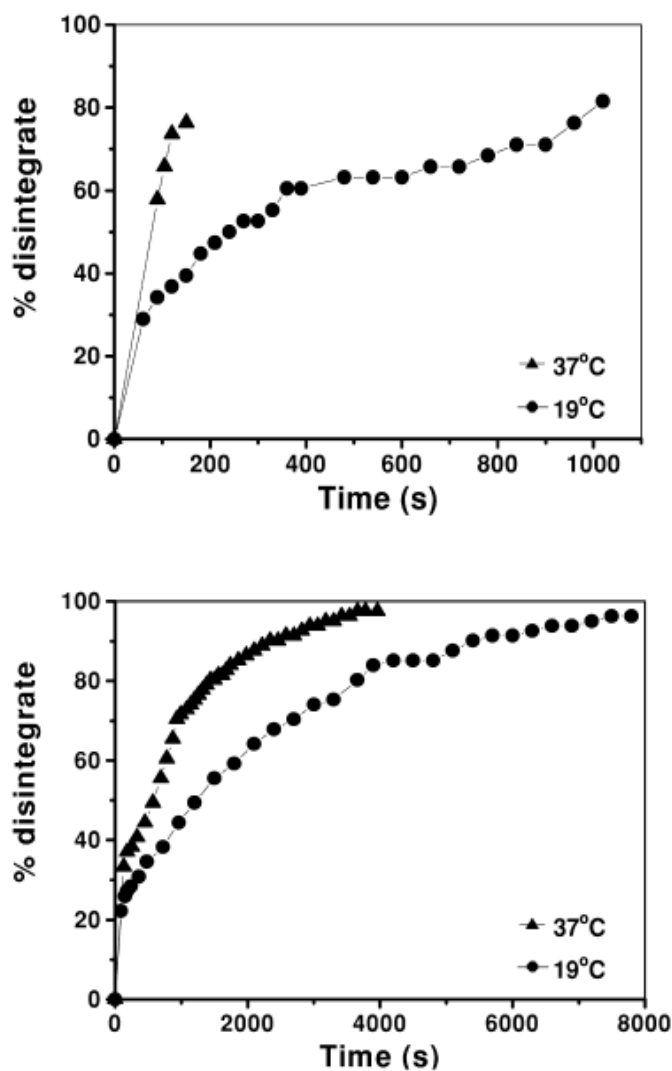


Fig.131 : Les profils de désintégration des comprimés de paracétamol de Glaxo – Wellcome (panneau supérieur) et de Kutno SA panneau inférieur) à 19 et 37°C (214).

II.3.2. Utilisation TNO gastric and small Intestinal Model (TIM-1) et l'IRM pour l'évaluation de l'influence des aliments sur la désagrégation des comprimés

TIM-1 développé par TNO Quality OF Life (Zeist, The Netherlands), est un système multicompartimentale et dynamique qui imite l'appareil digestif. Il se compose de 4 compartiments représentant : l'estomac, le duodénum, le jéjunum et l'iléon. Chaque compartiment est constitué de deux unités en verre avec une paroi interne en silicone souple, renfermant la lumière. L'espace entre la paroi interne et externe est rempli d'eau chaude pour maintenir la température à 37C°. En appliquant périodiquement une pression d'eau (environ 0,5 bar), les parois intérieures flexibles sont comprimées, simulant les mouvements péristaltiques du tractus gastro-intestinal. Dans chaque compartiment, le pH est contrôlé et régulé en continu par « sécrétion » d'acide chlorhydrique dans le compartiment de l'estomac et les bicarbonates de sodium dans les compartiments intestinaux. Les liquides simulés sont introduits dans les compartiments correspondants par une pompe contrôlée par ordinateur : liquide gastrique simulé (0,5 ml /min ; pepsine et lipase), les sels biliaires (0,5 ml / min ; bile de porc fraîche) et liquide pancréatique (0,25 ml / min ; suc pancréatique). Le volume de chaque compartiment est contrôlé par un capteur connecté à l'ordinateur. Des modules de filtration à fibres creuses sont raccordés en ligne avec le jéjunum et l'iléon ce qui permet la filtration de molécules de médicament dissous. Le tableau14 résume les paramètres ajustés pour simuler des conditions gastro-intestinales d'un adulte en bonne santé (215)

Tableau 14 : les paramètres de TIM-1 utilisés pour simuler le comportement gastro-intestinal du comprimé de fosamprenavir dans les deux états (à jeun et après repas).

TIM-1 parameters used to simulate gastrointestinal behavior of fosamprenavir tablets in the fasted and fed state in healthy adults.

	Fasted state	Fed state
<i>Stomach compartment</i>		
Dosing	1 Tablet + 200 ml water + 95 g artificial saliva + 5 g gastric residue	1 Tablet + 250 ml Scandishake Mix [®] + 45 g artificial saliva + 5 g gastric residue
pH $t = 0$ min	2.2	6.5
pH $t = 30$ min	1.7	5.5
pH $t = 60$ min	1.6	4.0
pH $t = 90$ min	1.5	3.0
pH $t > 180$ min	1.5	1.7
Secretions	20% level	100% level
<i>Gastric emptying^a</i>		
Time of half emptying $t_{1/2}$	20 min	80 min
β coefficient	1	2
Residence time tablet ^b	60 min	180 min
<i>Duodenum compartment</i>		
Volume	55 ml	55 ml
pH	6.4	6.5
Secretions	Bile/pancreas 20%	Bile/pancreas 100%
Residence time tablet ^b	10 min	10 min
<i>Jejunum compartment</i>		
Volume	130 ml	130 ml
pH	6.8	6.8
Residence time tablet ^b	80 min	80 min
<i>Ileum compartment</i>		
Volume	130 ml	130 ml
pH	7.2	7.2
<i>Ileal emptying^a</i>		
Time of half emptying $t_{1/2}$	150 min	220 min
β coefficient	1.8	2.5

^a The stomach and ileum compartments were emptied according to the following equation: $f = 1 - 2^{-\left(\frac{t}{t_{1/2}}\right)^\beta}$, where f = fraction of chyme emptied, t = time of emptying, $t_{1/2}$ = half-life of emptying, and β = coefficient that describes the shape of the curve [12].

^b In case of incomplete disintegration, the tablet was replaced manually to the next compartment (i.e. stomach to duodenum, duodenum to jejunum) after completion of compartmental residence time.

La dissolution du Fosamprénavir a été suivi dans le compartiment de l'estomac et du duodénum en prélevant un échantillon (0,5 ml) toutes les 15 min. Les échantillons gastriques ont été prises pendant 90 min (à jeun) et 180 min (état nourri). Les échantillons duodénaux ont été pris pendant 120 minutes (à jeun) et 210 min (après repas). Les concentrations du Fosamprénavir ont été déterminées dans les échantillons prélevés par HPLC avec détection par fluorescence.

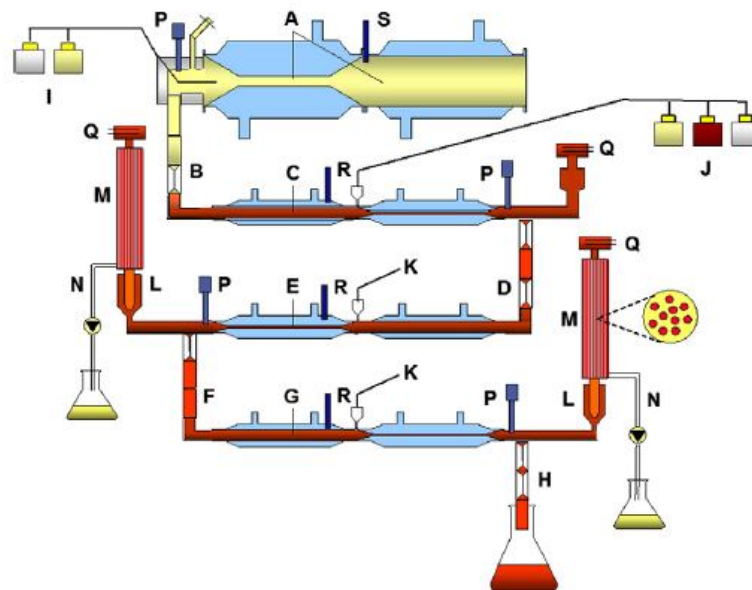


Fig.132: Représentation schématique de Tim-1. (a) Compartiment d'estomac ; (b) sphincter pylorique ; (c) compartiment de duodénum ; (d) valve péristaltique ; (e) compartiment du jéjunum ; (f) valve péristaltique ; compartiment d'iléon de (G) ; (h) sphincter iléo-caecal ; (i) sécrétion gastrique ; (j) sécrétion du duodénum ; (k) sécrétion du jéjunum/iléon ; (l) pré filtre ; (m) module de filtration à fibre creuse ; (n) absorption de l'eau ; (p) électrodes de pH ; (q) sondes de niveau ; (r) sondes de température ; (s) sonde de pression (215).

a. Utilisation de L'IRM

L'IRM a été utilisé pour l'étude du mécanisme de désagrégation en milieu gastrique en pré et postprandial de comprimés de Fosamprenavir. Ensuite, la capacité de TIM-1 à simuler l'influence des aliments sur le ralentissement de la désagrégation a été évaluée ainsi que son impact sur l'absorption du principe actif(215).

Le processus de désagrégation peut être divisé en trois effets physiques qui se produisent dans un ordre répétitif jusqu'à désagrégation totale du comprimé: (1) la pénétration initiale de l'eau, (2) gonflement dû à l'absorption d'eau et (3) la désagrégation de la couche hydratée en raison de la dissolution des ingrédients et / ou l'expansion. Les études d'IRM, sont cependant réalisées dans des conditions statiques et manquent de processus de malaxage et de mélange, entraînant une désagrégation lente. L'objectif de l'IRM est orienté surtout vers la compréhension de l'effet de pénétration de l'eau.

La figure 133A et 133B montre des séries d'images du comprimé prises par l'IRM (vue axiale) : dans la figure 133A le comprimé est immergé dans liquide gastrique (simulé) et dans la fig. 133B le comprimé est immergé dans un mélange de boisson alimentaire (Scandishake) (215). La forme initiale du comprimé est reconnaissable, couleur noir car les protons à l'intérieur du comprimé sont presque immobiles donc il n'y a pas une réponse à l'échelle d'intensité. Par contre, les protons à l'intérieur du liquide sont fortement mobiles donc le liquide apparaît en jaune (215).

