

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

Ecole Doctorale Science Technologie Santé

Laboratoire de Galénique

N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LIMOGES

Discipline : Sciences Biologie Santé

Présentée et soutenue publiquement par

Jérôme RIBET

Le 1 juillet 2003

FONCTIONNALISATION DES EXCIPIENTS :
APPLICATION A LA COMPRIMABILITE DES
CELLULOSES ET DES SACCHAROSES

Directeur de Thèse : Dominique CHULIA

Jury

Madame le Professeur D. CHULIA

Monsieur le Professeur F. RODRIGUEZ

Monsieur le Professeur A. DEL POZO

Monsieur P. PICCERELLE

Madame M. VIANA

Monsieur E. WONG

Ce que nous devons apprendre à faire, nous l'apprenons en le faisant.

Aristote

A mes grands-parents

A mes parents

A Nadine

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du Groupe d'Étude sur la Fonctionnalisation des Solides Divisés (EA 2631) des universités de Limoges et Toulouse. Il a fait l'objet d'un soutien financier de la région Limousin, accordé dans le cadre de l'École Doctorale Science Technologie Santé, dirigée par Monsieur le Professeur Jean-Claude Vareille.

Je tiens à remercier Madame le Professeur Dominique Chulia pour avoir dirigé ces travaux et m'avoir fait bénéficier de son savoir et de sa rigueur méthodologique dans l'avancement d'un projet scientifique. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude pour vos conseils avisés et votre hospitalité mainte fois renouvelée.

Je suis heureux de remercier Monsieur le Professeur Fernand Rodriguez pour avoir co-dirigé ces travaux et pour l'aimable accueil qu'il m'a réservé ainsi que pour m'avoir permis de côtoyer le monde industriel. Pour vos conseils et votre soutien chaleureux, je vous serai toujours reconnaissant.

Mes remerciements les plus chaleureux à Madame Marylène Viana pour sa participation à ce travail, son accueil et le temps qu'elle m'a accordé.

A Messieurs Jacques Lamaison et Patrick Coste pour avoir élaboré l'instrumentation de notre machine à comprimer rotative, pour leur gentillesse et leur constante disponibilité.

Monsieur le Professeur A. del Pozo pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail, je vous exprime toute ma reconnaissance.

Monsieur Philippe Piccerelle pour avoir accepté de juger ce travail de votre œil avisé. Veuillez trouver ici l'expression de mes très sincères remerciements.

Je tiens également à remercier Monsieur Gérard Mortha pour m'avoir accueilli au sein de l'École Française de Papeterie de Grenoble.

Je remercie Monsieur Emile Wong pour les produits dont il m'a fait bénéficier.

Merci à Monsieur Miguel Viana pour l'aide qu'il m'a apporté en microscopie électronique et diffraction des rayons X.

Je tiens à remercier pour sa gentillesse Catherine Pontier, qui m'a aidé pour réaliser les études sur presse uniaxiale.

Ces remerciements ne seraient pas complets sans y mentionner Lara, Karine, Françoise, Sophie G, Sophie C pour leur sympathie et pour m'avoir écouté, conseillé et réconforté dans les moments les plus difficiles.

A toutes ces personnes qui m'ont accueilli et aidé pendant cette thèse, je voudrais exprimer toute ma reconnaissance et la certitude que je ne vous oublierai jamais. Vous trouverez toujours ma porte ouverte.

Chaleureusement

Jérôme

Résumé en français

Le travail réalisé concerne la fonctionnalité des excipients destinés à la compression : les dérivés cellulosiques et diverses qualités de saccharose ont été choisis comme modèle d'étude. Des méthodes variées ont été mises en œuvre pour décrire de façon rigoureuse les matériaux testés : détermination du degré de polymérisation, analyse granulométrique, microscopie électronique à balayage, pycnométrie à hélium, porosimétrie à mercure, méthodes rhéologiques. L'étude de la fonctionnalité des matériaux sous pression a fait l'objet d'une investigation approfondie : une stratégie de caractérisation sur presse uniaxiale a d'abord été mise en œuvre ; l'utilisation des cycles de compression permet de proposer une analyse énergétique des phénomènes mis en jeu lors de la compression. Les paramètres technologiques développés pour évaluer les propriétés fonctionnelles ont été comparés aux informations fournies par l'étude des mêmes matériaux sur machine à comprimer alternative instrumentée.

Mots clés : cellulose, Avicel[®], Elcema[®], Saccharose, compression, caractérisation, rendement de compression, fonctionnalisation, énergie de compression

Abstract

Functionality of the excipients : Application to the comprimability of celluloses and saccharoses

Work carried out relates to the functionality of the excipients intended for compression : the cellulose derivatives and various qualities of saccharose were selected like model of study. Varied methods have been implemented to describe in a rigorous way the materials tested : determination of the degree of polymerization, analyzes granulometric, electronic scanning microscopy, pycnometry with helium, porosimetry with mercury, rheological methods. The study of the functionality of materials under pressure was the thorough investigation object : a strategy of characterization on uniaxial press have been initially implemented ; the use of the cycles of compression makes it possible to propose an energy analysis of the phenomena brought into play during compression. The technological parameters developed to evaluate the functional properties have been compared with the information provided by the study of same materials on instrumented alternative tableting machine.

Key words : cellulose, Elcema[®], Saccharose, compression, characterization, functionality, energy efficiency.

Table des matières

<i>I - Les excipients de compression directe</i>	28
I.1. Généralités	28
I.2. Les celluloses	31
I.2.1. La cellulose pulvérulente	34
I.2.1.1. Origine et procédé de fabrication	34
I.2.1.2. Caractéristiques physico-chimiques requises	34
I.2.2. La cellulose microcristalline	35
I.2.2.1. Origine et procédé de fabrication	35
I.2.2.2. Caractéristiques physico-chimiques requises	36
I.2.3. Qualités disponibles sur le marché	36
I.2.4. De la fabrication à l'utilisation en compression	37
I.2.4.1. Matière première et qualités d'usage	38
I.2.4.2. Incidences du procédé de fabrication	38
I.2.4.2.1. Incidence sur les propriétés physico-chimiques et mécanique des celluloses	38
I.2.4.2.2. Incidence sur les propriétés pharmacotechniques des comprimés	38
I.3. Les saccharoses	40
I.3.1. Procédé d'obtention	40
I.3.1.1. Extraction à partir de la betterave	41
I.3.1.2. Extraction à partir de la canne à sucre	42
I.3.2. Les saccharoses pour compression directe	42
I.3.2.1. Incidence de la composition sur les caractéristiques physico-chimiques	42
I.3.2.2. Caractéristiques physico-chimiques requises	43
I.3.2.3. Aptitude à la compression	43
I.3.3. Qualités disponibles sur le marché	44
<i>II - Comprimabilité</i>	45
II.1. Aptitude à l'écoulement	45
II.2. Densification sous contrainte et cohésion	47
II.2.1. Cycle de compression	47
II.2.1.1. Première phase (O → A)	48

II.2.1.2. Deuxième phase (A → B) _____	48
II.2.1.3. Troisième phase (B → C) _____	48
II.2.2. Différents types de déformation _____	49
II.2.2.1. Les solides élastiques _____	49
II.2.2.2. Les solides plastiques _____	49
II.2.2.3. Les solides fragmentaires _____	50
II.2.2.4. Les solides viscoélastiques _____	51
II.2.3. Répartition de la pression _____	51
II.2.4. Modèles de densification _____	53
II.2.5. Les paramètres énergétiques de la compression _____	55
II.2.6. La recouvrance élastique _____	56
II.2.7. Cohésion _____	58
II.2.7.1. Différents types de liaisons interparticulaires _____	58
II.2.7.2. Paramètres influençant la cohésion _____	59
II.2.7.3. Evaluation des propriétés mécaniques _____	62
II.2.7.3.1. Résistance diamétrale et indices associés _____	62
II.2.7.3.2. Résistances axiale et radiale _____	63
II.2.7.3.3. Travail de rupture et travail de rupture normalisé _____	64
II.2.7.3.4. Ténacité _____	64
II.2.7.4. Relation cohésion – porosité _____	65
III - Les dispositifs de compression _____	67
III.1. Presses uniaxiales _____	67
III.2. Machines à comprimer alternatives _____	67
III.3. Machines à comprimer rotatives _____	70
III.4. Simulateurs de compression _____	71
III.5. Comparaison des dispositifs de compression _____	72
I – Les matériaux _____	74
I.1. Les celluloses _____	74
I.2. Les saccharoses _____	76
II - Les méthodes et les protocoles mis en œuvre _____	80

II.1. Caractérisation physique	80
II.1.1. Masses volumiques	80
II.1.2. Degré de polymérisation moyen	81
II.1.3. Morphologie	81
II.1.4. Distribution granulométrique	82
II.1.5. Porosité	83
II.1.6. Perte à la dessiccation	84
II.2. Caractérisation rhéologique	85
II.2.1. Ecoulement à travers un orifice	85
II.2.2. Aptitude au tassement	85
II.3. Densification sous contrainte	87
II.3.1. Description des machines et mode opératoire	88
II.3.1.1. La presse uniaxiale	88
II.3.1.2. La machine à comprimer alternative	89
II.3.1.3. Comparaison des modes opératoires	90
II.3.2. Exploitation des essais	90
II.3.2.1. Grandeurs mesurées	90
II.3.2.2. Cycles de compression	91
II.3.2.2.1. Phase initiale du cycle : 0 à 0,5 MPa	91
II.3.2.2.2. Analyse énergétique	92
II.3.2.2.3. Modèle de densification de Heckel	95
II.3.2.3. Caractérisation des compacts	96
II.3.2.3.1. Gamme de comprimabilité	96
II.3.2.3.2. Taux de compaction	96
II.3.2.3.3. Résistance mécanique	96
II.3.2.4. Analyse énergétique globale	98
II.4. Analyse en composantes principales	98
I – Les celluloses	101
I.1. Étude préliminaire	101
I.1.1. Masse volumique apparente	101
I.1.2. Distribution granulométrique	102
I.1.3. Porosité	105

I.1.4. Perte à la dessiccation _____	108
I.1.5. Indices rhéologiques _____	108
I.1.6. Densification sous contrainte et cohésion _____	113
I.1.6.1. Indices technologiques de compression _____	113
I.1.6.2. Caractérisation des compacts _____	115
I.1.7. Analyse en composantes principales _____	116
I.1.7.1. Étude de l'inertie des facteurs (ou axes factoriels) _____	116
I.1.7.1.1. Valeurs propres _____	117
I.1.7.1.2. Pourcentage de variance _____	118
I.1.7.1.3. Contribution des variables _____	119
I.1.7.2. Matrice de corrélation et cercle de corrélation _____	119
I.1.7.3. Typologie des celluloses _____	122
I.1.8. Conclusion _____	123
I.2. Étude de comprimabilité approfondie _____	124
I.2.1. Compléments physico-chimiques _____	124
I.2.1.1. Masse volumique pycnométrique _____	124
I.2.1.2. Degré de polymérisation _____	125
I.2.1.3. Morphologie _____	128
I.2.2. Densification et cohésion _____	131
I.2.2.1. Étude sur presse uniaxiale _____	131
I.2.2.1.1. Phase initiale : réarrangement des particules ou des agglomérats _____	131
I.2.2.1.2. Transformation de l'énergie mécanique en énergie théorique et dissipation en tassement _____	133
I.2.2.1.3. Transformation de l'énergie théorique en énergie totale et dissipation sous forme de frictions _____	135
I.2.2.1.4. Transformation de l'énergie totale en énergie nette de compression et énergie élastique _____	137
I.2.2.1.5. Mode de déformation _____	138
I.2.2.1.6. Caractérisation des compacts _____	139
I.2.2.1.6.1. Gamme de comprimabilité _____	139
I.2.2.1.6.2. Taux de compaction _____	139
I.2.2.1.6.3. Résistance mécanique _____	140
II.2.2.1.7. Analyse énergétique globale _____	142

I.2.2.2. Étude sur machine à comprimer alternative _____	143
I.2.2.2.1. Phase initiale : réarrangement des particules ou des agglomérats _____	143
I.2.2.2.2. Transformation de l'énergie mécanique en énergie théorique et dissipation en tassement _____	145
I.2.2.2.3. Transformation de l'énergie théorique en énergie totale et dissipation sous forme de frictions _____	147
I.2.2.2.4. Transformation de l'énergie totale en énergie nette de compression et énergie élastique _____	148
I.2.2.2.5. Autres indices technologiques _____	149
I.2.2.2.5.1. Indice de lubrification _____	150
I.2.2.2.5.2. Pression résiduelle de grippage _____	151
I.2.2.2.5.3. Pression d'éjection _____	152
I.2.2.2.6. Caractérisation des compacts _____	153
I.2.2.2.6.1. Taux de compaction _____	153
I.2.2.2.6.3. Résistance mécanique _____	154
I.2.2.3. Bilan _____	154
I.2.2.3.1. Aptitude à l'écoulement et au réarrangement _____	154
I.2.2.3.2. Densification et cohésion _____	155
II – Les saccharoses _____	159
II.1. Caractérisation physico-chimique _____	159
II.1.1. Masses volumiques _____	159
II.1.1.1. Masse volumique pycnométrique _____	159
II.1.1.2. Masse volumique apparente _____	160
II.1.2. Morphologie _____	161
II.1.3. Distribution granulométrique _____	164
II.1.4. Porosité _____	167
II.1.5. Perte à la dessiccation _____	170
II.2. Indices rhéologiques _____	171
II.3. Densification et cohésion _____	174
II.3.1. Etude sur presse uniaxiale _____	174
II.3.1.1. Phase initiale : réarrangement des particules ou des agglomérats _____	174
II.3.1.2. Transformation de l'énergie mécanique en énergie théorique et dissipation en tassement _____	177

II.3.1.3. Transformation de l'énergie théorique en énergie totale et dissipation sous forme de frictions	179
II.3.1.4. Transformation de l'énergie totale en énergie nette de compression et énergie élastique	182
II.3.1.5. Mode de déformation	184
II.3.1.6. Caractérisation des compacts	185
II.3.1.6.1. Gamme de comprimabilité	185
II.3.1.6.2. Taux de compaction	186
II.3.1.6.3. Résistance mécanique	187
II.3.1.6.3.1. Energie de rupture	187
II.3.1.6.3.2. Résistance diamétrale	189
II.3.1.7. Analyse énergétique globale	190
II.3.2. Etude sur machine à compresser alternative	191
II.3.2.1. Phase initiale : réarrangement des particules ou des agglomérats	191
II.3.2.2. Transformation de l'énergie mécanique en énergie théorique et dissipation en tassement	193
II.3.2.3. Transformation de l'énergie théorique en énergie totale et dissipation sous forme de frictions	195
II.3.2.4. Transformation de l'énergie totale en énergie nette de compression et énergie élastique	197
II.3.2.5. Autres indices technologiques	199
II.3.2.5.1. Indice de lubrification	199
II.3.2.5.2. Pression résiduelle de grippage	201
II.3.2.5.3. Pression d'éjection	202
II.3.2.6. Caractérisation des compacts	203
II.3.2.6.1. Gamme de comprimabilité	203
II.3.2.6.2. Taux de compaction	204
II.3.2.6.3. Résistance mécanique	205
II.3.3. Bilan	206
II.3.3.1. Aptitude à l'écoulement et au placement initial	206
II.3.3.2. Densification et cohésion	207
III – Synthèse : De la fonctionnalité des matériaux à la méthodologie	210
III.1. Fonctionnalisation des matériaux	210

III.1.1. Ecoulement sur presse uniaxiale _____	210
III.1.2. Étude énergétique _____	211
III.1.3. Choix des excipients _____	212
III.1.3.1. Critères de choix des celluloses _____	212
III.1.3.2. Critères à prendre en compte pour le développement d'un saccharose pour compression directe _____	213
III.2. Méthodologie de caractérisation _____	213
III.2.1. Capacité des deux dispositifs de compression à caractériser les produits _____	213
III.2.2. Intérêt d'une lubrification _____	214
III.2.3. Domaines d'application des deux dispositifs de compression _____	215
III.3. Excipients et tests de fonctionnalité _____	215
<i>I - La machine de base : contraintes et objectifs _____</i>	218
<i>II - Vue d'ensemble de l'équipement _____</i>	219
II.1. Description globale de l'instrumentation _____	219
II.1.1. Partie mobile en rotation _____	219
II.1.2. Partie fixe sur la machine _____	219
II.2. Instrumentation des poinçons _____	221
II.2.1. Capteur de force _____	221
II.2.2. Capteur de déplacement _____	221
II.2.3. Implantation des équipements _____	221
II.3. Modules électroniques _____	223
II.3.1. Emetteur infrarouge _____	223
II.3.1.1. Emetteur du pont de jauge _____	223
II.3.1.2. Emetteur du potentiomètre linéaire _____	224
II.3.2. Récepteur infrarouge _____	225
II.3.2.1. Etage de réception infrarouge _____	225
II.3.2.2. Boucle à asservissement de phase : P.L.L. _____	225
II.3.2.3. Filtre passe bas _____	225
II.3.2.4. Amplificateur de sortie _____	225
<i>III - La liaison infrarouge _____</i>	226
III.1. Angle d'émission de l'émetteur _____	226

III.2. Emplacement des récepteurs	226
IV - Caractéristiques techniques	228
IV.1. Réponse en fréquence	228
IV.2. Temps de montée	228
IV.3. Linéarité de la réponse	228
IV.4. Bruit en sortie du récepteur	229
IV.5. Stabilité en température et dans le temps	229
V - Logiciel	230
V.1. Principe de l'acquisition des voies	230
V.2. Description du logiciel	230
V.2.1. Produit	230
V.2.2. Résultats	231
V.2.3. Mesure	231
V.2.4. Courbes	232
V.2.5. Options	233
VI - Conclusion	235

Liste des tableaux

<i>Tableau I.1 : Différents excipients de compression directe [19, 96]</i>	30
<i>Tableau I.2 : Teneur en cellulose et hémicellulose (%) de différents matériaux [12].</i>	31
<i>Tableau I.3 : Caractéristiques physico-chimiques des celluloses pulvérulentes [102]</i>	34
<i>Tableau I.4 : Caractéristiques physico-chimiques des celluloses microcristallines [102]</i>	36
<i>Tableau I.5 : Celluloses de compression directe commercialisées et leurs fabricants</i>	37
<i>Tableau I.6 : Caractéristiques physico-chimiques des saccharoses pour compression directe [102]</i>	43
<i>Tableau I.7 : Saccharoses de compression directe commercialisés et leurs fabricants</i>	44
<i>Tableau I.8 : Equations de densification les plus utilisées</i>	54
<i>Tableau I.9 : Caractéristiques comparées des dispositifs de compression</i>	72
<i>Tableau II.1 : Celluloses sélectionnées et données fournisseurs</i>	75
<i>Tableau II.2 : Saccharoses étudiés et paramètres opératoires</i>	79
<i>Tableau II.3 : Aptitude à l'écoulement selon Carr</i>	87
<i>Tableau II.4 : Comparaison des modes opératoires de compression sur presse uniaxiale et machine alternative</i>	90
<i>Tableau III.1 : Masses volumiques apparentes des celluloses</i>	102
<i>Tableau III.2 : Résultats des mesures de granulométrie des celluloses</i>	103
<i>Tableau III.3 : Résultats des mesures de porosités des celluloses</i>	106
<i>Tableau III.4 : Perte à la dessiccation des celluloses</i>	108
<i>Tableau III.5 : Indices rhéologiques des celluloses</i>	109
<i>Tableau III.6 : Paramètres de compression des celluloses</i>	113
<i>Tableau III.7 : Répartition des celluloses en fonction de leur indice de lubrification.</i>	114
<i>Tableau III.8 : Répartition des celluloses en fonction de leur pression résiduelle de grippage.</i>	114
<i>Tableau III.9 : Essais sur les comprimés</i>	115
<i>Tableau III.10 : Récapitulatif des variables étudiées dans l'ACP</i>	116
<i>Tableau III.11 : Contributions des variables (%)</i>	119
<i>Tableau III.12 : Matrice des corrélations</i>	120
<i>Tableau III.13 : Les quatre groupes de cellulose</i>	123
<i>Tableau III.14 : Masses volumiques pycnométriques des celluloses</i>	124
<i>Tableau III.15 : Degré de polymérisation moyen des celluloses</i>	125
<i>Tableau III.16 : Coefficient de tassement des celluloses déterminés sur presse uniaxiale</i>	131

<i>Tableau III.17 : Transformation de l'énergie mécanique des celluloses en énergie théorique sur presse uniaxiale</i>	134
<i>Tableau III.18 : Rendements de la transformation de l'énergie théorique en énergie totale de compression des celluloses sur presse uniaxiale</i>	135
<i>Tableau III.19 : Transformation de l'énergie totale en énergie nette de compression des celluloses sur presse uniaxiale</i>	137
<i>Tableau III.20 : Seuils d'écoulement plastique des celluloses</i>	138
<i>Tableau III.21 : Gamme de comprimabilité des celluloses</i>	139
<i>Tableau III.22 : Coefficients d'efficacité des celluloses</i>	140
<i>Tableau III.23 : Coefficients de tassement des celluloses déterminés sur machine à comprimer alternative</i>	143
<i>Tableau III.24 : Différence de masse de poudre à comprimer entre la presse uniaxiale et la machine à comprimer alternative</i>	144
<i>Tableau III.25 : Transformation de l'énergie mécanique des celluloses en énergie théorique sur machine à comprimer alternative</i>	145
<i>Tableau III.26 : Equations et rendements de transformation de l'énergie théorique en énergie totale de compression sur machine à comprimer alternative</i>	147
<i>Tableau III.27 : Transformation de l'énergie totale des celluloses en énergie nette de compression sur machine à comprimer alternative</i>	149
<i>Tableau III.28 : Masses volumiques des saccharoses</i>	159
<i>Tableau III.29 : Résultats des mesures de granulométrie des saccharoses</i>	164
<i>Tableau III.30 : Résultats des mesures de porosités des saccharoses</i>	168
<i>Tableau III.31 : Perte à la dessiccation des saccharoses</i>	170
<i>Tableau III.32 : Indices rhéologiques des saccharoses</i>	171
<i>Tableau III.33 : Coefficients de tassement des saccharoses déterminés sur presse uniaxiale</i>	174
<i>Tableau III.34 : Transformation de l'énergie mécanique des saccharoses en énergie théorique sur la presse uniaxiale</i>	178
<i>Tableau III.35 : Transformation de l'énergie théorique des saccharoses en énergie totale sur presse uniaxiale</i>	180
<i>Tableau III.36 : Energies théoriques des saccharoses pour la pression de compression de 150 MPa</i>	181
<i>Tableau III.37 : Transformation de l'énergie totale des saccharoses en énergie nette de compression sur presse uniaxiale</i>	183

<i>Tableau III.38 : Seuils d'écoulement plastique des saccharoses</i>	<i>184</i>
<i>Tableau III.39 : Gamme de comprimabilité des saccharoses</i>	<i>185</i>
<i>Tableau III.40 : Coefficient d'efficacité des saccharoses</i>	<i>188</i>
<i>Tableau III.41 : Coefficients de tassement des saccharoses mesurés sur la machine alternative</i>	<i>191</i>
<i>Tableau III.42 : Différence de masse de poudre à comprimer entre la presse uniaxiale et la machine à comprimer alternative</i>	<i>192</i>
<i>Tableau III.43 : Transformation de l'énergie mécanique en énergie théorique des saccharoses sur la machine alternative</i>	<i>193</i>
<i>Tableau III.44 : Transformation de l'énergie théorique en énergie totale des saccharoses sur machine à comprimer alternative</i>	<i>196</i>
<i>Tableau III.45 : Transformation de l'énergie totale en énergie nette de compression des saccharoses sur machine à comprimer alternative</i>	<i>198</i>
<i>Tableau III.46 : Gamme de comprimabilité des saccharoses sur machine à comprimer alternative</i>	<i>203</i>

Liste des figures

<i>Figure I.1 : Méthodologie de fabrication des comprimés : différentes méthodes [109]</i>	29
<i>Figure I.2 : Modèle polymérique de cellulose</i>	31
<i>Figure I.3 : Microfibrilles [56]</i>	32
<i>Figure I.4 : Fabrication de la pulpe du bois [203]</i>	33
<i>Figure I.5 : Procédé de fabrication de la cellulose microcristalline [55]</i>	35
<i>Figure I.6 : Formule d'une molécule de saccharose</i>	40
<i>Figure I.7 : Les différentes étapes de l'extraction du saccharose des betteraves [110]</i>	41
<i>Figure I.8 : Forces d'adhésion et de pesanteur en fonction du diamètre des particules [171]</i>	46
<i>Figure I.9 : Cycle de compression</i>	47
<i>Figure I.10 : Schéma de Train [186]</i>	51
<i>Figure I.11 : Représentation des forces intervenant pendant la compression selon Celik [28]</i>	52
<i>Figure I.12 : Profil d'Heckel</i>	54
<i>Figure I.13 : Paramètres énergétiques associés au cycle de compression</i>	55
<i>Figure I.14 : Courbe de force en fonction du temps</i>	57
<i>Figure I.15 : Intensités des différentes liaisons</i>	59
<i>Figure I.16 : Les phases de la compression sur machine à comprimer alternative [166]</i>	68
<i>Figure I.17 : Principe de fonctionnement d'une machine à comprimer alternative [7].</i>	69
<i>Figure I.18 : Schéma du principe de la compression sur machine à comprimer rotative [166]</i>	70
<i>Figure II.1 : Schéma de fonctionnement des tours pilote (FSD) et industrielle (MSD) d'élaboration du saccharose</i>	77
<i>Figure II.2 : Enchaînement des différentes étapes de la fabrication du saccharose</i>	78
<i>Figure II.3 : Aspect d'un porogramme cumulé</i>	84
<i>Figure II.4 : Configuration de l'entonnoir normalisé [146]</i>	85
<i>Figure II.5 : Schéma du volumétre de tassement [146]</i>	86
<i>Figure II.6 : Presse uniaxiale Lloyd Instrument 6000R</i>	88
<i>Figure II.7 : Machine à comprimer Korsch EKO</i>	89
<i>Figure II.8 : Représentation d'un cycle de compression</i>	91
<i>Figure II.9 : Energie mécanique de compression</i>	93
<i>Figure II.10 : Energie théorique pour la compression</i>	93

<i>Figure II.11 : Frictions et énergie totale de compression</i>	94
<i>Figure II.12 : Énergie nette de compression et énergie élastique</i>	94
<i>Figure II.13 : Analyse énergétique de la compression</i>	94
<i>Figure II.14 : Rupture diamétrale sur la presse uniaxiale (a) et sur le Duromètre Pharmatest (b)</i>	97
<i>Figure II.15 : Cycle de rupture</i>	97
<i>Figure III.1 : Distribution granulométrique des celluloses</i>	103
<i>Figure III.2 : Porogrammes des celluloses</i>	105
<i>Figure III.3 : Evolution du volume interparticulaire des celluloses avec la masse volumique tassée</i>	107
<i>Figure III.4 : Evolution du diamètre des pores en fonction du diamètre moyen des particules de cellulose</i>	107
<i>Figure III.5 : Cinétique de tassement des celluloses</i>	110
<i>Figure III.6 : Indices de Carr et $V_{10} - V_{500}$ des celluloses</i>	111
<i>Figure III.7 : Volume de lit et $V_{10} - V_{500}$ des celluloses</i>	111
<i>Figure III.8 : $V_{10} - V_{500}$ et coefficient de tassement déterminé sur machine à comprimer alternative des celluloses</i>	112
<i>Figure III.9 : Diagramme des valeurs propres</i>	118
<i>Figure III.10 : Cercle de corrélations</i>	121
<i>Figure III.11 : Projection des 15 celluloses sur le plan factoriel (F_1, F_2)</i>	122
<i>Figure III.12 : Evolution du degré de polymérisation moyen et de la masse volumique pycnométrique des celluloses</i>	126
<i>Figure III.13 : Evolution de la masse volumique vrac en fonction du degré de polymérisation des celluloses</i>	127
<i>Figure III.14 : Evolution de la perte à la dessiccation en fonction du degré de polymérisation moyen des celluloses</i>	127
<i>Figure III.15 : Morphologie des celluloses en microscopie électronique à balayage</i>	130
<i>Figure III.16 : Corrélation entre l'indice de Carr et le coefficient de tassement sur presse uniaxiale des celluloses</i>	132
<i>Figure III.17 : Relation entre la porosité de lit et le coefficient de tassement sur presse uniaxiale des celluloses</i>	132
<i>Figure III.18 : Relation entre la masse volumique vrac des celluloses et leur coefficient de tassement sur presse uniaxiale</i>	133

<i>Figure III.19 : Energie théorique en fonction de l'énergie mécanique des celluloses sur presse uniaxiale</i>	133
<i>Figure III.20 : Relation entre R'_1 et le coefficient de tassement des celluloses sur presse uniaxiale</i>	134
<i>Figure III.21 : Energie totale de compression en fonction de l'énergie théorique des celluloses sur presse uniaxiale</i>	135
<i>Figure III.22 : Influence du volume poreux interparticulaire des celluloses sur l'énergie théorique déterminée sur presse uniaxiale</i>	136
<i>Figure III.23 : Energie nette de compression en fonction de l'énergie totale des celluloses sur presse uniaxiale</i>	137
<i>Figure III.24 : Taux de compaction des celluloses sur presse uniaxiale</i>	139
<i>Figure III.25 : Evolution des énergies de rupture avec l'énergie nette de compression des celluloses sur presse uniaxiale</i>	140
<i>Figure III.26 : Coefficient d'efficacité des celluloses en fonction du degré de polymérisation moyen</i>	141
<i>Figure III.27 : Energie de rupture des celluloses en fonction de la porosité du lit de poudre</i>	141
<i>Figure III.28 : Taux de compaction et résistance diamétrale des celluloses sur presse uniaxiale</i>	142
<i>Figure III.29 : Classement des celluloses suivant leur rendement total de compression</i>	143
<i>Figure III.30 : Relation entre les coefficients de tassement des celluloses mesurés sur presse uniaxiale et machine à comprimer alternative</i>	144
<i>Figure III.31 : Energie théorique en fonction de l'énergie mécanique des celluloses sur machine à comprimer alternative</i>	145
<i>Figure III.32 : Relation entre R'_{1A} et le coefficient de tassement des celluloses sur machine à comprimer alternative</i>	146
<i>Figure III.33 : Relation entre les rendements R_1 et R_{1A} mesurés sur presse uniaxiale et machine à comprimer alternative</i>	146
<i>Figure III.34 : Energie totale de compression en fonction de l'énergie théorique des celluloses sur machine à comprimer alternative</i>	147
<i>Figure III.35 : Relation entre les rendements R_2 et R_{2A} mesurés sur presse uniaxiale et machine à comprimer alternative</i>	148
<i>Figure III.36 : Energie nette de compression en fonction de l'énergie totale des celluloses sur machine à comprimer alternative</i>	148

<i>Figure III.37 : Indice de lubrification des celluloses en fonction de la pression</i>	150
<i>Figure III.38 : Relation entre l'indice de lubrification pour une pression de 150 MPa et le coefficient de tassement des celluloses</i>	151
<i>Figure III.39 : Pressions résiduelles de grippage des celluloses</i>	151
<i>Figure III.40 : Pression résiduelle de grippage en fonction du rendement R'_{3A} des celluloses</i>	152
<i>Figure III.41 : Pression d'éjection des celluloses</i>	152
<i>Figure III.42 : Taux de compaction des celluloses sur machine à comprimer alternative</i>	153
<i>Figure III.43 : Taux de compaction et résistance diamétrale des celluloses sur machine à comprimer alternative</i>	154
<i>Figure III.44 : Classement des celluloses en fonction de C_T et C_{TA}</i>	155
<i>Figure III.45 : Classement des celluloses en fonction de R_2 et R_{2A}</i>	156
<i>Figure III.46 : Classement des celluloses en fonction de C_{eff}</i>	157
<i>Figure III.47 : Morphologie des saccharoses en microscopie électronique à balayage</i>	163
<i>Figure III.48 : Distributions granulométriques des saccharoses</i>	164
<i>Figure III.49 : Relation entre la moyenne et la masse volumique des saccharoses</i>	166
<i>Figure III.50 : Programmes des saccharoses</i>	167
<i>Figure III.51 : Relation entre la masse volumique apparente et le volume poreux interparticulaire des saccharoses</i>	169
<i>Figure III.52 : Cinétiques de tassement des saccharoses</i>	172
<i>Figure III.53 : Relation entre le coefficient de tassement et la masse volumique vrac des saccharoses</i>	175
<i>Figure III.54 : Relation entre l'indice de Carr et le coefficient de tassement des saccharoses déterminé sur presse uniaxiale</i>	176
<i>Figure III.55 : Evolution du coefficient de tassement avec la porosité de lit des saccharoses</i>	177
<i>Figure III.56 : Energie théorique en fonction de l'énergie mécanique des saccharoses sur presse uniaxiale</i>	178
<i>Figure III.57 : Relation entre R'_1 et le coefficient de tassement des saccharoses déterminés sur presse uniaxiale</i>	179
<i>Figure III.58 : Energie totale de compression en fonction de l'énergie théorique des saccharoses sur presse uniaxiale</i>	180
<i>Figure III.59 : Evolution du rendement R'_2 avec l'humidité résiduelle des saccharoses</i>	181

<i>Figure III.60 : Influence du volume poreux interparticulaire des saccharoses sur l'énergie théorique déterminée sur presse uniaxiale</i>	182
<i>Figure III.61 : Energie nette de compression en fonction de l'énergie totale des saccharoses sur presse uniaxiale</i>	183
<i>Figure III.62 : Taux de compaction des saccharoses sur presse uniaxiale</i>	186
<i>Figure III.63 : Evolution de l'énergie de rupture avec l'énergie nette de compression des saccharoses sur presse uniaxiale</i>	187
<i>Figure III.64 : Taux de compaction et résistance diamétrale des saccharoses sur presse uniaxiale</i>	189
<i>Figure III.65 : Classement des saccharoses suivant leur rendement total de compression</i>	190
<i>Figure III.66 : Relation entre les coefficients de tassement des saccharoses mesurés sur presse uniaxiale et machine à comprimer alternative</i>	192
<i>Figure III.67 : Energie théorique en fonction de l'énergie mécanique des saccharoses sur machine à comprimer alternative</i>	193
<i>Figure III.68 : Relation entre R'_{1A} et C_{TA} des saccharoses</i>	194
<i>Figure III.69 : Energie totale de compression en fonction de l'énergie théorique des saccharoses sur machine à comprimer alternative</i>	195
<i>Figure III.70 : Relation entre les rendements R_2 et R_{2A} des saccharoses mesurés sur presse uniaxiale et machine à comprimer alternative</i>	197
<i>Figure III.71 : Energie nette de compression en fonction de l'énergie totale des saccharoses sur machine à comprimer alternative</i>	198
<i>Figure III.72 : Evolution de l'indice de lubrification des saccharoses en fonction de la pression de compression</i>	199
<i>Figure III.73 : Indice de lubrification des saccharoses pour une pression de 30 MPa en fonction volume poreux interparticulaire</i>	200
<i>Figure III.74 : Evolution de la pression résiduelle de grippage des saccharoses avec la pression de compression</i>	201
<i>Figure III.75 : Evolution de la pression d'éjection des saccharoses avec la pression de compression</i>	202
<i>Figure III.76 : Evolution du taux de compaction des saccharoses sur machine à comprimer alternative</i>	204
<i>Figure III.77 : Taux de compaction et résistance diamétrale des saccharoses sur machine à comprimer alternative</i>	205
<i>Figure III.78 : Classement des saccharoses en fonction de C_T</i>	206

<i>Figure III.79 : Classement des saccharoses en fonction de R_2</i>	207
<i>Figure III.80 : Classement des saccharoses en fonction de C_{eff}</i>	208
<i>Figure III.81 : Masse volumique apparente et coefficient de tassement des produits</i>	210
<i>Figure IV.1 : Vue globale de l'instrumentation de la machine à comprimer rotative</i>	220
<i>Figure IV.2 : Implantation des jauges sur le corps du poinçon</i>	221
<i>Figure IV.3 : Vue de l'implantation des équipements sur la partie mobile de la machine rotative</i>	222
<i>Figure IV.4 : Schéma de l'émetteur du pont de jauge situé sur le corps des poinçons</i>	224
<i>Figure IV.5 : Schéma de l'émetteur du potentiomètre linéaire</i>	224
<i>Figure IV.6 : Récepteur des ponts de jauge et des potentiomètres linéaires</i>	225
<i>Figure IV.7 : Angle d'émission de la liaison infrarouge</i>	226
<i>Figure IV.8 : Position du récepteur par rapport à l'émetteur</i>	227
<i>Figure IV.9 : Courbe des forces en fonction du temps enregistrée avec la machine à comprimer rotative</i>	233
<i>Figure IV.10 : Agrandissement de la figure IV.9</i>	234

Liste des annexes

<i>Annexes</i>	259
<i>Annexe 1 : Monographie « compressible sugar » Pharmacopée Américaine</i>	259
<i>Annexe 2 : Fiches techniques des celluloses</i>	260
<i>Annexe 3 : Rapport de viscosité</i>	261
<i>Annexe 4 : The purpose and content of Pharmacopeial Monographs for excipients an IPEC Position Paper</i>	262
<i>Annexe 5 : Feuille de résultats de la machine à comprimer rotative</i>	263

Introduction

Les comprimés sont une forme galénique très populaire parmi les préparations solides. La raison de cette domination s'explique par les avantages proposés aussi bien aux industriels qu'aux malades. En effet leur production nécessite peu d'étapes de préparation et s'effectue à des cadences élevées d'où un prix de revient moindre. Ils présentent aussi d'autres avantages qui sont les suivants :

- ✓ un dosage précis par unité de prise
- ✓ un emploi facile en raison de leur volume réduit et de leur solidité suffisante pour subir les manipulations de conditionnement et de transport
- ✓ la saveur souvent désagréable des principes actifs, moins perceptible qu'en milieu liquide, peut être masquée par enrobage
- ✓ c'est une forme très intéressante pour les principes actifs peu solubles
- ✓ c'est un milieu sec et condensé favorable à une bonne conservation

Si les avantages d'une telle forme sont multiples, sa mise au point est plus problématique et demande une connaissance approfondie des propriétés physiques et mécaniques des matières premières. Le succès du développement et de la conception de la compression directe est principalement déterminé par le choix d'excipients appropriés. D'ailleurs, la comprimabilité aussi bien que la fonctionnalité des excipients peuvent dériver de leurs propriétés moléculaires (masse moléculaire, propriétés thermodynamiques, structure cristallographique...) ou des propriétés des particules (taille des particules, forme des particules...). Par conséquent, il est important de déterminer les facteurs clés du procédé de fabrication et les propriétés de la poudre qui commandent les fonctionnalités des différents excipients. Une meilleure compréhension du rapport entre les propriétés des excipients et leurs fonctionnalités peut aider le formateur à choisir avec précision le produit le plus approprié. Dans ce but, une méthodologie de caractérisation technologique est développée. Elle permet de faire un choix en fonction de la coulabilité, la compressibilité, l'aptitude à se fragmenter ou à se déformer plastiquement, la capacité à développer de la cohésion...