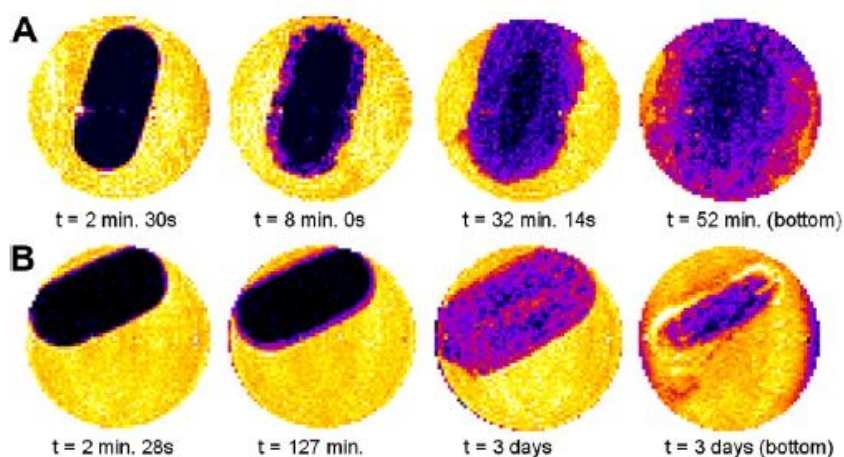


Fig.133. Image IRM des comprimés fosamprenavir (vue axiale) en fonction du temps fosamprenavir dans le liquide gastrique (a) et dans le boisson alimentaire de Scandishake (b). Le jaune indique l'intensité de la forte mobile des protons, alors que le noir indique l'intensité d l'immobilité des protons (215).

La désagrégation dans la boisson alimentaire est nettement retardée. Même après 3 jours le comprimé ne s'est pas complètement désagrégé alors que dans le liquide gastrique, le gonflement et la désagrégation du comprimé ont été constatés.

Le tableau 15 montre les valeurs de la relaxation (T_2) et la diffusion transversale D mesurés dans les deux liquides.

Tableau 15 : les valeurs de la relaxation(T_2) et la diffusion transversale(D) mesurés dans les deux liquides.

	T_2 (ms)	D (m^2/s)
USP SGF	1126	2.05×10^{-9}
Scandishake Mix®	17	1.04×10^{-9}

La valeur de T_2 est trop basse dans les protons de l'eau contenue dans la boisson alimentaire ce qui indique l'existence d'une forte interaction entre les composants de la matrice de la boisson. Par contre dans le liquide gastrique le T_2 est trop élevé ce qui est évident en raison de la composition simple de ce liquide.

De plus, le coefficient de diffusion (D) de la molécule d'eau dans la boisson est inférieur à celui obtenu dans le liquide gastrique (215).

Cette observation suggère que dans la boisson le ralentissement de l'hydratation de la surface du comprimé, de la pénétration de l'eau et du gonflement est dû à une compétition entre la matrice (de la boisson) et le comprimé sur l'eau disponible. Aussi, la présence de composants nutritionnels peut provoquer la formation d'une couche à la surface du comprimé, ce qui peut empêcher la pénétration de l'eau et retarder la désagrégation des comprimés.

b.Comportement du fosamprénavir dans le TM-1

Le comportement du comprimé de Fosamprénavir dans le système multicompartimental dynamique TIM- 1 a été évalué à la fois à jeun et après repas chez un adulte en bonne santé. Lors de l'introduction d'un comprimé unique de Fosamprénavir dans le compartiment de l'estomac de TIM- 1, les concentrations lumineales de Fosamprénavir ont été déterminées à la fois dans le compartiment de l'estomac (Fig. 134A) et du duodénum (Figure 134B) (215).

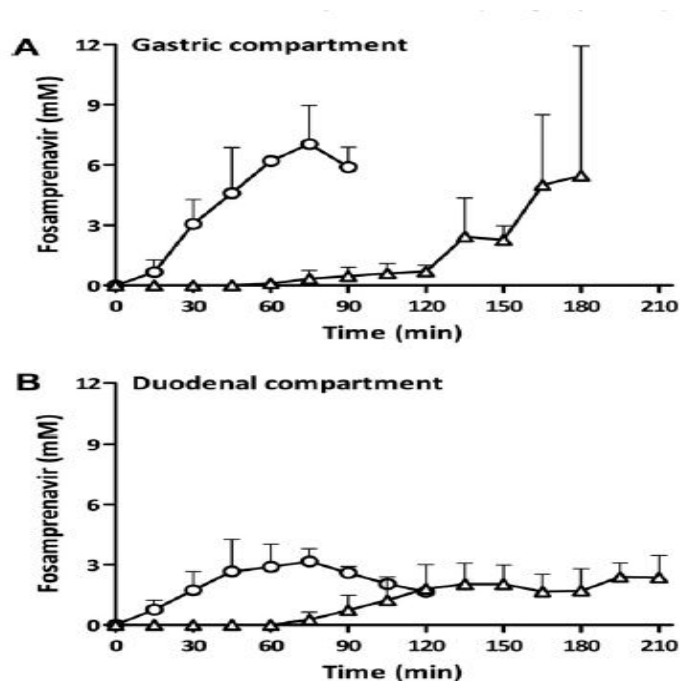


Fig.134 : Profils de la concentration en fonction du temps de Fosamprenavir dans les compartiments de l'estomac (a) et le duodénum (b), état de simulation de la jeun (cercles ouverts) "après repas" (triangle ouvert) (215).

A jeun (administration avec l'eau), le comprimé a commencé à se désagréger immédiatement. Cependant, après (administration avec le mélange de Scandishake), la désagregation et, par conséquent, la dissolution gastrique et l'augmentation de la concentration au niveau duodénal de Fosamprenavir ont été sensiblement retardées (temps de latence de 60 min). Mais les maximums de concentrations dans les deux ne sont pas très différents.

Après repas le reste du comprimé non désagrégué a été manuellement déplacé du compartiment "estomac" vers le compartiment "duodénum". Et ensuite vers le compartiment du jéjunum où la désagregation va se poursuivre.

Le Fosamprénavir présent dans le filtrat des compartiments du jéjunum et de l'iléon constituait la fraction de potentiellement disponibles pour l'absorption intestinale. La figure 135 représente la fraction de Fosamprénavir bioaccessible cumulée en fonction du temps. A jeûn, Fosamprénavir est devenu déjà disponible pour l'absorption dans la première heure alors qu'après repas n'était pas encore.

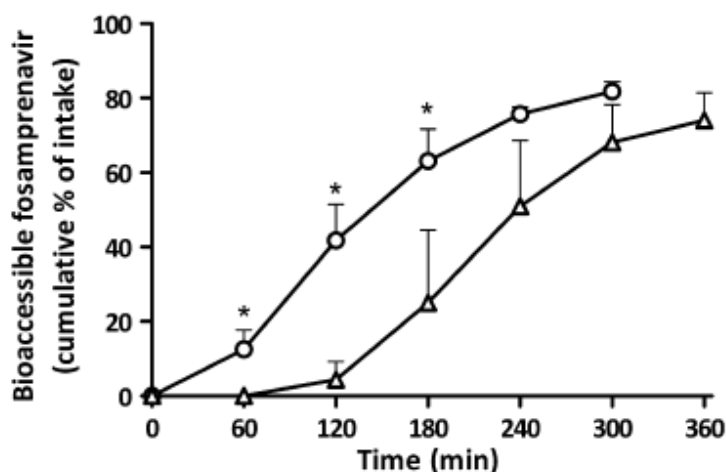


Fig.135: Fraction bioaccessible cumulée de fosamprenavir en fonction de temps dans Tim-1, simulation de jeûne (cercles ouverts) et l'état "après repas" (triangles ouverts). Le Fosamprénavir présent dans le filtrat des compartiments du jéjunum et de l'iléon constituait la fraction bioaccessible(215).

On constate donc que les aliments ont affecté le taux et durée d'absorption, mais pas l'ampleur de l'absorption

Conclusion

L'effet de l'alimentation sur la désagrégation des comprimés peut avoir un impact significatif sur l'absorption des médicaments, car elle peut obliger les comprimés à libération immédiate à se comporter comme des formes enrobées. La présente étude a démontré la valeur de deux instruments d'analyse de pointe pour l'étude de la désagrégation des comprimés et l'influence des aliments sur cette dernière : IRM et TIM-1 (215).

III. La dureté

III.1. Principe de l'essai

L'essai de rupture diamétrale ou dureté (appelé aussi test brésilien) est utilisé pour estimer la force nécessaire pour rompre le comprimé diamétralement. Cette force peut dépendre de la forme du comprimé selon qu'il est plat ou bombé.

En supposant que les contraintes de traction et de compression sont équivalentes, la force de rupture peut être convertie en résistance : tension radiale (σ_{rd}), exprimée en MPa, suivant la formule de Fell et Newton (216)

$$\sigma_{rd} = \frac{2F}{\pi D h} \quad -70-$$

Où F est la force de rupture, D est le diamètre et h est l'épaisseur du comprimé.

L'équation est appliquée dans le cas d'une rupture diamétrale nette d'un compact plat comme le montre la figure 136

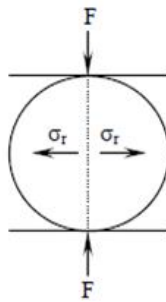


Fig.136 : Principe de l'essai de résistance à la rupture diamétrale (196).



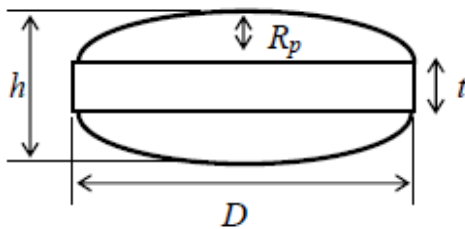
Fig.137 : Rupture diamétrale d'un compact plat de cellulose microcristalline *Vivapur 102*. (196).

Dans le cas d'un comprimé bombé (figure 138), la contrainte de rupture diamétrale ne peut pas être déduite par la formule précédente. Elle peut être calculée numériquement par éléments finis. Cependant, la contrainte de rupture dans le comprimé est à calculer pour chaque forme donnée. Une équation permettant de calculer la contrainte de rupture en fonction de la

force de rupture et de la forme a été établie par Pitt et al. [217,218]. Cette équation a été validée par les auteurs pour des échantillons de gypse et s'écrit sous la forme suivante :

$$\sigma_t = \frac{10F}{\pi D^2} \left(2,84 \frac{h}{D} - 0,126 \frac{h}{t} + 3,15 \frac{t}{D} + 0,01 \right)^{-1} \quad -70-$$

Où σ_t est la contrainte de rupture, F est la force de rupture, D est le diamètre, h est l'épaisseur totale du comprimé et t est l'épaisseur de la partie cylindrique plate du comprimé.



R_p : l'épaisseur de la partie bombée

Fig. 138 : Dimensions utilisées pour un comprimé bombé(196).

III. 2.Les facteurs qui influencent la dureté des comprimés

III.2.1.Influence de la densité relative

La figure 139 représente l'évolution de la contrainte de rupture en fonction de la densité relative pour la *Vivapur 102®* mélangée avec 1% en masse de stéarate de magnésium et compactée avec différentes formes de poinçons. Le mélange est effectué à l'aide d'un mélangeur *Turbula* pendant 2 minutes.