Au cours de ce travail, nous avons étudié le comportement sous la pression des poudres pharmaceutiques telles que les dérivés cellulosiques et diverses qualités de saccharose. Il consiste à développer les modèles théoriques et moyens méthodologiques permettant de caractériser et d'évaluer la comprimabilité des matériaux. L'étude de la compaction des différentes poudres a été entreprise sur presse uniaxiale et sur machine à comprimer alternative. A partir des tracés de la pression de compression en fonction du déplacement, nous avons utilisé des indices technologiques caractérisant le tassement, les énergies et rendements énergétiques se succédant au cours de la compression ainsi que le mode de déformation des matériaux. La cohésion est déterminée à l'aide d'un test de rupture diamétrale des comprimés.

L'étude des deux classes d'excipients (cellulose et saccharose) a été effectuée en deux parties distinctes et complémentaires. Dans un premier temps, nous avons entrepris l'analyse du comportement sous pression de la cellulose qui est un des excipients les plus

utilisé en tant que diluant / liant dans l'industrie pharmaceutique. Pour cela nous avons sélectionné diverses qualités de cellulose provenant de fabricants différents. Trois objectifs sont poursuivis :

- ✓ établir une classification technologique des matériaux,
- ✓ approfondir la relation entre les caractéristiques physico-chimiques des matériaux et leur aptitude à la compression,
- ✓ comparer l'aptitude des différents dispositifs de compression à rendre compte de la comprimabilité.

La seconde partie de l'étude, concerne des excipients en cours de développement au sein de la société Eridania Beghin-Say. En effet il s'agit d'une aide au développement d'un nouvel excipient répondant à la norme « *compressible sugar* » de la pharmacopée américaine. Le but poursuivi dans ce cas est :

- ✓ d'identifier les points faibles et points forts des produits fournis par la société Eridania Beghin-Say, susceptible de suggérer les voies les plus appropriées pour corriger les propriétés limitantes des matériaux,
- ✓ d'évaluer la contribution du procédé de fabrication sur les propriétés des poudres,
- ✓ valider les observations faites sur les celluloses.

Dans le premier chapitre, nous avons effectué une mise au point bibliographique sur les dérivés cellulosiques, le saccharose et la densification sous contrainte.

Dans un deuxième chapitre, nous détaillons les excipients retenus pour l'étude ainsi que les différentes méthodes utilisées pour caractériser les caractéristiques physico-chimiques et propriétés d'usage de ces produits.

Le troisième chapitre est consacré à l'étude des excipients sélectionnés. Nous présenterons en premier lieu, les études réalisées sur quinze lots de celluloses, commercialisées, d'origines et de qualités différentes sur la base de leurs propriétés rhéologiques, physique et chimique, de leurs performances respectives sous la pression et de leurs propriétés mécaniques. Puis nous exposerons le travail réalisé sur les saccharoses. La méthodologie employée et l'apport des différents dispositifs de compression sont ensuite discutés.

En dernier lieu, nous présenterons un système développé en complément des moyens précédemment mis en œuvre pour l'étude de la comprimabilité des poudres sur une machine à comprimer rotative.

Chapitre I : Synthèse bibliographique

I - Les excipients de compression directe

I.1. Généralités

Le principe de la fabrication des comprimés est très simple mais la réalisation est complexe. Pour être comprimée, la poudre doit posséder des propriétés physiques, rhéologiques et mécaniques appropriées. Elle doit d'une part avoir une fluidité qui lui permette de remplir rapidement et régulièrement la matrice de compression et d'autre part être constituée de particules qui s'agglomèrent et restent liées après la compression. Cependant cette dernière propriété ne doit pas provoquer l'adhésion de la poudre sur les poinçons ou les parois de la matrice. Or peu de principes actifs peuvent être comprimés seuls. Ils nécessitent la présence d'adjuvants, dont les fonctions principales sont les suivantes :

- ✓ les diluants jouent un rôle important dans l'ajustement de la masse du comprimé lorsque la quantité de principe actif n'est pas suffisante pour obtenir des dimensions et un volume satisfaisants.
- ✓ les liants, susceptibles d'exercer simultanément la fonction de diluant, ont en outre la propriété de renforcer ou favoriser les liaisons interparticulaires et permettent de diminuer la force de compression. Parmi ces liants, certains créent un enchevêtrement entre les particules à agglomérer, c'est le cas des dérivés cellulosiques et de certains polymères ou copolymères ; d'autres, de point de fusion peu élevé, sont susceptibles, lors de l'élévation de température induite au cours de la compression, de former des ponts interparticulaires (certains corps gras, acides, polyéthylène glycol de haut poids moléculaire).
- ✓ les lubrifiants jouent un triple rôle. Ils permettent l'amélioration de la fluidité de la poudre et par conséquent le remplissage régulier de la chambre de compression (stéarate de magnésium, talc, dérivés de la silice...), la diminution de l'adhérence de la poudre au poinçon et à la matrice (talc, esters...), la réduction des frictions entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression (stéarate de magnésium...). En excès ils diminuent la cohésion des comprimés.
- ✓ les désintégrants permettent la libération du principe actif dans l'organisme ou dans l'eau en détruisant la structure stable de la forme pharmaceutique par réaction chimique et/ou physique. Le rôle de cette catégorie d'excipient est essentiellement d'ordre biopharmaceutique.

Les propriétés physiques et technologiques des excipients sont souvent insuffisantes pour pallier les problèmes technologiques posés par les principes actifs. Aussi la formulation des comprimés fait souvent intervenir une étape de granulation par voie sèche ou

par voie humide dans le but d'améliorer l'écoulement, la comprimabilité et la cohésion du mélange de poudre [104, 109, 111, 113, 137]. Toutefois jusqu'à présent la granulation est une opération complexe, longue et coûteuse dont la mise en œuvre repose sur une approche expérimentale. La compression directe permet de simplifier le processus de fabrication des comprimés : en effet elle nécessite des opérations moins nombreuses que les méthodes classiques par granulation (figure I.1) et met également en œuvre moins d'excipients.

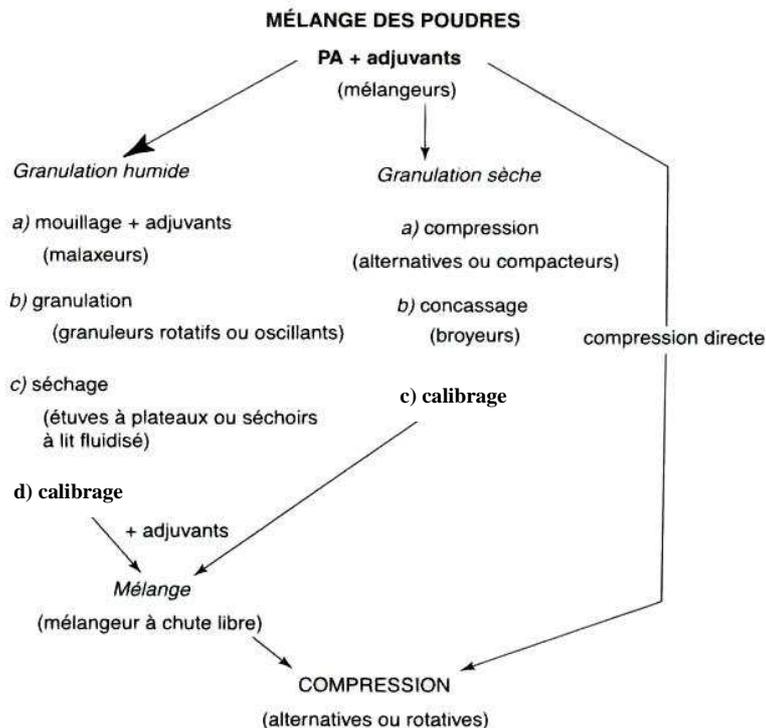


Figure I.1 : Méthodologie de fabrication des comprimés : différentes méthodes [109]

Mais le succès de la compression directe est essentiellement lié à la sélection d'excipients appropriés [202] capables de compenser les défauts du principe actif et de conférer à l'ensemble de la formule les qualités requises [70]. Les excipients pour compression directe doivent présenter les propriétés suivantes :

- ✓ un écoulement aisé,
- ✓ une bonne aptitude au mélange. Ils doivent donc être disponibles dans différentes distributions granulométriques, adaptées à la granulométrie des principes actifs, afin de limiter les phénomènes de ségrégation lors de la fabrication,
- ✓ une bonne aptitude à développer de la cohésion sous l'effet de la pression,
- ✓ une faible sensibilité aux lubrifiants qui peuvent détériorer les propriétés en compression des matériaux à déformation plastique [40, 43, 175].

Le tableau I.1 fournit une liste non exhaustive de divers liants employés en compression directe. Ces produits, qu'ils soient organiques ou minéraux, ont un point commun : une fonctionnalisation adaptée à la compression directe.

Tableau I.1 : Différents excipients de compression directe [19, 96]

Liants de compression directe	Produits commercialisés
Celluloses Dérivés cellulosiques	Avicel PH [®] , Comprecel [®] , Elcema [®] , Sanacel [®] , Solka-floc [®] , Emcocel [®] , Microcel MC [®] , Pharmacel [®] , Vivapur [®] , Prosolv [®] , Viscocel SC [®]
Saccharoses	Di-Pac [®] , Nu-Tab [®]
Lactoses	Fast-Flo [®] , Lactochem [®] , Microtose [®] , Pharmatose [®] , Tablettose [®] , Zeparox [®] , lactose anhydre DT [®]
Amidons pour compression directe	Starch 1500 [®] , STA-RX 1500 [®] , Sepistab ST 200 [®]
Phosphates dicalcique anhydre	A-TAB [®] ; Di-Cafos AN [®]
Phosphates dicalcique dihydraté	Cafos [®] ; Calstar [®] ; Calipharm [®] ; Di-Cafos [®] ; DI-TAB [®] ; Emcompress [®]
Phosphates tricalcique	Tri-Cafos [®] ; TRI-CAL WG [®] ; TRI-TAB [®]
γ - sorbitols	Néosorb [®]
Mannitols	Pearlitol [®]
Dextrose/Maltose spray-cristallisé	Emdex [®] , Celutab [®]
Carbonate de calcium précipité	Sturcal [®] DC
Sulfate de calcium dihydraté	Compactrol [®]
Excipients obtenus par co-procédé	Ludipress [®] , Cellactose [®] , Microcelac [®] , Pharmatose DCL40 [®]

Parmi ces excipients, deux familles font l'objet de ce travail, celluloses et saccharoses. L'objet est de parfaire la connaissance des mécanismes et propriétés impliqués dans la comprimabilité et de progresser dans la fonctionnalisation des matériaux. En raison de son excellente comprimabilité, la cellulose est un des diluants / liants les plus utilisés dans les formulations pour compression directe. Les producteurs sont nombreux et de multiples grades sont commercialisés. Des travaux ont montré que suivant l'origine, la nature de la cellulose et les conditions de fabrication, les différentes qualités peuvent présenter des propriétés physico-chimiques différentes et par suite un comportement en compression différent [42, 108]. Nous avons donc entrepris une étude rationnelle de la relation entre les propriétés physico-chimiques (granulométrie, densité, porosité...) et l'aptitude à la compression. Le deuxième objectif est de classer les différents produits suivant leur fonctionnalité afin d'identifier les différentes contributions au comportement global. Le travail réalisé sur les saccharoses procède de la même approche. Cependant il n'est pas réalisé sur des produits commercialisés mais sur des produits en cours de développement. Il s'inscrit dans une démarche d'aide à la conception et à l'élaboration d'un produit pour compression directe, l'objectif étant de déterminer les voies technologiques permettant d'élaborer un produit fonctionnel.

I.2. Les celluloses

La cellulose est le constituant qui assure la protection et le soutien des organismes végétaux. Elle se situe dans la membrane cytoplasmique des cellules et est la substance organique la plus abondante dans la nature.

La cellulose est un homopolysaccharide dont l'unité répétitive est un dimère, le β – (1,4) glucopyranoside, composé d'unités β – D – glucopyranose liées entre elles par une liaison glycosidique β – (1,4). Cependant la cellulose constituée uniquement d'un enchaînement d'unités glucopyranose n'existe pas. Certains sucres regroupés sous le terme d'hémicellulose, tels que le galactose, le mannose et le xylose se trouvent incorporés dans les chaînes. La présence d'unités xylose au sein des fibres a été considérée comme responsable de la fragilité des liaisons glycosidiques dans lesquelles elles sont engagées [126]. La présence de ces sucres, de masse moléculaire relativement faible par rapport à celle de la cellulose, dépend de l'origine de la matière première (tableau I.2).

Tableau I.2 : Teneur en cellulose et hémicellulose (%) de différents matériaux [12].

Matière première	Cellulose	Hémicelluloses	
		xylose	mannose
Conifère	42	9	18
Feuillus	42	35	3
Paille de blé	35	25	1

La conformation des cycles est 4C_1 , ce qui signifie que les groupes $-\text{CH}_2\text{OH}$ et $-\text{OH}$ ainsi que la liaison glycosidique sont tous en position équatoriale par rapport au plan moyen du cycle. La molécule de cellulose est complètement linéaire (figure I.2).

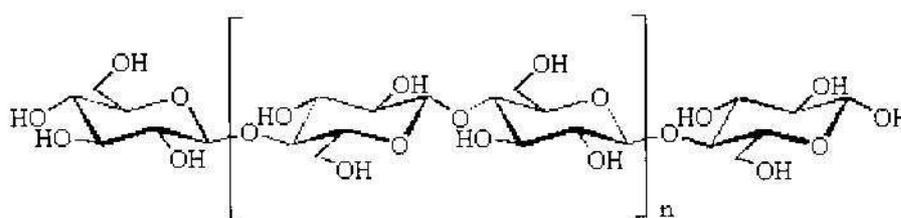


Figure I.2 : Modèle polymérique de cellulose

La structure cristalline de la cellulose a été déterminée par diffraction des rayons X et par des méthodes basées sur la polarisation du rayonnement infrarouge [115, 126, 180, 182]. L'unité de structure de la cellulose est la fibrille élémentaire constituée par l'association d'une quarantaine de chaînes individuelles. Le diamètre de ces fibrilles est d'environ 2 à 6 μm . Ces « paquets » de molécules de cellulose sont agrégés entre eux pour former des microfibrilles de diamètre compris entre 60 et 360 μm et de longueur infinie. Ces microfibrilles sont constituées de zones hautement ordonnées (zones cristallines) et d'autres moins (zones amorphes) [54, 180, 200] (figure I.3). Les zones cristallines sont constituées de mailles monocliniques ($a = 8,35 \text{ \AA}$; $b = 10,3 \text{ \AA}$; $c = 7,9 \text{ \AA}$; $\beta = 84^\circ$). La conséquence immédiate de ces deux dernières caractéristiques structurales est que la cellulose est insoluble à la fois dans les solvants organiques classiques et dans l'eau. Pour solubiliser la cellulose il

est nécessaire d'utiliser des mélanges de type métal / solvants (hydroxyde de cupriéthylènediamine, hydroxyde de cuprammonium, ou de cadmium éthylènediamine). Dans ce cas il y a formation d'un complexe entre le cation métallique, le solvant et les fonctions hydroxyle de la cellulose. Il est également possible d'utiliser des solvants faisant intervenir des sels métalliques tel que le lithium [126]. Plus récemment un nouveau solvant permettant de solubiliser la cellulose a été utilisé, il s'agit de la N-méthylmorpholine-N-oxyde, qui est utilisée en présence d'une petite quantité d'eau [65, 121].

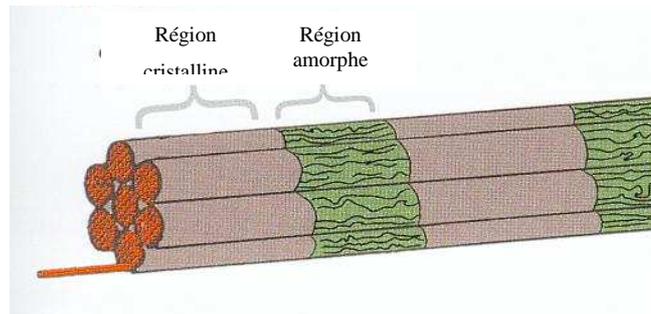


Figure I.3 : Microfibrilles [56]

Les différents types de cellulose utilisés dans l'industrie pharmaceutique sont obtenus par traitement mécanique ou chimique de l' α – cellulose issue de la pulpe du bois. La figure I.4 décrit le procédé de fabrication de la pulpe du bois.

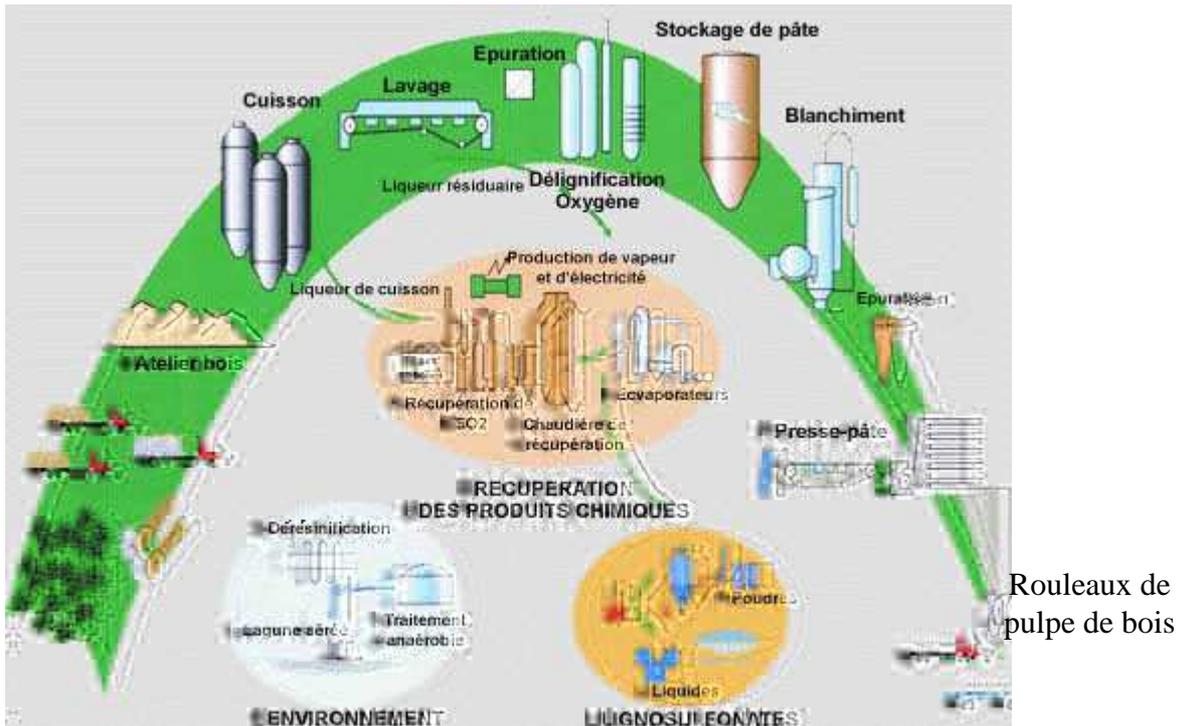


Figure I.4 : Fabrication de la pulpe du bois [203]

La première opération, la cuisson, consiste à dissoudre la lignine du bois (la lignine est la colle qui relie entre elles les fibres constitutives du bois) pour en extraire les fibres de cellulose. Elle est effectuée à l'aide d'un mélange acide de dioxyde de soufre et d'ammoniaque, sous pression et à haute température. Après cuisson, par lavage de la pâte écrue, les liquueurs résiduelles contenant les lignosulfonates (lignosulfonate ou encore lignosulfite sont les noms génériques de la lignine extraite du bois) sont séparées. La pâte écrue contient encore de la lignine qui sera complètement éliminée au cours de la délignification oxygène et des étapes de blanchiment. A l'issue de ces étapes, la pulpe du bois est obtenue. Elle sera ensuite traitée par une solution sodique concentrée. Cette solution dissout d'une part la majeure partie des polyoses non cellulosiques (mannane, xylane) et d'autre part, les chaînes cellulosiques de très courte longueur ou les chaînes courtes oxydées ou carboxylées. La fraction non soluble est l' α -cellulose.

Cette α -cellulose entre dans la composition de la cellulose de qualité pharmaceutique qui est un des excipients les plus fréquemment utilisés pour la fabrication des comprimés [149, 174]. Les dérivés de la cellulose comme la carboxyméthyle cellulose sont aussi très utilisés dans l'industrie alimentaire, cosmétique [185]. Ses fonctions sont nombreuses et elle est mise en œuvre en tant que : liant, diluant, désintégrant, colubrifiant. Deux types de cellulose font l'objet d'une monographie à la Pharmacopée Européenne [146] :

- ✓ la cellulose pulvérulente,
- ✓ la cellulose microcristalline.

I.2.1. La cellulose pulvérulente

I.2.1.1. Origine et procédé de fabrication

La cellulose pulvérulente est préparée par désagrégation mécanique de l' α -cellulose [102]. Cette α -cellulose est issue de la pulpe de bois d'un mélange à parts égales de feuillus et de conifères.

I.2.1.2. Caractéristiques physico-chimiques requises

La cellulose pulvérulente se présente sous la forme d'une poudre blanche ou sensiblement blanche, inodore, sans saveur. Il existe une grande variété de celluloses pulvérulentes qui va des poudres granulées s'écoulant librement jusqu'aux poudres fines ne s'écoulant pas [146].

Sa formule brute est $[C_6H_{10}O_5]_n$ avec $n \approx 500$.

Ses caractéristiques physico-chimiques sont données dans le tableau I.3.

Tableau I.3 : Caractéristiques physico-chimiques des celluloses pulvérulentes [102]

Caractéristiques	
Degré de polymérisation	≥ 440
Masse moléculaire	243000
Taux de cristallinité	15 à 45 % [14, 15]
pH	5,0 – 7,5
Perte à la dessiccation	$\leq 6,5$ %
Résidu de calcination	$\leq 0,3$ %
Substances solubles dans l'eau	$\leq 1,5$ %
Substances solubles dans l'éther	$\leq 0,15$ %
Indice de réfraction	1,55
Masse volumique (vraie)	1,500 g/cm ³
Masse volumique (vrac)	0,139 – 0,391 g/cm ³ selon la source
Masse volumique (tassée)	0,210 – 0,481 g/cm ³ selon la source
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau, l'acétone, l'éthanol, le toluène, les acides dilués et dans la plupart des solvants organiques. Peu soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium à 50 g/l.
Cendres sulfuriques	$\leq 0,3$ %
Métaux lourds	≤ 10 ppm

Le taux de cristallinité indiqué dans le tableau précédent s'exprime selon l'équation suivante :

$$\text{Taux de cristallinité} = \frac{I_{cr}}{I_{cr}+I_a} \times 100$$

où I_{cr} et I_a sont les intensités des radiations X dispersées respectivement par les phases cristalline et amorphe.

Il varie en fonction de l'origine de la matière première et du procédé de fabrication [42].

I.2.2. La cellulose microcristalline

Parmi les excipients actuellement disponibles pour la production directe des comprimés, la cellulose microcristalline possède la meilleure comprimabilité (capacité à produire des comprimés résistants) [40].

I.2.2.1. Origine et procédé de fabrication

C'est une cellulose purifiée et partiellement dépolymérisée. Elle est fabriquée par l'hydrolyse contrôlée, avec une solution d'acide minéral dilué, à la température d'ébullition, de l' α - cellulose [15]. La structure fibreuse est ainsi brisée et donne une structure particulaire. Ce changement de morphologie est dû à l'hydrolyse préférentielle des chaînes de cellulose dans les parties non organisées donc laissant un haut degré de cristallinité. Cette hydrolyse est suivie de la purification de l'hydrocellulose par filtration. Le mélange aqueux est ensuite séché. La figure I.5 décrit le procédé de fabrication.

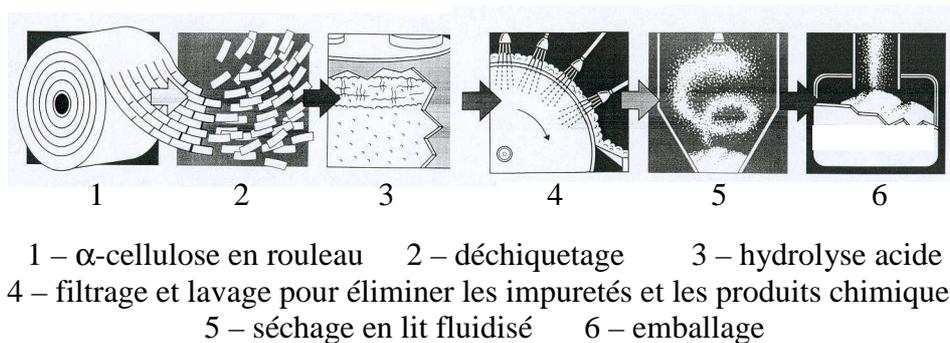


Figure I.5 : Procédé de fabrication de la cellulose microcristalline [55]

Ces différentes étapes sont classiquement mises en œuvre pour la fabrication de la cellulose microcristalline. Cependant très peu de données relatives aux conditions de fabrication (origine de la cellulose, appareillage, température, durée...) sont accessibles. Pourtant elles influencent les qualités des celluloses produites [42, 91].

I.2.2.2. Caractéristiques physico-chimiques requises

La cellulose microcristalline se présente sous la forme d'une poudre blanche ou sensiblement blanche, fine ou granuleuse, inodore, sans saveur. Sa formule brute est $[C_6H_{10}O_5]_n$ avec $n \approx 220$.

Ses caractéristiques physico-chimiques sont données dans le tableau I.4.

Tableau I.4 : Caractéristiques physico-chimiques des celluloses microcristallines [102]

Caractéristiques	
Degré de polymérisation	100 – 200
Masse moléculaire	36000
Taux de cristallinité	53 à 82 % [42]
pH	5,0 – 7,5
Perte à la dessiccation	≤ 6 %
Résidu de calcination	≤ 0,3 %
Substances solubles dans l'eau	≤ 0,25 %
Substances solubles dans l'éther	≤ 0,05 %
Indice de réfraction	1,55
Masse volumique (vraie)	1,512 – 1,668 g/cm ³
Masse volumique (vrac)	0,290 – 0,320 g/cm ³ selon la source
Masse volumique (tassée)	0,350 – 0,450 g/cm ³ selon la source
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau, l'acétone, l'éthanol, le toluène, les acides dilués et dans une solution d'hydroxyde de sodium à 50 g/l.
Cendres sulfuriques	≤ 0,1 %
Métaux lourds	≤ 10 ppm

I.2.3. Qualités disponibles sur le marché

Il existe de nombreuses qualités de cellulose disponibles sur le marché. Elles se différencient suivant leur granulométrie, leur densité, leur degré de polymérisation... Le tableau I.5 dresse une liste non exhaustive des principales celluloses commercialisées ainsi que des fabricants.

Tableau I.5 : Celluloses de compression directe commercialisées et leurs fabricants

TYPE	NOM	FABRICANT
Celluloses microcristallines	Avicel [®] PH 101, 102, 103, 105, 112, 113, 200, 301, 302	F.M.C
	Vivapur [®] P 12, 99, 101, 102, 103, 105, 112, 200, 301, 302 Heweten [®]	Rettenmaier
	Comprecel [®] M 101, 102, 103, 105, 112, 113, 200, 301, 302	Ming Tai
	Pharmacel [®] 101, 102, 105, 112, 200	D.M.V
	Microcel [®] MC101, MC102	Blanver
	Emcocel [®] 50M, 90M	Mendell
	Sancel [®]	NB entreprise
	Ceolus [®] KG 801	Asahi Chemical Industry Co
	Unimac [®] MG-100	Unitika Rayon Co.ltd
Celluloses pulvérulentes	Elcema [®] P050, P100, F150, G250, G400 Arbocel [®] Vitacel [®] F120, A300, M80	Rettenmaier
	Alpha-cel [®] BH 40, 65, 100, 200	International Filler Corp.
	Sanacel [®] 90, 100, 300	Cellulose and Füllstoffe fabrik
	Sancel C [®] , Sancel W [®]	NB entreprise
	Solka-floc [®]	Mendell

Les différentes qualités de cellulose issues d'un même fabricant se différencient essentiellement par leur granulométrie ; c'est le cas des Emcocel[®], Pharmacel[®], Vivapur[®], Elcema[®].... D'autres produits tels que les Avicel[®] PH 101 et PH 301 (ou PH 102 et 302) sont donnés comme ayant une même granulométrie mais des densités vrac et tassées différentes. Les produits, issus de fabricants différents et symbolisés par une même qualité (par exemple 101), sont susceptibles de présenter des caractéristiques physico-chimiques identiques. On peut citer l'Avicel[®] PH 101, le Vivapur[®] P 101, le Comprecel[®] M 101, le Pharmacel[®] 101 auxquels vient s'ajouter l'Emcocel[®] 50M qui n'a pas la même dénomination. L'Emcocel[®] 90M a quant à lui des caractéristiques identiques à celles des produits appartenant à la qualité 102.

I.2.4. De la fabrication à l'utilisation en compression

Toutes les celluloses utilisées en pharmacie répondent aux normes de la pharmacopée européenne 4^{ème} édition. Cependant ces normes ne définissent ni l'origine de la matière première ni les conditions de fabrication. De ce fait, de nombreux producteurs de cellulose proposent des qualités variées. Certains de ces produits sont décrits comme ayant des caractéristiques physico-chimiques identiques. Malgré cela ils ne se comportent pas de la

même façon en compression, justifiant que de nombreux auteurs aient porté une attention particulière aux problèmes de variabilité entre lots et de variabilité de conditions de fabrication [140]. Les principales causes des différences comportementales sont imputables à l'origine du bois dont est issue la cellulose (feuillus, conifère, mélange des deux essences) et aux paramètres du procédé de fabrication (broyage, hydrolyse, traitement acide ou alcalin, degré de dégradation, séquence de blanchiment...).

I.2.4.1. Matière première et qualités d'usage

Les paramètres liés à l'origine de la matière première ont été moins étudiés malgré leur importance évidente. En effet la cellulose microcristalline est produite à partir de conifères ou de feuillus. Or la composition chimique (proportion de cellulose, hemicellulose, lignine) et l'organisation structurale [75] de ces bois diffèrent et affectent la composition de l' α – cellulose extraite et donc la composition et la cristallinité de la cellulose fabriquée [12, 103]. Des auteurs [108] ont montré que la composition chimique et la structure physique de la cellulose microcristalline dépendent de la matière première utilisée et des conditions de fabrication. Bien que les différences observées ne semblent pas modifier significativement les propriétés telles que la comprimabilité et le seuil d'écoulement plastique, elles devraient être prises en compte comme cause potentielle du comportement non uniforme de ces excipients.