Les forces choisies pour la préparation des comprimés ont été de 5 à 20 kN. Les résultats obtenus montrent que plus le comprimé est bombé, plus sa densité relative est faible à une force de compression donnée.

La figure 139 montre que la contrainte de rupture croît avec la densité relative(196). Par ailleurs, pour une densité relative donnée, on constate que la contrainte de rupture est plus

grande pour les comprimés bombés (i.e. les comprimés obtenus avec un poinçon *R10* (le plus profond) sont les plus résistants, suivis par ceux qui sont obtenus par le poinçon *R20* et ensuite les comprimés plats.

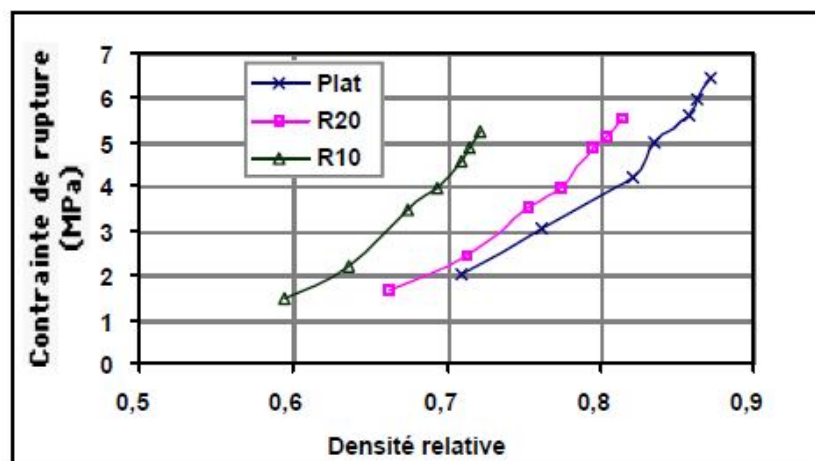


Fig.139 : Contrainte à la rupture diamétrale en fonction de la densité relative pour la *Vivapur 102* mélangée avec 1% du stéarate de magnésium(196).

III.2.2. Influence de la nature des produits

Les produits utilisés dans cette étude sont(208) :

- * AC 180 : aspirine cristallisée de diamètre moyen 180 μm
- * AC 360 : aspirine cristallisée de diamètre moyen 360 μm
- * AG 600 : aspirine granulée de diamètre moyen 600 μm
- * amidon de maïs standard (noté CS)
- * LYCATAB PGS, amidon de maïs partiellement prégelatinisé (noté PGS)
- * SEPPISTAB 200, amidon de maïs partiellement prégelatinisé (noté SPT)
- * Produit A tout venant (noté A TV)

*une tranche de produit A dont les tailles des grains sont comprises entre 0 et 250 μm (noté A 125), une autre pour des tailles comprises entre 250 et 400 μm (noté A 325) et une troisième entre 400 et 800 μm (A 600)

a. Etude des aspirines

Pour évaluer la cohésion des comprimés, on mesure la résistance à la rupture grâce au test de compression diamétrale. Ces mesures sont représentées sur la figure 140

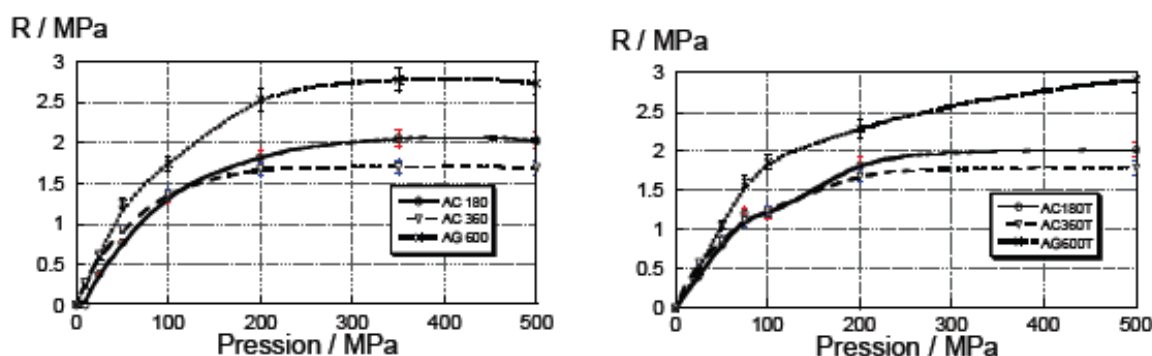


Fig. 140 : résistance à la rupture des comprimés d'aspirines en fonction de la pression de compression (208).

Ces courbes présentent une forme identique pour une même aspirine (tamisée ou non). On obtient toujours des comprimés d'AG 600 plus cohésifs que ceux d'AC 180, eux même plus cohésifs que ceux de AC 360, que l'aspirine soit tamisée ou non. Le tamisage n'a pas d'effet sur la cohésion pour une même aspirine. Les comprimés d'AG 600 sont plus Cohésifs que les comprimés d'aspirines cristallisées. Donc le fait de granuler l'aspirine permet d'acquérir une meilleure cohésion.

Une explication est que l'aspirine granulée ne se présente pas sous forme d'aiguilles comme celle cristallisée. La forme sphéronisée favoriserait la cohésion des comprimés. La différence observée entre les résistances à la rupture des comprimés des deux aspirines cristallisées peut être expliquée par l'effet de la surface spécifique (plus elle est grande plus elle crée une

grande surface de contact) qui est plus grande pour l'AC 180 (0.18 contre 0.03 m².g⁻¹) même si ces valeurs très faibles sont sujettes à caution (208).

b. Etude des amidons

Les résultats de la résistance à la rupture des amidons en fonction de la pression de compression sont présentés sur figure 141.

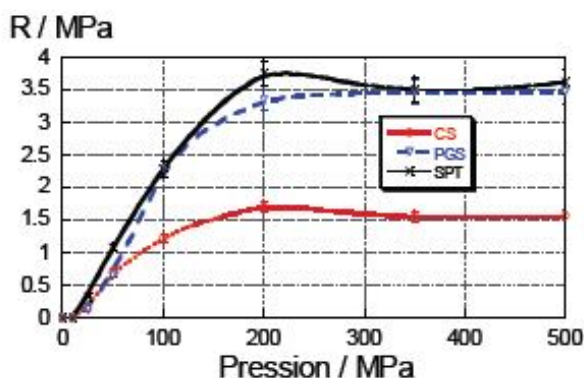


Fig. 141 : résistance à la rupture des comprimés en fonction de la pression de compression pour les trois amidons (208).

Les amidons pré-gélatinisés présentent une résistance mécanique plus importante que celle notée sur l'amidon standard de maïs. En effet, la différence de nature des amidons se traduit par une différence de taille et de forme des grains. Les grains de CS sont sphériques et de petite taille (25 μ m) tandis que les amidons pré-gélatinisés se présentent sous forme de plaques de taille plus grande (125 et 200 μ m)(208).

On remarque donc que c'est davantage la forme des grains qui influe sur la cohésion des comprimés. Il semble que les contacts entre des plaques de PGS ou SPT soient plus cohésifs que ceux entre des sphères de CS.

A cette remarque sur le rôle de la forme se rajoute le rôle du mode de synthèse, qui en modifiant la nature des groupements chimiques de la surface, influe aussi sur les propriétés d'adhésion.

Donc la différence constatée peut être expliquée par des raisons physiques ou chimiques voire même les deux.

-Influence de condition de stockage de l'amidon

Les résultats des expériences menées avec l'amidon CS stocké à diverses humidités relatives sont portés en figure 142

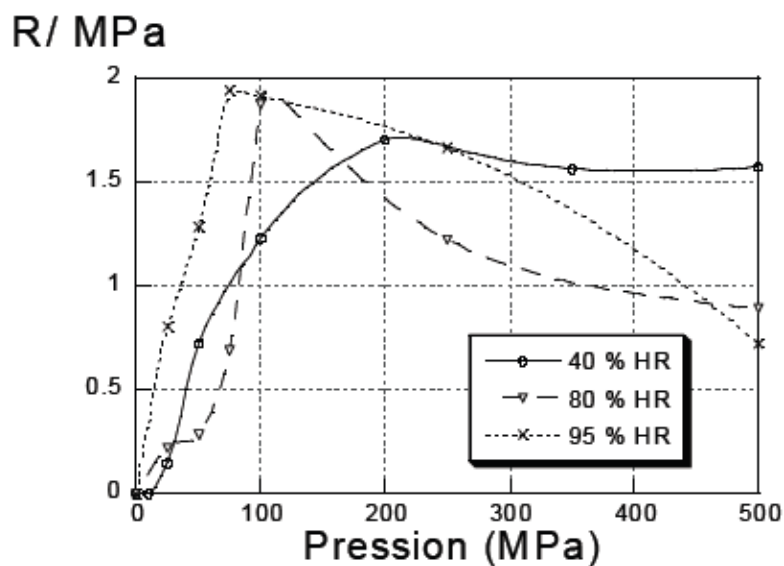


Fig. 142 : influence de l'humidité relative sur les courbes donnant la résistance à la rupture des comprimés d'amidon CS en fonction de la pression de compression(208).

Pour l'amidon PGS les résultats sont représentés sur la figure 143

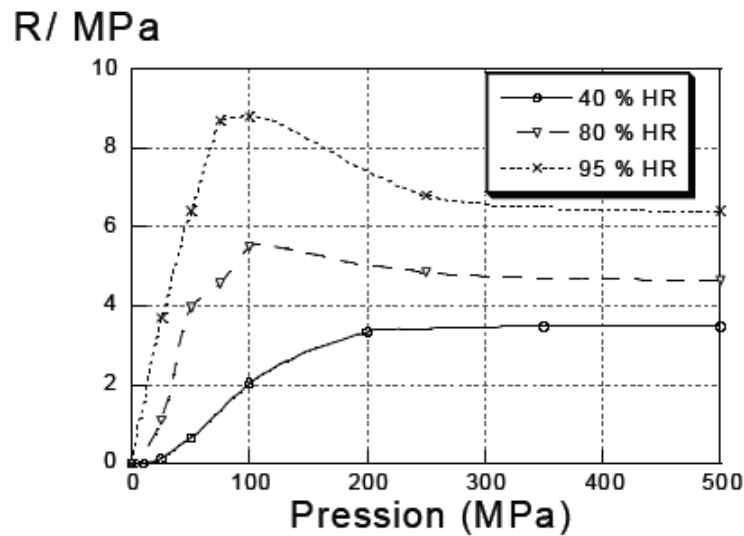


Fig. 143 : influence de l'humidité relative sur les courbes donnant la résistance à la rupture des comprimés d'amidon PGS en fonction de la pression de compression (208).

Pour l'amidon CS, la résistance à la rupture des comprimés varie peu avec PH_2O , sauf aux fortes pressions où elle chute de plus de la moitié ($P > 250$ MPa).

Pour le PGS, on remarque une forte augmentation de la résistance à la rupture pour les comprimés réalisés à partir du PGS stocké aux fortes humidités relatives. De plus, on observe les mêmes phénomènes de perte de cohésion pour les fortes pressions de compression ($P > 100$ MPa), une décohésion partielle des interfaces solide - solide est donc à envisager.

c. Etude du produit A

Les courbes exprimant la résistance à la rupture en fonction de la pression de compression pour les quatre tranches granulométriques sont représentées en figure 144

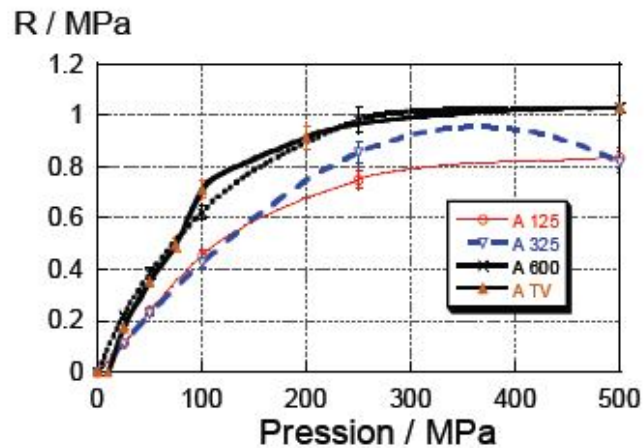


Fig. 144 : résistance à la rupture des comprimés en fonction de la pression de compression pour les tranches granulométriques du produit A(208).

Toutes les résistances à la rupture observées sont au maximum égales à 1 MPa, ce qui n'est pas très élevé : les comprimés de produit A ne sont pas très cohésifs.

De plus, on remarque qu'avec les gros grains de produit A (A 600), les comprimés sont les plus cohésifs. Deux hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ce résultat. La première est que si les grains du produit A sont plus gros, ils peuvent se fragmenter plus et générer de plus petits grains : les nombres de ponts de contact et la surface de contact sont alors plus grands dans le comprimé et le comprimé est plus cohésif.

De même, la résistance des comprimés de produit ATV se comporte aux faibles pressions comme les petits grains, et à fortes pressions comme les plus gros grains.(208)

-Influence de condition de stockage de produit A

Les résultats des expériences menées sur les tranches granulométriques de produit A stocké à deux humidités relatives différentes (40 % et 60 %) sont portés sur la figure145

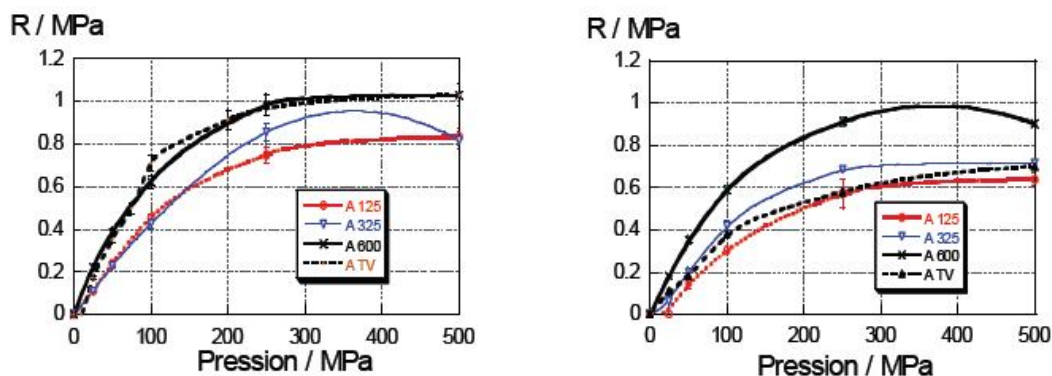


Fig.145 : résistance à la rupture des comprimés des tranches granulométriques du produit A stockés sous une humidité relative de 40 % (à gauche) et de 60 % (à droite) (208).

Les résistances à la rupture obtenues sont différentes pour les comprimés de produit A stockés sous des humidités relatives différentes. En effet, les comprimés stockés sous 40% d'humidité relative ont une résistance à la rupture maximale comprise entre 0.8 et 1 MPa tandis que pour les autres comprimés les résistances ont une valeur maximale comprise entre 0.6 et 0.9 MPa. Par contre, les comprimés de produit A stocké sous 60 % d'humidité relative ont une résistance à la rupture qui ne dépasse pas 0.8 MPa sauf pour le A600 qui dépasse le 0.8 MPa(208).

d.Etude de mélange aspirine-amidon

Les courbes d'évolution de la résistance à la rupture en fonction de la fraction massique de l'aspirine dans le mélange sont présentées sur la figure 146 pour chacune des trois différentes aspirines mélangées avec de l'amidon standard CS

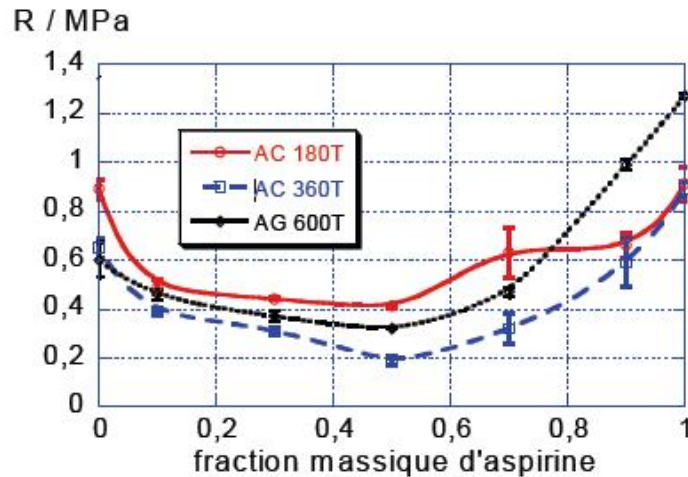


Fig. 146 : résistance à la rupture des comprimés de mélanges en fonction de la fraction massique d'aspirine pour une pression de compression de 100 MPa (208).

Les courbes de la résistance à la rupture des comprimés ont la même forme pour les trois aspirines. Les résistances à la rupture des comprimés montrent une valeur minimum inférieure aux résistances à la rupture des produits purs. Ceci peut être attribué à la très mauvaise cohésion entre l'aspirine et l'amidon.

Pour expliquer cette mauvaise cohésion, on peut retenir que l'aspirine est un produit cristallin fragmentaire alors que l'amidon est un produit viscoélastique avec une structure particulière en oignon.

De plus, les grains d'aspirine ont une forme aciculaire et les grains d'amidon sont plutôt circulaires. Pour ces raisons les contacts entre les grains d'aspirines et d'amidon sont peu liants et très réduits. Ainsi, des effets liés à la structure des produits et à leur forme sont considérés.

- L'influence de la nature de l'amidon sur la résistance à la rupture des comprimés pour un mélange avec une aspirine donnée (AC 180T) et des amidons de différents types :

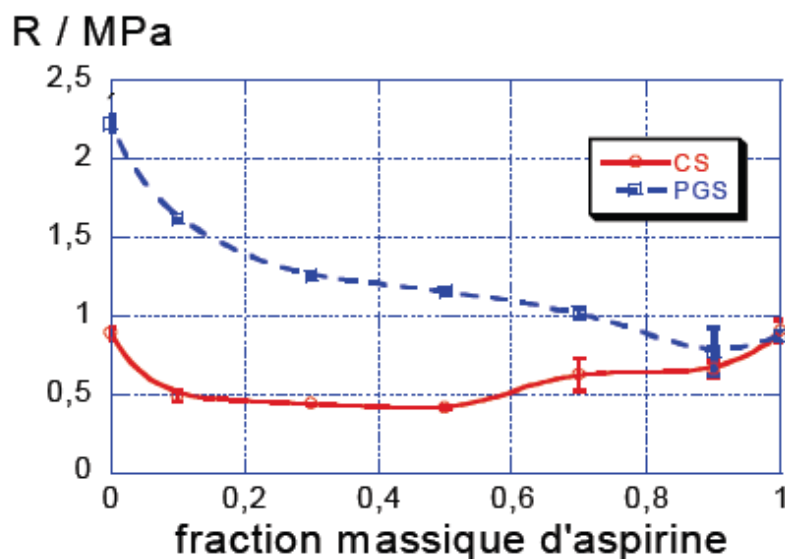


FIG 147 résistance à la rupture des comprimés de mélanges en fonction de la fraction massique d'aspirine AC 180T pour une pression de compression de 100 MPa (208)

Deux courbes différentes sont obtenues. La courbe de la résistance à la rupture des comprimés de mélange réalisé avec l'amidon CS est voisine de celle obtenue dans le paragraphe précédent. La résistance à la rupture des comprimés de mélange d'amidon PGS et d'aspirine AC 180Test plus élevée par rapport aux autres mélanges. Ceci peut être dû à la forme des grains de l'amidon prégelatinisé qui est sous forme de plaque, mais elle reste inférieure à celle des produits purs.

Conclusion :

Les produits "naturels" ont une cohésion moins bonne que ceux qui ont été modifié pour avoir une meilleure compressibilité (PGS, SPT, AG 600), ce qui est logique.

Les conditions de stockage des produits ont une influence assez grande sur la cohésion des comprimés d'amidon et de produit A. L'humidité améliore la cohésion des comprimés de PGS et diminue celle du CS et du Produit A.

Le mélange aspirine - amidon est caractérisé par une très mauvaise interaction entre les grains. Il en résulte des résistances à la rupture des comprimés en fonction de la fraction mas-

sique d'aspirine qui sont inférieures aux résistances à la rupture des comprimés de produits purs(208).

III.2.3. Influence de la température sur la résistance à la rupture (cf chapitre C page 127)

Conclusion générale :

Au terme de ce travail, nous avons évoqué la formulation des comprimés de point de vue théorique et pharmacotechnique, et nous avons essayé de décrire juste les opérations les plus importantes et les plus courantes dans l'industrie pharmaceutiques en l'occurrence le mélange, la granulation humide et la compression, et nous avons aussi décrits les caractères pharmacotechniques les plus importantes notamment la dissolution, la désagrégation et la résistance à la rupture.

Nous avons vu l'opération de mélange et les problèmes rencontrés au cours cette opération notamment la ségrégation qui affecte l'homogénéité du produit, pour surmonter ce problème, il est préconisé de limiter le libre écoulement des particules, soit par la modification de la formulation du produit et sa mise en forme, soit par une nouvelle conception de l'équipement de la chaine de production, la première solution semble difficile par contre la seconde est réalisable car elle nécessite pas une modification dans la formulation.