I.2.4.2. Incidences du procédé de fabrication

Les paramètres de l'hydrolyse ont une influence sur les propriétés telles que la cristallinité, le degré de polymérisation, la capacité à absorber l'eau, la taille des particules, la surface spécifique [42, 91, 140, 199].

I.2.4.2.1. Incidence sur les propriétés physico-chimiques et mécanique des celluloses

La durée de l'hydrolyse, la température et la concentration en acide chlorhydrique affectent la masse moléculaire, la densité vraie ainsi que la morphologie et l'état de surface, et par conséquent la masse volumique vrac et l'aptitude à l'écoulement des produits [202]. Par ailleurs, l'hydrolyse affectant préférentiellement les zones amorphes, la cristallinité des celluloses produites est directement liée à la durée de cette étape. Ainsi les celluloses microcristallines se caractérisent par une masse moléculaire plus faible [16], une meilleure coulabilité et une cristallinité plus élevée (53 % à 82 % [42, 139]) que les celluloses pulvérulentes (15 % à 45 % [196]). Néanmoins Heweten[®], une cellulose microcristalline produite à l'aide d'un procédé différent (le produit hydrolysé est seulement broyé et criblé), présente un degré de cristallinité compris entre 30 % et 50 % [196].

I.2.4.2.2. Incidence sur les propriétés pharmacotechniques des comprimés

Les phases amorphes restantes après l'hydrolyse peuvent contribuer à la comprimabilité des celluloses microcristallines [144]. La densité vraie des celluloses microcristallines est légèrement plus importante que celle des celluloses pulvérulentes. Hüttenrauch et Keiner [89] expliquent cette différence à l'aide du degré de cristallinité. L'énergie de compression est proportionnelle au degré de cristallinité. En effet les zones

cristallines demandent une énergie considérable pour être fragmentées tandis que les zones amorphes, qui se déforment plastiquement, nécessitent une énergie de compression relativement plus faible. La cristallinité des celluloses augmente aux faibles pressions de compression (5 – 10 MPa) [107]. Ek [47] observe aussi une légère augmentation de la cristallinité aux faibles pressions de compression puis la diminution de cette cristallinité quand la pression s'accroît. L'augmentation initiale peut s'expliquer par la réorganisation des particules de cellulose qui se débarrassent des contraintes et des irrégularités créées lors de l'étape de séchage par atomisation au cours de la fabrication. En effet un séchage rapide est responsable de la formation d'un produit avec une fraction de la phase amorphe qui est instable et tend à se convertir lentement dans la forme cristalline [23]. La diminution de la cristallinité est imputable aux forces de cisaillement s'exerçant pendant la compression [67].

Doelker n'a observé aucune relation entre le degré de polymérisation et les propriétés mécaniques des celluloses microcristallines en raison de l'orientation aléatoire des cristallites [40]. En revanche il a constaté l'existence de corrélations entre le degré de cristallinité, la plasticité et l'élasticité. L'augmentation de la taille des particules des celluloses microcristallines est accompagnée par la diminution des surfaces de contact permettant la formation de liaisons. Les comprimés formés présentent donc une résistance à la rupture plus faible [40]. La comprimabilité des celluloses microcristallines est essentiellement dominée par les enchevêtrements mécaniques dus à la forme irrégulière des particules et à leur déformation plastique [202]. La morphologie des particules de celluloses microcristallines est un des facteurs qui affectent le plus la résistance à la rupture des comprimés [133]. Cette résistance à la rupture augmente avec le rapport de la longueur sur la largeur des particules.

Les celluloses microcristallines se déforment essentiellement de manière plastique [128]. Elles sont caractérisées par un seuil d'écoulement (P_y) inférieur à 80 MPa [205]. Les celluloses pulvérulentes se déforment par fragmentation ; en particulier les très fines particules d'Elcema[®] P050 et les produits granulés tel que l'Elcema[®] G250 [149].

Pour de nombreux auteurs, l'humidité résiduelle de la poudre influence les propriétés mécaniques telles que la compaction ou la déformation plastique [6, 117]. Nicolas et coll. [128] ont démontré que l'humidité affecte significativement la masse volumique apparente de la cellulose microcristalline (Avicel[®] PH 302). Une grande quantité d'eau diminue la masse volumique apparente de la cellulose en augmentant les frictions interparticulaires. Les propriétés de compression attribuées à la présence d'humidité (comme l'augmentation de la plasticité du produit) sont en fait dues à la modification de la masse volumique apparente. La réduction de la résistance mécanique des compacts est directement reliée à la quantité d'eau absorbée par la poudre lors du stockage dans des conditions élevées d'humidité. L'absorption d'eau entraîne une diminution de la résistance à la rupture, de l'indice de liaison et de l'indice de rupture fragile [160]. Le seuil d'écoulement plastique (P_y) décroît linéairement avec l'augmentation de la teneur en humidité [40]. Un effet similaire a été observé pour un lot d'Avicel[®] PH 101 [154]. Il peut être expliqué par l'effet plastifiant de l'eau qui rend les macromolécules moins rigides et aussi par l'action lubrifiante de l'eau qui facilite le glissement et l'écoulement des particules. Une partie de l'eau absorbée, environ 3%, peut être fortement liée dans les zones amorphes [149].

La cellulose pulvérulente sous forme de granulé, du fait de ses propriétés d'écoulement supérieures à celles des Avicel[®] PH 101 et 102, permet la fabrication de comprimés de meilleure uniformité de masse mais de plus faible résistance [40].

Les comprimés réalisés avec la cellulose pulvérulente se désagrègent bien plus lentement que ceux à base de cellulose microcristalline bien que ces deux types de cellulose gonflent lorsqu'elles sont dans l'eau. Il n'existe donc pas de corrélation entre le gonflement et le temps de désagrégation [149].

Hasegawa [76] a également étudié les mélanges et les comprimés de cellulose microcristalline (Avicel[®] PH 102 ou Vivapur[®] 12) avec un principe actif fin. Les résultats montrent que la poudre grossière (Vivapur[®] 12) présente un avantage certain sur l'Avicel[®] PH 102, en particulier en terme d'uniformité de masse et de teneur en principe actif.

Les celluloses issues de fabricants différents ont été étudiées par de nombreux auteurs. Pesonen et Paronen [144] comparant l'Avicel[®] PH 101 et l'Emcocel[®] 50M produits par des fabricants différents, ont conclu à l'équivalence des deux produits.

I.3. Les saccharoses

I.3.1. Procédé d'obtention

Le saccharose, généralement extrait de la betterave sucrière ou de la canne à sucre, est un disaccharide constitué d'une molécule de glucose et d'une molécule de fructose (figure I.6) dont les fonctions réductrices sont bloquées. Sa formule brute est $C_{12}H_{22}O_{11}$.

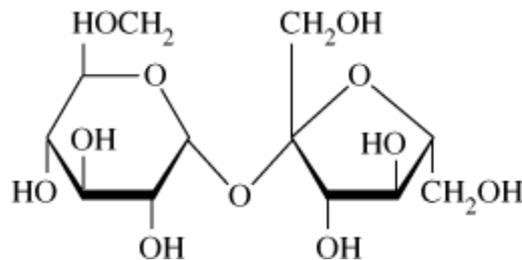


Figure I.6 : Formule d'une molécule de saccharose

Les plantes sucrières servant de matières premières ont accumulé le sucre dans la racine et la tige et le procédé d'extraction consiste en une suite d'étapes de séparations et de cuissons.

Les sucreries, qu'elles soient de canne ou de betterave, ont pour objectif d'isoler progressivement le sucre de tous les autres constituants des deux plantes.

I.3.1.1. Extraction à partir de la betterave

Le sucre est extrait de la betterave suivant le schéma suivant [110] :

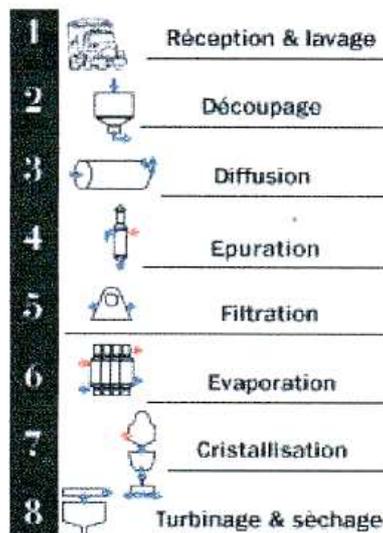


Figure I.7 : Les différentes étapes de l'extraction du saccharose des betteraves [110]

Les betteraves sont envoyées dans des lavoirs où elles circulent en sens inverse d'un fort courant d'eau qui les lave. Elles sont ensuite séparées de la terre, des herbes et des cailloux dans des laveurs tambours ou par flottation.

Les betteraves sont alors découpées en fines lamelles appelées cosettes pour favoriser les échanges et donc l'extraction du sucre.

Les cosettes sont ensuite introduites dans un « diffuseur », cylindre compartimenté dans lequel elles circulent à contre courant avec de l'eau chaude à 70 – 75°C. Le sucre va peu à peu diffuser à travers les parois cellulaires de la betterave vers l'eau. Un « jus de diffusion » contenant 13 – 14 % de sucre est obtenu à une extrémité du diffuseur, tandis que les cosettes épuisées en sucre (qui prennent le nom de pulpe, utilisées après déshydratation pour l'alimentation animale) sont à l'autre extrémité.

Les impuretés contenues dans ce jus sucré sont ensuite éliminées par mélange avec du lait de chaux qui fixe une partie de celles-ci en formant des sels insolubles dans l'eau.

Le jus chaulé est carbonaté puis décanté ou filtré pour donner un jus épuré limpide, brillant, de couleur jaune paille. Le jus filtré ou « jus clair » contient environ 85 % d'eau et 15 % de matières sèches, dont 14 % de sucre.

L'étape d'évaporation est réalisée sous vide dans une série de 4 à 6 chaudières ou « caisses d'évaporation ». Le jus est porté à ébullition en passant à travers des tubes chauffés par de la vapeur. Les vapeurs d'ébullition d'une caisse sont reprises pour chauffer la caisse suivante (évaporation à effet multiple). En fin d'évaporation, le jus devient un sirop jaune brun qui contient environ 65 à 70 % de sucre. Le sirop termine sa concentration dans des chaudières ou « cuites » fonctionnant toujours sous vide pour éviter une caramélisation trop intense. Le sirop est amené au-delà de sa limite de solubilité, à l'état de sursaturation. Si l'on

évapore encore un peu plus d'eau, le sucre cristallise spontanément. Pour bien contrôler le processus, de petits cristaux sous forme de sucre glace, qui servent d'amorces à la cristallisation, sont ajoutés dans le sirop « sursaturé ».

Une étape de malaxage permet d'achever le grossissement des cristaux tout en refroidissant l'ensemble. Les cristaux formés sont enrobés dans un sirop, dont la couleur est due aux impuretés résiduelles. Les cristaux sont ensuite séparés du sirop non cristallisé, par essorage dans une centrifugeuse (turbinage). La vaporisation d'eau chaude dans les centrifugeuses permet de chasser le sirop coloré qui adhère à chaque cristal de sucre. Les cristaux de sucre sortant de ce premier cycle « cristallisation / turbinage » sont blancs. Le sucre est ensuite séché, refroidi et stocké en vrac dans des silos.

I.3.1.2. Extraction à partir de la canne à sucre

Seules les premières étapes du procédé d'extraction distinguent la sucrerie de canne de la sucrerie de betterave. La canne est une longue tige fibreuse qui peut être pressée pour extraire le jus sucré qu'elle renferme. On réalise donc l'extraction du sucre par pression de la canne dans des séries de moulins. Après le passage dans chaque moulin, on utilise le jus obtenu pour arroser la canne écrasée et compléter ainsi l'extraction. La technique d'extraction est ainsi nommée « pression / inhibition ». Les étapes suivantes sont identiques à celles d'une sucrerie de betterave.

I.3.2. Les saccharoses pour compression directe

Ils répondent à la monographie « compressible sugar » de la pharmacopée américaine qui prévoit une teneur en saccharose comprise entre 95 et 98 %, le complément pouvant être constitué de sucre inverti, de maltodextrine, d'amidon ou de lubrifiant [145].

Le saccharose pour compression directe est préparé par cocrystallisation du saccharose avec d'autres excipients tels que la maltodextrine, le sucre inverti, l'amidon ou un lubrifiant. Il peut être également préparé à l'aide d'une granulation sèche [102].

I.3.2.1. Incidence de la composition sur les caractéristiques physico-chimiques

La présence « d'impuretés » (oses, oligosides, polyosides, non sucres inorganiques) modifie les vitesses relatives de croissance des différentes faces des cristaux de saccharose, l'habitus général du cristal s'en trouve alors modifié. De telles modifications peuvent même entraîner l'apparition de faces habituellement non présentes [190]. Les impuretés provoquent une diminution de la vitesse de croissance globale des cristaux. Cette diminution est spectaculaire dans le cas de jus de faible pureté [118]. Les impuretés exercent un effet analogue à celui provoqué par une augmentation de la température [119]. Lorsque la concentration s'élève, cela provoque une augmentation de l'influence de la diffusion en volume sur le processus global de croissance des cristaux.

Van Hook [192, 193] a étudié les effets du glucose, du fructose et du sucre inverti (considéré comme la somme équimolaire entre le glucose et le fructose) sur la morphologie des cristaux de saccharose. Ces expériences ont montré que les modifications morphologiques

les plus remarquables ont lieu en présence d'une teneur élevée en oses (100 – 200 g / 100 g d'eau). De telles concentrations sont caractéristiques des jus issus de la fabrication du sucre de canne et en particulier des produits du dernier jet.

Le saccharose est un des composés dont la solubilité dans l'eau est élevée, et cette solubilité est fortement influencée, à la fois, par les composés organiques et par les produits minéraux normalement présents dans les solutions industrielles. L'effet des non sucres (polysaccharides, glucose, sels de magnésium...) sur la solubilité du saccharose dépend à la fois de leur nature et de leur concentration. En ce qui concerne la fabrication traditionnelle du sucre de betterave, une faible concentration de non sucres en solution (pureté de la solution > 90 %) provoque une diminution de la solubilité du saccharose. La solubilité du saccharose décroît progressivement lorsque la concentration en sucre inverti augmente [194].

I.3.2.2. Caractéristiques physico-chimiques requises

Le saccharose est une poudre cristalline blanche, sans odeur.

Les caractéristiques physico-chimiques sont données dans le tableau I.6.

Tableau I.6 : Caractéristiques physico-chimiques des saccharoses pour compression directe [102]

Caractéristiques	
Teneur en saccharose	95 – 98 %
Masse moléculaire	Variable selon la composition
Perte à la dessiccation	0,25 – 1 %
Résidu de calcination	≤ 0,1 %
Point de fusion	Variable selon la composition
Pouvoir rotatoire spécifique	+ 66,3° à + 67°
Solubilité	La fraction saccharose est soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'éthanol.
Métaux lourds	≤ 5 ppm

La monographie « compressible sugar » de la pharmacopée américaine est donnée en annexe 1.

I.3.2.3. Aptitude à la compression

Le saccharose, sans substance ajoutée, ne se comprime pas bien, aussi diverses substances ajoutées et techniques de cristallisation ont été employées pour le rendre comprimable.

Un saccharose pour compression directe, préparé par un procédé de cristallisation dans lequel 95 % de saccharose et 5 % de sorbitol sont combinés, a été comparé à divers produits pour compression directe déjà existants, le Di-Pac[®] (composé de 97 % de saccharose et 3 % de maltodextrine) et le Cantab[®] (dextrose) [21]. Les comprimés fabriqués avec ce nouvel excipient sont plus résistants et se désagrègent plus vite que les comprimés obtenus à partir du Di-Pac[®] et du Cantab[®]. La comprimabilité de cet excipient peut être attribuée à la

faible quantité de sorbitol présente ; le sorbitol se comprimant lui même en comprimés de très grande résistance [21].

Guyot et col. [74] ont comparé l'aptitude à la compression de trois qualités commerciales de sucres (Di-Pac[®], Nu-Tab[®], Microtal[®]) répondant aux normes de la monographie « compressible sugar » de la Pharmacopée américaine. Le Nu-Tab[®] présente une nette supériorité sur les deux autres produits dans la mesure où il nécessite moins d'énergie pour l'obtention de comprimés de même dureté et de densité plus importante. La meilleure aptitude à la compression de ce produit serait due à sa capacité à mieux se densifier et donc à mieux utiliser les forces de liaisons interparticulaires.

Ondari et col. [136] ont comparé le Di-Pac[®], le Nu-Tab[®] et deux produits (A, B) développés par la société California et Hawaiian sugar company (C & H). Ces produits ont été formulés dans des comprimés antiacide et des comprimés d'acide ascorbique à croquer. Les caractéristiques pharmacotechniques des comprimés élaborés (uniformité de masse, épaisseur, diamètre, dureté...) ont montré que seuls les produits A et B permettaient la réalisation de comprimés antiacide satisfaisants. Les comprimés obtenus avec le Di-Pac[®] et le Nu-Tab[®] présentent une résistance diamétrale trop faible pour être manipulables.

Ces travaux montrent l'intérêt d'approfondir l'exploration de la relation entre les caractéristiques physico-chimiques et la comprimabilité des saccharoses pour contribuer au développement de produits fonctionnalisés.

I.3.3. Qualités disponibles sur le marché

Le tableau I.7 récapitule les différentes qualités de saccharose, correspondant à la monographie « compressible sugar » de la pharmacopée américaine, disponibles sur le marché

Tableau I.7 : Saccharoses de compression directe commercialisés et leurs fabricants

NOM	FABRICANT
Nu-Tab [®] 4000, 4001, 4001A, Di-Pac [®] Microtal DCE [®] SugarTab [®] Microcristal 120 [®] Alvéo Sucre [®] dextriné	Crompton & Knowles Corp Domino Sugar Corp Stirolbiopharm company (seppic) Penwest Béghin say Béghin say

Ces produits sont utilisés en tant qu'agents liants en compression directe pour la formulation des comprimés à croquer ou conventionnels. Le saccharose pour compression directe sert également d'agent édulcorant. La plupart du temps, il est aussi utilisé afin de masquer le goût amer des principes actifs.

II - Comprimabilité

II.1. Aptitude à l'écoulement

Une des qualités nécessaires à une poudre pharmaceutique pour être comprimée sur une machine à comprimer est son aptitude à s'écouler de manière régulière de la trémie, puis du sabot d'alimentation dans la matrice. Cette aptitude à l'écoulement de la poudre ou du mélange est indispensable à l'obtention de comprimés de masse et de résistance mécanique constantes, quelle que soit la cadence de production. Elle garantit également la constance de la dose thérapeutique.

Quand nous considérons l'écoulement d'un solide pulvérulent, il est important de réaliser que son comportement est totalement différent de celui d'un fluide. En effet, un solide pulvérulent au repos peut transférer des contraintes de cisaillement et est caractérisé par un angle de frottement interne non nul. C'est pourquoi une poudre peut former un tas alors qu'un liquide s'étale. En second lieu, la plupart des poudres, lorsqu'elles ont été consolidées, c'est à dire quand elles ont été soumises à une pression, développent des forces de cohésion et peuvent ainsi conserver leur forme. Cette propriété se manifeste de la façon suivante : un solide pulvérulent dans une trémie peut former une voûte stable. Pour rompre cet équilibre, il est nécessaire de vaincre ces forces en donnant à l'orifice de sortie un diamètre minimal en deçà duquel la poudre ne s'écoule pas. Enfin les contraintes de cisaillement qui apparaissent au cours d'une déformation lente peuvent être considérées comme indépendantes du gradient de vitesse (pas de viscosité) et sont fonction des contraintes de consolidation qui ont agi sur l'élément de volume, contrairement aux fluides newtoniens pour lesquels l'état de contrainte est déterminé par le gradient de vitesse seul.

Ce bref aperçu des différences rhéologiques existant entre un pulvérulent et un fluide explique pourquoi une poudre doit être considérée comme un milieu continu plastique et non un corps viscoélastique.

De nombreux facteurs interviennent sur les propriétés rhéologiques des poudres et en premier lieu la taille des particules.

Cette dépendance de la coulabilité vis-à-vis de la taille des grains d'une poudre s'explique aisément lorsque nous considérons les forces intervenant dans notre système granulaire. Ces forces sont de deux types : les forces d'adhésion et les forces de pesanteur. Les forces d'adhésion permettent aux grains d'être attirés les uns par les autres et sont proportionnelles à leurs diamètres [101] :

$$F_a = \frac{3\pi}{8} W_a D$$

où D est le diamètre des particules et W_a le travail d'adhésion exprimé en $J.m^{-2}$.

Les forces de pesanteur sont fonction du volume des grains :

$$F_g = \frac{4}{3}\pi\rho g D^3$$

où ρ est la densité vraie de la poudre et g l'intensité du champ de pesanteur terrestre.

En fonction du diamètre des grains de la poudre considérée, l'une ou l'autre des forces peut être prédominante (figure I.8).

L'égalité des forces d'adhésion et de pesanteur est atteinte pour un diamètre critique (D_c) des particules. Ce diamètre est fonction de W_a et de ρ caractéristiques de chaque produit. Le schéma de la figure I.8 est donc caractéristique d'un matériau donné et ne peut en aucun cas être extrapolé à d'autres. Pour un diamètre inférieur au diamètre critique, les forces d'adhésion sont prédominantes et la poudre peut subir une agglomération et couler difficilement. A l'inverse pour un diamètre supérieur au diamètre critique, les forces de pesanteur sont supérieures aux forces d'adhésion et la poudre présente une bonne aptitude d'écoulement.

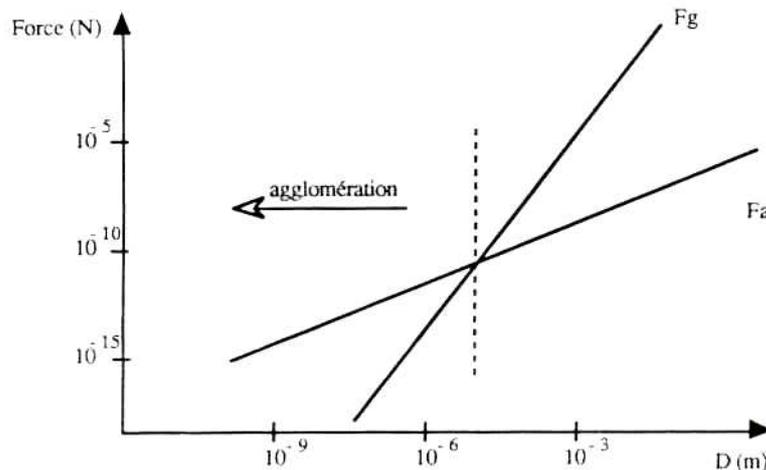


Figure I.8 : Forces d'adhésion et de pesanteur en fonction du diamètre des particules [171]

De nombreux autres facteurs agissent sur l'écoulement des poudres [187] :

- ✓ la forme et l'état de surface des particules : les formes éloignées de la sphéricité et la rugosité sont un frein à l'écoulement en favorisant l'enchevêtrement des particules,
- ✓ la masse volumique [184] : une valeur élevée permet d'augmenter les valeurs de débit,
- ✓ l'humidité résiduelle peut favoriser l'écoulement par effet lubrifiant mais peut aussi s'y opposer au delà d'une valeur limite [128, 187],
- ✓ la porosité [134] : une poudre présentant une grande porosité interparticulaire est généralement très compressible,

- ✓ l'électricité statique [20] perturbe l'écoulement, en particulier lors de l'alimentation des matrices des machines à comprimer. En effet il peut y avoir adhésion aux parois. En faisant adhérer les fines sur les grosses, elle perturbe le mélange et le tamisage. En adhérant aux fils, les fines colmatent les tamis.

Cependant il convient de signaler que l'écoulement d'une poudre dans une situation donnée est toujours la résultante de la coulabilité propre du matériau mais aussi des conditions d'écoulement (type d'appareil, géométrie et nature de la paroi, conditions extrinsèques). Ceci est vrai dans toutes les situations d'écoulement, qu'il s'agisse de fabrication (vidange d'un silo ou d'une trémie, alimentation gravitaire d'un mélangeur, distribution dans les chambres de compression des machines à comprimer...) ou d'essai. Il convient donc d'être vigilant sur les conditions de réalisation des tests, sur l'interprétation des résultats et leur valeur prédictive.

II.2. Densification sous contrainte et cohésion

La compressibilité est l'aptitude du matériau à réduire son volume sous l'effet de la contrainte ce qui se traduit par la diminution du volume du lit de poudre. La comprimabilité est l'aptitude de la poudre à acquérir de la cohésion lorsque la pression augmente. La caractérisation de la comprimabilité est basée d'une part sur l'analyse des cycles de compression et d'autre part sur la détermination des propriétés mécaniques des compacts élaborés.

II.2.1. Cycle de compression

Le cycle de compression (figure I.9), qui représente l'évolution de la contrainte en fonction du déplacement du poinçon supérieur, permet de décrire les différentes étapes de la compression [16, 75, 196].

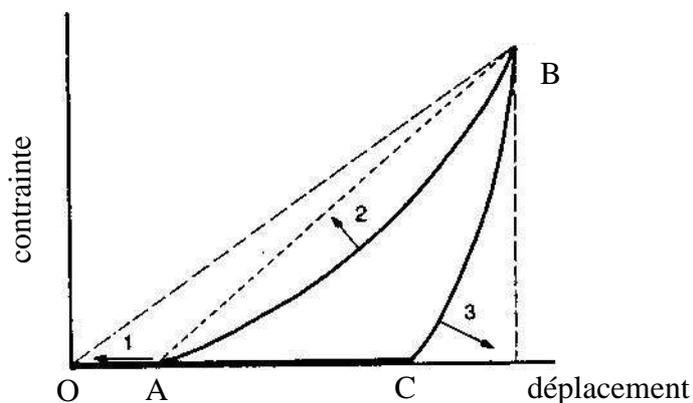


Figure I.9 : Cycle de compression

II.2.1.1. 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 [61] utilise cette étape pour évaluer l'aptitude de la poudre à se réarranger sous faibles contraintes.

II.2.1.2. 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 associé à la contrainte imposée, favorisent la création de liaisons plus ou moins énergétiques et résistantes [58, 201]. Plus la concavité du trajet AB est réduite plus le matériau se déforme plastiquement [72].

II.2.1.3. 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 [45].

Plusieurs auteurs ont tenté d'identifier ces différentes étapes lors de la compression des poudres [9, 28, 97, 114, 124, 173, 201]. 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.

II.2.2. 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.2.2.1. 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 :

$$\sigma = \varepsilon E$$

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 [46]

II.2.2.2. 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 [74]. 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 [74]. 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. Ils seront décrits ultérieurement.

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 production.

Le chlorure de sodium, les *celluloses microcristallines* et les amidons [130] sont les matériaux à déformation plastique les plus connus.

II.2.2.3. 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 [96].

II.2.2.4. 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.2.3. 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 I.10) [24, 186].

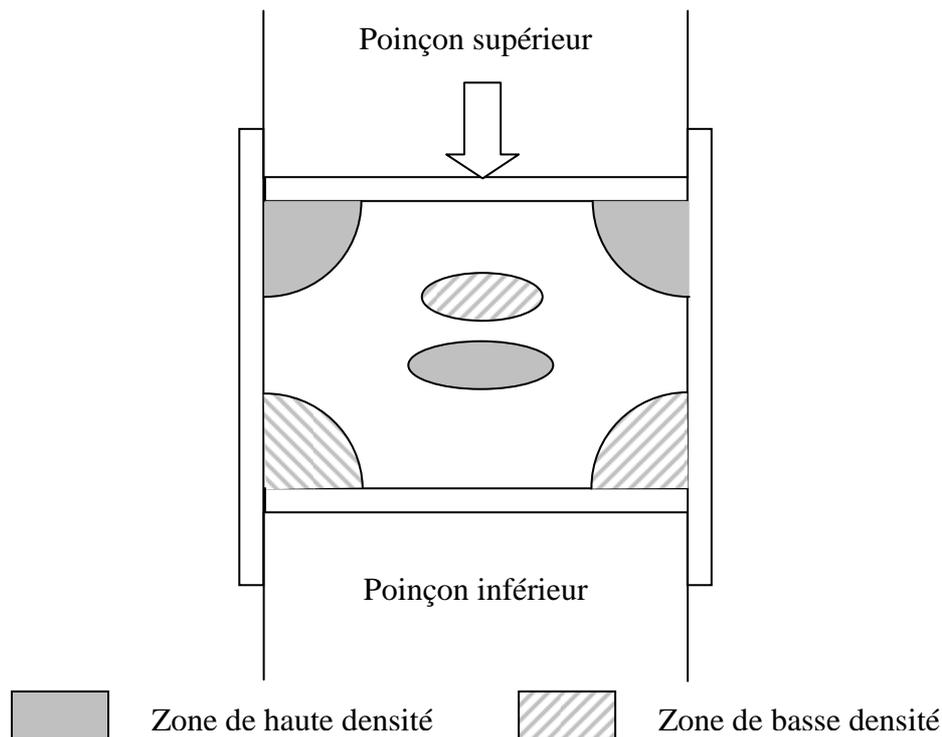


Figure I.10 : Schéma de Train [186]

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 I.11).

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.

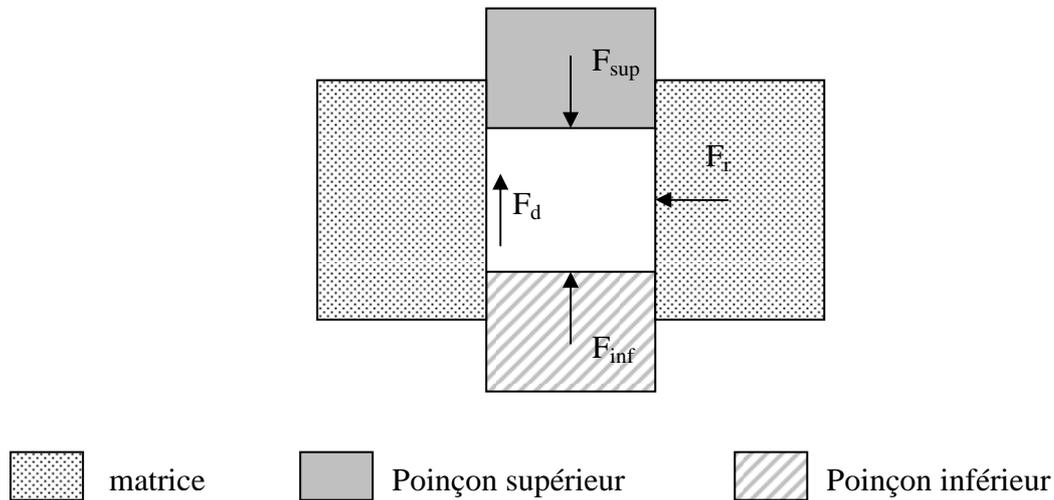


Figure I.11 : Représentation des forces intervenant pendant la compression selon Celik [28]

Shaxby et Evans [58] ont établi la relation suivante entre la pression appliquée P_{sup} (MPa) et la pression transmise au poinçon inférieur P_{inf} (MPa) :

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

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

Unkel [189] a modifié cette équation en introduisant le coefficient de frottement $\mu = \frac{F_d}{F_r}$ et la constante $\Omega = \frac{F_r}{F_{sup}}$ de la façon suivante :

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

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 [28]. 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 paramètre 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}) [125]. Cet indice de lubrification est calculé de la manière suivante :

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

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 [59, 85, 87]. Cette force due à l'expansion élastique axiale du comprimé, mesure les frictions entre le comprimé et la matrice [41]. 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 [162]. La force d'éjection correspond à la force maximale que doit fournir le poinçon inférieur pour éjecter le comprimé de la matrice.

II.2.4. Modèles de densification

Beaucoup d'informations peuvent être obtenues à partir de l'étude de la réduction de volume d'un lit de poudre sous l'effet d'une pression. En particulier les mécanismes de densification, déformations plastiques ou fragmentaires, peuvent être évalués. Plus de vingt équations ont été proposées pour décrire les phénomènes provoqués par la compression. La plupart ont été rapportées par Kawakita [99] et Celik [28]. Le tableau I.8 groupe les équations des modèles mathématiques les plus fréquemment rencontrés dans la littérature. Tous ces modèles décrivent la relation entre la densité relative ou la porosité d'un compact et la pression appliquée.

Tableau I.8 : Equations de densification les plus utilisées

Nom	Equation	Année	Réf. biblio
Walker	$\frac{1}{\rho_R} = C' - K \log P$	1923	197
Heckel	$\text{Ln} \left(\frac{1}{1-\rho_R} \right) = KP + A$	1961	78, 79
Cooper-Eaton	$\frac{\rho_R - \rho_{R0}}{\rho_R(1-\rho_{R0})} = a_1 \exp \left(-\frac{k_1}{P} \right) + a_2 \exp \left(-\frac{k_2}{P} \right)$	1962	33
Kawakita	$\frac{\rho_R - \rho_{R0}}{\rho_R} = \frac{abP}{1+bP}$	1965	99, 100

où ρ_R est la densité relative de la poudre à la pression P, ρ_{R0} est la densité relative initiale du lit de poudre et C', K, A, a_1 , a_2 , k_1 , k_2 , a, b sont des constantes.

Parmi tous ces modèles, nous insisterons sur celui d'Heckel. Ce modèle suppose que la réduction du volume de poudre sous la pression obéit à une cinétique d'ordre 1. Il concerne les matériaux à déformation plastique mais son utilisation préconisée pour les poudres métalliques a été étendue aux matériaux pharmaceutiques quel que soit leur type de déformation.

Deux méthodes permettent d'obtenir les profils d'Heckel [78, 79] :

- ✓ la méthode sous contrainte dite « in-die » : les dimensions du compact sont mesurées dans la matrice par l'évaluation du déplacement du poinçon. Elle peut être utilisée systématiquement pour toute pression et tout matériau.
- ✓ la méthode à l'éjection ou « out-die » : le volume du compact est déterminé après éjection et expansion. Cette méthode est plus consommatrice de produit et requiert la réalisation de compacts cohérents.

La figure I.12 présente l'aspect d'un tracé d'Heckel.