Dans la granulation humide, la difficulté principale réside dans le contrôle et le suivi du procédé, nous avons décrits une méthode de contrôle et de suivie de la granulation humide qui est le calcul de la puissance électrique consommée et qui est la plus utilisée pour déterminer le point fin de la granulation, mais l'expression de la puissance électrique consommée est complexe, car sa mesure est fonction du courant et de la tension, or certains moteurs industriels sont des moteurs à induction qui utilisent du courant alternatif (44). Cependant, des nouvelles technologies de contrôle du procédé sont apparues comme les techniques d'analyse d'image.

Dans l'opération de compression, l'intérêt de la modélisation de la compression a été présenté avec une description de deux model ; model de kawakita et model de Heckel, qui sont les plus utilisés dans le domaine pharmaceutique, les applications de ces model sur différents types de poudre dans le but de caractériser le comportement mécanique de ces poudres pendant la compression ont été décrites. L'application d'une méthode physique non destructive qui est l'émission acoustique pour l'étude de la compression, et l'avantage que présente cette

technique notamment la mise en évidence des phénomènes mécanique qui se produit pendant la compression a été aussi étudiée.

Enfin, les difficultés rencontrées dans la maîtrise des caractéristiques pharmacotechniques des comprimés ont été analysées. Elles peuvent être liées soit au procédé utilisé (influence de la force de pression sur la dureté, etc.) soit aux excipients utilisés (influence du lubrifiant sur la dissolution, etc.).

Résumé

Titre : Formulation des comprimés, aspects théoriques et pratiques

Auteur : El Mardi Hicham

Mots clés : comprimé, compression, caractéristiques pharmacotechniques, modélisation de la compression, poudres, cinétique du mélange, ségrégation, granulation humide, agglomération, nucléation.

Ce travail est consacré à la formulation des comprimés en exploitant des études réalisées en génie des procédés et en génie pharmaceutiques pour la maîtrise de certaines opérations pharmaceutiques, et pour la caractérisation de certains paramètres pharmacotechniques.

L'objectif de ce travail est de décrire les étapes essentielles et les plus utilisées pour la fabrication des comprimés nus et les méthodes utilisées pour le contrôle de certaines opérations et la maîtrise des caractéristiques pharmacotechnique les plus importantes.

Nous avons donc traité les poudres et leurs différentes propriétés qui influencent la mise en forme des comprimés. L'opération de mélange et les différents mécanismes intervenants dans cette opération, le suivi et le contrôle de l'homogénéité des mélanges ainsi que la description d'un type de mélangeur ont été étudiés. La granulation humide et les model d'agglomération des particules, ainsi que les méthodes de contrôles de cette opération. La compression et sa modélisation, avec application de deux models (Kawakita et Heckel) sur des poudres pharmaceutiques, et l'utilisation d'une méthode physique (l'émission acoustique) pour l'étude de la compression. Et enfin, les caractéristiques pharmacotechniques des comprimés, les méthodes d'étude de ces caractéristiques ainsi que les différents facteurs qui les influencent ont été analysés.

Abstract

Title: Reactive oxygen species and oxidative stress: biological and pathological aspects.

Author: Abdellatif Dwassy

Keywords: Oxygen, reactive oxygen species, antioxidant, oxidative stress, free radicals.

Since its discovery in 1772 by Scheele, the oxygen is at the center of much controversy. Both essential and toxic to life, it is the cause of oxidative stress. Various reactions between oxygen and the organic material (in particular reduction reactions) produce reactive oxygen species (ROS) which include free radicals. To fight against ROS, the body has antioxidant defenses that can be quickly exceeded. Upsetting this balance plunges the body into a state called oxidative stress. In such a state, ROS can cause cell damage and many are involved in many diseases and particularly diseases associated with aging and inflammation. Indeed, it is unclear whether oxidative stress is the origin or the transmission of diseases to which it is linked.

These last ten years have seen an explosion of methods to assess the status of oxidative stress in an individual clinical routine. Without exception each method has its limitations and can not alone reflect the status of oxidative stress, a great disparity of techniques and results thus complicating the interpretation of the latter.

The fight against oxidative stress is essentially preventive supplementation with nutritional antioxidants. Other techniques have proven effective: gene transfer therapy antioxidants and transfer genes targeted proteins. This synthesis summarizes the mechanisms of production of ROS and their involvement in human pathologies, systems own defense organization, assessing the status of oxidative stress and antioxidant therapy possible.

ملخص

العنوان: صياغة الأقراص نظرية – تطبيقية

الكاتب: هشام المرضي

الكلمات الأساسية: لأقراص, الخصائص التقنية الدوائية للأقراص, المزيج, التحبب الرطب.

هذا العمل خصص لصياغة الأقراص عن طريق استغلال دراسات تمت في الهندسة الصيدلانية وهندسة الطرائق للتحكم وإتقان بعض العمليات الصيدلانية ومن أجل توظيف بعض الخصائص التقنية الدوائية للأقراص.

الهدف من هذا العمل هو وصف الخطوات الأساسية والأكثر استخداما لتصنيع الأقراص وكذا الوسائل المستخدمة للسيطرة على بعض العمليات والتحكم في الخصائص التقنية للأقراص.

قمنا إذن بدراسة المساحيق وخصائصها المؤثرة في تشكيل الأقراص. عملية المزج و الميكانيزمات المتدخلة في العملية، تتبع ومراقبة تجانس المزيج ووصف لنوع من الخلط.

قمنا أيضا بتناول التحبب الرطب وطرق تجمع الدقائق وأيضا طرق مراقبة هذه العملية. قمنا أيضا بتناول عملية الضغط مع تطبيق نموذجيين (نموذج Kawakita) و(نموذج Heckel) على بعض المساحيق الصيدلانية واستعمال طريقة فيزيائية (الانبعاث الصوتي) لدراسة عملية الضغط. وأخيرا تطرقنا إلى الخصائص الدوائية التقنية للأقراص وطرق دراسة هذه الخصائص وأيضا مختلف العوامل المؤثرة فيها.

Références bibliographiques

- 1) P. Wehrlé .Pharmacie galénique :formulation et technologie pharmaceutique,
- 2) . Le Hir A. Abrégé de Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9ème édition. Paris (France) : Masson, 2009, 252,381, 282-284p
- 3) . Mollan M.J., Celik M. The effects of humidity and storage time on the behavior of maltodextrins for direct compression. Int. J. Pharm., 1995, 114, 23-32.
- 4) Pharmacopée Européenne Vème édition, Conseil de l'Europe, Strasbourg, 2005.
- 5 D.M. TAYLOR Measuring techniques for electrostatics Journal of Electrostatics, 2001, 51-52, 502-508
- 6) Deleuil M. Sampling. In : Chulia D., Deleuil M., Pourcelot Y. (éd.), Powder Technology and Pharmaceutical Processes (9), Handbook of powder technology. Amsterdam (Pays-Bas) : Elsevier, 1994, 557 p.
- 7) Melcion J. La granulométrie de l'aliment : principe, mesure et obtention. INRA Production Animale, 2000, 13, 81-97.
- 8) . Gennaro A.R., Remington's Pharmaceutical Sciences. 18ème édition. Pennsylvania (USA) :Mack Publishing Company, 1990, 1928 p.
- 9) Guyot J.C., Mathis C., Traisnel M., Verain A. Galénica 6 : poudres et formes unitaires obtenues par division ou agglutination (formes orales solides, I). Paris (France) : Lavoisier, 1984, 371 p.
- 10) Charpin J., Rasneur B. Caractérisation de la texture poreuse des matériaux. Techniques de l'ingénieur, 1987, 1050, 1-20.
- 11) Chulia D., Deleuil M., Pourcelot Y. Powder Technology and Pharmaceutical Processes (9). Handbook of powder technology. Amsterdam (Pays-Bas) : Elsevier, 1994, 557 p.
- 12) Moules C.A. Surface effects including interfacial tension, wettability, contact angles and dispersibility. In : Beckett S.T. (éd.), Physico-chemical Aspects of Food Processings. Glasgow (USA) : Chapman & Hall, 1995, 468 p.

- 13) Queré D. Loi du mouillage et de l'imprégnation. Techniques de l'ingénieur, 2003, J 2 140, 1-15.
- 14) . Dupré A. Théorie mécanique de la chaleur. Paris (France) : Gauthiers-Villars, 1869, 369, 484 p.
- 15) . Deleuil M. Approche du comportement des poudres. STP Pharma, 1987, 8, 668-675.
- 16) . Wade A., Weller P.J. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd edition. Pharmaceutical Press (London, UK) and American Pharmaceutical Association (Washington, USA), 1994, 628-629, 375 p.
- 17). Delacourte-Thibaut A., Guyot J.C., Traisnel M. Formulation technologique des Comprimés - Etablissement de fiches techniques. Sci. Techn. Pharm., 1982, 11, 3, 131-140.
- 18). Guyot J.C. Critères technologiques de choix des excipients de compression directe. Sci. Techn. Pharm., 1978, 7, 10, 551-559.
- 19). Train D. Some aspects of the properties of angle of repose of powders. J. Pharm. Pharmacol., 1958, 10, 127T-135T.
- 20). Chulia D. Rhéologie des poudres et préformulation. Un modèle d'étude : l'acide acétylsalicylique. Thèse de doctorat d'université, Grenoble : Université de Grenoble, 1981, 538 p
- 21). Trouvé G., Leborgne C., Brancq B. Etude d'un nouvel amidon directement compressible. S.T.P. Pharma, 1990, 6, 2, 80-87.
- 22). Hausner H.H. Friction conditions in mass of metal powder. Int. J. Powder Metall, 1967, 3, 7-13.
- 23). Carr R.L Evaluating flow properties of solids. Chem. Eng., 1965, 18, 163-168.
- 24). Carr R.L. Particle behavior storage and flow. British Chem. Eng., 1970, 15, 12, 1541-1549.
- 25). Teunou E., Vasseur J. Comparaison des fonctions d'écoulement de poudres obtenues par trois types d'appareils : Jenike, Walker et Johanson. Ind. alim. Agr., 1997, 114, 649-657.
- 26). Prescott J.K., Barnum R.A. On powder flowability. Pharm. Technol., 2000, 60-84.
- 27). Chulia D. Application aux poudres pharmaceutiques de méthodes d'investigation

rhéologique empruntées à la mécanique des sols - A propos de l'aptitude à l'écoulement. STP Pharma. Pr., 1991, 1, 5, 473-476.

28). Johanson J.R. The Johanson indicizerTM System vs the Jenike shear tester. Bulk Solids Handling, 1992, 12, 2, 237-240.

29). Jenike A.W. Storage and flow of solids. Bulletin n°26, Utah Engineering Experiment Station. Salt Lake City (USA) : 1964, (révisé n°123 , 1970)

30) J.C. WILLIAMS. The segregation of particulate materials. *Powder Technology*, 15:245–251,1976.

31) H. RUMPF. Agglomeration. *Wiley, New York*, page 379, 1962.