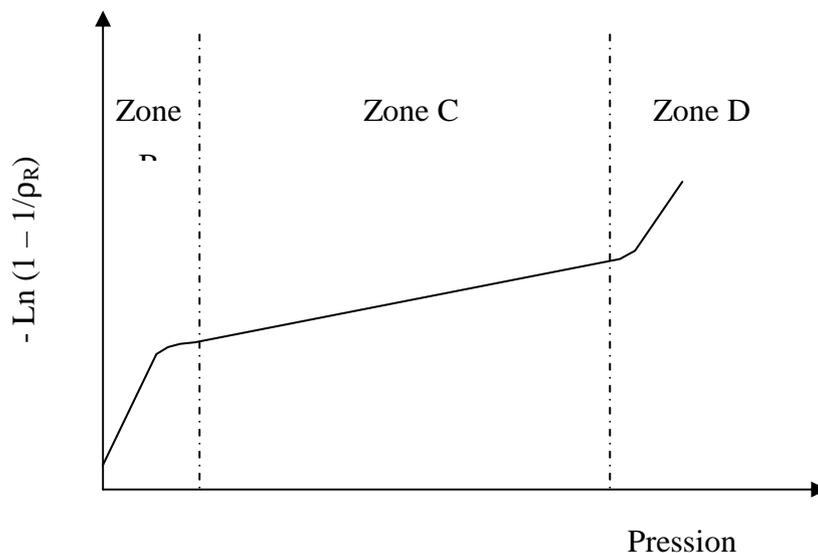


Figure I.12 : Profil d'Heckel

La courbure de la zone B est due au réarrangement des particules avec ou sans fragmentation. La pente K (tableau I.8) de la partie linéaire de la courbe (zone C) représente la plasticité des particules [62]. Plus K est grand plus la déformation de la poudre est plastique. Le seuil d'écoulement plastique P_y est calculé à partir de l'inverse de la pente K [82, 92] :

$$P_y = \frac{1}{K}$$

Plusieurs paramètres influencent la valeur de P_y (MPa), en particulier les conditions opératoires [41, 168] : la machine à comprimer utilisée (machine à comprimer alternative, machine à comprimer rotative, presse uniaxiale, simulateur), la vitesse de compression [162], le diamètre du poinçon [206], la méthode de remplissage de la matrice (automatique, manuelle, à masse ou à volume constant) [34], la pression maximale de compression, la précision de la mesure du déplacement pour la méthode « in-die », ou du volume du compact pour la méthode « out-die », la précision sur la masse de poudre étudiée, la valeur de la densité « vraie », le type et la quantité de lubrifiant [153], la nature des adjuvants éventuels.

La courbure observée dans la zone D est due à certains problèmes intervenant aux hautes pressions. En effet des densités relatives négatives peuvent être calculées quand on utilise la méthode « in-die ». Ces valeurs anormales ont été expliquées par l'augmentation de la densité vraie [142] au cours de la compression. Plus vraisemblablement de petites erreurs de mesure du déplacement du poinçon ou de la densité vraie peuvent aussi induire de grandes variations dans le calcul de la densité relative.

La constante A (tableau I.8) représente la porosité initiale qu'aurait le lit de poudre si le matériau ne se déformait que plastiquement.

II.2.5. Les paramètres énergétiques de la compression

Différents paramètres énergétiques sont associés aux différentes phases du cycle de compression (figure I.13) [8, 38, 39].

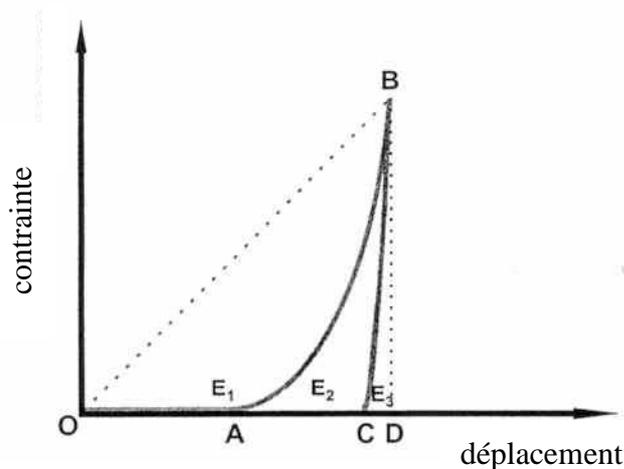


Figure I.13 : Paramètres énergétiques associés au cycle de compression

L'énergie nécessaire à la réalisation d'un comprimé (W, J) est calculée à partir de l'équation suivante :

$$W = \int F_{\text{sup}}.dh$$

où F_{sup} (N) est la force exercée par le poinçon supérieur et h (mm) la distance parcourue par le poinçon [41].

Les aires sous la courbe force-déplacement permettent de calculer les énergies suivantes :

- ✓ E_1 correspond à l'énergie qui est perdue par frottement des particules entre elles et sur les parois de la matrice au cours de la montée en pression,
- ✓ E_2 est l'énergie efficace pour réaliser le comprimé,
- ✓ E_3 est l'énergie restituée lors de l'expansion élastique du compact. Cette énergie doit être considérée avec précaution car sa détermination est moins précise que celle des autres énergies. En effet elle est relativement faible et la précision des instruments de mesure ou la déformation de la matrice peuvent induire des erreurs dans sa détermination [191],

L'énergie totale (E_T) mise en jeu pour la compression est égale à :

$$E_T = E_1 + E_2 + E_3$$

En général les matériaux donnent des cycles de compression semblables à celui observé sur la figure I.15. Selon Doelker, un cycle optimal consiste en un triangle rectangle donné par une poudre se déformant plastiquement [41]. Un tel cycle consiste en un phase de tassement la plus courte possible, un courbe de compression la moins concave possible et une décompression la plus verticale possible.

II.2.6. La recouvrance élastique

Au cours de la décompression, le compact subit une expansion qui peut se poursuivre après l'éjection [28]. Aussi de nombreuses techniques ont été employées pour déterminer l'importance et les effets disruptifs du recouvrement élastique des comprimés.

Le recouvrement élastique des compacts est quantifié selon [10] :

$$\text{Recouvrance élastique} = ER = \frac{e - e_c}{e_c} \times 100$$

e = hauteur du comprimé après éjection (mm)

e_c = hauteur du comprimé sous contrainte (mm)

Différents auteurs ont mesuré l'expansion des comprimés à des temps variables après leur éjection et, en conséquence, les valeurs peuvent inclure le rétablissement viscoélastique plus lent que l'expansion élastique rapide [105, 207].

Malamataris et coll. [116] ont développé un essai de fluage où la poudre est maintenue sous une charge fixe pendant un certain temps puis le comprimé est éjecté. Ils proposent de calculer la compression plastique (PC) selon:

$$PC = \frac{h_0 - e}{e} \times 100$$

h_0 = hauteur du lit de poudre à pression nulle (mm)

e = hauteur du comprimé après l'éjection (mm)

Les auteurs utilisent ces deux paramètres pour établir le taux de relaxation (TR) déterminé sous déformation constante :

$$TR = \frac{ER}{PC}$$

Ce rapport permet de caractériser la rupture des liens interparticulaires provoquée par l'expansion élastique. Lorsque ce rapport est élevé, les comprimés ont tendance à se décalotter.

Celik et Travers [31] proposent de mesurer la rupture des liens interparticulaires due à l'expansion élastique, en calculant l'indice de recouvrance élastique (IRE) :

$$IRE = \frac{ER}{SM}$$

ER est la recouvrance élastique du compact au cours de la décompression, SM est l'amplitude de la déformation plastique et viscoplastique sous force constante. Comme pour TR, une valeur élevée indique la tendance des comprimés à se décalotter.

Yliruusi et coll. [204] évaluent l'élasticité des compacts à partir des courbes de force de compression en fonction du temps. Les auteurs estiment que la courbe d'un matériau élastique idéal (courbe $F_{up,e}$, figure I.14) est symétrique par rapport au point où la force appliquée par le poinçon supérieur est maximale ($F_{up,max}$). Cependant, en pratique, les courbes de force en fonction du temps sont toujours asymétriques par rapport à $F_{up,max}$ (figure I.14).

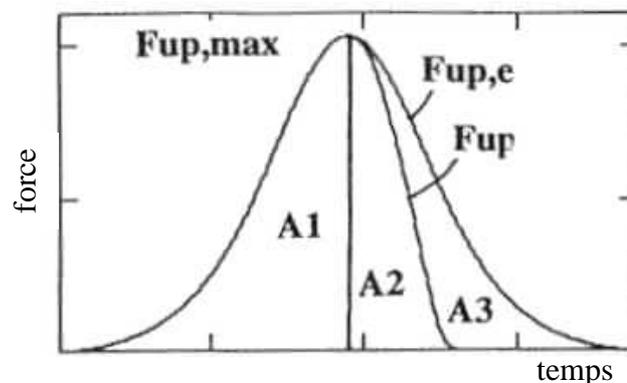


Figure I.14 : Courbe de force en fonction du temps

Finalement, les auteurs définissent l'élasticité relative mesurée à partir de la courbe du poinçon supérieur F_{up} selon l'équation suivante :

$$RE = 1 - \frac{A_3}{A_1}$$

avec A_1 et A_3 les aires déduites de la courbe de force en fonction du temps (figure I.14).

II.2.7. Cohésion

La cohésion d'un comprimé dépend de l'adhésion des particules entre elles au cours de la densification et de la formation de liaisons interparticulaires. Ces liaisons sont générées par les forces intermoléculaires qui apparaissent à la surface des particules pendant la déformation plastique et la fragmentation des particules [58]. Les surfaces mises en contact pendant les déformations subies par les particules sont selon les cas plus ou moins favorables aux liaisons et convertissent inégalement l'énergie transmise en cohésion.

II.2.7.1. Différents types de liaisons interparticulaires

La cohésion des particules dépend des propriétés physiques et chimiques des produits. Rumpf [169] a décrit et classé les cinq types de liaisons les plus fréquemment rencontrées lors de la compression des matériaux pulvérulents.

- ✓ les ponts solides, créés à température élevée par diffusion de molécules entre deux ou plusieurs particules à partir des points de contact. La chaleur est apportée par les frictions et l'énergie générée par le système. Les ponts solides se forment par transfert de matière (fusion, frittage, recristallisation de substances dissoutes, réactions chimiques). Ce phénomène très lent est responsable de l'évolution de la dureté de certains comprimés au cours de la conservation.
- ✓ les ponts de liants peu mobiles, engendrés par des macromolécules ou des polymères de haute viscosité qui forment des liaisons fortes très proches des ponts solides [97].
- ✓ les liaisons dues à des liquides mobiles (ponts liquides) et créées par les forces de capillarité et de tension interfaciale. Cependant elles sont réversibles lors de l'évaporation du liquide qui peut être chargé de macromolécules, d'impuretés dissoutes...
- ✓ l'enchevêtrement mécanique dû à la forme et à la rugosité des particules.
- ✓ les liaisons de faible énergie de type Van der Waals, hydrogène, électrostatique, magnétique. Ces liaisons immatérielles ne peuvent s'établir que si les distances interparticulaires sont faibles. Les forces d'attraction sont efficaces quand les particules sont distantes de $0,01 \mu\text{m}$ et deviennent nulles pour une distance de $1 \mu\text{m}$. Compte tenu des irrégularités de surface de la plupart des particules, il ne pourrait pratiquement jamais s'établir de telles liaisons. Cependant si le matériau est suffisamment plastique, les déformations dues à la compression peuvent niveler les irrégularités de surface et créer les surfaces de contact nécessaires. Ces liaisons sont en

forte proportion dans la consolidation des excipients organiques pour compression directe [130]. Leur intensité est exprimé à l'aide de la relation suivante [169] :

$$F = \frac{q \cdot D}{a^2}$$

où F (kg/cm^2) est l'intensité des liaisons, q (kg/cm) est une constante caractéristique du matériau, D (cm) représente le diamètre des particules et a (cm) la distance interparticulaire.

La figure I.15 représente l'intensité des différentes liaisons interparticulaires.

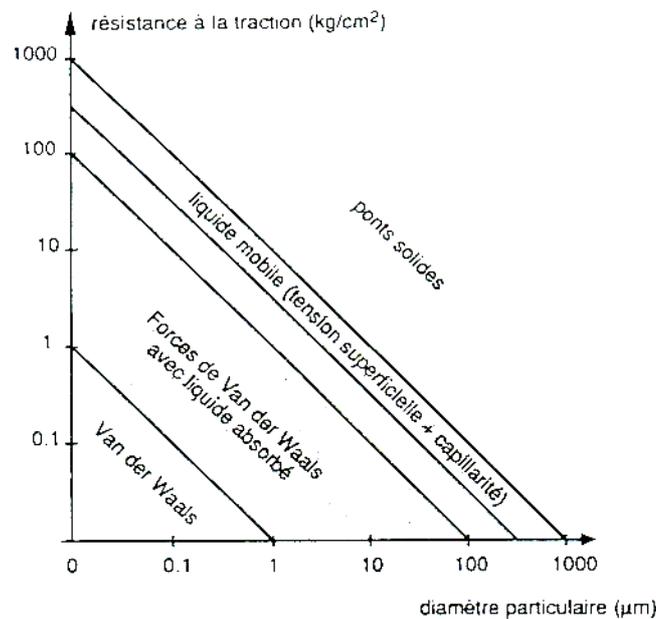


Figure I.15 : Intensités des différentes liaisons

Les liaisons immatérielles sont les plus faibles, elles lient préférentiellement les petites particules. Les liaisons les plus fortes sont dues aux ponts solides et assurent la cohésion finale du comprimé.

II.2.7.2. Paramètres influençant la cohésion

De nombreux travaux ont été entrepris afin de déterminer l'influence de divers paramètres sur la cohésion des comprimés. La complexité des interactions explique les observations apparemment différentes rapportées selon les auteurs [3, 178].

De nombreux paramètres sont impliqués dans la cohésion des comprimés : la répartition granulométrique de la poudre, la porosité, la forme des particules (le type d'empilement, le nombre de coordination), la nature des liaisons interparticulaires, la force de cohésion entre les particules, mais également, la température ambiante et l'humidité résiduelle [171]. Le mode de déformation du matériau (élastique, plastique, fragmentaire) influence le nombre des points de liaisons et la création de surfaces de contact, suite à des mécanismes de déformation différents.

Les comprimés conservés en présence d'une forte humidité relative se comportent différemment suivant la nature du matériau et le type de liaisons interparticulaires. Dans certains cas, le relâchement des liaisons interparticulaires provoqué par la présence de molécules d'eau entraîne la diminution de la cohésion des comprimés. Ce relâchement est réversible. La cohésion peut également diminuer en raison d'un changement de phase du matériau ou suite à la déliquescence du matériau au delà d'un certain taux d'humidité. Cependant la résistance mécanique de certains matériaux, tels que les lactoses, est inchangée ou même renforcée en présence d'humidité [18].

Hüttenrauch rapproche la prise d'humidité d'un solide à une augmentation de la quantité de défauts dans le solide, ce qui correspond à une diminution du degré d'ordre donc à une activation du solide. Cette activation entraîne une meilleure faculté d'accolement et un accroissement de la cohésion des comprimés [89].

La température de stockage de la poudre et des comprimés a des effets sur la cohésion analogues à ceux dus à l'humidité puisqu'une augmentation de la température entraîne un séchage du matériau et dans certains cas sa dégradation [88]. Pour un matériau soluble dans l'eau, la présence d'une forte humidité relative et d'une contrainte locale provoque la dissolution du matériau à la surface des particules où une solution saturée se forme. Lors de la décompression, un phénomène de recristallisation a lieu et crée des ponts solides améliorant la résistance mécanique [1].

Au cours de la compression, l'humidité résiduelle a un rôle de lubrifiant. Elle facilite la transmission des forces au sein de la poudre et diminue les frictions interparticulaires ainsi que les frictions entre la poudre et les parois de la matrice [37]. Ce phénomène se traduit par l'augmentation de la résistance des comprimés qui est par ailleurs accentuée par la recristallisation éventuelle.

Un paramètre jouant un rôle sur la cohésion semble être la taille des particules. Mais selon la nature du matériau, des conclusions différentes sont obtenues.

✓ Matériaux fragmentaires :

Les liaisons interparticulaires sont de type Van der Waals, c'est à dire faibles. La cohésion du comprimé ne dépend quasiment pas de la taille des particules [2, 3]. La fracture se déroule au niveau des joints de grains. C'est donc essentiellement la surface des contacts interparticulaires qui est prédominante vis à vis de la cohésion [157]. Une autre interprétation suppose que les particules se fragmentent jusqu'à un diamètre critique minimum qui annihile les différences dues à la taille des particules de départ.

✓ Matériaux plastiques :

De tels matériaux peuvent présenter des liaisons interparticulaires fortes ou faibles. Si les liaisons sont fortes, la rupture est intragranulaire en raison de la concentration des contraintes au niveau des défauts internes des particules. Les petites particules renfermant moins de défauts que les particules de plus grande taille, Shotton [178] a montré que plus les particules sont petites et plus le comprimé est résistant. Ceci est accentué par le fait que plus les particules sont petites plus la surface de contacts interparticulaires est grande, ce qui ne peut qu'améliorer la cohésion du comprimé. Si les liaisons sont faibles au sein du comprimé, une rupture au niveau des joints de grains semblable à celle décrite pour les matériaux

fragmentaires peut être observée. Ceci est confirmé par le fait que la résistance est soit indépendante de la taille des particules soit augmente avec celle-ci [2]. Quand la taille des particules augmente, le nombre de points de contact interparticulaires diminue et la force exercée au niveau d'un point de contact est accrue. Cette augmentation entraîne la formation de ponts solides entre les grains et donc l'amélioration de la résistance mécanique du comprimé.

✓ Matériaux intermédiaires :

De nombreuses poudres pharmaceutiques ont un comportement qui passe de fragmentaire à plastique selon le domaine de pression appliquée [163]. La résistance est alors renforcée par la diminution de la taille des particules. Plus les particules sont petites plus la surface de contacts interparticulaires est grande et plus la déformation plastique est prédominante sur la fragmentation [2].

La forme et l'état de surface des particules affectent essentiellement la cohésion des produits plastiques. La rugosité et la forme irrégulière des particules engendrent de fortes frictions interparticulaires favorisant la formation de ponts solides qui améliorent la résistance du comprimé [5]. En ce qui concerne les produits fragmentaires, la résistance des comprimés n'est pas influencée par la forme des particules initiales. En effet la forme et la rugosité des particules varient du fait de leur fragmentation et de la formation de nouvelles surfaces [4].

Les conditions de compression influencent également la cohésion des comprimés. Ainsi comme nous l'avons décrit dans le paragraphe II.2.3., la répartition inégale de la pression aboutit à la formation de ponts interparticulaires qui sont à l'origine de zones de comprimés plus denses que d'autres. Ce phénomène est très important avec les machines à comprimer alternatives où seul le poinçon supérieur exerce une pression. Dans le cas des machines à comprimer rotatives, la pression est appliquée par les deux poinçons et les zones plus denses sont symétriques par rapport à l'axe du comprimé. La vitesse de compression influence également la cohésion des comprimés. La vitesse d'application de la force à l'échantillon influence également la résistance à la rupture des compacts. Une augmentation de la vitesse d'application de la force sur des cylindres de béton donne une valeur supérieure de la résistance à la rupture [63]. Le même résultat a été observé par Ress et col. pour des comprimés de lactose et de cellulose microcristalline pour des variations de vitesse de 0,05 à 5 $\text{cm}\cdot\text{min}^{-1}$ [156]. En revanche sur des comprimés d'aspirine et de sulfate d'ammonium et pour une variation de vitesse de 0,05 à 10 $\text{cm}\cdot\text{min}^{-1}$, Newton et col. [127] ont observé une diminution de 50 % de la résistance obtenue. L'explication donnée est que ces deux derniers matériaux présentent une rupture fragile prononcée et l'augmentation de la vitesse favorise la propagation des fissures. La résistance à la rupture des matériaux fragiles ne dépend pas de la vitesse de compression tandis que les matériaux viscoélastiques, capables de se déformer plastiquement, voient une modification de leur résistance mécanique avec la vitesse de compression [36]. Ainsi la réponse du matériau à l'augmentation de la vitesse semble être dépendante du mécanisme de rupture.

II.2.7.3. Evaluation des propriétés mécaniques

La valeur de la résistance expérimentalement mesurée dépend de la cohésion de l'édifice compacté mais aussi des conditions de sollicitation, rendant les choix expérimentaux et l'exploitation des résultats délicats. Les tests de compression, de traction, de cisaillement, de flexion classiquement utilisés en mécanique des solides sont applicables aux comprimés.

II.2.7.3.1. Résistance diamétrale et indices associés

L'essai mécanique le plus fréquemment utilisé en pharmacie pour caractériser les comprimés est le test de rupture diamétrale ou test brésilien [29]. Ce test consiste à appliquer une force perpendiculairement à la direction de compression (c'est à dire sur la tranche du compact) jusqu'à la rupture du comprimé [146]. La force de rupture peut être convertie en résistance en tension radiale (σ_R), exprimée en MPa, suivant la formule de Fell et Newton [53] :

$$\sigma_R = \frac{2 \times R}{\pi \times \phi \times e}$$

avec R (N) la force de rupture, ϕ (mm) et e (mm) respectivement le diamètre et l'épaisseur du compact.

Ce résultat est affecté par la vitesse d'application de la force, l'anisotropie et l'hétérogénéité de densité, le mode de déformation du matériau, la forme du comprimé, les conditions d'adhésion du comprimé et de son support [28] de sorte que l'essai permet plus un contrôle de la qualité mécanique des comprimés, à conditions égales de mesure, qu'une connaissance des mécanismes de liaison.

A partir de ce paramètre, Guyot [73] propose l'utilisation d'un indice de cohésion (IC) qui représente le rendement technologique de compression selon l'équation suivante :

$$IC = \frac{P}{\sigma_R}$$

où P (MPa) est la pression de compression

Les essais de rupture diamétrale et le test de dureté d'indentation pratiqués de façon statique (test de Brinell, de Vickers, de Rockwell) ou dynamique (pendule à impact), qui donne un paramètre de résistance lié à la dureté, permettent de calculer trois indices sans dimension ou indices d'Hiestand [84]. Ils expriment l'aptitude des produits à conserver des liaisons efficaces après la décompression [28, 83] :

- ✓ l'indice de liaison (BI) a été défini par Hiestand comme le rapport entre la dureté en indentation dynamique (H_0) et la résistance à la rupture [40]. Plus récemment cet indice a été nommé indice de liaison en conditions défavorables BI_w , pour le différencier de la valeur obtenue quand la dureté est mesurée en conditions statiques (H), appelée BI_b .

$$BI_w = \frac{H_0}{\sigma_R}$$

$$BI_b = \frac{H}{\sigma_R}$$

Les comprimés fabriqués avec des matériaux qui présentent un BI_w inférieur à 0,005 seront friables et d'une résistance mécanique très faible. Les opérations réelles de compression sont susceptibles de se corrélérer plus avec le BI_w , mais le BI_b présente également un intérêt pour les matériaux viscoélastiques pour lesquels $H_0 > H$, et ainsi $BI_b > BI_w$.

- ✓ l'indice de rupture fragile (BFI) est obtenu en comparant la résistance en tension radiale du comprimé avec un défaut circulaire central (σ_e), par rapport à la résistance en tension radiale du comprimé sans défaut (σ_{e0}). Le défaut est introduit pendant la fabrication. Ce défaut constitue un concentrateur de contraintes. Cet indice définit une échelle de fragilité et est calculé à partir de l'équation suivante :

$$BFI = \frac{\sigma_e - \sigma_{e0}}{2\sigma_{e0}}$$

Cet indice dépend de la capacité du matériau à se fragmenter :

BFI = 1 : matériau plastique

1 < BFI < 3 : matériau intermédiaire

BFI = 3 : matériau fragmentaire

- ✓ l'indice de déformation (SI) représente la recouvrance élastique susceptible de se développer après déformation plastique. Il se définit comme le rapport de la dureté dynamique et du module de Young réduit (E'). Il est calculé de la façon suivante :

$$SI = \frac{H}{E'}$$

Le paramètre E' est défini selon : $E' = \frac{E_1}{1-\nu_1^2}$

où E_1 est le module d'élasticité de Young et ν_1 le coefficient de Poisson.

II.2.7.3.2. Résistances axiale et radiale

Un autre test consiste à appliquer la force de rupture dans la même direction que la force de compression utilisée pour former le comprimé. La résistance axiale, σ_A (MPa), [95, 159] est calculée à l'aide de l'équation suivante :

$$\sigma_A = \frac{4 \times R}{\pi \times (\phi)^2}$$

En raison de la rupture du compact dans un plan parallèle à la surface du poinçon, ce test est utilisé pour rendre compte de la tendance du comprimé à se décalotter ou à se laminer [41]. La comparaison de la résistance axiale avec la résistance radiale permet d'évaluer l'anisotropie du compact (figure I.12).

Eriksson et Alderborn [49] ont proposé un modèle qui relie la résistance à la tension radiale et P_y :

$$\sigma_R = \frac{P_A}{P_y} \times \sigma_B$$

où σ_R (MPa) est la résistance à la rupture diamétrale, P_A (MPa) la pression appliquée, σ_B (MPa) la tension de rupture des liaisons interparticulaires. Le rapport $\frac{P_A}{P_y}$ rend compte du potentiel de liaison des particules du compact.

II.2.7.3.3. Travail de rupture et travail de rupture normalisé

L'aire sous la courbe du diagramme force/déplacement avant la rupture a été proposée par Rees et Rue [157] comme une grandeur qui complète la caractérisation mécanique des comprimés. Le travail de rupture, W_r (J), est donné par l'expression suivante :

$$W_r = \int_0^{F_r} F \cdot dx$$

où x (mm) est le déplacement des plateaux et F_r (N) la force mesurée au moment de la rupture axiale ou diamétrale [94, 95].

Le travail de rupture normalisé (NWF, $J \cdot m^{-2}$) a été également proposé pour la rupture en compression diamétrale [141] :

$$NWF = \frac{2W_r}{\pi \phi e}$$

II.2.7.3.4. Ténacité

La ténacité (K_{IC}) ou valeur critique à la rupture du facteur d'intensité de contrainte (critical stress intensity factor) quantifie la résistance du matériau à la propagation d'une fissure. Pour Irwin la résistance d'un matériau dépend de son aptitude à résister à la propagation d'un défaut et il considère la ténacité comme une mesure de la fragilité du matériau [93]. Le facteur K_{IC} est indépendant des conditions d'essai et il est caractéristique du matériau.

La ténacité est mesurée à l'aide d'éprouvettes préalablement fissurées, habituellement dans des tests en flexion en trois ou quatre points. Le *critical Stress Intensity Factor* (K_{IC} , $MPa \cdot m^{1/2}$) est calculé à l'aide de l'équation suivante [22] :

$$K_{IC} = Y \frac{3Flc^{3/2}}{2wt^2}$$

avec F (N) la charge appliquée, l (m) la distance entre les porte-échantillons, c (m) la profondeur de l'empreinte, w (m) la largeur de l'échantillon, t (m) l'épaisseur de

l'échantillon et Y une fonction de la géométrie de l'échantillon exprimée sous la forme d'un polynôme de la variable c/t.

K_{IC} permet d'évaluer la tendance d'un compact à se fragmenter mais aussi le comportement des particules consolidées en fonction du type de propagation de la fissure [164].

II.2.7.4. Relation cohésion – porosité

Comme nous l'avons décrit au paragraphe II.2.3. la répartition inhomogène de la pression dans un volume granulaire en cours de consolidation uniaxiale se traduit par une hétérogénéité de texture des compacts. Cette hétérogénéité qui favorise leur rupture varie avec la pression de compression maximale appliquée, le comportement élastique, plastique ou fragmentaire du système granulaire et les dimensions du compact.

Il apparaît donc que la cohésion d'un comprimé est fortement liée à sa porosité. De nombreux auteurs ont développé des relations généralement empiriques exprimant la résistance d'un comprimé à une certaine sollicitation mécanique en fonction de sa porosité ϵ ou de la pression de consolidation P.

Une des équations les plus utilisées, établie dans le cas de matériaux céramiques, est celle de Ryshkewitch [170] qui a relié la porosité du compact et la résistance à la rupture, mesurée le plus souvent par un essai de compression diamétrale, selon :

$$\sigma_R = \sigma_\infty e^{-\gamma\epsilon}$$

σ_R (MPa) représente la résistance à la rupture, σ_∞ (MPa) la résistance mécanique du compact en l'absence de porosité, γ est une constante empirique et ϵ (%) la porosité du comprimé.

Dans le domaine des matériaux pharmaceutiques, Shotton a montré que cette relation n'était pas applicable pour des comprimés de forte porosité (faible pression de consolidation) [179]. En revanche elle représente bien l'évolution de la résistance en fonction de la porosité pour les fortes pressions.

Cette équation n'est que le cas limite à porosité nulle d'une équation empirique plus générale qui est analogue à l'équation de Bal'Shin, et par ailleurs utilisée par Gonthier [66] pour l'étude des matériaux pharmaceutiques :

$$\sigma_R = \sigma_\infty (1 - \epsilon)^\gamma$$

avec ϵ (%) le taux de porosité après relaxation, γ la susceptibilité de la poudre à acquérir de la cohésion.

La résistance déterminée par Gonthier est une résistance à l'écrasement axial alors que Ryshkewitch considère la résistance mesurée au cours de tests de compression diamétrale.

La relation établie par Leuenberger [112] est basée sur une théorie consistant à dénombrer le nombre de points de contact inter-particulaires contribuant de façon effective à la résistance mécanique du comprimé. L'équation obtenue est la suivante :

$$\sigma_R = \sigma_\infty [1 - \exp(-\gamma \rho_r P)]$$

avec : σ_R : résistance (MPa) déterminée à partir d'essais de compression diamétrale ou de dureté Brinell,

$\sigma_\infty = \lambda N_0$ (MPa) : résistance infinie lorsque P tend vers l'infini et ρ_r vers 1 ($\rho_r = 1 - \epsilon$),

λ (MPa) : constante,

N_0 : nombre de points de contacts entre les grains,

γ (MPa⁻¹) : constante dite de susceptibilité à acquérir de la cohésion,

ρ_r (g.cm⁻¹) : densité relative du comprimé,

P (MPa) : pression maximale de compression.

Cette relation est à notre connaissance la seule dans le domaine pharmaceutique à avoir reçu une justification théorique. Cependant, l'hypothèse de base, rupture de type intergranulaire, reste assez simple et ne tient pas compte d'autres modes de rupture tel que le clivage qui peut intervenir à pression élevée. De plus, pour de très fortes pressions, la résistance mécanique est supposée constante et égale à σ_∞ . Or dans le domaine des hautes pressions, la plupart des matériaux utilisés sont sensibles au phénomène de clivage, se traduisant par la stratification du compact. Cette stratification induit une légère augmentation de porosité, mais surtout une très forte diminution de la résistance du comprimé.

III - Les dispositifs de compression

De nombreux appareils permettent de réaliser des comprimés dans différents secteurs de l'industrie et de la recherche. Les plus utilisés sont les machines à comprimer alternative et rotative, les presses uniaxiales et les simulateurs de compression.

Actuellement ces machines sont instrumentées pour mesurer la force et le déplacement des poinçons au cours de la compression. Elles permettent de recueillir les informations nécessaires pour analyser le comportement des poudres sous la contrainte.

Dans ce paragraphe, nous décrirons différentes machines à comprimer utilisées en recherche et production et nous comparerons leurs fonctionnements et leurs applications.

III.1. Presses uniaxiales

Ces machines ne sont pas conçues pour la production des comprimés mais possèdent des avantages incontestables en ce qui concerne la caractérisation du comportement des poudres en compression [66, 120]. Elles permettent notamment d'imposer une cinétique de déplacement au poinçon supérieur selon le mode d'analyse choisi. Des études en relaxation de force (la force étant imposée, le déplacement du poinçon supérieur est bloqué de manière à mesurer la variation de force au cours du temps) ont ainsi pu être réalisées par Shlanta et Milosovich [176]. De plus la méthode permet la caractérisation de produits disponibles en faible quantité et s'écoulant mal

Les presses uniaxiales compriment les matériaux les matériaux à étudier par le seul déplacement du poinçon ou plateau supérieur, ce qui les rapproche des machines à comprimer alternatives. Cependant contrairement à ces dernières, la chambre de compression doit être remplie manuellement et la vitesse de descente du poinçon supérieur est constante et peut être très faible (0,5 à 12 mm/min). Une vitesse de compression faible permet, d'une part, de relever avec suffisamment de précision les informations délivrées par les capteurs de force et de déplacement, et d'autre part, de ne pas masquer les phénomènes interparticulaires qui peuvent se développer [66]. De plus, de tels dispositifs peuvent être utilisés pour les mesures de rupture des compacts.

III.2. Machines à comprimer alternatives

Elles sont utilisées pour la mise au point des formules de comprimés ; l'instrumentation des poinçons en force et déplacement est simple à réaliser. Les machines à comprimer alternatives ont un rendement horaire de 1500 à 6000 comprimés. Les petites machines sont souvent employées à la mise au point galénique d'un comprimé ou pour de petites productions. Certaines sont utilisées pour effectuer du compactage, et compte tenu de leur forte puissance, pour l'obtention de comprimés nécessitant une grande force de compression, ou pour l'obtention de comprimés de grande taille.

Les éléments essentiels d'une machine à comprimer alternative sont les suivants [109] :

- ✓ la matrice percée d'un trou cylindrique vertical. Cette pièce est fixe et délimite latéralement la chambre de compression,
- ✓ deux poinçons mobiles : ils ont un diamètre légèrement inférieur à celui de la matrice de manière à coulisser dans celle-ci sans frottement. Le poinçon inférieur permet de régler le volume de la chambre de compression donc la quantité de poudre à comprimer. Le poinçon supérieur permet d'imposer la contrainte à la poudre,
- ✓ la trémie et le sabot assurent l'alimentation de la poudre dans la matrice. Le sabot dans le prolongement de la trémie se positionne au-dessus de la matrice et l'alimente en poudre à chaque cycle.

La fabrication des comprimés s'effectue en quatre étapes (figure I.16) : alimentation, élimination de l'excès de grain par arasage, compression et éjection.

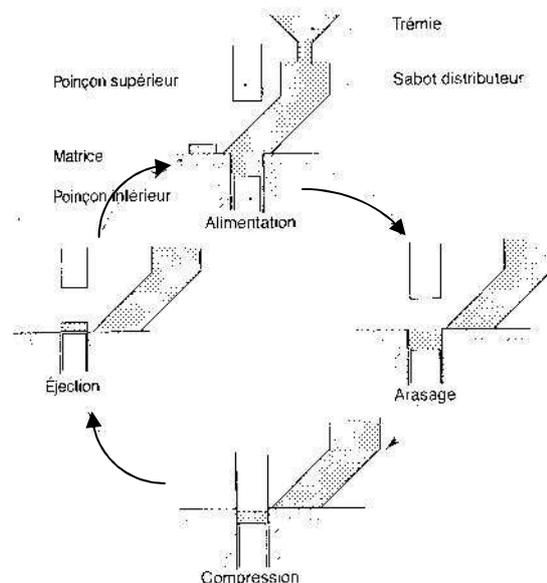


Figure I.16 : Les phases de la compression sur machine à comprimer alternative [166]

Les machines alternatives présentent un fonctionnement similaire, cependant leurs caractéristiques mécaniques peuvent différer. La figure I.17 représente le principe d'entraînement mécanique.

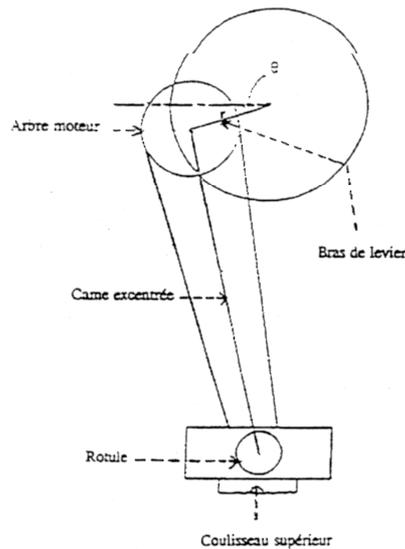


Figure I.17 : Principe de fonctionnement d'une machine à comprimer alternative [7].

Chaque élément décrit dans ce schéma, est responsable de la cinétique de déplacement du poinçon. Cette empreinte mécanique dépend de la taille ou du diamètre de ces éléments. Le déplacement du poinçon en fonction du temps est décrit par une sinusoïde déformée dont l'équation est la suivante [7] :

$$y = a + r \sin(90 + \omega t) + (l^2 - r^2 \cos^2(90 + \omega t))^{1/2}$$

y : position de l'extrémité du poinçon à chaque instant t

a : position de l'extrémité du poinçon supérieur pour $\theta = 0$

r : rayon du bras de levier

ω : vitesse angulaire

t : temps

l : longueur de la came excentrée

θ : angle du bras de levier avec l'horizontale à un instant donné

Dérivée par rapport au temps, l'équation devient :

$$\frac{dy}{dt} = \omega r \cos \theta \left(1 + \frac{r \sin \theta}{\sqrt{l^2 - r^2 \cos^2 \theta}} \right)$$

θ , l et r sont responsables de la vitesse de déplacement du poinçon supérieur.

Donc si l'un des paramètres est modifié, la courbe de déplacement du poinçon l'est également. L'étude du comportement d'une poudre sous contrainte à l'aide d'une machine à comprimer alternative est donc spécifique d'un type de sollicitation qui lui est propre.

III.3. Machines à comprimer rotatives

Sur ce type de machine, le sabot est fixe. Le système mobile, composé de l'ensemble matrice et jeux de poinçons, se déplace horizontalement et passe sous le sabot d'alimentation. Les matrices sont réparties à égale distance du centre d'un plateau circulaire horizontal tournant autour de son axe. Un jeu de poinçons inférieur et supérieur est associé à chaque matrice et tourne en même temps qu'elle. Comme sur les machines à comprimer alternatives, la fabrication des comprimés se déroule en quatre étapes (figure I.18) : remplissage de la matrice, arasage, compression et éjection.

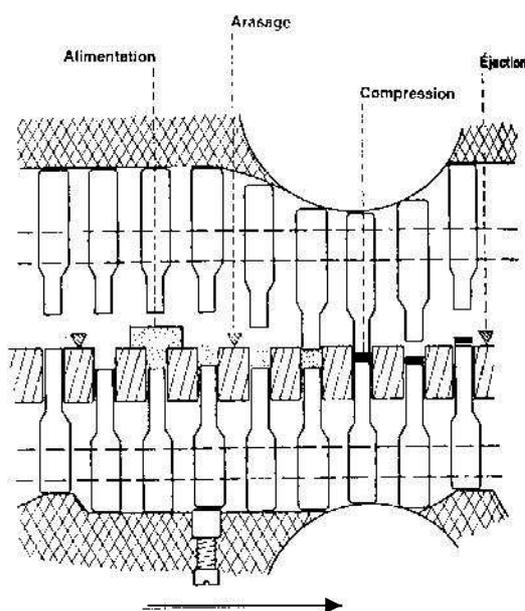


Figure I.18 : Schéma du principe de la compression sur machine à comprimer rotative [166]

Contrairement aux machines alternatives, la compression n'est pas brutale mais progressive et elle s'exerce, non pas sur une seule face mais sur les deux faces du comprimé. Une autre différence tient dans le remplissage de la matrice. Sur la machine rotative, le poinçon s'abaisse de manière à ce que la chambre de compression accepte un léger excès de grain puis dans un deuxième temps, il remonte pour éliminer cet excès. Ce procédé assure un remplissage plus régulier. De plus à la suite de cette opération, le poinçon inférieur se rabaisse un peu pour que le poinçon supérieur entre en contact avec le grain au-dessous du niveau de la matrice. La dissémination de la poudre est alors moindre. La cadence varie en fonction de la vitesse de rotation de la tourelle porte-outils (20 à 100 tr/min) et du nombre d'emplacements. Pour les rotatives les plus simples, le rendement horaire est de 20000 à 50000 comprimés.

Si la plupart des travaux en compression ont été réalisés à l'aide des machines à comprimer alternatives, les plus récents tendent à utiliser des machines à comprimer rotatives afin de faciliter la transposition d'échelle entre les études de développement galénique en laboratoire et la production industrielle. Ces études ont permis de développer et optimiser les mesures de déplacement des poinçons sur les machines à comprimer rotatives [14, 131, 132], mais aussi de créer de nouveaux types de machines à comprimer rotatives, dont la matrice n'est pas remplie par gravité mais par force centrifuge [27].

III.4. Simulateurs de compression

Les simulateurs de compression sont présentés par leurs concepteurs comme une solution aux problèmes de transposition industrielle dans la mesure où ils permettent de se rapprocher des conditions de compression de n'importe quel type de machine à comprimer. Ils peuvent aussi reproduire des cadences de production semblables à celles des machines rotatives [13, 14, 30, 86, 167]. Le simulateur de compression propose de nombreuses applications potentielles dans la recherche pharmaceutique, le développement et la production, telles que l'étude des mécanismes de compression, des variables dues au procédé ou la création de bases de données de compression sur les principes actifs et les excipients.

L'asservissement de la cinétique de déplacement du poinçon supérieur, piloté par un ordinateur, est réalisé par un mécanisme très complexe (figure I.19).

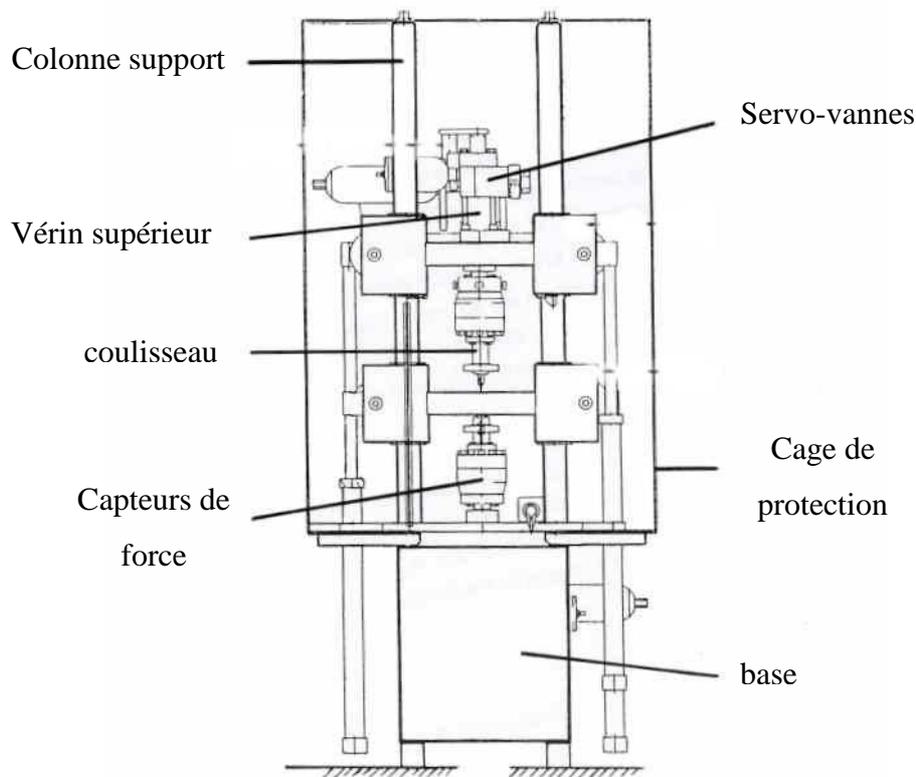


Figure I.19 : Schéma d'un simulateur de compression selon Celik et Marshall [30]

En dépit de leur intérêt dans l'investigation du comportement des poudres sous pression, les simulateurs, par leur coût, leur complexité, leurs conditions d'alimentation et les modalités d'application des forces de compression [60] éloignées de la réalité industrielle ne concurrencent pas les moyens précédemment décrits.

III.5. Comparaison des dispositifs de compression

Le tableau I.9 résume les principales caractéristiques des dispositifs décrits précédemment.

Tableau I.9 : Caractéristiques comparées des dispositifs de compression

Caractéristiques	Presse uniaxiale	Machine à comprimer alternative	Machine à comprimer rotative	Simulateur de compression
Utilisation	Développement	Développement, production des petites séries	Production	Développement
Simulation du fonctionnement des autres machines	Impossible	Impossible	Impossible	Possible
Instrumentation	Facile	Facile	Difficile	Facile
Alimentation de la poudre	Manuelle	Automatique	Automatique	Manuelle
Quantité de poudre requise	Réduite	Importante	Importante	Réduite
Principe de la compression	Poinçon supérieur mobile et réglable Poinçon inférieur fixe Pas de compensateur	Poinçon supérieur mobile et réglable Poinçon inférieur fixe et non réglable Pas de compensateur	Poinçons supérieur et inférieur mobiles et réglables, en liaison avec un compensateur	Poinçons supérieur et inférieur
Variation de la pression	Action progressive	Importante. Action brutale et puissante	Pression constante et limitée par le compensateur. Action progressive	Dépendante de la machine simulée
Ejection	Semi automatique	Par le sabot avant le remplissage	Par un doigt éjecteur	Semi automatique
Rendement horaire	Compacts fabriqués 1 par 1	1500 à 6000	20000 à 50000	

La variété des principes et conditions d'application de la pression nous ont incité dans la suite de ce travail à comparer les données obtenues sur différents dispositifs de compression afin de définir des règles méthodologiques, de préciser les limites de chacune des méthodes, la validité des paramètres technologiques et surtout leur fidélité aux caractéristiques propres des produits testés.

Chapitre II : Matériaux et méthodes

La compression directe requiert une connaissance approfondie des propriétés physiques et mécaniques des matières premières et constitue à ce titre une méthode didactique pour la compréhension des mécanismes impliqués. La fonctionnalité et notamment la comprimabilité des excipients dérivent de leurs propriétés moléculaires (masse moléculaire, propriétés thermodynamiques, structure cristallographique...), de leurs propriétés particulières (taille des particules, forme des particules...) et des propriétés globales de l'assemblage. En amont, il est important de déterminer les paramètres de l'élaboration du matériau qui commandent les fonctionnalités d'un excipient pour savoir dans un second temps, lui conférer les propriétés requises pour l'aptitude technologique recherchée.

I – Les matériaux

Afin de rationaliser la démarche de fonctionnalisation, nous avons entrepris de caractériser les qualités d'un produit à déformation plastique, la cellulose, et d'un produit fragmentaire, le saccharose, sur la base des propriétés physico-chimiques, rhéologiques et des performances sous la pression. Cette étude poursuit les objectifs suivants :

- ✓ l'identification des points faibles et des points forts des matériaux testés,
- ✓ la classification technologique des matériaux afin de faciliter leur choix et de rationaliser les formulations,
- ✓ l'établissement de relations entre la structure, la texture et le comportement sous la pression,
- ✓ l'étude de la fonctionnalisation précoce par le procédé d'élaboration.

I.1. Les celluloses

Jusqu'aux années 80, les différentes catégories d'Avicel étaient les seules celluloses microcristallines disponibles sur le marché, mais depuis, une grande variété de nouveaux produits a été développée par divers fabricants, et les celluloses microcristallines et pulvérulentes actuellement disponibles sont particulièrement nombreuses [40, 43, 185] et sensiblement différentes au plan du comportement et des services rendus. Une comparaison objective est souvent difficile et ce travail s'inscrit dans cette démarche de classification technologique et d'identification des paramètres déterminant la comprimabilité.

Nous avons sélectionné douze celluloses microcristallines provenant de quatre fabricants différents et trois celluloses pulvérulentes (tableau II.1). Tous ces produits répondent aux normes de la Pharmacopée Européenne 4^{ème} édition [146]. Nous avons choisi d'étudier des celluloses microcristallines et pulvérulentes dans le but d'établir des relations entre la texture, la structure et l'aptitude à la compression. Nous avons également sélectionné différentes qualités de celluloses provenant d'un même fournisseur afin d'étudier l'influence des propriétés physico-chimiques sur l'aptitude à la compression des produits.

Ainsi dans la gamme des Avicel[®], nous avons opté pour cinq produits : A101, A102, A200, A301, A302. Les principaux critères de différenciation entre les produits sont la granulométrie moyenne et la masse volumique apparente (annexe 2). Le diamètre moyen des particules de A102 est deux fois plus grande que celle de A101. En revanche leurs masses volumiques apparentes sont très proches. A301 possède une masse volumique apparente supérieure à A101 et une granulométrie moyenne identique à ce dernier. A302 est comparable à A301 en ce qui concerne la masse volumique apparente et à A102 pour la taille des particules. A200 présente des particules de taille moyenne supérieure aux autres produits de la gamme mais une masse volumique apparente intermédiaire à A101 et 102 d'une part et A301

et A302 d'autre part. Un des points communs à l'ensemble de ces produits est leur humidité résiduelle sensiblement égale à 5 %.

Par ailleurs des produits aux caractéristiques semblables à celles des Avicel[®] ou revendiquées comme telles, issus de fabricants différents ont également été intégrés à cette étude. Ainsi avons nous comparé les fonctionnalités de plusieurs produits présentant une granulométrie moyenne, une humidité résiduelle et une masse volumique apparente très proches au sein de trois groupes, respectivement constitués de :

- ✓ A101, V101, P101, 50M,
- ✓ A102, V102, P102 et 90M,
- ✓ A200 et V200.

Les trois produits pulvérulents (Elcema[®] P100, F150, G250) se distinguent essentiellement par la taille et la morphologie des particules [57]. Le produit granulé (G250) est obtenu à partir de la poudre (P100) sans ajout d'additif. Le troisième produit (F150) est quant à lui fibrillé (les fiches techniques sont données dans l'annexe 2).

Tableau II.1 : Celluloses sélectionnées et données fournisseurs

	Produits	Abréviations	Fabricant	Données fabricant	
				Diamètre moyen (µm)	Masse volumique vrac (g.cm ⁻³)
Cellulose microcristalline	Avicel [®] PH101	A101	F.M.C.	50	0.29
	Avicel [®] PH102	A102		100	0.30
	Avicel [®] PH200	A200		180	0.32
	Avicel [®] PH301	A301		50	0.42
	Avicel [®] PH302	A302		100	0.44
	Pharmacel [®] 101	P101	D.M.V.	50	0.26
	Pharmacel [®] 102	P102		100	0.28
	Vivapur [®] P101	V101	RETTENMAÏER	50	0.29
	Vivapur [®] P102	V102		100	0.31
	Vivapur [®] P200	V200		190	0.34
Emcocel [®] 50M	50M	MENDELL	50	0.31	
Emcocel [®] 90M	90M		100	0.32	
Cellulose pulvérulente	Elcema [®] P100*	P100	DEGUSSA	50 – 150	0.22
	Elcema [®] F150*	F150		100 – 200	0.18
	Elcema [®] G250*	G250		200 – 300	0.35

* Pour les Elcema[®], les lettres P, F, G signifient poudre, fibrillée et granulée.

I.2. Les saccharoses

Contrairement aux celluloses, les saccharoses étudiés ne sont pas commercialisés et ce travail s'inscrit dans une démarche de fonctionnalisation et d'aide à l'élaboration d'un produit *pour compression directe*. En effet la structure cristallographique, l'habitus cristallin, la morphologie et la texture des particules, générés par les conditions d'élaboration, affectent les qualités finales des produits. L'intérêt est donc d'identifier, très tôt au cours du développement, des voies technologiques permettant de maîtriser les qualités d'usages. Nous avons dans ce but étudié diverses qualités de saccharose « expérimentales » fournies par la société Eridania Beghin-Say et les avons comparées au Di-Pac[®], commercialisé par la société Domino Specialty Ingredients, utilisé comme référence (tableau II.2).

Le principe de fabrication est commun à tous les produits ; mais les paramètres opératoires varient notamment avec :

- ✓ la composition chimique,
- ✓ la taille des installations (tour pilote ou tour industrielle),
- ✓ les températures d'atomisation,
- ✓ la température de maturation,
- ✓ les conditions de séchage,
- ✓ le traitement consécutif (tamisage, lubrification).

La première étape de la fabrication consiste à préparer un sirop. Ce sirop est obtenu par refonte de sucre semoule N°1 et des additifs (maltodextrine, sucre inverti, glucose...), entrant dans la composition des produits, dans de l'eau osmosée à la température de 60° C. Dans tous les cas, la teneur du sirop en saccharose est de 60 brix (60 grammes de saccharose pour 100 grammes de solution). Le sirop est ensuite atomisé à partir de la buse située au sommet de la chambre de séchage (figure II.1). Une partie des particules formées, collectée au bas de la tour, subit une étape de maturation. L'autre partie, constituée par les fines, est récupérée dans un jeu de cyclones et réinjectée au milieu de la chambre de séchage. Notons qu'une fraction des particules ayant subi la maturation est également réinjectée dans la chambre de séchage. L'enchaînement des étapes est schématisé sur la figure II.2.

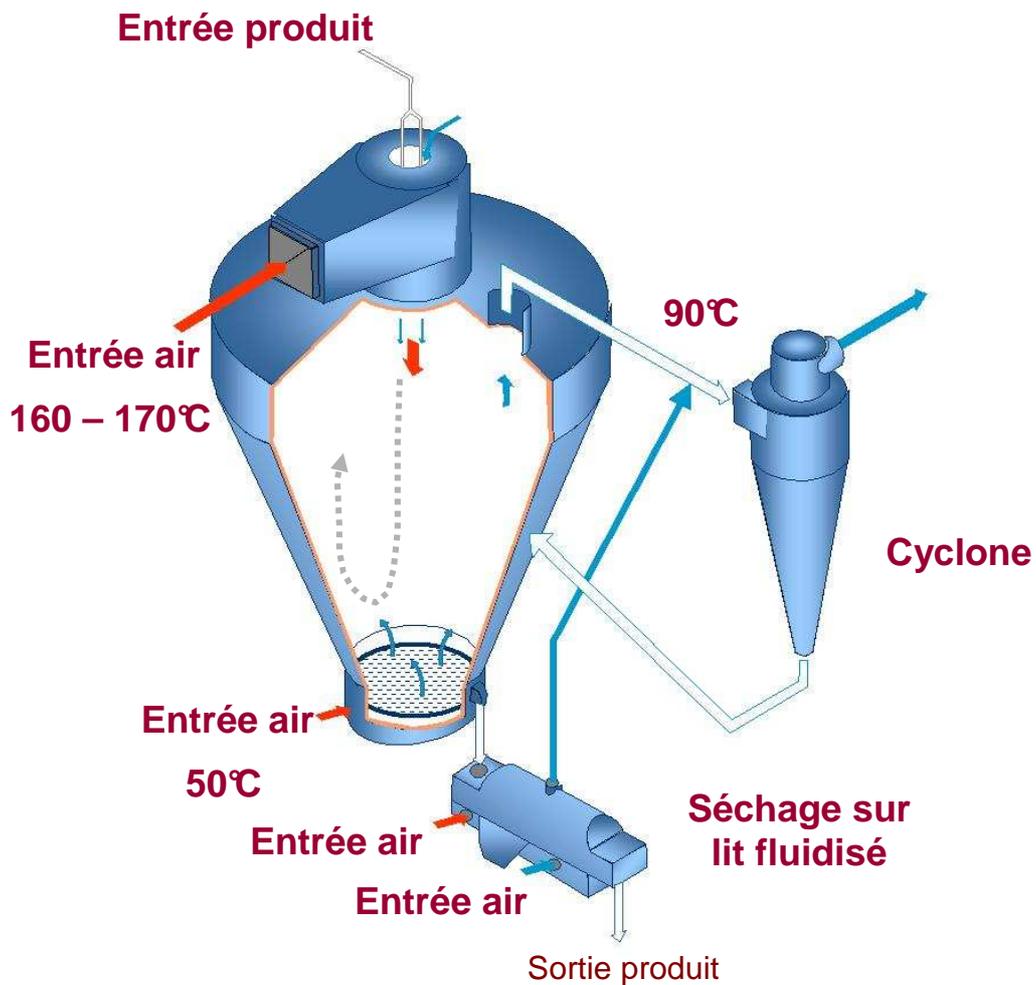


Figure II.1 : Schéma de fonctionnement des tours pilote (FSD) et industrielle (MSD) d'élaboration du saccharose

Le principe de fabrication est le même pour les tours pilote (FSD) et industrielle (MSD). Le système MSD permet d'atteindre des débits de quelques centaines de L/h tandis que le système FSD utilisé en développement est limité à environ 10 L/h.

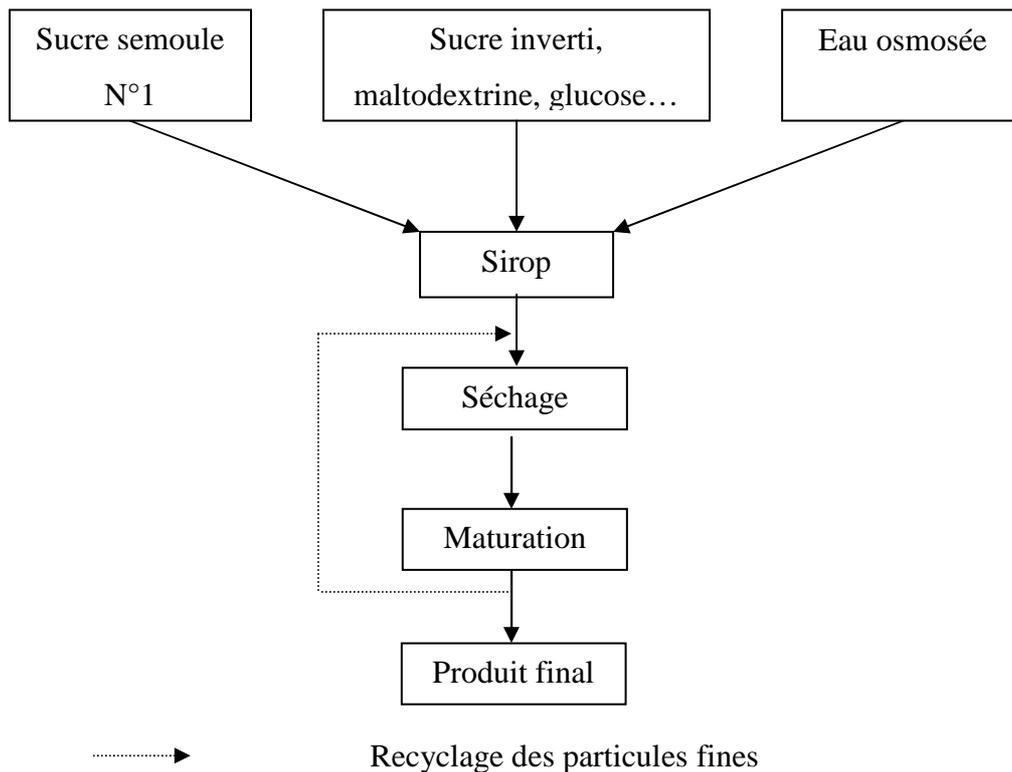


Figure II.2 : Enchaînement des différentes étapes de la fabrication du saccharose

Tous les saccharoses de l'étude (tableau II.2) sont des produits expérimentaux. Selon les conditions de fabrication et les formules maîtrisées par la société Beghin Say, nous pourrions mettre en évidence :

- ✓ l'effet de la formule
 - influence de la nature de l'additif interne par la comparaison des produits [50G920, 25S25D020],
 - influence de la concentration en sucre inverti par la comparaison des produits [10S25D030, 25S25D030] ou [10S25D060, 25S25D060],
 - influence des additifs par la comparaison du saccharose pur [sucre industriel] avec tous les autres produits.
- ✓ l'effet du procédé
 - influence de la température de maturation par la comparaison [10S25D030, 10S25D060] ou [25S25D020, 25S25D030, 25S25D060],
 - influence de la tour utilisée pour la fabrication en comparant [25S25D030, LN01016],
 - influence de la granulométrie par la comparaison de [LN01016, LN01016 Tam]

Tableau II.2 : Saccharoses étudiés et paramètres opératoires

Nom produits	Composition	Type de tour	Température d'entrée, dans l'atomiseur	Température de sortie	Température de maturation	Type de séchage
50G920*	5 % glucose 95 % saccharose	Pilote (FSD)	170° C	90° C	20° C	Tambour
10S25D020 10S25D030 10S25D060	1 % SI 2,5 % M 96,5 % saccharose				20° C 30° C 60° C	Naturel Tambour Tambour
25S25D020 25S25D030 25S25D060	2,5 % SI 2,5 % M 95 % saccharose				20° C 30° C 60° C	Tambour
LN01016 LN01016 Tamisé	2,5 % SI 2,5 % M 95 % saccharose				30° C 30° C	Lit fluidisé
Sucre industriel	100 % saccharose	Sécheur 2 temps	170° C			Lit fluidisé
Di-Pac®	3 % M 97 % saccharose	Industrielle				

* ce produit a été lubrifié en phase externe par du stéarate de magnésium

SI = sucre inverti

M = maltodextrine

II - Les méthodes et les protocoles mis en œuvre

II.1. Caractérisation physique

II.1.1. Masses volumiques

Nous rappellerons brièvement les différentes notions de masse volumique auxquelles nous nous référerons.

La masse volumique théorique, calculée à partir du volume de la maille cristalline, représente la masse volumique de référence. Elle est approchée par la masse volumique pycnométrique dite masse volumique vraie, mesurée à l'aide d'un pycnomètre à hélium. La mesure de la masse volumique pycnométrique des solides, décrite par la Pharmacopée Européenne [146], consiste à déterminer le volume occupé par un échantillon de masse précise, en mesurant le volume d'hélium détendu dans la cellule de mesure. Dans le cas d'une poudre constituée de particules hétérogènes, la masse volumique vraie peut s'éloigner de la masse volumique théorique dans la mesure où la technique de mesure ne permet pas d'atteindre la porosité fermée des particules. Elle est donc souvent inférieure ou au mieux égale à la masse volumique théorique. Elle est considérée comme la masse volumique maximale ou limite que peut atteindre une poudre lors de sa densification sous contrainte.

Le volume (V , cm^3) occupé par un échantillon de masse (m , en grammes) connue a été mesuré avec un pycnomètre automatique (AccuPyc 1330, Micromeritics Instruments Inc., Etats-Unis) dans une cellule de mesure de 10 mL. Les échantillons sont dégazés en préalable pendant 12 heures à 25°C . La mesure est effectuée trois fois. Chaque cycle de mesure comprend 10 purges et 10 mesures. Chaque valeur correspond à la moyenne de ces 10 mesures (précision 10^{-3}). La masse volumique pycnométrique (ρ_{pycno}) est calculée selon :

$$\rho_{\text{pycno}} = \frac{m}{V}$$

ρ_{pycno} s'exprime en g.cm^{-3}

Les masses volumiques apparentes vrac et tassée sont mesurées dans l'éprouvette du volumétre de tassement, décrite ultérieurement dans le paragraphe II.2.2. La masse volumique vrac correspond au volume occupé par une masse connue de poudre non tassée dans une éprouvette graduée de 250 mL. La masse volumique tassée (g.cm^{-3}) correspond au volume de cette même masse de poudre après 1250 « chutes » normalisées [146]. Cette mesure est effectuée trois fois.

II.1.2. Degré de polymérisation moyen

La technique, mise en œuvre pour les échantillons de cellulose, consiste à mesurer, à la température de 25°C, le temps d'écoulement d'une solution de cellulose dissoute dans de la cupri-éthylène-diamine (CED) et celui de la solution de CED, entre deux repères du tube capillaire d'un viscosimètre. Le protocole utilisé est celui de la méthode ISO qui mesure la viscosité intrinsèque $[\eta]$ ($\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$), autrement appelée « indice de viscosité limite ou IVL » dans la norme NFT 12-005 [129].

Dans la pratique, une quantité connue de cellulose (250 mg pour les celluloses microcristallines et 200 mg pour les celluloses non microcristallines) est dissoute dans 50mL d'un mélange eau/CED 50/50. Aussitôt après l'ajout de la CED, l'air résiduel est expulsé et la solution agitée pendant 2 heures. Les temps d'écoulement de la solution de CED (t_0) et de la solution de cellulose dissoute dans la CED (t) sont ensuite déterminés. Les mesures des temps d'écoulement sont effectuées 3 fois.

Les résultats sont exprimés de la manière suivante :

✓ le rapport de viscosité $\frac{\eta}{\eta_0} = \frac{t}{t_0}$

η ($\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$) est la viscosité de la solution de cellulose dissoute dans la CED et η_0 ($\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$) la viscosité du solvant.

✓ à partir de la valeur du rapport de viscosité, la valeur correspondant à $[\eta] \times c$ est relevée dans le tableau de l'annexe 3 (qui fait partie de la norme). c est la concentration, en $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$, de la cellulose dans la solution diluée

✓ l'indice de viscosité limite est alors calculé d'après l'équation suivante :

$$\text{IVL} = [\eta] = \lim_{c \rightarrow 0} \left(\frac{\eta - \eta_0}{\eta_0 \times c} \right) \text{ exprimée en mL/g}$$

✓ le degré de polymérisation moyen (DP_v) est obtenu à l'aide de la loi de Mark-Houwink pour le couple cellulose-CED [11, 15].

$$\text{DP}_v^{0,905} = 0,75 \times [\eta]$$

II.1.3. Morphologie

Les observations sont réalisées à l'aide d'un microscope électronique à balayage Hitachi S2500, Japon, après une métallisation par un mélange Or/Palladium 80 % / 20 % sous vide pendant 1 minute et 30 secondes sur un support en aluminium. La tension d'accélération est de 8 KV.

II.1.4. Distribution granulométrique

La granulométrie des particules est mesurée par la technique de diffraction laser qui permet de connaître la distribution des particules en fonction de leur diamètre volumique. Le modèle mathématique de Fraunhofer est utilisé. La théorie qui assimile les particules à des sphères complètement opaques à la lumière, permet de s'affranchir totalement des propriétés optiques de l'échantillon et du milieu porteur, lorsque la dimension des particules est grande devant la longueur d'onde incidente ou que le matériau est très absorbant. La connaissance de l'indice de réfraction des produits n'est donc pas nécessaire.

Nous avons travaillé en voie sèche sur un granulomètre laser Coulter LS100Q. La gamme des diamètres mesurables s'étend de 0,4 μm à 900 μm . L'analyse, d'une durée de 30 secondes, a été réalisée trois fois pour chaque poudre. Les paramètres utilisés pour l'exploitation des résultats sont les suivants :

- ✓ d_{10} , d_{50} (médiane), d_{90} sont les diamètres des particules pour lesquels le pourcentage cumulé en volume des populations granulométriques est égal à 10, 50 et 90 %,
- ✓ la moyenne (ϕ_m) est la moyenne arithmétique des différentes tranches granulométriques représentées en pourcentage volumique. Elle est calculée à l'aide de l'équation suivante :

$$\phi_m = \frac{\sum X_c \times n_c}{\sum n_c}$$

X_c est la valeur moyenne du diamètre défini par les limites supérieure et inférieure qui encadrent une tranche granulométrique. n_c est le pourcentage en volume de particules du diamètre précédemment cité.

- ✓ le mode représente le diamètre moyen (X_c) de la tranche granulométrique pour laquelle le pourcentage en volume a la plus grande valeur,
- ✓ le coefficient de variation CV de la moyenne est donné par l'équation suivante :

$$CV = \frac{SD \times 100\%}{\phi_m} \quad \text{avec} \quad SD = \sqrt{\frac{\sum (n_c (X_c - \phi_m)^2)}{\sum n_c}}$$

Le rapport $\frac{d_{90} - d_{10}}{d_{50}}$ (indice de dispersion) exprime la dispersion granulométrique autour de la valeur moyenne.

II.1.5. Porosité

La porosité correspond au rapport entre le volume des vides et le volume total, ou apparent, d'une substance. Elle est constituée de la porosité interparticulaire et de la porosité intraparticulaire. La porosité interparticulaire conditionne la capacité de la poudre à se réarranger sous la contrainte. L'aptitude de la poudre à se déformer sous la contrainte pour former un compact plus ou moins cohésif dépend de la porosité intraparticulaire [150].

Les mesures porosimétriques ont été effectuées à l'aide d'un porosimètre Autopore III 9410 Micromeritics qui couvre le domaine de pression 0.069 MPa à 690 MPa. Le porosimètre comporte deux postes de mesures distincts :

- ✓ basse pression : de 0 à 0.17 MPa, la pression est générée par poussée d'azote.
- ✓ haute pression : au-delà de 0.17 MPa la pression est générée par un circuit hydraulique.

La cellule porte-échantillon pour poudre, ou pénétromètre, possède un volume de 5 cm³. L'échantillon à analyser est pesé, puis introduit dans le pénétromètre. Après fermeture, celui-ci est placé sur le poste basse pression du porosimètre pour le dégazage de l'échantillon. Cette opération est réalisée à température ambiante sous une pression de 5 Pa, pression à laquelle le mercure est admis dans la cellule. Une fois la cellule remplie de mercure, la pression est augmentée par incréments successifs. A chaque palier, le volume de mercure qui a pénétré l'échantillon est mesuré. Environ 25 mesures sont réalisées. A la fin de ces mesures, le pénétromètre est transféré dans le poste haute pression où il est entièrement plongé dans un bain d'huile qui sert à transmettre au mercure les élévations de pression engendrées par une pompe hydraulique. Environ 50 points expérimentaux sont effectués. A chaque palier, comme pour les mesures en basse pression, le volume de mercure qui a pénétré l'échantillon est mesuré.