32) N. HARNBY, M.F. EDWARDS & A.W. NIENOW, coord. *Mixing in the process industries*. Butterworth/Heinemann, 2nd Édition, 1985.

34) M.C. COELHO & N. HARNBY. The effect of humidity on the form of water retention in a powder. *Powder Technology*, 20:197–200, 1978.

35) J.N. STANFORTH & J.E. RESS. Electrostatic charge interactions in ordered powder mixes. *J.Pharm. Pharmacol.*, 34:69–76, 1982.

36) C. GATUMEL, M. LALLIÉ & J. REVEL. An expérimental study of the triboelectrification of polyethylene particles. *In STP 4*, 2004.

37) Daerr, A., “ Dynamique des Avalanches ”,(Thèse de doctorat). Université Denis Diderot Paris 7, France, 2000, 180p.

38) Seville, J. P. K., Tüzün, U. & Clift R., “ Processing of Particulate Solids, Powder Technology Series ”, Blackie Academic & Professional, 1997, 384p.

39) Carr, R. L.& Walker, D. M., “ An Annular Shear Cell for Granular Materials ”, *Powder Technology*, Vol. 1, 1967, 369-373.

40) Nedderman, R. M., “ Statics and Kinematics of Granular Materials ”, Cambridge University Press, 1992, 352p

41) Lubert, M., “ Aptitude à l'Écoulement d'un Milieu Granulaire : Exploitation des Instabilités de Cisaillement et Evaluation du Vieillissement ”, Ecole des Mines d'Albi, France, 2000. (Thèse).

42) ASTM - American Society for Testing and Materials Committee, " Standard Shear Testing Method for Bulk Solids Using the Jenike Shear Cell ", Designation D 6128 – 97, 1998, 18p

43) Massol-Chaudeur. S. Caractérisation de l'état de mélange de poudres - cas de mélanges faiblement dosés. *Thèse de Doctorat, Institut National Polytechnique de Lorraine France*, 2000.

44) J.A. HERSEY. Ordered mixing : A new concept in powder mixing practice. *Powder Technology*, 11:41–44, 1975

45) Henri BERTHIAUX. Mélange et homogénéisation des solides divisés. *Techniques de l'ingénieur*, J3397, 2002.

46) P.V. DANCKWERTS. The definition and measurement of some characteristics of mixtures. *Appl. sci. Res.*, Section A, vol 3:279–296, 1952.

47) CONDOTTA .R "coulabilité des poudres cohésifs : mesures aux faible contraintes, granulaire humide, application au poudres industrielles" , thèse de doctorat, *Institut National Polytechnique de Toulouse France*

48) Sanchez, F. C.; Toft, J.; Van den Bogaert, B.; D.L.Massart; Dive, S. S.; these final Hailey, P.; Monitoring powder blending by NIR spectroscopy. *Fresenius Journal of Analytical Chemistry* 1995, 352, 771-778.

49) Sekulic, S. S.; Wakeman, J.; Doherty, P.; Hailey, P. A.; Automated system for the on-line monitoring of powder blending processes using near-infrared spectroscopy. Part II. Qualitative approaches to blend evaluation. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1998, 17 (8), 1285-1309.

50) Skibsted, E. T. S.; Boelens, H. F. M.; Westerhuis, J. A.; Witte, D. T.; Smilde, A. K.; Simple assessment of homogeneity in pharmaceutical mixing processes using a near-infrared reflectance probe and control charts. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2006, 41 (1), 26-35.

51) De Maesschalck R.; Cuesta Sanchez F.; Massart D.L.; Doherty P.; Hailey P.; On-Line Monitoring of Powder Blending with Near-Infrared Spectroscopy. *Applied Spectroscopy* 1998, 52 (5), 725-731.

52) T. Allen, *Particle size measurement*, 1996, pp. 824.

53) Cartillier, L., Contribution à l'étude du mélange de poudres à principe actif

cohésif et faiblement dosé. 1987.

54) Danckwerts. P. V; Sellers. S. M. The effect of hold up and mixing on a stream of fluctuating composition. *Industrial Chemist* , 27,395, 1951.

55) C. SCHOFIELD. Assessing mixtures by autocorrélation. *Trans. Instn. Chem. Engrs.*, 48: T28–T34, 1970

56) J. MOTHES. Probabilités. statistiques. *Techniques de l'ingénieur*, A169, octobre 1969.

57) C. SCHOFIELD. The definition and assessment of mixture quality in mixtures of particulate solids. *Powder Technology*, 15:169–180, 1976.

58) Lantz. R. J ; Schwartz. J. B. *Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets Volume 2*. Marcel Dekker, New York, 1990.

59) Edwards. M. F ; Nienow. A. W Harnby. N;. *Mixing in the Process Industries*. Butterworth Heinemann, 1985.

60) Fernando MUZZIO, Priscilla ROBINSON, Carolyn WIGHTMAN & Deane BRONE. Sampling practices in powder blending. *International journal of pharmaceutics*, 155:153–178, 1997.

61) J. BERMAN, A. SCHOENEMAN & J.T. SHELTON. Unit dose sampling : a tale of two thieves. *Drug Dev. Ind. Pharm*, 22(11):1121–1132, 1996.

62) FORRATECHNIC. Rapport Technique, Le Bourget du Lac, France.

63) P.M.C. LACEY. Developments in the theory of particule mixing. *J. of Appl. Chem.*, 4:527–268, mai 1954.

64) A. LE LAN. Mélange de solides. *Techniques de l'ingénieur*, A5940, 1983.

65) A.P. CAMPBELL & J. BRIDGWATER. The mixing of dry solids by percolation. *Trans. Instn. Chem. Engrs.*, 51:72–74, 1973.

66) Y.L. DING, R.N. FORSTER, J.P.K. SEVILLE & D.J. PARKER. Scaling relationships for rotating drums. *Chemical engineering science*, 56:3737–3750, 2001. 67) J.C. WILLIAMS. The segregation of particulate materials. *Powder Technology*, 15:245–251,

1976.

68) Hervé DESPLANCHES & Jean-Louis CHEVALIER. Mélange des milieux pâteux de rhéologie complexe : pratique. *Techniques de l'ingénieur*, J3861, juin 199969 R. WEINEKOTTER & H. GERICKE. *Mixing of solids*. Kluwer academic publishers, 2000.

70) Weinekötter. R. Continuous mixing of fine particles. *Particle and Particle Systems Characterization*, 12 (1) :46–53, 1995.

71) N. HARNBY, M.F. EDWARDS & A.W. NIENOW, coord. *Mixing in the process industries*. Butterworth/Heinemann, 2nd Édition, 1985.

72) T. AKIYAMA, K.M. AOKI & T. KOSHIKAWA. Experimental study on vibration-induced convection and heaping in granular beds. *Granular Matter*, 1:1–15, 1998.

73) K. MIYANAMI. *Mixing Powder Technology Handbook*, pages 595–612. Linoya – Gotoh – Higashitani éditeurs, NY, 1991.

74) Pernenkil. L ; Cooney. C. L. A review on the continuous blending of powders. *Chemical Engineering Science*, 61 :720–742, 2006.

75) Demeyre. J. F. Caractérisation de l'homogénéité de mélange de poudres et de l'agitation en mélangeur triaxe. *Thèse de Doctorat, Institut National Polytechnique de Toulouse France*, 2007.

78) Martens. H; Naes. T. Multivariate calibration. *Chichester*, 1989.

79) Thosar. S. S ; Forbess. R. A; Ebube. N. K; Chen. Y ; Rubinovitz ; R. L. A comparison of reflectance and transmittance near-infrared spectroscopic techniques in determining drug content in intact tablets. *Pharm Dev. Technol*, 6(1) :19–29, 2001.

80) Berntsson. O. Characterization and application of near-infrared reflection spectroscopy for quantitative process analysis of powder mixtures. *Thèse de Doctorat, Technische Universität München*, 2001.

81) Hailey P. A; Doherty. P ; Tapsell. P ; Oliver. T ; Aldridge. P. K. Automated system for the on-line monitoring of powder blending using near-infrared spectroscopy. Part I. System development and control. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 14 :551–559, 1995.

82) Kehlenbeck.V ; Sommer. K. In-line determination of the mixing quality by near infrared spectroscopy. *Lehrstuhl für Maschinen- und Apparatekunde. Technische Universität München – Weihenstephan Am Forum 2, 85350 Freising, Germany, 2003.*

83) Hinz. D. C. Process analytical technologies in the pharmaceutical industry : the FDA 's pat initiative. *Anal. Bioanal. Chem*, 384 :1036–1042, 2006.

84) Kehlenbeck. V ; Sommer. K. Possibilities to even the product discharge of a screw feeder and presentation of our research project on continuous dynamic mixing. *PARTEC Nuremberg Germany, 2001.*

85) Kehlenbeck. V ; Sommer. K. A new model for continuous dynamic mixing of powders as well as in-line determination of the mixing quality by NIR spectroscopy. *Proceedings of the "World Congress on Particle Technology 4", Sydney, 2002.*

86) Guillaume DELAPLACE & Romuald GUÉRIN. Mélange des produits pâteux – caractéristiques d'un système agité. *Techniques de l'ingénieur*, F3350, mars 2006.

87) S. FRAISSE. Technologies post-récolte des mils, sorghos, maïs. Mémoire, ENSF, 1983.

88) L.T. FAN, Yi-Ming CHEN & F.S. LAI. Recent developments in solids mixing. *Powder Technology*, 61:255–287, 1990.

89) Næs. T. The design of calibration in near infrared reflectance analysis by clustering. *Journal of Chemometrics*, 1 :121–134, 1987.

90) Siesler. H.W. Near-infrared spectroscopy. *Principles, Instruments, Applications*, WILEY-VCH, Weinheim,), 2002.

91) Vanarase. A. U; Alcalá. M; Roza. J. I. J ; Muzzio. F. J ; Romanach. R. J. Real-time monitoring of drug concentration in a continuous powder mixing process using NIR spectroscopy. *Chemical Engineering Science*, 2010.

92) Muerza. S ; Berthiaux. H; Massol-Chaudeur. S ; Thomas. G. A dynamic study of static mixing using on-line image analysis. *Powder Technology*, 128 :195–204, 2002.

93) Berthiaux.H; Mosorov. V ; Tomczak. L ; Gatumel. C; Demeyre. J. F. Principal component analysis for characterising homogeneity in powder mixing using image processing techniques. *Chemical Engineering and Processing*, 45 :397–403, 2006.

94) Daumann. B; Nirschl. H. Assessment of the mixing efficiency of solid mixtures by

means of image analysis. *Powder Technology*, 182 :415–423, 2008.

95) Daumann. B ; Fath. A ; Anlauf.H;Nirschl. H. Determination of the mixing time in a discontinuous powder mixer by using image analysis. *Chemical Engineering Science*, 64 :2320–2331, 2009.

96) Bruel. P ; Gouvre. R. *Caractérisation in-situ des milieux granulaires par analyse d'image*. Tome1, 141-146, Colloque physique et mécanique des matériaux granulaires.

97) Ehrhardt. H;Montagne.M; Berthiaux. H; Dalloz-Dubrujeau. B ; Gatumel. C. Assessing the homogeneity of powder mixtures by on-line electrical capacitance. *Chemical Engineering and Processing*, 44(2) :303–313, 2005.

98) Ralph WEINEKOTTER & Lothar REH. Characterization of particulate mixtures by in-line measurements. *Part. Part. Syst. Charac.*, 11:284–290, 1994.

99) UMIST. Industrial process tomography at manchester, 2007, <http://www.tomography.manchester.ac.uk/index.shtml>.

100) B DALLOZ-DUBRUJEAUD, R. FAURE & G. GIRAUD. Suivi en continu du mélange de deux poudres par mesure diélectrique. *In Acte des journées scientifiques du LCPC*, septembre 2000.

101) Nicolas EHRHARDT, Henri BERTHIAUX, Cendrine GATUMEL & Blanche DALLOZ-DUBRUJEAUD. Algorithme pour la mesure capacitive en ligne de la qualité de mélange de poudres en écoulement. *In 9ème congrès français de génie des procédés à Saint Nazaire*, septembre 2003.

102) N. EHRHARDT, M.MONTAGNE, H. BERTHIAUX, B. DALLOZ-DUBRUJEAUD & C. GATUMEL. Assessing the homogeneity of powder mixtures by on-line electrical capacitance. *Chemical Engineering and Processing*, 44(2):303–313, février 2005.

103) D.A.G. BRUGGEMAN. *Ann. Phys.*, 24:636, 1935.

104) T. GUILLOT. Contribution à la modélisation des propriétés électromagnétiques des mélanges aléatoires du type diélectrique/conducteur. Rapport Technique, ONERA, mars 1992.

105) LL. Augsberger, M.K. Vppala, P.Holm, Handbook of pharmaceutical Granulation Technology

- 106) S.M.Iveron ,J.D.Lister , K.Hapgood , B. J. Ennis, Nucleation growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review, powder Technology ,117,3-39, 2001.
- 107) W.Piestch, An interdisciplinary approach to size enlargement by agglomeration, powder Technology , 130 (1-3) , 8-13,2003.
- 108) C.G. Barlow, Granulation of powder , chemical Engineering , London , CE196/CE201, 1968.
- 109) K.V.S. Sstry , DW Fuerstenau , Mechanisms of agglomerate growth in green pelletization. Powder technology , 7, 97-105,1973.
- 110) DM . Newitt , J. M. Conway – Jones , A contribution to the theory and practice of granulation , Trans . I. Chem. Eng ., 36, 422- 441, 1958.
- 111) B.J Ennis , J.D. lister , particle size enlargement . In : R. Perry and D . Green , Editors , Perry's Chemical Engineers' Handbook (7th ed),, Mcgraw-Hill, New YORK, 20-56-20-89,1997
- 112) N.O Lindberg, L. Wenngren , L . Leander ; Studies on granulation in a change can mixer ; Acta Pharmaceutical Suecica , 11 (6) 603-620, 1974 .
- 113) N.O. Lindberg , A review on pharmaceutical wet – granulation , Drug Development and Industrial pharmacy, 10,803-872,1984
- 114) H.P. Bier , H.Leuenberger , H.Sucker, Determination of uncritical quantity of granulating Liquid by power measurement on planetary mixers; pharmaceutical Industry , 41(4), 375-380,1979 .
- 115) H.Leuenberger, Granulation, new techniques Pharmaceutica Acta Helvetiae , 57 (3) , 73 -82,1982
- 116) H.Leuenberger, Scale –up of granulation processes with reference to process monitoring , Acta pharmaceutical technology , 29, 274 –280 ,1982.
- 117) J.N Staniforth , SM. Quincey ; Granulation monitoring in a planetary mixer using a probe vibration analysis technique ; International Journal of pharmacy , 32, 177-185, 1986.

118) MS. Spring; The conductivity of the damp mass during the massing stage of the granulation process ; Drug Development and industrial pharmacy, 9(8), 1507-1512, 1983.

119) J.Rantanen, S. Lehtola, P. Ramet, J.P. Mannermaa, J. Yliruusi, On-line monitoring of moisture content in an instrumented fluidized bed granulator with a multi-channel NIR

120) S.Watano, direct control of wet granulation processes by image processing system, powder technology, 117,163-172, 2001

121) H.Leuenberger, H.P. Bier, H.B. Sucker; theory of granulation-liquid requirement in the conventional granulation process; Pharmaceutical Technology, 3,61-68, 1979

122) G Betz , P. J. Burgin .H.Leuenberger, Power consumption profile analysis and tensile strength measurement during moist agglomeration, International Journal of Pharmaceutics,252 (1-2), 11-25, 2003.

123) D. kay , P.C. Record; Automatic wet granulation end-point control system; Manufacturing chemist & aerosol news , 45-46, 1978.

124) M. Kopcha, E Roland , G Bubb , W.A. Vadino ; Monitoring the granulation process in a high shear mixer / granulator: an evaluation of three approaches to instrumentation; Drug Development and industrial pharmacy, 18(18) , 1945-1968, 1992.

125) S.Watano, k.Miyanami , image processing for on –line monitoring of granule size distribution and shape in fluidized bed granulation , powder Technology, 55-60, 1995.

126) S.Watano, T.Numa, I.koizumi, Y. OSako, Feedback control in high shear granulation of pharmaceutical powder , European Journal of Pharmaceutical and biopharmaceutics, 52;337-345,2001.

127) S.Watano , T.Numa, K. Miyanami, Y. Osako, A fuzzy control system of high shear granulation using image processing , powder Technology, 115,124-130,2001

136) Dwivedi S.K., Oates R.J., Mitchell A.G.
Estimation of elastic recovery, work of decompression and Young's modulus using a rotary tablet press.J. Pharm. Pharmacol., 44, 459 – 466, 1992.

137) Guyot J.C., Joiris E., Sergent E.
Les sucres en compression : qualités requises et évaluation. International Symposia, 4rd symposium : Which sugar for which application ? March 27, 1997, Reims

138) 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. Dev. Ind. Pharm., 19 (17 & 18), 2143 – 2196, 1993.

139) Jivraj M., Martini L.G., Thomson C.M. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. Pharm. Sci. Technol. Today., 3 (2), 2000.

140) BOUVARD, D.
Approches micromécaniques de la compression et du frittage des poudres
Propos scientifiques, 2001 -I, n°26, 28-37.

141) N'DRI-STEMPFER, B. Etude de l'incidence des procédés de granulation et de compression sur la couleur des compacts de poudres et de granulés Thèse INPG & ENSMSE, Génie des procédés, 2001.

142). York P. Particle slippage and rearrangement during compression of pharmaceutical powders. J. Pharm. Pharmacol., 1978, 30, 6-10.

143). Guyot J.C, Joiris E., Sergent E. Les sucres en compression : qualités requises et évaluation. The International Symposia organized by AvH, 4rd symposium: Which sugar for which application?, Reims (France), 27 mars 1997.

144). Roberts R.J., Rowe R.C. The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials. J. Pharm. Pharmacol., 1985, 37, 377-384.

.

145). York P. Crystal engineering and particle design for the powder compaction process. Drug Dev. Ind. Pharm., 1992, 18, 677-721.

146) RENOARD, M.
De la particule au compact : vers une explication du phénomène de clivage des comprimés de Paracétamol Thèse Université de Technologie de Compiègne, 2001.

147) VAN DER VOORT MAARSCHALK, K.
Stress relaxation of compacts produced from viscoelastic materials,
Int. J. of Pharm., 1997, 151, 27-34.

148) PORTAL, G.
Analyse et optimisation du procédé de compactage de poudres utilisées dans les piles Thermiques Thèse Université Paul Sabatier de Toulouse, Sciences des matériaux, 1999.

149) LONG, W. M.

Radial pressures in powder compaction Powder Metall., 1960, 6, 73-86.

150) LONG, W. M.

Die design and related questions in powder compaction 2nd symposium of special ceramics, 1962, 327-340.

151) MASTEAU, J.C. and THOMAS, G.

Evolution and modelling of porosity and specific surface area of pharmaceutical tablets during compaction, Powders & Grains 97, Behringer & Jenkins (eds), 1997.

152) TAKTAKJAMA, S.

Contribution à l'étude du comportement en compression de poudres et de leurs mélanges Thèse de Lille 2, 1997.

153) PONCHEL, G.

La densification des poudres pharmaceutiques : fragmentation particulaire et compressibilité intrinsèque Thèse de doctorat, Univ. Paris-Sud, 1987.

154) SCHMIDT, R. Comportement des matériaux dans les milieux biologiques Traité des matériaux 7, Presses Polytech. et Univ. Romandes, 1999.`

155) ÇELIK, M.

Overview of compaction data analysis techniques ; Drug. Dev. Ind. Pharm., 18, 767 – 810, 1992

156) Carless J.E., Leigh S. Compression characteristics of powder: radial die wall pressure transmission and density changes. J. Pharm. Pharmacol., 26, 289 – 297, 1974.

157) Train D. An investigation into the compaction of powder. J. Pharm. Pharmacol., 8, 745 – 761, 1956.

158) Unkel H. Vorgänge beim Pressen von Metallpulvern. Arch. Eisenhuettenwesen., 18, 161 – 167, 1945.

159) Nelson E., Naqvi S.M., Busse L.W., Higuchi T.

The physics of tablet compression IV. Relationship of ejection, and upper and lower punch forces during compressional process: application of measurements to comparison of tablet lubricants. J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 43, 596 – 602, 1954.

160) Führer C., Hanssen D., Schäfer B.

Messung and Interpretation von Rest und Ausstossdruck bei der Tablettierung. Pharm. Ind., 32, 17 – 21, 1970.

161) Higuchi I., Nelson E., Busse L.W. The physics of tablet compression III. Design and construction of an instrumented machine. J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 43, 344 – 348, 1954.

162) Hölzer A.W., Sjögren J. Comparison of methods for evaluation of friction during tabletting. Drug. Dev. Ind. Pharm., 3, 23 – 37, 1977.

163) Doelker E. Assessment of powder compaction. Handbook of powder technology, 9, 403 – 471, Chulia D., Deleuil M., Pourcelot Y., (Eds) Elsevier, Amsterdam, 1994.

164) Roberts R.J., Rowe R.C. The effect of the relationship between punch velocity and particle size on the compaction behavior of materials with varying deformation mechanisms. J. Pharm. Pharmacol., 38, 567 – 571, 1986.

165) Blaschek W. Cellulose, ein interessanter Grundstoff für die pharmazeutische Nutzung. Pharm. Unserer Zeit., 19, 73 – 81, 1990

166) Harada H., Harada W.A., Côté J.R. Structure of wood. In Biosynthesis and Biodegradation of wood components, Japan Academic Press, Uji Kyoto, 1–20, 1985.