Le mercure mouille très mal la plupart des solides en contact avec lui, en raison de sa tension superficielle très élevée. Pour cette raison l'application d'une pression est nécessaire pour l'introduire dans les pores. L'équation de Washburn [64] traduit l'égalité de la force appliquée et de la résistance à la pénétration du mercure au moment de l'intrusion. Elle donne la relation entre la pression d'intrusion du mercure et le diamètre médian des pores, en postulant que les pores sont cylindriques :

$$D_p = \frac{4\gamma\cos\theta}{P} \text{ (équation de Washburn)}$$

- où
- D_p est le diamètre médian des pores (μm)
 - γ est la tension superficielle du mercure ($\text{N}\cdot\text{m}^{-1}$)
 - θ est l'angle de contact entre le mercure et le solide ($130^\circ - 140^\circ$)
 - P est la pression appliquée (MPa)

Les données relevées au cours de la mesure sont représentées sous forme d'un porogramme, indiquant le volume pénétré cumulé en fonction du diamètre des pores. La figure II.3 montre l'aspect d'un porogramme théorique.

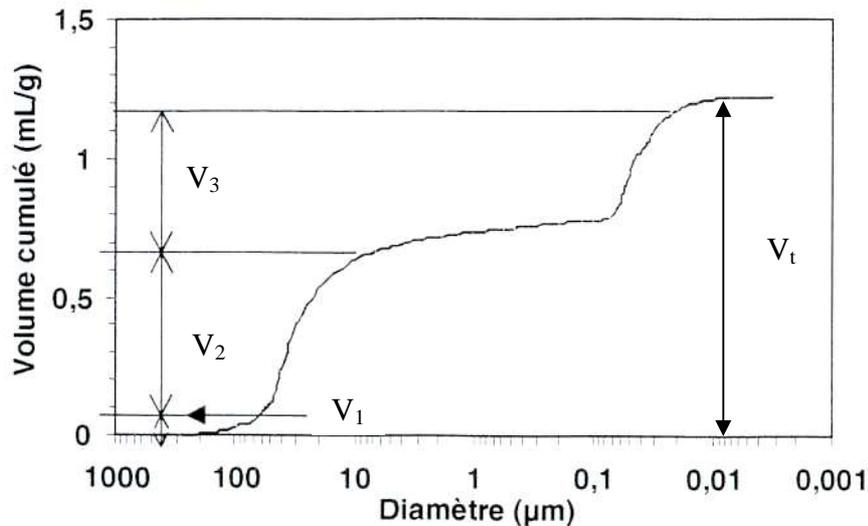


Figure II.3 : Aspect d'un porogramme cumulé

Le porogramme permet de distinguer les paramètres suivants :

- ✓ le premier palier permet d'évaluer le volume poreux compacté par le mercure ou « volume de lit » V_1 [61],
- ✓ le second représente le volume poreux interparticulaire V_2 , à partir duquel est déterminé le diamètre médian d_{p50} de la distribution en volume des pores interparticulaires,
- ✓ le troisième correspond au volume de mercure nécessaire pour remplir les pores intraparticulaires (V_3) quand ils existent.

Les résultats de la mesure permettent de déterminer la porosité totale des échantillons, la répartition en volume des pores interparticulaires et intraparticulaires et leur diamètre moyen.

II.1.6. Perte à la dessiccation

La perte à la dessiccation [146] correspond à la perte de masse exprimée en pourcentage, de l'eau adsorbée sur le produit. Elle a été déterminée à l'aide d'une balance Mettler équipée d'un dessiccateur à infrarouge LP16. Un gramme de l'échantillon à analyser est réparti de façon uniforme sur une coupelle en aluminium disposée sur le porte plateau de la balance. Le produit est séché à 110°C jusqu'à obtention d'une masse constante. La perte de masse, directement lue en %, correspond à l'humidité résiduelle du produit. Trois mesures ont été réalisées pour chaque produit.

II.2. Caractérisation rhéologique

Deux méthodes ont été mises en œuvre qui caractérisent les propriétés rhéologiques des produits, directement par écoulement et indirectement par tassement.

II.2.1. Ecoulement à travers un orifice

L'essai d'écoulement est destiné à déterminer, dans des conditions définies, l'aptitude des poudres à s'écouler verticalement. Le débit a été déterminé selon la Pharmacopée Européenne 4^{ème} édition [146]. Le test consiste à chronométrer le temps de passage (t) de 100 g de poudre à travers un entonnoir normalisé (figure II.4). Pour chaque poudre, l'essai a été réalisé trois fois.

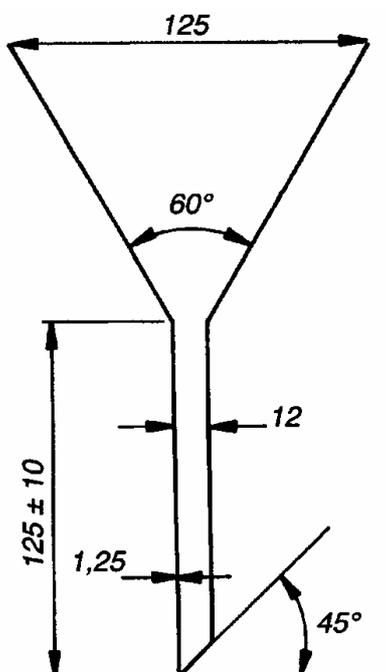


Figure II.4 : Configuration de l'entonnoir normalisé [146]

II.2.2. Aptitude au tassement

Le tassement des poudres représente la capacité des particules à se réarranger spontanément ou sous l'effet de sollicitations mécaniques. Le test décrit par la Pharmacopée Européenne [146] consiste à étudier la densification des matériaux pulvérulents, placés dans une éprouvette, sous l'effet de « chutes » successives et normalisées. Il permet de prévoir l'aptitude de la poudre à se réorganiser dans les matrices de compression. La mesure du volume vrac traduit la capacité des particules à s'organiser sous le seul effet de la pesanteur. Si l'arrangement spontané est « compact », les particules ont une mobilité suffisante pour bien s'organiser. Lorsque l'on fournit une énergie supplémentaire par chocs répétés, la poudre déjà « organisée » se réarrange faiblement et varie très peu de volume alors que la poudre

foisonnante se densifie. Un excipient de compression directe doit donc se réarranger aisément puis se tasser le plus faiblement possible.

Le test est réalisé à l'aide d'un voluménoètre de tassement équipé d'une éprouvette de 250 mL (figure II.5). 100 grammes de poudre sont versés dans l'éprouvette, placée sur le plateau du voluménoètre. La séquence adoptée pour le nombre de « chutes » ou coups est la suivante : 0, 10, 20, 30, 50, 100, 200, 300, 500, 1000, 1250. L'essai est réalisé trois fois pour chaque produit. Les volumes sont notés V_0 (volume vrac), V_{10} (après 10 coups), V_{20} (après 20 coups),..., et V_{1250} (après 1250 coups).

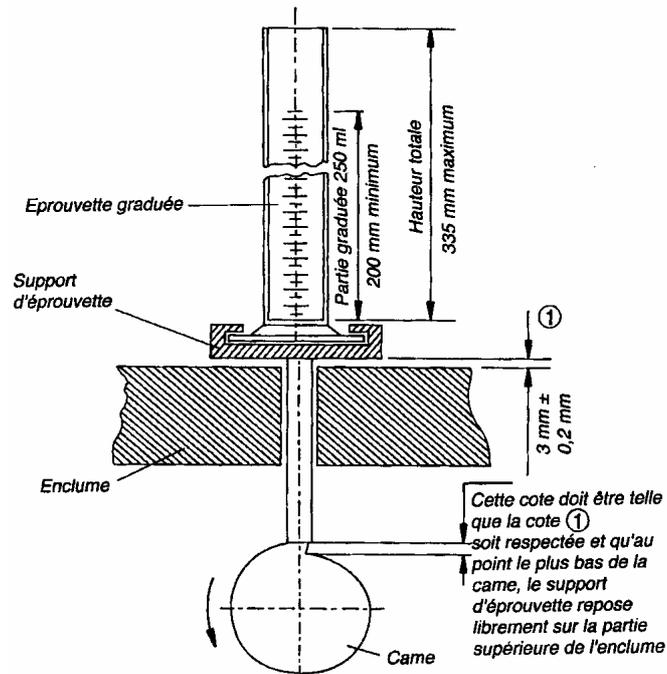


Figure II.5 : Schéma du voluménoètre de tassement [146]

Le volume V_0 (mL) correspond au volume initial occupé par l'échantillon et permet de déterminer la masse volumique apparente ou vrac (D_{NT} , g.cm^{-3}). (cf II.1.1)

$$D_{NT} = \frac{100}{V_0}$$

Le volume V_{1250} (mL) est le volume occupé par l'échantillon au bout de 1250 tassements. Ce volume permet de déterminer la masse volumique tassée de la poudre (D_T , g.cm^{-3}). (cf II.1.1)

$$D_T = \frac{100}{V_{1250}}$$

Différents indices ont été proposés pour caractériser l'écoulement de la poudre à partir de son aptitude au tassement :

- ✓ l'indice de Carr [25] ou pourcentage de compressibilité, calculé à partir de l'équation suivante :

$$I_C = \frac{D_T - D_{NT}}{D_T} \times 100$$

Plus l'indice de Carr est grand plus l'écoulement est difficile. Carr a établi une relation (tableau II.3) entre la valeur de l'indice et la coulabilité des poudres [26].

Tableau II.3 : Aptitude à l'écoulement selon Carr

Indice de Carr	Écoulement
5 – 12 %	Excellent
12 – 16 %	Bon
16 – 21 %	Moyen
21 – 28 %	Passable
28 – 35 %	Faible
35 – 40 %	Très faible
> 40 %	Très très faible

- ✓ l'indice d'Hausner [77] :

$$I_H = \frac{D_T}{D_{NT}}$$

L'indice d'Hausner, toujours supérieur à 1, augmente quand l'écoulement diminue, donc quand les frictions interparticulaires s'amplifient. Comme l'indice de Carr, il est sensible à la forme, l'aspect, la taille, la densité de la poudre et l'humidité résiduelle.

- ✓ la différence $V_{10} - V_{500}$ (mL)

C'est une grandeur empirique très souvent utilisée dans le domaine pharmaceutique [186, 189] pour exprimer la réduction de volume subie par le matériau et estimer la qualité de l'écoulement. Une différence supérieure à 20 mL est significative d'un mauvais écoulement et donc d'une phase de tassement importante pendant le cycle de compression [186, 189]. En effet une telle différence traduit la présence persistante d'air entre les particules et une compressibilité importante.

II.3. Densification sous contrainte

Lors de la compression, les particules subissent des « transformations » physiques, difficiles à caractériser : des tests de comportement sont préconisés pour évaluer l'aptitude à la compression des matériaux pulvérulents, et à plus forte raison de mélanges pulvérulents ou de milieux complexes.

Le comportement sous la pression des matériaux pulvérulents, a été étudié à l'aide d'une presse uniaxiale et d'une machine à comprimer alternative. Dans la mesure où les conditions de densification diffèrent selon la machine utilisée, l'objectif de ce travail est de

déterminer la complémentarité des informations recueillies à l'aide des deux méthodes de caractérisation et de valider l'approche respectivement développée à partir des deux dispositifs. Le but est en outre de favoriser la transposition d'échelle en évaluant l'incidence d'éléments tels que la vitesse et le mode de compression.

Afin de disposer d'outils méthodologiques d'extrapolation, une machine à comprimer rotative a été instrumentée en mesure de force et déplacement avec la collaboration du laboratoire Informatique et Automatique de l'Ecole Nationale Supérieure de l'Aéronautique et de l'Espace de Toulouse. Cette mise au point sera développée dans la partie expérimentale.

II.3.1. Description des machines et mode opératoire

II.3.1.1. La presse uniaxiale

Les études ont été menées sur une presse uniaxiale instrumentée Lloyd Instrument 6000R (Fareham, UK) (figure II.6). L'instrumentation de la presse comprend une jauge de mesure de force installée au niveau du poinçon supérieur (gamme de mesure de 0 à 30000 N) et un extensomètre externe (gamme de déformation de 0 à 20 mm) permettant de suivre précisément les évolutions des pressions et déformations en cours d'essai. La presse est connectée à un ordinateur PC et les données obtenues (évolution de la pression en fonction du déplacement du poinçon supérieur) sont traitées et sauvegardées avec le logiciel R-Control.

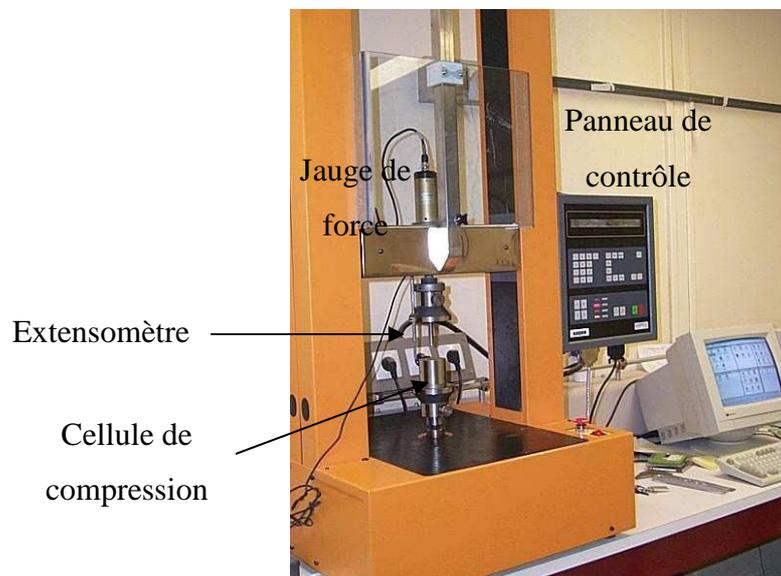


Figure II.6 : Presse uniaxiale Lloyd Instrument 6000R

La cellule de compression, entièrement démontable, a été spécialement conçue pour un démoulage facile du compact.

La masse de poudre à comprimer, versée manuellement, est calculée à partir de la masse volumique apparente du produit pour garantir le remplissage par arasage de la cellule de 1 cm^3 (hauteur = 1 cm, surface = 1 cm^2). Les produits sont alors comprimés à des pressions

allant de 10 à 295 MPa, sans ajout de lubrifiant, avec des poinçons plats. La vitesse de compression est fixée à $1,14 \text{ mm.min}^{-1}$. Cinq compacts par pression sont fabriqués.

II.3.1.2. La machine à comprimer alternative

Nous avons utilisé une machine à comprimer alternative Korsch EKO (cf fiche technique en annexe) instrumentée en force et déplacement. La force maximale d'utilisation est de 40000 N. Dans un souci de comparaison des résultats, le volume de la chambre de compression est fixé à 1 cm^3 et des poinçons plats de 1 cm^2 de surface sont utilisés.

La machine permet d'obtenir des informations en temps réel sur la position des poinçons ainsi que sur les forces appliquées et reçues par les poinçons pendant la compression. Les jauges de force sont collées sur le corps des poinçons afin de mesurer plus précisément la déformation du poinçon et par conséquent la pression appliquée. Les potentiomètres, qui mesurent les déplacements des poinçons, sont situés sur les coulisseaux qui portent chaque poinçon. Tous ces dispositifs de mesure sont reliés à un amplificateur de courant électrique connecté à une carte analogique présente dans un PC (figure II.7). Le détail de l'instrumentation de cette machine a été décrit par Lamaison et coll. [107]. Cet équipement permet d'étudier la compression à travers l'évolution de la contrainte en fonction du temps, du déplacement des poinçons en fonction du temps ou de la contrainte en fonction du déplacement du poinçon supérieur.

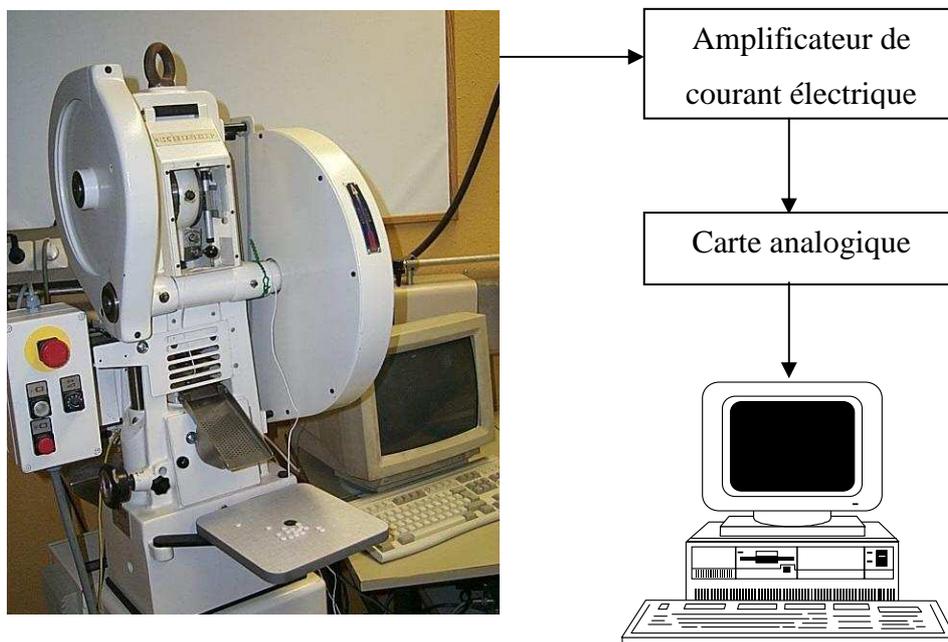


Figure II.7 : Machine à comprimer Korsch EKO

Une quantité de poudre d'environ 200 g est versée dans le sabot d'alimentation de la machine. Le seuil de détection de pression est fixé à 0,5 MPa. Les produits sont alors comprimés à des pressions de 30, 50, 100 et 150 MPa, sans ajout de lubrifiant. 30 comprimés sont fabriqués pour chaque pression. Seuls 10 cycles de compression, choisis par l'opérateur entre le 12^{ème} et le 21^{ème}, sont pris en compte pour les calculs sur la base des valeurs des écart-types de la pression et du déplacement. A la fin de la mesure, les valeurs de l'écart-type

du déplacement et de la pression des 2 poinçons sont contrôlées. Si ces valeurs sont trop élevées, les cycles de compression concernés sont rejetés. Cependant, si le nombre de cycles défectueux est supérieur à trois, la mesure est effectuée à nouveau et les comprimés fabriqués ne sont pas pris en compte.

II.3.1.3. Comparaison des modes opératoires

Le tableau II.4 récapitule les points communs et les différences entre les deux modes opératoires adoptés.

Tableau II.4 : Comparaison des modes opératoires de compression sur presse uniaxiale et machine alternative

	Presse uniaxiale	Machine à comprimer alternative
Volume de la chambre de compression	1 cm ³	1 cm ³
Poinçons	Plats-1 cm ²	Plats-1 cm ²
Alimentation de la poudre	Manuelle	Automatique
Masse de poudre à comprimer	Calculé à partir de la masse volumique apparente du produit	Dépendante de l'aptitude à l'écoulement et de la masse volumique du produit
Quantité de poudre requise	≈ 20 g	≈ 200 g
Lubrification	Aucune	Aucune
Vitesse de compression	1,14 mm.min ⁻¹	360 mm.min ⁻¹ (vitesse instantanée)
Modalités d'application de la pression	Force imposée	Déplacement imposé
Ejection	Semi-automatique	Automatique

Les différences essentielles entre les deux machines se situent au niveau de l'alimentation en poudre, des vitesses de compression, et des quantités consommées ; leur incidence sera évaluée et discutée dans la partie expérimentation.

II.3.2. Exploitation des essais

II.3.2.1. Grandeurs mesurées

Pour les deux machines de compression, la pression et le déplacement du poinçon supérieur sont mesurés, permettant l'analyse du comportement sous pression du produit à travers le cycle de compression qui sera détaillé dans le chapitre suivant.

Pour la machine à comprimer alternative, l'instrumentation du poinçon inférieur permet la détermination de deux pressions caractéristiques supplémentaires :

- ✓ *pression résiduelle de grippage (P.R.G)*, pression exercée sur le poinçon inférieur par le comprimé alors que le poinçon supérieur n'est plus en contact avec ce dernier. Elle est la résultante des forces de friction du

compact avec les parois de la chambre de compression et de l'expansion radiale du comprimé,

- ✓ *pression d'éjection (P.E)*, pression maximale exercée par le poinçon inférieur pour éjecter le comprimé. Elle permet d'estimer si la lubrification est suffisante pour diminuer les frictions entre la paroi de la matrice et le comprimé et assurer ainsi l'intégrité de celui ci lors de son éjection.

La mesure de la pression sur le poinçon inférieur rend également possible le calcul de *l'indice de lubrification (I.L)*.

- ✓ *indice de lubrification (I.L)*, rapport entre la pression transmise sur le poinçon inférieur et celle exercée par le poinçon supérieur. Ce rapport tend vers 1 quand la pression reçue par le poinçon inférieur est équivalente à la pression appliquée par le poinçon supérieur. Plus les forces de friction particules/particules et particules/paroi de la matrice augmentent, plus l'indice de lubrification diminue.

II.3.2.2. Cycles de compression

Les cycles contrainte / déformation (figure II.8) ont été enregistrés à partir des mesures réalisées sur presse uniaxiale et sur machine alternative et seront exploités dans les deux cas selon une méthodologie développée au sein de l'équipe GEFSOD [150, 151].

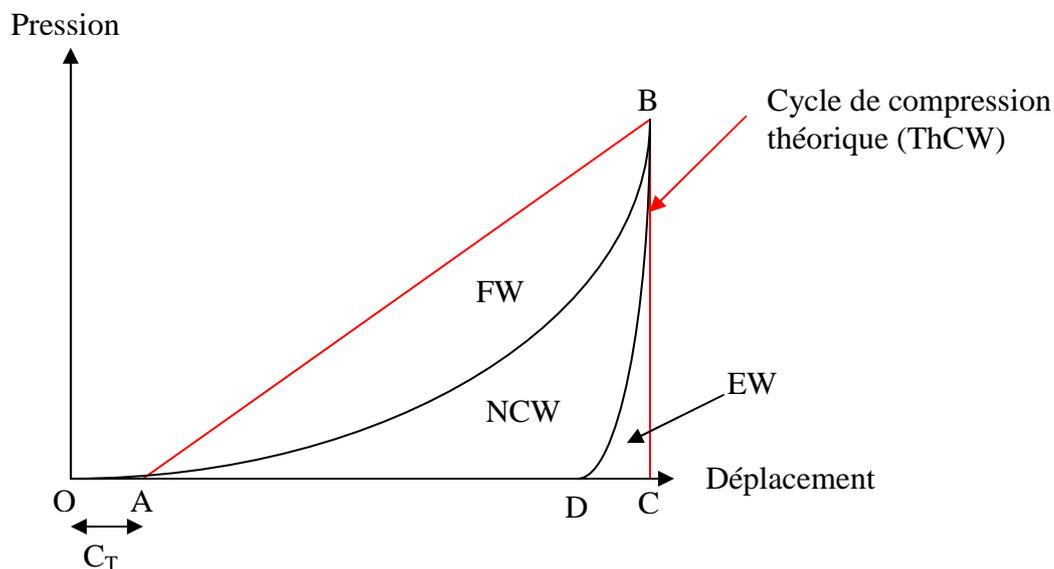


Figure II.8 : Représentation d'un cycle de compression

II.3.2.2.1. Phase initiale du cycle : 0 à 0,5 MPa

Cette phase (OA de la figure II.8) correspond à la réorganisation du lit de poudre (c'est à dire à la réduction du volume du lit de poudre sans augmentation significative de la pression). Gabaude [61] a proposé de caractériser cette étape par le coefficient de tassement (C_T , %) défini comme l'aptitude de la poudre à se réarranger sous faibles contraintes. Dans les

conditions de compression sur la presse uniaxiale Lloyd, des travaux ont montré [61] que la phase de tassement pouvait être considérée comme terminée lorsque la pression atteint la valeur de 0,5 MPa. C_T a ainsi été défini comme :

$$C_T = \frac{H_0 - H_{0.5}}{H_0} \times 100$$

H_0 est la hauteur du lit de poudre avant la compression.

$H_{0.5}$ est la hauteur du lit de poudre sous une pression de 0.5 MPa.

Les valeurs de C_T sur presse uniaxiale permettent de différencier trois types de comportements :

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

Ce paramètre, défini sur presse uniaxiale (C_T), sera également utilisé pour exploiter les résultats obtenus sur machine à comprimer alternative (C_{TA}).

II.3.2.2.2. Analyse énergétique

Dans des travaux antérieurs, Chulia et coll. [150, 195] ont développé une stratégie de caractérisation permettant de distinguer dans la transformation d'un solide divisé en compact, les processus énergétiques successifs. A partir d'un tracé pression/déplacement, obtenu dans des conditions expérimentales choisies, les auteurs ont proposé des indices technologiques caractérisant les énergies et rendements énergétiques. Ce découpage permet d'identifier l'étape limitante de la comprimabilité et de corriger le matériau en fonction du point-clé.

Chaque aire de la figure II.8 correspond à une énergie qui doit être rapportée à la masse du compact pour permettre des comparaisons entre matériaux de masses volumiques apparentes différentes [151]. Pour simplifier les explications, nous décomposerons la figure II.8 au fur et à mesure de la définition des différentes énergies.

L'énergie mécanique utilisée pour la compression est assimilée à l'aire du triangle OBC (figure II.9). Elle est notée MCW et exprimée en $J.g^{-1}$.

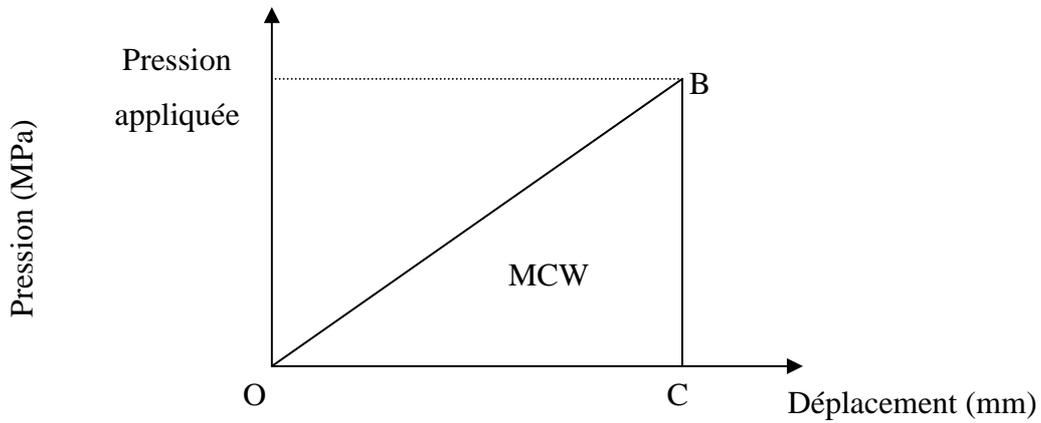


Figure II.9 : Energie mécanique de compression

L'énergie théorique de compression ou énergie fournie ($ThCW, J.g^{-1}$) est déterminée en excluant la première partie du cycle (OA sur la figure II.8), elle est représentée par l'aire du triangle ABC sur la figure II.10.

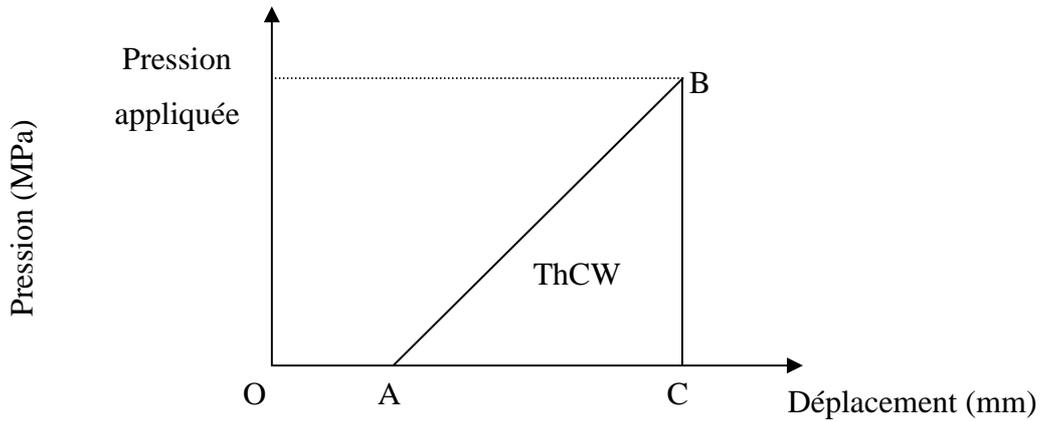


Figure II.10 : Energie théorique pour la compression

Une partie de l'énergie théorique est dissipée sous forme de frictions poudre / parois et poudre / poudre (FW). L'autre partie (figure II.11) correspond à l'énergie totale (TCW, $J.g^{-1}$) utilisée lors de la compression.

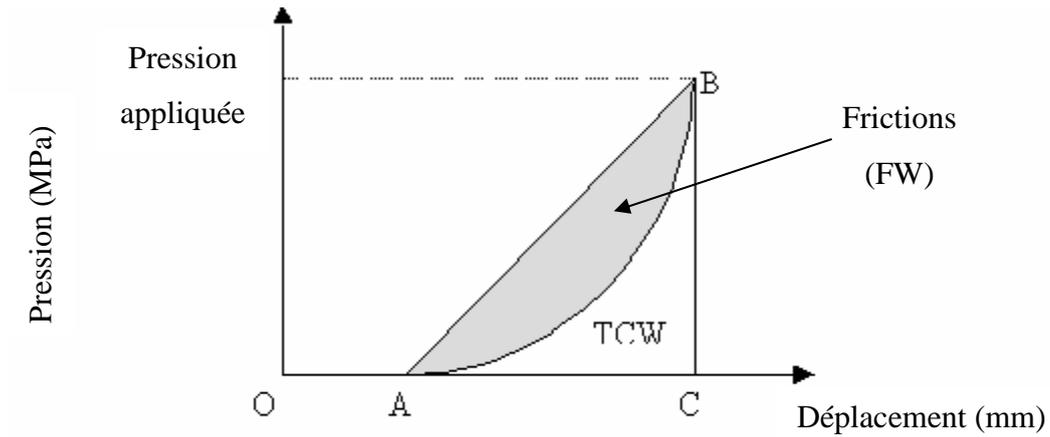


Figure II.11 : Frictions et énergie totale de compression

L'énergie totale de compression est la somme de l'énergie nette de compression (NCW, $J.g^{-1}$) et de l'énergie de retour élastique (EW, $J.g^{-1}$). NCW est le travail utilisé pour compacter le matériau. EW est l'énergie perdue sous la forme de déformation élastique et restituée après décompression. Les aires correspondant à ces deux énergies sont représentées sur la figure II.12.

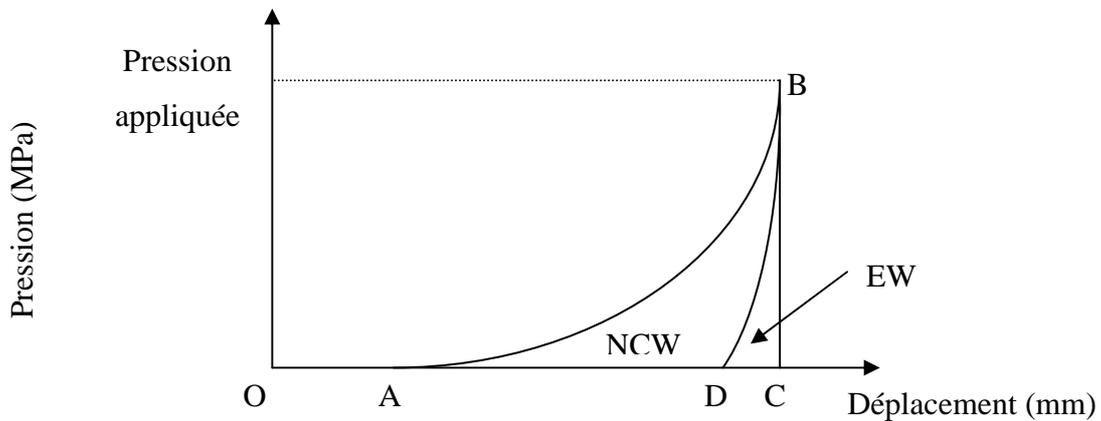


Figure II.12 : Energie nette de compression et énergie élastique

Les étapes successives de l'analyse énergétique sont représentées sur la figure II.13 [150].

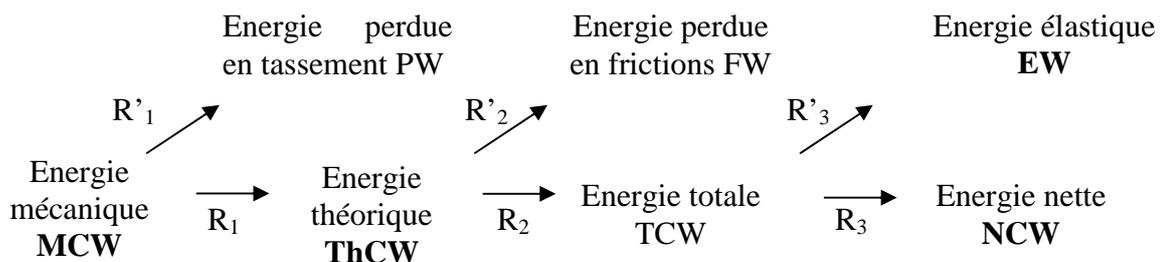


Figure II.13 : Analyse énergétique de la compression

$R_1, R'_1, R_2, R'_2, R_3, R'_3$ sont les rendements des transformations énergétiques successives. La détermination de ces rendements implique que les transformations de MCW en ThCW, ThCW en TCW, TCW en NCW soient linéaires sur le domaine de pression exploré.

- R_1 et R'_1 expriment la transformation de l'énergie mécanique (MCW) en énergie théorique (ThCW) et sont directement liés à l'aptitude à l'écoulement des poudres.

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

- R_2 et R'_2 caractérisent la transformation de l'énergie théorique en énergie totale de compression (TCW) et énergie de frictions (FW).

$$R_2 = \frac{\Delta TCW}{\Delta ThCW} = \frac{\Delta ThCW - FW}{\Delta ThCW} \quad \text{et} \quad R'_2 = \frac{\Delta FW}{\Delta ThCW}$$

- R_3 et R'_3 définissent la transformation de l'énergie totale en énergie nette de compression (NCW) et énergie élastique (EW).

$$R_3 = \frac{\Delta NCW}{\Delta TCW} = \frac{\Delta(TCW - EW)}{\Delta TCW} \quad \text{et} \quad R'_3 = \frac{\Delta EW}{\Delta TCW}$$

II.3.2.2.3. Modèle de densification de Heckel

Les mécanismes de déformation ont été étudiés à l'aide du modèle de Heckel [79] à partir des cycles obtenus sur la presse uniaxiale. Il décrit l'évolution de la porosité des compacts en fonction de la pression appliquée et il suppose que la réduction de volume de poudre sous la pression suit une cinétique d'ordre 1. L'équation de Heckel est indiquée ci-dessous :

$$-\ln \left[1 - \frac{\rho_{compact}}{\rho_{pycno}} \right] = bP + K$$

où $\rho_{compact}$ (g.cm^{-3}) est la masse volumique du compact sous pression, ρ_{pycno} (g.cm^{-3}) est la masse volumique pycnométrique de la poudre, P (MPa) la pression de compaction, b et K des constantes.

La zone de linéarité de la courbe de Heckel permet de calculer le seuil d'écoulement plastique (P_y , MPa) qui correspond à l'inverse de la pente ($1/b$). Le mécanisme dominant de déformation des matériaux peut être déterminé dans les conditions expérimentales retenues selon la valeur de P_y [60] :

- ✓ $P_y < 60$ MPa : matériau à déformation majoritairement plastique,
- ✓ 60 MPa $< P_y < 120$ MPa : matériau à comportement intermédiaire,
- ✓ $P_y > 120$ MPa : matériau fragile ou fragmentaire.

II.3.2.3. Caractérisation des compacts

II.3.2.3.1. Gamme de comprimabilité

La gamme de comprimabilité est l'ensemble des pressions permettant d'obtenir un compact démoulable, cohésif et ne présentant pas de laminage ou de clivage. Plus elle est large, plus la maniabilité du matériau en compression est favorable. La gamme de comprimabilité a été déterminée à l'aide de la presse uniaxiale, sur les compacts éjectés.

II.3.2.3.2. Taux de compaction

Le taux de compaction est calculé, après éjection, selon l'équation suivante :

$$\text{Taux de compaction} = \frac{\rho_{\text{éjection}}}{\rho_{\text{pycno}}} \times 100$$

$\rho_{\text{éjection}}$ (g.cm^{-3}) est la masse volumique du compact après son éjection de la matrice et ρ_{pycno} (g.cm^{-3}) la masse volumique pycnométrique de la poudre.

Chaque valeur est la moyenne des taux de compaction de 5 compacts.

II.3.2.3.3. Résistance mécanique

La résistance en tension des compacts est déterminée à l'aide du test de rupture diamétrale de la Pharmacopée Européenne 4^{ème} édition [146]. Il a été réalisé dans les conditions suivantes :

- ✓ *sur la presse uniaxiale* : le test est réalisé entre les deux plateaux de la presse (figure II.14). 3 mesures sont effectuées par pression de compaction,
- ✓ *à l'aide du Duromètre Pharmatest (figure II.14)* : le résultat correspond à la moyenne de 10 mesures.



-a-



-b-

Figure II.14 : Rupture diamétrale sur la presse uniaxiale (a) et sur le Duromètre Pharmatest (b)

Ces deux méthodes permettent de mesurer la force maximale de rupture des compacts. Pour s'affranchir des dimensions du compact, la résistance en tension radiale (σ_R , MPa) est calculée à partir d'elle selon [53] :

$$\sigma_R = \frac{2 \times R}{\pi \times \phi \times e}$$

où R (N) est la force maximale de rupture, ϕ (mm) le diamètre du comprimé et e (mm) l'épaisseur du comprimé après l'éjection.

La presse uniaxiale apporte, en outre, une information supplémentaire, par l'intermédiaire de la mesure en continu du déplacement du plateau supérieur et de la force appliquée (Figure II.15), qui permet de calculer l'énergie de rupture de la manière suivante :

$$BW = \frac{A}{m}$$

où A (J) est l'aire sous la courbe (figure II.15) et m (g) la masse du compact.

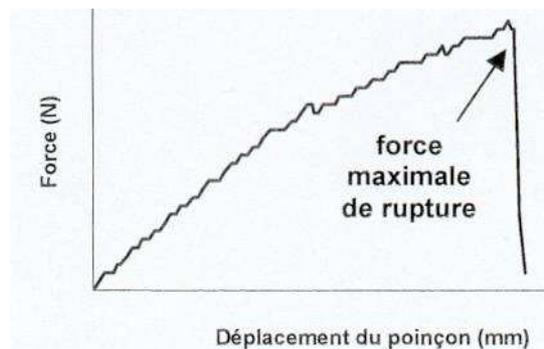


Figure II.15 : Cycle de rupture

L'énergie de rupture évolue linéairement avec l'énergie nette de compression ce qui permet de déterminer par la pente de la droite un coefficient d'efficacité (C_{eff}) selon :

$$C_{\text{eff}} = \frac{\Delta BW}{\Delta NCW}$$

Ce coefficient a été proposé par Gabaude et al. [60] pour caractériser et classer les matériaux en fonction de leur aptitude à convertir l'énergie de compression en cohésion. Dans certains cas la courbe $BW = f(NCW)$ n'est pas linéaire sur tout le domaine de pression, traduisant un phénomène de clivage : le coefficient d'efficacité est alors calculé sur la partie linéaire uniquement.

II.3.2.4. Analyse énergétique globale

A partir des rendements partiels, un rendement total de compression (R_T , %) défini comme le produit des rendements intermédiaires est déterminé :

$$R_T = R_1 \times R_2 \times R_3 \times C_{\text{eff}}$$

Les valeurs de R_T permettent d'établir un classement global des produits en fonction des processus de conversion énergétique. L'analyse des rendements intermédiaires affine cette information en identifiant l'étape limitante de la comprimabilité.

Ainsi il est possible de classer les matériaux selon leurs propriétés technologiques : aptitude à l'écoulement, compressibilité, cohésion. Ces données, combinées avec les caractéristiques physico-chimiques, permettront l'analyse technologique des différents excipients de même nature chimique mais aussi une meilleure compréhension des relations existant entre les propriétés physiques, analysées au niveau cristallin et particulaire, et les propriétés technologiques des matériaux.

II.4. Analyse en composantes principales

Afin de faciliter l'exploitation des données précédentes, une analyse en composantes principales a été réalisée à l'aide du logiciel Statbox Pro 5. C'est une ACP normée (coefficient de corrélation de Pearson) sans rotation des axes.

L'analyse en composantes principales (ACP) s'applique à des tableaux à deux dimensions croisant des individus (produits) et des variables quantitatives (résultats des mesures) appelés de façon concise tableau *Individus* \times *Variables quantitatives*. Selon un usage bien établi, les lignes du tableau représentent les individus et les colonnes représentent les variables. A l'intersection de la ligne i et de la colonne k se trouve la valeur de la variable k pour l'individu i .

L'ACP décrit les relations linéaires entre les variables en terme de corrélation. Elle rend compte des relations de distance entre les individus (appelées unités statistiques) et permet de grouper les individus dont les variables présentent des valeurs voisines et de distinguer les individus atypiques [35, 50].

L'objectif général de l'ACP est une étude exploratoire qui se décompose en deux voies. La première consiste à établir un bilan des ressemblances entre individus. On cherche alors à répondre à des questions du type : quels sont les individus qui se ressemblent ? Quels sont ceux qui diffèrent ? Existe-t-il des groupes homogènes d'individus ? La deuxième voie permet d'établir un bilan des liaisons entre les variables. Les questions sont alors : Quelles variables sont corrélées positivement entre elles ? Quelles sont celles qui s'opposent (corrélées négativement) ?

Elle trouve son intérêt aussi bien dans une expérimentation, pour faciliter notamment au cours d'essais préliminaires, la sélection de paramètres ou variables prépondérants, que dans l'exploitation des résultats obtenus [165].

Chapitre III : partie expérimentale

Les comprimés constituent la forme pharmaceutique la plus répandue et leur fabrication par compression directe présente de nombreux avantages : faible nombre d'étapes, coût de production et de contrôle réduits, respect des caractéristiques physico-chimiques du principe actif, cadence de production élevée... Le succès de cette méthodologie repose sur la mise au point et la sélection d'excipients appropriés [202], capables, par leurs caractéristiques propres, de conférer à l'ensemble de la formulation, les qualités d'usage et aux comprimés fabriqués, les qualités pharmacotechniques requises [29, 113]. Cette mise au point passe par la connaissance des propriétés physico-technologiques des excipients pour lesquels une information objective et réellement comparative fait souvent défaut. Dans ce but, une méthodologie de caractérisation technologique est développée. Elle permet de faire un choix selon leur coulabilité, leur compressibilité, leur aptitude à la fragmentation ou aux déformations plastiques et leur capacité à développer de la cohésion....

Dans un premier temps, nous avons entrepris d'étudier différents types de celluloses et essayer d'établir des critères discriminants pouvant les identifier en terme de compression. En effet un des problèmes auxquels sont confrontés les industriels, est le choix des matières premières en tenant compte du prix proposé par le fournisseur et surtout de la qualité, de la conformité de la matière première. Il est parfois difficile de choisir sur la base du bulletin technique fourni par le fabricant, l'excipient le plus adapté à la formule de comprimé envisagée. Dans un second temps, l'étude de produits en cours de développement, ici des saccharoses, est entrepris afin de préciser les relations entre les propriétés physico-chimiques et technologiques ainsi que les contributions respectives de la formulation et du procédé de mise en forme sur la comprimabilité. Dans les deux cas, la comprimabilité des produits a été étudié à l'aide de différents dispositifs de compression : machine à comprimer alternative et presse uniaxiale. A travers cette étude, les points suivants seront illustrés :

- ✓ établissement de relations entre la structure, la texture et le comportement technologique sous la pression,
- ✓ identification des points faibles et points forts des matériaux testés, susceptibles de suggérer les voies les plus appropriées pour corriger les propriétés limitantes des matériaux testés,
- ✓ intérêt du procédé d'élaboration pour induire une fonctionnalisation précoce des qualités d'usage recherchée,
- ✓ classification technologique des matériaux sur la base de leurs fonctionnalités, contribuant à optimiser la formulation des substances actives par addition d'excipients adéquats,
- ✓ contribution du procédé de mise en forme pour *construire* la qualité finale.

I – Les celluloses

Cette étude comporte deux parties. La première partie a consisté à caractériser un large éventail de produits sur la base des propriétés physico-chimiques, rhéologiques et des performances sous la pression. Dans cette partie, le comportement des celluloses sous la pression a fait l'objet d'un « screening » à l'aide de la machine à comprimer alternative pour une pression de compression de 150 MPa. L'ensemble des résultats est ensuite traité à l'aide de l'analyse multidimensionnelle en vue d'établir les corrélations entre les différents paramètres caractérisant les excipients étudiés. Dans une seconde partie, nous avons étudié la comprimabilité d'une sélection restreinte de celluloses choisie au terme de la première étape à l'aide de différents dispositifs de compression : machine à comprimer alternative et presse uniaxiale.

I.1. Étude préliminaire

I.1.1. Masse volumique apparente

Les valeurs des masses volumiques apparentes des celluloses sont indiquées dans le tableau III.1.

Les celluloses pulvérulentes possèdent les masses volumiques les plus faibles. A l'exception de G250 qui a subi une granulation et qui se réarrange plus facilement.

Parmi les produits revendiqués comme ayant des caractéristiques identiques, nous pouvons remarquer des différences de tassement assez importantes suivant les fabricants. Ainsi P101 est caractérisé par des masses volumiques supérieures à celles de A101, V101 et 50M. Les produits du groupe 102 se différencient essentiellement au niveau des masses volumiques tassées.

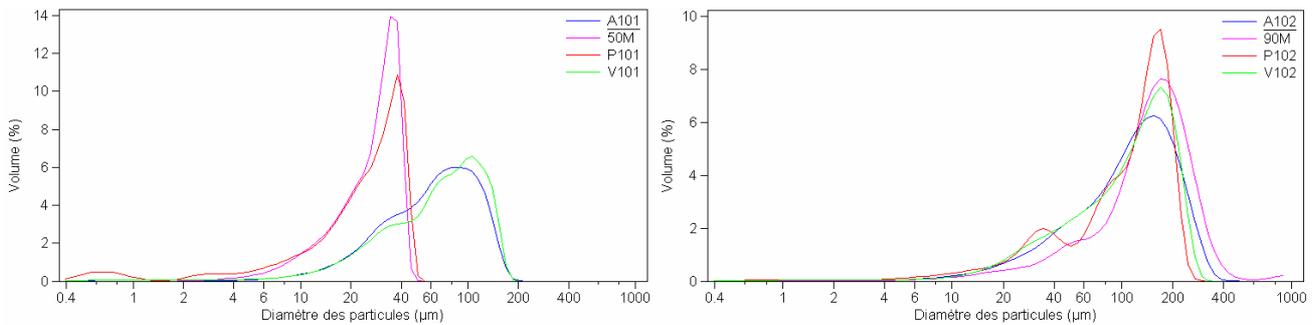
Les produits du groupe 102 possèdent des masses volumiques apparentes supérieures à celles du groupe 101. A l'exception de P102 dont les deux paramètres sont équivalents à ceux de P101.

Tableau III.1 : Masses volumiques apparentes des celluloses

	Produits	D_{NT} (g.cm ⁻³)	D_T (g.cm ⁻³)
Groupe 101	A101	0,321 ± 0,004	0,443 ± 0,007
	V101	0,314 ± 0,001	0,443 ± 0,001
	P101	0,368 ± 0,002	0,500 ± 0,004
	50M	0,315 ± 0,007	0,440 ± 0,005
	A301	0,404 ± 0,009	0,547 ± 0,007
Groupe 102	A102	0,339 ± 0,003	0,486 ± 0,008
	V102	0,351 ± 0,007	0,493 ± 0,009
	P102	0,350 ± 0,005	0,500 ± 0,006
	90M	0,345 ± 0,008	0,440 ± 0,002
	A302	0,503 ± 0,006	0,660 ± 0,005
Groupe 200	A200	0,374 ± 0,009	0,493 ± 0,009
	V200	0,357 ± 0,009	0,443 ± 0,003
Pulvérulent	P100	0,231 ± 0,009	0,362 ± 0,009
	F150	0,209 ± 0,005	0,342 ± 0,007
	G250	0,412 ± 0,007	0,496 ± 0,007

I.1.2. Distribution granulométrique

Seule la mise en œuvre d'un protocole identique et validé d'analyse granulométrique autorise une comparaison fiable des matériaux. Les distributions granulométriques des différentes celluloses sont représentées sur la figure III.1 et les descripteurs granulométriques sont récapitulés dans le tableau III.2.



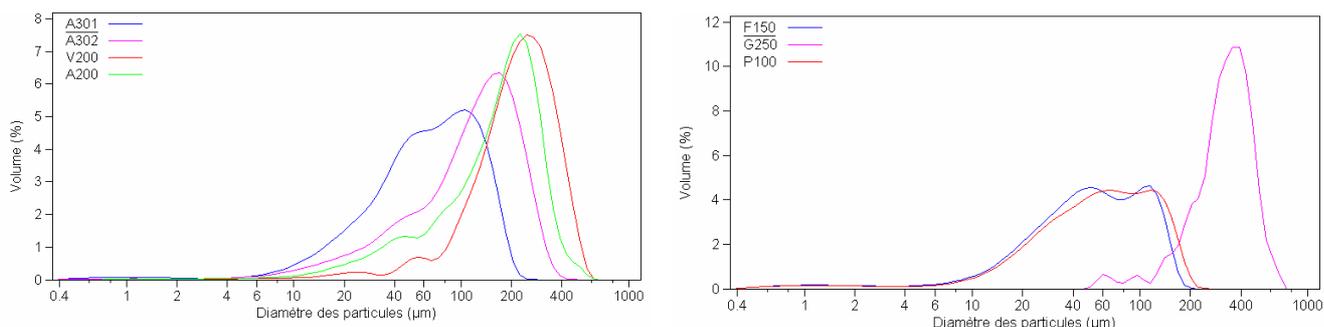


Figure III.1 : Distribution granulométrique des celluloses

Tableau III.2 : Résultats des mesures de granulométrie des celluloses

Produits	d ₁₀ (µm)	d ₅₀ (µm)	d ₉₀ (µm)	Moyenne (µm)	Mode (µm)	CV (%)	Indice de dispersion
A101	22,44	62,53	117,43	66,47	93,63	53,57	1,52
V101	21,85	69,84	130,36	72,98	102,76	55,67	1,55
P101	6,41	25,19	39,59	24,18	37,04	49,93	1,32
50M	12,55	29,85	41,90	28,45	38,30	38,23	0,98
A301	20,46	66,30	140,96	74,03	84,14	61,60	1,82
A102	32,65	114,40	214,00	119,93	158,80	58,20	1,58
V102	30,31	115,70	203,87	116,50	168,80	55,37	1,50
P102	27,77	118,73	204,46	117,10	180,37	55,90	1,49
90M	46,44	148,63	259,56	154,70	168,80	57,47	1,43
A302	31,17	122,53	232,16	128,03	168,80	59,27	1,64
A200	44,65	175,50	302,93	177,16	223,40	55,90	1,47
V200	99,97	225,96	390,13	234,46	245,20	47,30	1,28
P100	17,47	58,37	140,00	69,51	93,07	67,60	2,10
F150	15,95	52,12	128,47	63,06	80,71	67,97	2,16
G250	191,20	336,86	485,33	339,76	367,70	33,63	0,87

Le diamètre médian (d₅₀) permet de classer les produits en famille dans l'ordre croissant suivant :

[P101 < 50M] << [F150 < P100 < A101 < A301 < V101] << [A102 < V102 < P102 < A302] << 90M << A200 << V200 << G250

G250, A200 et V200, sont caractérisés par une représentation importante en volume des particules supérieures à 170 µm. En effet le pourcentage volumique des particules dont le diamètre médian est supérieurs à 170 µm est respectivement de 94,89 %, 48,76 % et 66,46 %. Ceci confère à ces poudres un aspect granuleux.

Si on se réfère à la moyenne, obtient le classement suivant :

[P101 < 50M] << [F150 < A101 < P100 < V101 < A301] << [V102 < P102 < A102 < A302] << 90M << A200 << V200 << G250

La moyenne qui tient compte de l'étalement complet de la distribution dans son calcul et mieux que la médiane qui ne représente qu'un point sur la courbe cumulée de la

distribution granulométrique en fonction du pourcentage représentatif en volume, permet d'affiner l'analyse au sein d'un même groupe. La différence observée entre les valeurs de la médiane et de la moyenne est aussi due à la distribution non gaussienne mais aussi à la forme irrégulière des particules qui biaise l'exploitation.

La comparaison du mode et de la moyenne permet d'évaluer la distorsion de la distribution par rapport à une courbe gaussienne. Si une distribution granulométrique est symétrique de chaque côté du mode alors la moyenne et le mode sont confondus. Le mode toujours supérieur à la moyenne, dans le cas des produits de l'étude, signifie que la distribution est plus étalée pour les tranches granulométriques inférieures au mode. Le mode rassemble les distributions selon :

[P101 < 50M] << [F150 < A301 < P100 < A101 < V101] << [A102 < V102 < A302 < 90M < P102] << [A200 < V200] << G250

Une description complémentaire est apportée qui concerne la plus grande distorsion des tranches granulométriques inférieures au mode de A301 (CV = 61,60 %) par rapport à A101 (CV = 53,57 %) et V101 (CV = 55,67 %). La même observation peut être réalisée avec A200 (CV = 55,90 %) et V200 (CV = 47,30 %). L'indice de dispersion confirme ces observations. P100 et F150, qui possèdent les indices de dispersion les plus grands, sont caractérisés par une distribution granulométrique bimodale. A l'inverse G250 et 50M, qui possèdent les indices de dispersion et les coefficients de variation les plus faibles, sont caractérisés par une distribution étroite. G250 a subi une granulation donc un criblage responsable de son faible indice de dispersion.

Ces résultats mettent en évidence l'effet réducteur des paramètres pris séparément. Il est important de considérer tous les paramètres, notamment le mode et la moyenne, pour rassembler suffisamment d'informations sur la répartition de la distribution granulométrique d'une poudre.

Les résultats obtenus mettent en garde contre une comparaison rapide des « données fournisseurs » qui ne donnent pas d'information sur la distribution granulométrique des produits. Il est nécessaire de considérer avec circonspection les valeurs annoncées qui ne correspondent pas forcément au lot de poudre considéré. En effet A101, V101, A301, P101 et 50M ont, d'après leurs fiches techniques, une taille moyenne de 50 µm. Les trois premiers ont une distribution granulométrique très proche mais supérieure à 50 µm. En revanche la taille moyenne de P101 et 50M est respectivement de 24,18 µm et 28,45 µm. Dans le groupe 102, seul 90M se distingue par une distribution plus étroite et décalée vers les diamètres de particules plus grands. Conformément aux données fournisseurs A302 présentent une granulométrie identique à A102.

Nous n'avons pas mis en évidence de relation entre la granulométrie et la masse volumique vrac des celluloses. En effet à l'image de A101 et A301 ou A102 et A302, des produits de granulométrie identique sont caractérisés par des masses volumique vrac très différentes.

I.1.3. Porosité

La distribution poreuse des poudres, représentée par le diamètre des pores en fonction du volume de mercure introduit au cours de l'analyse, est donnée sur la figure III.2.

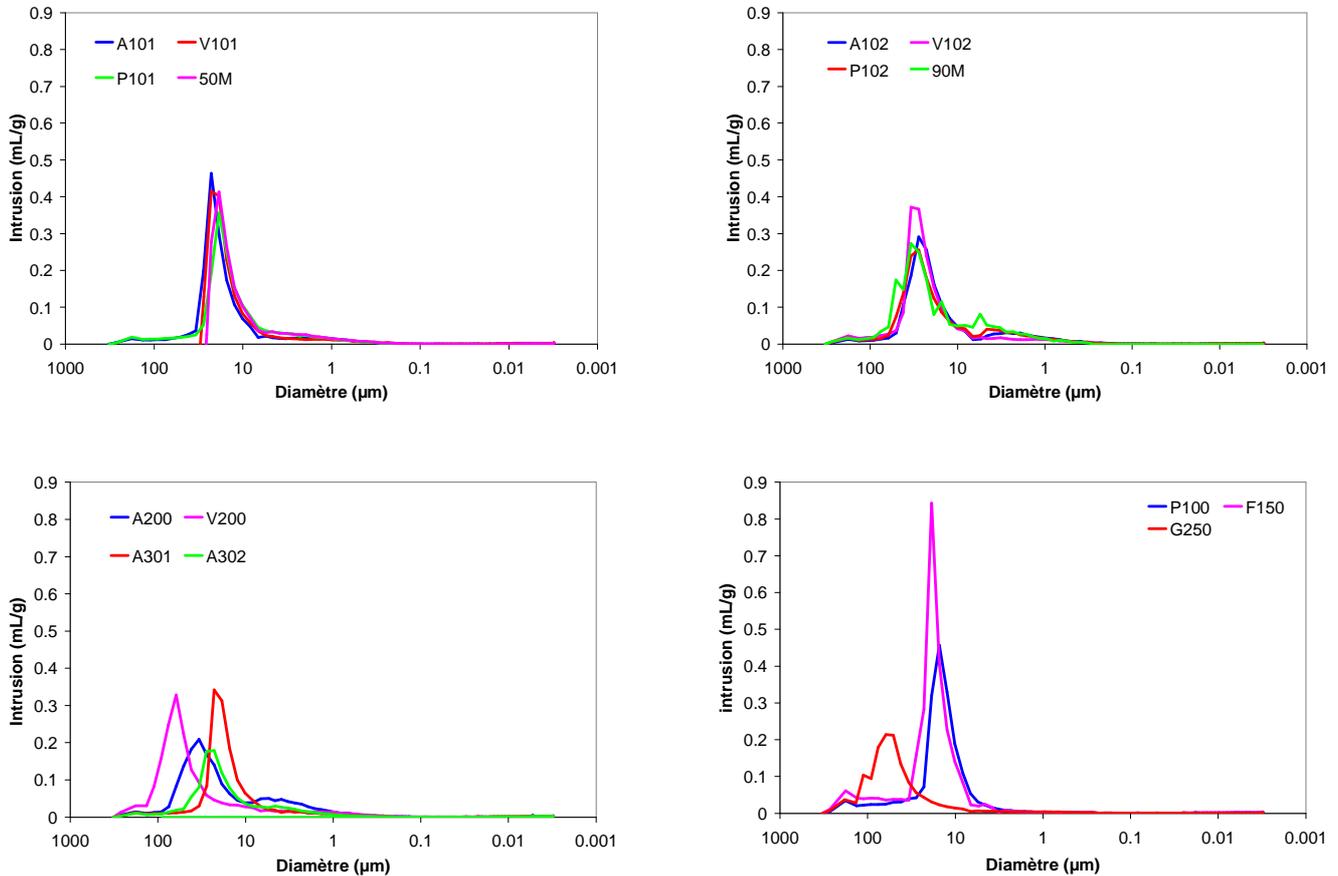


Figure III.2 : Porogrammes des celluloses

Une des caractéristiques communes à l'ensemble des produits est l'absence de porosité intraparticulaire, accessible au mercure. La porosité de ces celluloses est une porosité interparticulaire. Elle conditionne l'aptitude de la poudre à se réarranger sous la contrainte.

Les celluloses du groupe 101 sont caractérisées par une distribution monodisperse relativement étroite. La distribution poreuse n'est pas affectée par la distribution granulométrique. En effet 50M et P101, bien qu'ayant une granulométrie inférieure à celle de A101 et V101, présentent des porogrammes confondus avec ces deux dernières celluloses. Nous pouvons également remarquer que A301, qui se distingue de A101 à l'aide d'une masse volumique vrac plus élevée, possède une distribution poreuse analogue à celle des celluloses du groupe 101.

De la même manière que pour le groupe 101, les porogrammes des celluloses de qualité 102 et A302 sont confondus mais décalés vers des diamètres de pore plus importants que pour la qualité 101.

F150, caractérisé par une granulométrie et une masse volumique apparente sensiblement identique à P100, possède un plus grand volume poreux qui peut être relié à la morphologie des particules. La comparaison des porogrammes des trois celluloses pulvérulentes montre que les distributions poreuses sont influencées par le procédé de mise en forme.

Les résultats des mesures de porosité sont reportés dans le tableau III.3.

Tableau III.3 : Résultats des mesures de porosités des celluloses

Produits	Volume de lit V_1 (mL/g)	Volume interparticulaire V_2 (mL/g)	Diamètre médian des pores D_p (μm)	Pourcentage de porosité %p
A101	0,31	1,46	17,69	73
V101	0,32	1,75	16,88	74
P101	0,28	1,42	13,78	72
50M	0,21	1,71	15,18	74
A301	0,18	1,30	16,99	70
A102	0,17	1,56	20,46	74
V102	0,21	1,64	24,53	76
P102	0,20	1,55	20,58	72
90M	0,20	1,80	22,79	77
A302	0,15	1,01	17,92	65
A200	0,18	1,58	21,70	73
V200	0,18	1,79	52,46	74
P100	0,38	1,62	13,33	75
F150	0,51	2,22	16,96	81
G250	0,11	1,29	51,39	69

La phase de tassement de la poudre dans le pénétromètre est présente pour tous les produits. Elle est comprise entre 0,11 pour G250 et 0,51 pour F150. La valeur du volume de lit est d'autant plus faible que le réarrangement des particules est rapide. Cette phase de tassement a tendance à être plus courte avec l'augmentation de la masse volumique apparente. Ainsi les celluloses caractérisées par les masses volumiques apparentes les plus élevées se réarrangent plus facilement dans le pénétromètre. C'est le cas de G250, A302, A301. Cependant ce seul paramètre ne permet pas d'expliquer l'aptitude au réarrangement de tous les lots de cellulose. En effet d'autres paramètres tels que la taille moyenne des particules et la morphologie permettent la réduction de la phase de tassement. A200 ou A102, qui ont une masse volumique apparente inférieure à A301 mais des particules de taille moyenne supérieure, présentent une phase de tassement identique à celle de ce dernier. La comparaison des volumes de lit de P100 et F150, qui ne se différencient pas suivant les paramètres précédents, montre la contribution de la morphologie sur le tassement.

Le pourcentage de porosité déterminé à partir du volume d'intrusion de mercure est relié au volume interparticulaire qui constitue la majeure partie du volume de mercure introduit. Le volume interparticulaire a tendance à diminuer quand la masse volumique tassée augmente (figure III.3). F150 défini par la masse volumique tassée la plus faible présente le volume interparticulaire le plus important. A l'inverse A302, G250 et A301 possèdent les volumes poreux interparticulaires les plus faibles. Cependant la masse volumique tassée ne permet pas d'expliquer à elle seule les différences de volume interparticulaire pour tous les

produits. Ainsi la différence observée entre A200 et V200 peut être attribuée à la plus grande granulométrie et au plus faible indice de dispersion de ce dernier.

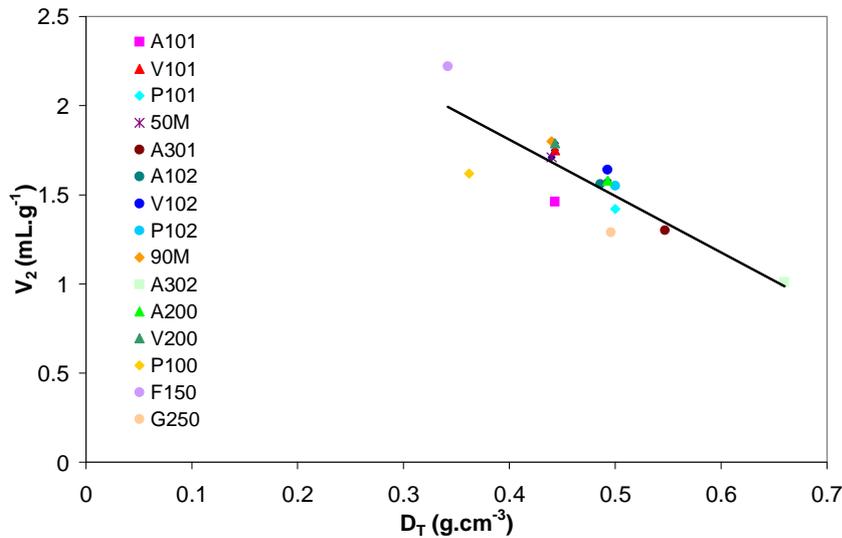


Figure III.3 : Evolution du volume interparticulaire des celluloses avec la masse volumique tassée

Le diamètre médian des pores évolue avec le diamètre moyen des particules (figure III.4). En effet plus le diamètre moyen des particules est grand moins il y a de contacts entre celles-ci et plus la taille moyenne des pores augmente : c'est le cas de G250 et V200. Cependant la distribution granulométriques de la poudre et en particulier le pourcentage de « fines » susceptibles de se loger dans les espaces libres entre les « grosses » particules ainsi que la forme des particules sont des paramètres susceptibles d'influencer la relation entre le diamètre des particules et celui des pores. Nous pouvons citer l'exemple de P101, qui malgré des particules de taille moyenne équivalente, présente des pores de diamètre inférieur à 50M. Dans ce cas la dispersion granulométrique plus importante de P101 semble influencer le diamètre des pores.

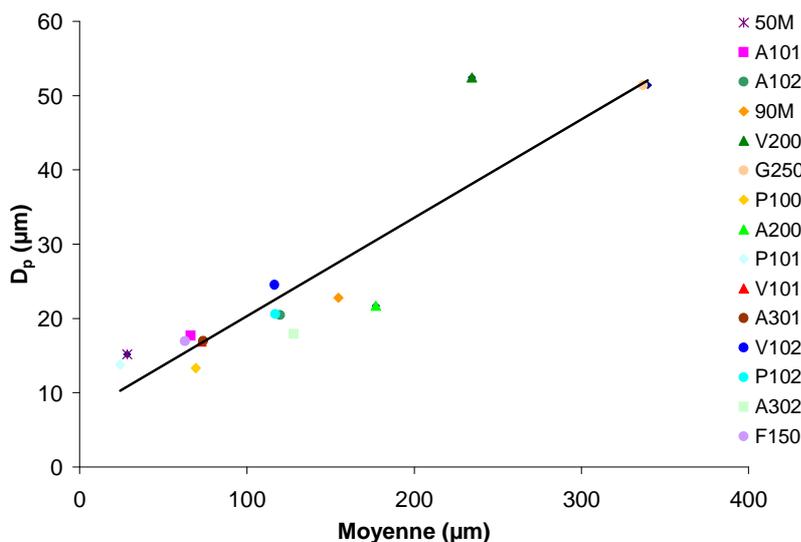


Figure III.4 : Evolution du diamètre des pores en fonction du diamètre moyen des particules de cellulose

I.1.4. Perte à la dessiccation

Le tableau III.4 exprime la perte à la dessiccation des 15 celluloses.

Tableau III.4 : Perte à la dessiccation des celluloses

Produits	Perte à la dessiccation (%)
A101	4,5 ± 0,2
V101	4,3 ± 0,1
P101	4,3 ± 0,3
50M	5,2 ± 0,2
A301	4,7 ± 0,3
A102	4,1 ± 0,1
V102	4,6 ± 0,4
P102	5,3 ± 0,2
90M	4,7 ± 0,1
A302	4,1 ± 0,1
A200	4,5 ± 0,2
V200	4,4 ± 0,2
P100	6,2 ± 0,3
F150	6,3 ± 0,3
G250	5,7 ± 0,1

Dans les conditions expérimentales retenues, la perte à la dessiccation représente la perte de masse due à la désorption d'eau. La teneur en eau correspondante peut être la cause de phénomènes de grappage et de collage de la poudre ou du comprimé respectivement vis à vis des poinçons ou de la matrice. Elle peut également affecter la cohésion des particules quand les molécules d'eau ne sont pas en nombre suffisant pour jouer leur rôle de liant. Les comprimés sont ainsi plus friables et des phénomènes de clivage peuvent survenir au cours de la fabrication. Le taux d'humidité recommandé, variable selon la nature des excipients, est compris entre 4 et 6 % [109]. La monographie cellulose de la Pharmacopée Européenne 4^{ème} édition indique que la perte à la dessiccation des celluloses microcristallines et des celluloses pulvérulentes n'excède pas respectivement 6 et 6,5 %. Tous les produits de l'étude sont dans les normes. Les celluloses pulvérulentes possèdent les pertes à la dessiccation les plus élevées. Plus le produit est riche en zone organisées, moins il adsorbe l'humidité. En effet par suite de l'arrangement moins poussé des chaînes moléculaires dans les parties amorphes, les forces de valences secondaires ainsi que les forces moléculaires de surface sont moins complètement saturées que dans le réseau cristallin [80]. Les molécules d'eau peuvent être plus ou moins fortement liées par ces forces. La granularité ne semble pas avoir d'influence sur la quantité d'eau adsorbée.