167) Voigt R., Bornschein M. Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie. Auflage, Verlag Volk und Gesundheit, 6, 155, 1987.

168) Gabaude C.M.D., Gautier J.C., Saudemon P., Chulia D. Validation of a new pertinent packing coefficient to estimate flow properties of pharmaceutical powders at a very early development stage, by comparison with mercury intrusion and classical flowability methods. J. Mat. Sci., 36, 1763 – 1773, 2001

169) Führer C. Interparticulate attraction mechanisms. In: Alderborn G., Nyström C. (Eds.), Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Marcel Dekker, New York.

170) Wray P.E.
The physics of tablet compaction revisited. Drug. Dev. Ind. Pharm., 18, 627 – 658, 1992.

171) Guyot J.C., Delacourte A., Bleuse P., Leterme P.
Instrumentation des machines à comprimer. Applications en mise au point et suivi de fabrication. Sci. Tech. Pharm., 11, 427 – 432, 1982.

172) Duberg M., Nyström C. Studies on direct compression of tablets. XII. The consolidation and bonding properties of some pharmaceutical compounds and their mixtures with Avicel 105. *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.*, 6 (2), 17 – 25, 1985.

173 Armstrong N.A. Time dependent factors involved in powder compression. *Int. J. Pharm.*, 49, 1 – 13, 1989.

174) Jones T.M., Ho A.Y.C., Barker J.F. The use of instrumentation in tablet research, development and production. *Pharm. Technol.*, 9, 42 – 47, 1985.

175) Macleod H.M. Quantitative mechanism of powder compaction
In : Stanley – Wood, N.G. (Ed.), *Enlargement and compaction of particulate solids*. Butterworths, London, 241 – 276, 1983.

176) Morehead W.T. Viscoelastic behavior of pharmaceutical materials during compaction. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 18, 659 – 675, 1992.

177) Schwartz J.B., Nguyen N.H., Schnaare L. Compaction studies on beads : compression and consolidation parameters. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 20 (20), 3105 – 3129, 1994.

178). Pontier C. Les phosphates de calcium apatitiques en compression - De la chimie aux qualités d'usages. Thèse de doctorat d'université, Chatenay-Malabry : Université de Paris XI, 2001, 242 p

179). Gabaude C., Gautier J.C., Saudemon Ph., Chulia D. Validation of a new pertinent packing coefficient to estimate flow properties of pharmaceutical powders at a very early stage, by comparison with mercury intrusion and classical flowability methods. *J. Mat. Sci.*, 2001, 36, 1763-1773

180). Viana M., Gabaude-Renou C.M.D., Pontier C., Chulia D. The packing coefficient : a suitable parameter to assess the flow properties of powders. *Kona*, 2001, 19, 85-93.

181). Viana M., Ribet J., Rodriguez F., Chulia D. Powder Functionality Test: Methodology for Rheological and Mechanical Characterization. *Pharm. Dev. Technol.*, 2005, 10, 327-338.

182). Pontier C., Viana M., Champion E., Bernache-Assolant D., Chulia D. Energetic yields in apatitic calcium phosphate compression: influence of the Ca/P molar ratio. *Polym. Int.* 2003, 52, 625-628

- 183). Pontier C., Champion E., Viana M., Chulia D., Bernache-Assolant D. Use of cycles of compression to characterize the behavior of apatitic phosphate powders. J. Europ. Ceram. Soc., 2002, 22, 1205-1216.
- 184). Chulia D. Polymorphisme, qualités d'usage, test de fonctionnalité - Application à la compression. STP Pharma Pr., 2003, 13, 4, 227-235.
- 185) A.E.R Westman, H.R Hugill The packing of particles J. Am. Ceram. Soc., 13, 767-779, 1930
- 186) A.E.R Westman The packing of particles : empirical equations for intermediate diameter ratios J. Am. Ceram. Soc., 19, 127-129, 1936
- 187 C.C. Fumas Mathematical relations for beds of broken solids of maximum density Ind. Eng. Chem., 23, 1052-1058, 1931
- 188) S. Yerazunis, S.W. Cornell, B. Winter Dense random packing of binary mixtures of spheres Nature, 207, 835-837, 1965
- 189) HECKEL, R.W.
Density-Pressure relationships in powder compaction Trans. Metal. Soc. Of Aime, 1961, 221, 671-675.
- 190) HECKEL, R. W. An analysis of powder compaction phenomena Trans. Metal. Soc. Of Aime, 1961, 221, 1001-1008
- 191) KAWAKITA, K. and al. Some considerations on powder compression equations Powder technology, 4, 61 – 68, 1970/71.
- 192) DENNY, P.J. Compaction equations : a comparison of the Heckel and Kawakita equations Powder Technology, 127, 162 – 172, 2002.
- 193) JAIN, S. Mechanical properties of powders for compaction and tableting : an overview PSTT vol.2, N°1, 1999.
- 194) MACLEOD, H. M. and al. Compaction of ceramics
- 195) WATT, P.R. In tablet machine instrumentation in pharmaceuticals, Principles and Practice (Watt, P.R., ed.), Ellis Horwood, 1988, 397-428
- 196) KADIRI, M.S “ compression de poudres pharmaceutiques et interaction avec l’outillage, analyse expérimentale et modélisation numérique”, thèse de doctorat , l'institut national polytechnique de Toulouse .

197) WADE, A. and al. Handbook of pharmaceutical excipients 2nd edition, Eds Wade A. and Weller P.J., Pharmaceutical press, London, GB, 1994.

198) BOLHUIS, G.K. and CHOWHAN, Z.T. Materials for direct compaction Pharmaceutical powder compaction technology (edited by G. Alderborn et C. Nyström), Drugs & pharm. Sci., V71, 1995. Katherine A. BAKEEV. Near infra red spectroscopy as a process application tool. *Pharmaceutical Technology Europe*, 15(9):27–32, septembre 2003.

199) ISIMI, C. Y. and al. Effect of the diluent type on compressional characteristics of the mixed stem bark extract of A-I and P-a tablet formulation *Acta Pharm.*, 53, 49-56, 2003.

200) KAWAKITA, K. Characteristic constants in Kawakita's powder compression equation *J. Powder Bulk. Solids Technol.*, 1, 3-8, 1977.

201) SONNERGAARD, J.M. Investigation of a new mathematical model for compression of pharmaceutical powders *Europ. J. Pharm. Sci.*, 14, 149-157, 2001.

202). A.A. Pollock History of acoustic emission Non destructive Testing Handbook, P.Mc Intrie et R.K Miller Edition, 5, 2-8,1987

203). P.J.Rue, P.M.R.Barkworth, P.Ridgway-Watt, P.Rough, D.C.Sharland, H.Seager, H.Fisher Analysis of tablet fracture during tableting by acoustic emission techniques *International journal of pharmaceutics* ,1, 1, 2-5,1979

204). R.Belchamber Acoustic emission monitoring-Anew tool for particle technology *Pharmaceutical technology Europe* , 12(3), 26-29,2000

205) D.Coddet, J.F. Chretien, G.Beranger, *CR Acad.Sci.*,282C, 815, 1976 d'après G.Beranger, J.C.Colson, F.Dabosi, *Corrosion des matériaux à Haute température*, Les éditions de Physique 246, 1985

206). J.Salonen, K.Salmi, A.Hakanen, E.Laine, K.Linsaari
Monitoring the acoustic activity of a pharmaceutical powder during roller compaction *International Journal of Pharmaceutics* , 153, 257-261, 1997

207). M.J.Waring, M.H.Rubenstein, J.R.Howard Acoustic emission of pharmaceutical materials during compression *International Journal of Pharmaceutics* , 36, 26-29, 1987

208) E.SERRIS) « influence des conditions de compression sur les propriétés physico - chimiques des comprimés issus de poudres organiques », thèse de doctorat, école nationale supérieure des mines de Saint-Etienne

209) E. Rouèche et al. / Powder Technology 162 (2006) 138– 144

210) T. Uchimoto et al. / European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 78 (2011) 492–498

211) Y. Hattori et al. / Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 102 (2013) 227– 231

212) M. Delalonde, T. Ruiz / Chemical Engineering and Processing 47 (2008) 370–376

213) H. Aoshima et al. / International Journal of Pharmaceutics 293 (2005) 25–34

214) J. Tritt-Goc, J. Kowalczyk / European Journal of Pharmaceutical Sciences 15 (2002) 341–346

215) J. Brouwers et al. / European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 77 (2011) 313– 319

216) Fell J.T., Newton J.M.

Determination of tablet strength by the diametral compression test.
J. Pharm. Sci., 59, 688 - 691, 1970.

217 ES-SAHAB, M.H. Uniaxial strain rate effects in pharmaceutical powders during cold compaction J. of materials science, 27, 4151 - 4159, 1992. *Bibliographie* 178

218) PITT, K. G. and al. Stress distribution in doubly-convex cylindrical discs under diametral loading J. Phys. (D), 22, 1114-1127, 1989

219) . Le Hir A. Abrégé de Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9ème édition. Paris (France) : Masson, 2009 , 184p .

220) Handbook of pharmaceutical granulation technology

221) Le Centre de Transfert de Technologies Céramiques(CTTC).

222) Groupe de Travail de la Commission Européenne de la Pharmacopée, 1992



SERMENT DE GALIEN

« Je jure, en présence des maîtres de cette faculté :

- † 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, ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- † D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- † De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir 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 méprisé de mes confrères si je manquais engagements.

أقسم بالله العظيم

- ❖ أن أراقب الله في مهنتي
 - ❖ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي و
أعترف لهم بالجميل و أبقى دوما وفية لتعاليمهم.
 - ❖ أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة
العمومية، و أن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي و واجباتي تجاه
المريض و كرامته الإنسانية.
 - ❖ أن ألتزم أثناء مزاولتي للصيدلة بالقوانين المعمول بها و بأدب
السلوك و الشرف، و كذا بالاستقامة و الترفع.
 - ❖ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها
أثناء القيام بمهامي، و أن لا أوافق على استعمال معلوماتي
لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
 - ❖ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من
طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.
 - ❖
- و الله على ما أقول شهيد."

جامعة محمد الخامس - السويسي

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 53

سنة : 2014

صياغة الأقراس، نظرة نظرية و تطبيقية

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

السيد : هشام المرعي

المزاداد في: 1984/10/11 بصفرو

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الأقراس، الخصائص التقنية الدوائية للأقراس، المزيج

التحبيب الرطب

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

ميمون زهدي

أستاذ علم الأحياء الدقيقة

مشرف

عبد القادر لعترس

الصيدلة الغالينية

السيدة سكيمة الحمزوي

أستاذة علم الأحياء الدقيقة

السيدة سعيدة تلال

أستاذة الكيمياء الأحيائية

أعضاء