I.1.5. Indices rhéologiques

Les propriétés rhéologiques des poudres sont étudiées directement par mesure du débit d'écoulement et indirectement par volumétrie et par la phase initiale de la compression sur machine à comprimer alternative. Les cinétiques de tassement sont représentées sur la figure III.5. Les résultats quantitatifs sont présentés dans le tableau III.5. Il

sera fait appel aux résultats de la porosité mercure pour discuter et conforter les résultats rhéologiques.

Tableau III.5 : Indices rhéologiques des celluloses

Produits	débit (g.s ⁻¹)	V ₁₀ – V ₅₀₀ (mL)	I _C (%)	I _H	V ₁ (mL.g ⁻¹)	C _{TA} (%)
A101	0	28	27,52	1,38	0,31	29,00
V101	0	35	29,10	1,41	0,32	31,00
P101	0	26	26,32	1,36	0,28	26,47
50M	0	34	28,40	1,40	0,18	30,00
A301	0	21	26,03	1,35	0,21	23,00
A102	10,75	26	30,25	1,43	0,18	24,75
V102	0	32	28,60	1,42	0,17	30,39
P102	0	30	30,00	1,43	0,21	21,57
90M	9,83	21	21,68	1,28	0,18	18,00
A302	11,75	17	23,74	1,31	0,20	19,80
A200	10,35	20	22,63	1,29	0,20	3,92
V200	12,56	18	19,40	1,24	0,15	5,00
P100	0	50	36,10	1,56	0,38	57,00
F150	0	62	38,90	1,64	0,51	53,00
G250	10,05	8	17,05	1,20	0,11	28,00

La mesure du débit permet en première intention de distinguer les produits qui s'écoulent des autres dans les conditions du test. Parmi les Avicel, seuls A102, A302 et A200 s'écoulent lors du test d'écoulement à travers l'entonnoir. Les produits s'écoulant lors de ce test présentent la granularité la plus élevée.

V102 et P102 ne s'écoulent pas alors que ni leurs masses volumiques vrac ni leurs granulométries moyennes ne peuvent être considérées comme des facteurs défavorables. En effet A102 qui présente des caractéristiques sensiblement équivalente à ces deux produits s'écoule à travers l'entonnoir. Il faut donc souligner l'imperfection du granulomètre laser pour mesurer la taille des particules non sphériques et son inaptitude à rendre compte des états de surface et prôner de nouveau l'intérêt de croiser les méthodes. La masse volumique vrac et la granulométrie ne suffisent donc pas à expliquer la capacité à s'écouler des différents produits. La forme et la rugosité sont déterminantes dans l'empilement et contribuent avec les facteurs précédents à l'écoulement des poudres.

Les cinétiques de tassement (figure III.5) permettent d'évaluer la compressibilité des matériaux. Plus la pente initiale de la courbe est élevée, plus le réarrangement est précoce : G250, V200, 90M, A200, A302. Cependant les produits se différencient mieux à l'aide de la vitesse d'apparition du plateau et de sa hauteur. Les cinétiques de tassement de F150, P100, P101 sont typiques de produits s'écoulant mal : le plateau de la cinétique de tassement est élevé (environ 0,25) par rapport à ceux de G250 (0,08) et 90M (0,11). Viennent par ordre d'aptitude à l'écoulement croissante :

$$[F150, P100] < P101 < [V101, 50M, V102, P102, A101, A301] < [A200, A302, A102, 90M, V200] < G250.$$

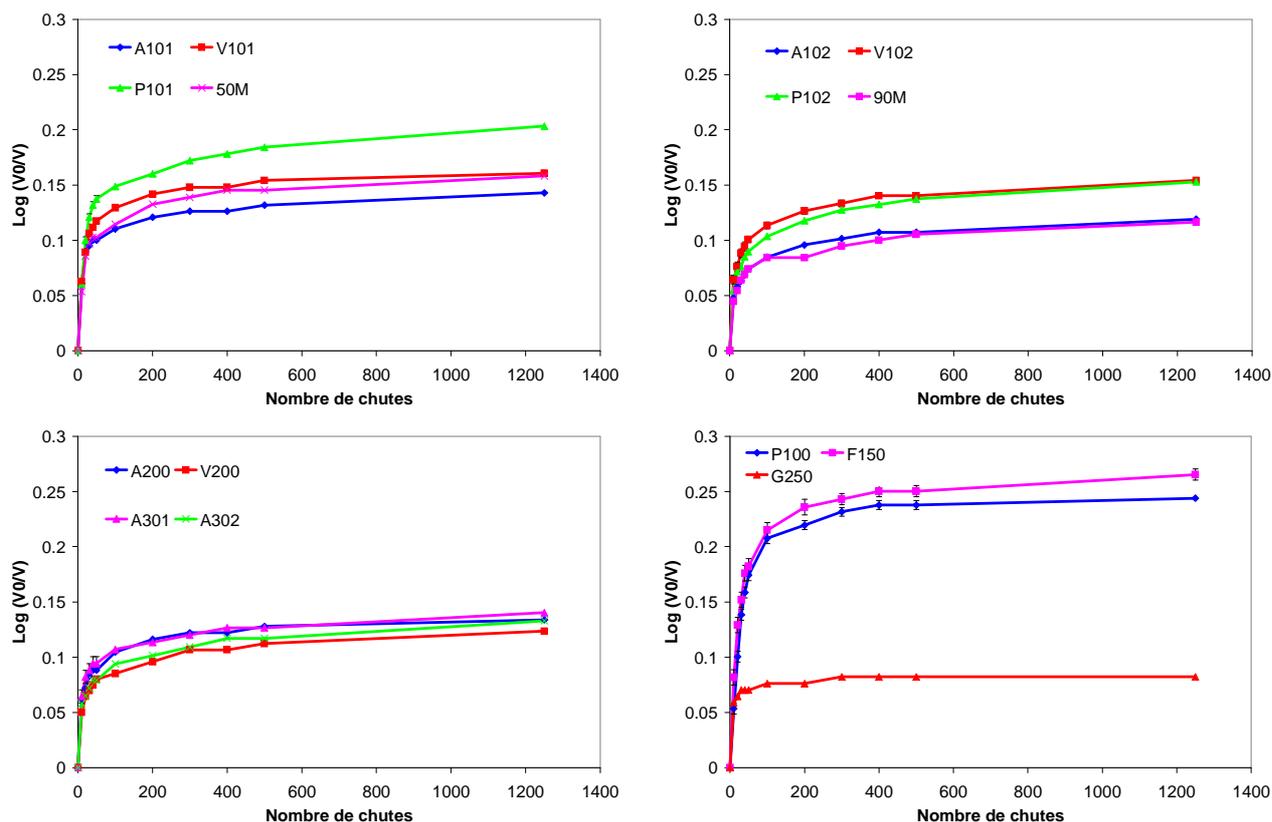


Figure III.5 : Cinétique de tassement des celluloses

L'indice de Carr rend compte de la facilité du réarrangement particulaire. Les indices de Carr des celluloses caractérisent des produits aux propriétés d'écoulement bonnes à très faibles (I_C compris entre 17 % et 39 % selon les celluloses). La granulation par voie humide de P100 (G250 est le produit résultant) améliore très fortement les propriétés d'écoulement ($I_C = 36,1$ % pour P100, $I_C = 17$ % pour G250). Nous pouvons confirmer le très mauvais écoulement de F150 et P100. Ces produits sont rendus cohésifs par les forces interparticulaires. Conformément aux cinétiques de tassement, G250 et V200 sont les produits qui s'écoulent le mieux. Parmi les produits restants, les indices de Carr les plus favorables concernent les celluloses de diamètre moyen supérieur à $120 \mu\text{m}$ (A302, A200, 90M). Cependant le diamètre moyen des particules ne permet pas d'expliquer à lui seul les différences d'écoulement de toutes les celluloses. En effet les produits des groupes 101, 102 (à l'exception de 90M) et 301 sont caractérisés par des indices de Carr sensiblement identiques malgré leur granulométrie différente. Encore une fois la forme et la polydispersité des poudres jouent un rôle important dans l'écoulement.

L'indice d'Hausner déterminé à partir des masses volumiques apparente et tassée comme l'indice de Carr n'apporte aucune information supplémentaire en ce qui concerne l'aptitude à l'écoulement des poudres. Pour pouvoir comparer plus finement le comportement de chaque excipient, nous utiliserons l'indice de Carr. En effet les valeurs de l'indice d'Hausner sont trop proches pour être discriminantes.

De la même manière que pour les indices précédents, $V_{10} - V_{500}$ montre que les celluloses de plus grande granulométrie se réarrangent plus facilement. Une nouvelle fois les celluloses pulvérulentes P100 et F150 sont les poudres qui se réarrangent avec le plus de difficulté. Bien que l'indice de Carr permettent une distinction plus grande, il existe une relation de linéarité entre ces deux grandeurs, comme le montre la figure III.6.

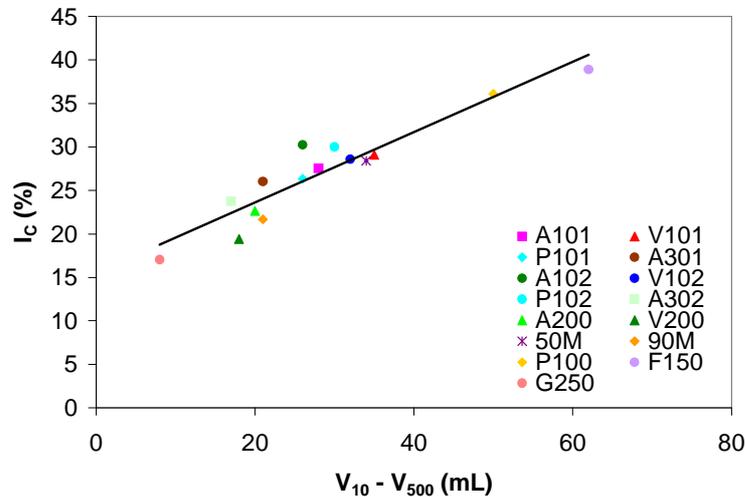


Figure III.6 : Indices de Carr et $V_{10} - V_{500}$ des celluloses

Une fois encore le bon écoulement de G250 et le très mauvais écoulement de P100 et F150 est mis en évidence par l'étude du volume de lit déterminé par porosimétrie à mercure. En revanche contrairement à l'indice de Carr et de la même façon que $V_{10} - V_{500}$, le volume de lit rend compte de la meilleure aptitude à l'écoulement des celluloses du groupe 102 par rapport au groupe 101. La figure III.7 présente la relation existant entre le volume de lit et $V_{10} - V_{500}$. La relation entre les deux paramètres est linéaire ($R^2 = 83,53\%$).

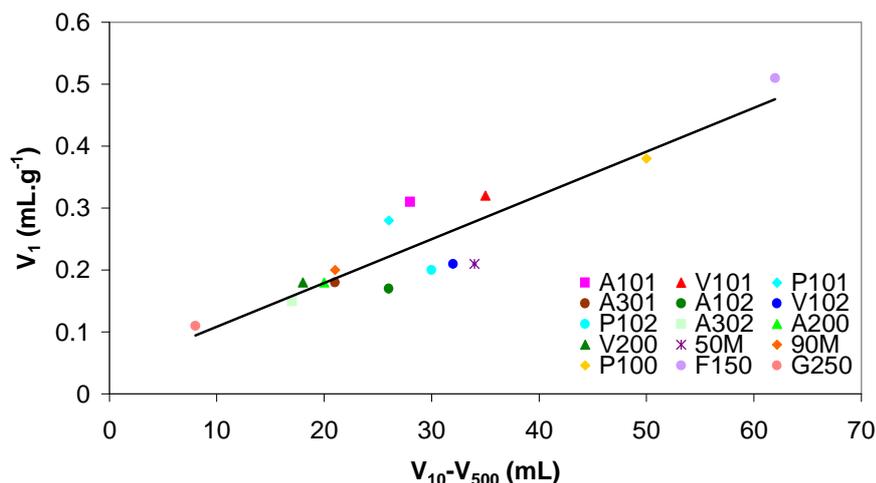


Figure III.7 : Volume de lit et $V_{10} - V_{500}$ des celluloses

Le coefficient de tassement mesuré pendant la compression des poudres exprime également que F150 et P100 sont les produits qui s'écoulent le moins bien. En revanche G250, contrairement aux autres paramètres, ne présente pas la phase de tassement la plus courte. Les valeurs de C_T les plus faibles sont celles de A200 et V200 ce qu'aucun des

paramètres précédents n'exprimait. Malgré ces inversions, il existe une relation entre le coefficient de tassement et $V_{10} - V_{500}$ (figure III.8).

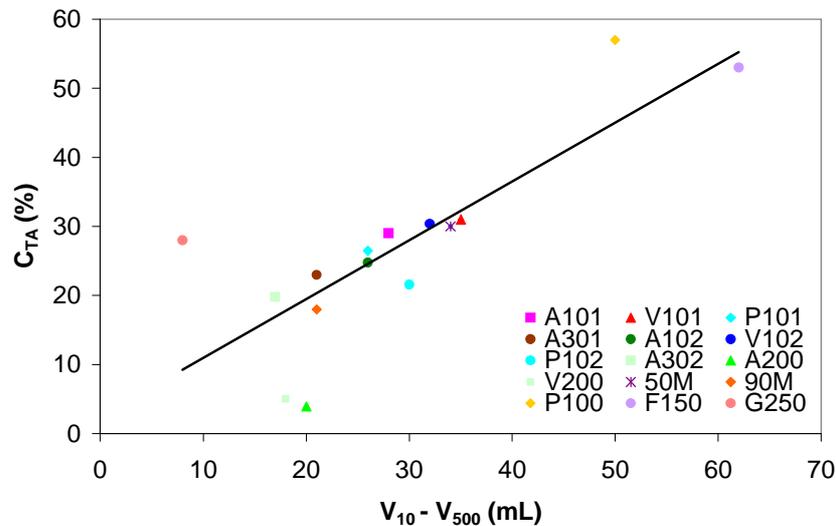


Figure III.8 : $V_{10} - V_{500}$ et coefficient de tassement déterminé sur machine à comprimer alternative des celluloses

Les corrélations établies par Gabaude [61] ne sont pas parfaitement retrouvées, ce qui tendrait à prouver que le réarrangement sur machine à comprimer alternative est modifié par le mode d'alimentation et les vibrations (ce phénomène sera discuté ultérieurement).

D'après Gabaude, la réduction de volume d'un lit de poudre est équivalente dans les trois cas suivants : le volume comblé par intrusion du volume V_1 de mercure au cours de la mesure de la porosité, la réduction du volume due à la répétition de cinq cents chocs lors de la mesure de l'aptitude au tassement, le volume perdu lors de la compression jusqu'à une pression de 0,5 MPa sur presse uniaxiale. Bien que nos travaux confirment la relation existante entre les deux premiers paramètres, les produits ne sont pas classés strictement dans le même ordre. Ces différences peuvent être liées aux conditions opératoires. En effet lors des mesures de porosimétrie, la pression appliquée sur la poudre est exercée par le mercure de manière isotrope alors que pendant le test de tassement les efforts appliqués le sont dans une seule direction. De plus le test de tassement est effectué avec 100 g de poudre confinée dans une éprouvette alors que la porosimétrie au mercure ne demande qu'une très petite quantité de produit, ce qui peut provoquer des modifications dans l'échantillonnage [69]. D'après Guerin [69], une fraction de la phase de tassement n'est pas prise en compte par le porosimètre et l'importance de cette fraction varie en fonction de la famille de poudre étudiée. Bien qu'il existe une relation entre $V_{10} - V_{500}$ et C_{TA} , ce dernier défini sur presse uniaxiale, est influencé par le fonctionnement de la machine à comprimer alternative. Nous comparerons les coefficients de tassement déterminés sur presse uniaxiale et sur machine à comprimer alternative ultérieurement.

I.1.6. Densification sous contrainte et cohésion

I.1.6.1. Indices technologiques de compression

Dans cette étude de screening préliminaire, nous avons choisi d'étudier plus particulièrement l'indice de lubrification (I.L) qui diminue d'autant plus que les frictions sont importantes tant à l'intérieur même du mélange qu'au contact des parois de la matrice, les pressions résiduelle de grippage (P.R.G) et d'éjection (P.E). Ils sont en effet pertinents pour annoncer les difficultés de compression principales [29]. Les résultats de la compression sont reportés dans le tableau III.6.

Tableau III.6 : Paramètres de compression des celluloses

Produits	Pression de compression (MPa)	Indice de lubrification (I.L)	Pression résiduelle de grippage (P.R.G, MPa)	Pression d'éjection (P.E, MPa)
A101	151,2	0,76	6,225	6,225
V101	150,2	0,77	4,980	5,292
P101	138,5	0,80	5,603	5,603
50M	144,1	0,76	12,762	12,762
A301	150,6	0,69	15,252	23,034
A102	142,5	0,74	6,225	6,537
V102	141,6	0,76	5,914	6,225
P102	144,4	0,76	7,159	7,471
90M	156,4	0,75	5,603	5,603
A302	154,3	0,64	15,252	24,279
A200	150,9	0,74	6,225	6,537
V200	145,3	0,75	5,292	5,292
P100	146,5	0,86	3,113	3,113
F150	143,8	0,86	2,801	3,113
G250	165,1	0,74	7,159	7,159

Ces mesures mettent en évidence un indice de lubrification favorable pour P100 et F150 et à l'inverse défavorable pour A302 et A301. Les indices de lubrification des celluloses appartenant à un même groupe, à l'exception du groupe 101 et des celluloses poudres, sont relativement homogènes. G250 présente un indice de lubrification très inférieur à ceux de P100 et F150. Nous attribuons cette mauvaise transmission de la pression à la mise en forme par granulation subit par ce produit. Lors de la compression, une partie de la pression exercée par le poinçon supérieur est utilisée pour fragmenter les granulés et n'est donc pas transmise au poinçon inférieur. Il est difficile de déterminer un paramètre plus particulièrement responsable de la transmission de la pression. En effet des matériaux de textures et d'origines différentes tels que A101, V102 et P102 sont caractérisés par des indices de lubrification identiques. Cependant la transmission de la pression semble diminuer quand l'aptitude à s'écouler des produits augmente. L'indice de lubrification permet d'établir trois groupes de produits (tableau III.7).

Tableau III.7 : Répartition des celluloses en fonction de leur indice de lubrification.

Faible I.L	I.L intermédiaire	I.L élevé
A301 – A302	A102 – A200 – 90M – G250 – V200 – 50M – P102 – V102 – A101 – V101 – P101	P100 – F150

Si nous nous référons à la pression résiduelle de grippage, nous obtenons le classement suivant (tableau III.8).

Tableau III.8 : Répartition des celluloses en fonction de leur pression résiduelle de grippage.

F.R.G faibles	F.R.G intermédiaires	F.R.G élevées
P100 – F150	A102 – A200 – 90M – G250 – V200 – P102 – V102 – A101 – V101 – P101	A301 – A302 – 50M

P100 et F150 possèdent une pression résiduelle de grippage faible qui peut être reliée à la forte compressibilité exprimée par $V_{10} - V_{500}$. La faible valeur de ce paramètre pour ces produits met en évidence une consolidation homogène des particules, qui limite l'importance des pressions radiales. A301 et A302 ont une faible compressibilité et possèdent des pressions résiduelles de grippage élevées.

Le classement obtenu à l'aide de la pression d'éjection est le même que pour la pression résiduelle de grippage. La pression nécessaire pour éjecter le comprimé de la matrice est au moins égale à la pression appliquée par le comprimé sur le poinçon inférieur quand le poinçon supérieur n'exerce plus aucune pression (P.R.G). Souvent P.E est supérieure à P.R.G car le poinçon inférieur doit faire face au collage du comprimé sur les parois de la matrice. Les résultats montrent que les produits qui ont une P.R.G faible ou intermédiaire ne collent pas à la matrice tandis que les produits qui ont une P.R.G élevée présentent aussi un collage important sur la matrice.

I.1.6.2. Caractérisation des compacts

La masse moyenne et la résistance diamétrale des comprimés des différents produits sont rapportées dans le tableau III.9.

Tableau III.9 : Essais sur les comprimés

Produits	Masse, mg (CV,%)	σ_R , MPa (CV, %)
A101	312,0 ± 1,4 (0,45)	6,07 ± 0,26 (4,34)
V101	295,9 ± 3,2 (1,07)	5,58 ± 0,23 (4,06)
P101	344,7 ± 0,8 (0,24)	4,81 ± 0,17 (3,57)
50M	294,6 ± 2,5 (0,85)	5,30 ± 0,26 (4,94)
A301	387,3 ± 1,9 (0,49)	4,89 ± 0,16 (3,26)
A102	348,8 ± 1,1 (0,32)	7,08 ± 0,19 (2,74)
V102	333,2 ± 2,1 (0,63)	5,26 ± 0,09 (1,72)
P102	344,5 ± 2,1 (0,60)	4,77 ± 0,13 (2,76)
90M	328,1 ± 2,1 (0,65)	6,06 ± 0,13 (2,23)
A302	472,3 ± 2,5 (0,54)	4,36 ± 0,09 (1,99)
A200	360,8 ± 1,2 (0,34)	6,61 ± 0,18 (2,71)
V200	355,5 ± 1,8 (0,50)	5,96 ± 0,19 (3,21)
P100	195,8 ± 2,5 (1,29)	1,79 ± 0,29 (16,59)
F150	182,7 ± 3,5 (1,89)	1,64 ± 0,17 (10,28)
G250	420,5 ± 2,0 (0,48)	0,55 ± 0,06 (11,48)

L'évaluation de la variation de masse des comprimés confirme le mauvais écoulement de F150 et P100. En effet les produits qui ont les coefficients de variations les plus grands sont aussi ceux qui s'écoulent le moins, preuve de la valeur prévisionnelle de $V_{10} - V_{500}$.

Les celluloses pulvérulentes présentent les résistances diamétrales les plus faibles tandis que A102 est le plus cohésif. Les celluloses appartenant à un même groupe ont une résistance diamétrale hétérogène. La cohésion n'est influencée ni par la taille des particules ni par la masse volumique apparente.

Etant donné le nombre important de produits et de variables de l'étude, nous avons fait appel à l'analyse en composante principale pour décrire les relations linéaires entre les variables et pour grouper les différents lots de cellulose présentant des comportements similaires ou atypiques.

I.1.7. Analyse en composantes principales

L'analyse en composantes principales permet de résumer la structure de données décrites par plusieurs variables quantitatives, tout en obtenant des facteurs non corrélés entre eux. Ces facteurs peuvent être utilisés comme de nouvelles variables permettant :

- ✓ d'éviter la multicolinéarité en régression multiple ou en analyse factorielle discriminante,
- ✓ d'effectuer une classification automatique en ne tenant compte que de l'information essentielle, c'est à dire en ne conservant que les premiers facteurs.

Dans cette étude, chaque lot de cellulose est caractérisé par ses propriétés rhéologiques, physique, ses performances sous la pression et par ses propriétés mécaniques. Chaque produit est défini par 16 paramètres regroupés dans le tableau III.10.

Tableau III.10 : Récapitulatif des variables étudiées dans l'ACP

VARIABLES	DENOMINATION	
X ₁	Diamètre moyen des particules (\varnothing_m)	Caractéristiques physico-technologiques de la poudre
X ₂	Densité vrac (D_{NT})	
X ₃	Densité tassée (D_T)	
X ₄	$V_{10} - V_{500}$ (V_{dif})	
X ₅	Indice de Carr (I_C)	
X ₆	Indice d'Hausner (I_H)	
X ₇	Volume de lit (V_1)	
X ₈	Diamètre moyen des pores (D_p)	
X ₉	Volume poreux interparticulaire (V_2)	
X ₁₀	Pourcentage de porosité (%p)	
X ₁₁	Perte à la dessiccation (%H ₂ O)	
X ₁₂	Indice de lubrification (IL)	Paramètres de compression
X ₁₃	Force résiduelle de grippage (PRG)	
X ₁₄	Force d'éjection (PE)	
X ₁₅	Coefficient de tassement (C_T)	
X ₁₆	Résistance diamétrale (σ_R)	Caractéristique des comprimés

Le débit, n'étant pas quantifiable pour tous les produits du fait de l'absence d'écoulement à travers l'entonnoir normalisé, ne fait pas partie des variables étudiées. En effet l'ACP ne prend en compte que des variables chiffrées.

I.1.7.1. Étude de l'inertie des facteurs (ou axes factoriels)

Dans l'ACP, des données multivariées situées sous forme de nuage dans l'espace sont représentées suivant une géométrie de dimension plus réduite, comme un plan. Celui ci est défini par deux axes qui caractérisent les directions orthogonales de plus grande dispersion

du nuage. Ces axes, appelés axes factoriels, correspondent en physique à des axes principaux d'inertie. Le premier axe factoriel (noté F_1) est l'axe qui, passant par le centre du nuage (donc passant par l'origine du repère), recueille en projection la plus grande dispersion des individus par rapport à O . Le deuxième axe factoriel (noté F_2) est l'axe qui, passant par O et perpendiculaire à l'axe F_1 , caractérise la deuxième direction de plus grande différenciation globale des profils des n individus. On peut ainsi construire pas à pas les axes factoriels F_3, F_4, \dots, F_p orthogonaux deux à deux qui, avec F_1 et F_2 , définissent le repère principal d'inertie du nuage.

I.1.7.1.1. Valeurs propres

La première valeur propre est comprise entre 1 et le nombre de variables k . Elle vaut 1 lorsque les variables sont toutes non corrélées deux à deux. Elle est égale à k lorsqu'il existe une liaison linéaire parfaite entre toutes les variables. Plus la valeur propre est grande, plus elle résume de variables et plus le facteur risque d'être pertinent. La situation est claire pour la première valeur propre puisque l'on connaît ses valeurs extrêmes. Pour les valeurs propres suivantes, la valeur 1 reste un point de repère : une composante principale est une variable synthétique, et une valeur propre associée inférieure à 1 indique que cette variable synthétise moins de données qu'une variable isolée. Le diagramme des valeurs propres (figure III.9) permet d'étudier l'allure de la décroissance de ces valeurs. Le principe de lecture de ce diagramme est le suivant : si deux facteurs sont associés à des valeurs propres presque égales, ils représentent la même part de variabilité et il n'y a pas lieu a priori de retenir l'un et pas l'autre dans l'interprétation. Réciproquement, une forte décroissance entre deux valeurs propres successives incite à retenir dans l'interprétation les facteurs précédant cette décroissance. Dans la pratique, les S premières valeurs propres présentent une décroissance assez irrégulière ; puis, au delà du rang S , la décroissance est lente et régulière. Cette allure indique que les S premiers facteurs correspondent chacun à des irrégularités dans la forme du nuage de points étudié qui demandent à être interprétées et suggère que les facteurs suivants ne représentent que l'inévitable bruit qui accompagne toute observation de nature statistique [51].

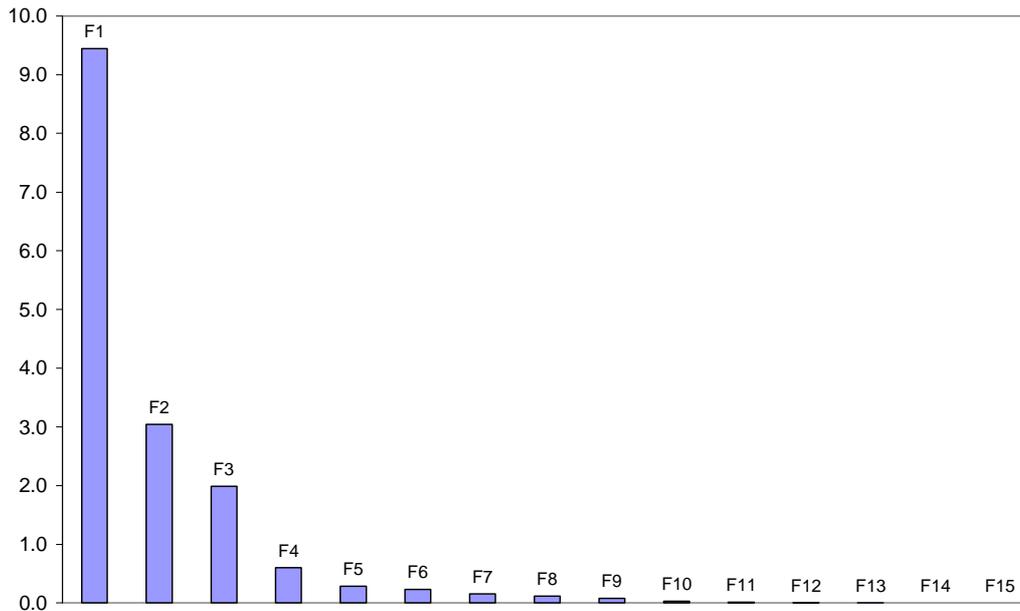


Figure III.9 : Diagramme des valeurs propres

Les trois premiers axes factoriels (F₁, F₂, F₃) correspondent à des irrégularités dans la forme du nuage de points. Les autres facteurs ont des valeurs propres inférieures à 1 et sont difficilement interprétables.

I.1.7.1.2. Pourcentage de variance

Le pourcentage de variance extrait par un axe factoriel est le rapport entre l'inertie associée au facteur (c'est à dire la valeur propre) et l'inertie totale du nuage étudié ; il mesure l'importance relative du facteur. Le pourcentage de variance mesure donc le taux de dispersion du nuage dans la direction associée à un axe. Les pourcentages de variances des axes factoriels F₁, F₂ et F₃ sont respectivement : 59 %, 19 %, 12,4 %.

Dans le cas d'une dispersion homogène du nuage des 15 celluloses, le pourcentage de variance expliqué par chaque axe factoriel serait de $\frac{100}{15} = 6,66 \%$ [35].

Ici, la dispersion du nuage dans les deux premières directions F₁ et F₂ est donc très significative. F₁ et F₂ expliquent 78 % de la dispersion globale du nuage c'est à dire de la différenciation globale des celluloses en fonction de l'ensemble des paramètres étudiés.

I.1.7.1.3. Contribution des variables

La contribution des différentes variables associées aux axes F_1 , F_2 , F_3 est listée dans le tableau III.11.

Tableau III.11 : Contributions des variables (%)

Variabes codées	Variabes réelles	F_1	F_2	F_3
X_1	\varnothing_m	2,568	19,171	5,368
X_2	D_{NT}	9,874	0,474	0,521
X_3	D_T	8,179	4,518	0,273
X_4	$V_{10} - V_{500}$	9,412	2,483	0,033
X_5	I_C	7,453	7,509	0,001
X_6	I_H	8,006	5,777	0,113
X_7	V_1	8,745	1,016	0,011
X_8	D_p	1,488	22,197	3,292
X_9	V_2	6,416	3,875	4,905
X_{10}	%p	7,270	2,582	5,961
X_{11}	%H ₂ O	4,502	0,706	22,147
X_{12}	I.L	9,189	1,689	0,104
X_{13}	P.R.G	4,747	11,448	1,804
X_{14}	P.E	4,360	13,547	2,775
X_{15}	C_T	6,569	2,633	10,327
X_{16}	σ_R	1,222	0,375	42,363

F_1 est essentiellement généré par D_{NT} , $V_{10} - V_{500}$, I.L et V_1 .

F_2 est généré à par D_p , \varnothing_m , P.E et P.R.G.

F_3 est essentiellement représenté par σ_R et %H₂O.

I.1.7.2. Matrice de corrélation et cercle de corrélation

Il existe de fortes corrélations entre les paramètres (tableau III.12 et figure III.10). La matrice de corrélation et le cercle de corrélation (figure III.10) permettent de définir les paramètres redondants mais aussi ceux qui influencent le plus le comportement des celluloses vis à vis de l'écoulement et des propriétés en compression.

Tableau III.12 : Matrice des corrélations

	ϕ_m	D_{NT}	D_T	$V_{10} - V_{500}$	I_C	I_H	V_1	D_p	V_2	%p	%H ₂ O	I.L	P.R.G	P.E	C_{TA}	σ_R
ϕ_m	1	0.425	0.204	-0.643	-0.731	-0.684	-0.594	0.896	-0.201	-0.287	0.013	-0.323	-0.074	-0.087	-0.463	-0.202
D_{NT}	0.425	1	0.954	-0.865	-0.749	-0.774	-0.825	0.279	-0.826	-0.865	-0.610	-0.917	0.689	0.700	-0.681	0.220
D_T	0.204	0.954	1	-0.706	-0.522	-0.561	-0.722	0.039	-0.847	-0.861	-0.615	-0.898	0.747	0.779	-0.558	0.247
$V_{10} - V_{500}$	-0.643	-0.865	-0.706	1	0.940	0.960	0.914	-0.536	0.679	0.709	0.593	0.790	-0.446	-0.392	0.807	-0.314
I_C	-0.731	-0.749	-0.522	0.940	1	0.995	0.808	-0.676	0.477	0.548	0.470	0.651	-0.308	-0.246	0.793	-0.217
I_H	-0.684	-0.774	-0.561	0.960	0.995	1	0.833	-0.622	0.523	0.590	0.528	0.688	-0.348	-0.282	0.817	-0.279
V_1	-0.594	-0.825	-0.722	0.914	0.808	0.833	1	-0.467	0.639	0.665	0.517	0.807	-0.543	-0.455	0.759	-0.342
D_p	0.896	0.279	0.039	-0.536	-0.676	-0.622	-0.467	1	-0.031	-0.150	0.018	-0.187	-0.131	-0.164	-0.414	-0.183
V_2	-0.201	-0.826	-0.847	0.679	0.477	0.523	0.639	-0.031	1	0.949	0.409	0.716	-0.650	-0.669	0.317	-0.018
%p	-0.287	-0.865	-0.861	0.709	0.470	0.590	0.665	-0.150	0.949	1	0.398	0.766	-0.701	-0.711	0.410	0.005
%H ₂ O	0.013	-0.610	-0.615	0.593	0.470	0.528	0.517	0.409	0.409	0.398	1	0.657	-0.312	-0.311	0.708	-0.820
I.L	-0.323	-0.917	-0.898	0.790	0.651	0.688	0.807	-0.187	0.716	0.766	0.657	1	-0.792	-0.791	0.691	-0.397
P.R.G	-0.074	0.689	0.747	-0.446	-0.308	-0.348	-0.543	-0.131	-0.650	-0.701	-0.312	-0.792	1	0.966	-0.313	0.140
P.E	-0.087	0.700	0.779	-0.392	-0.246	-0.282	-0.455	-0.164	-0.669	-0.711	-0.311	-0.791	0.966	1	-0.258	0.078
C_{TA}	-0.463	-0.681	-0.558	0.807	0.793	0.817	0.759	-0.414	0.317	0.410	0.708	0.691	-0.313	-0.258	1	-0.655
σ_R	-0.202	0.220	0.247	-0.314	-0.217	-0.279	-0.342	-0.183	-0.018	0.005	-0.820	-0.397	0.140	0.078	-0.655	1

Dans le tableau III.12, les valeurs en gras désignent les valeurs significatives au seuil alpha de 0,050 (test bilatéral).

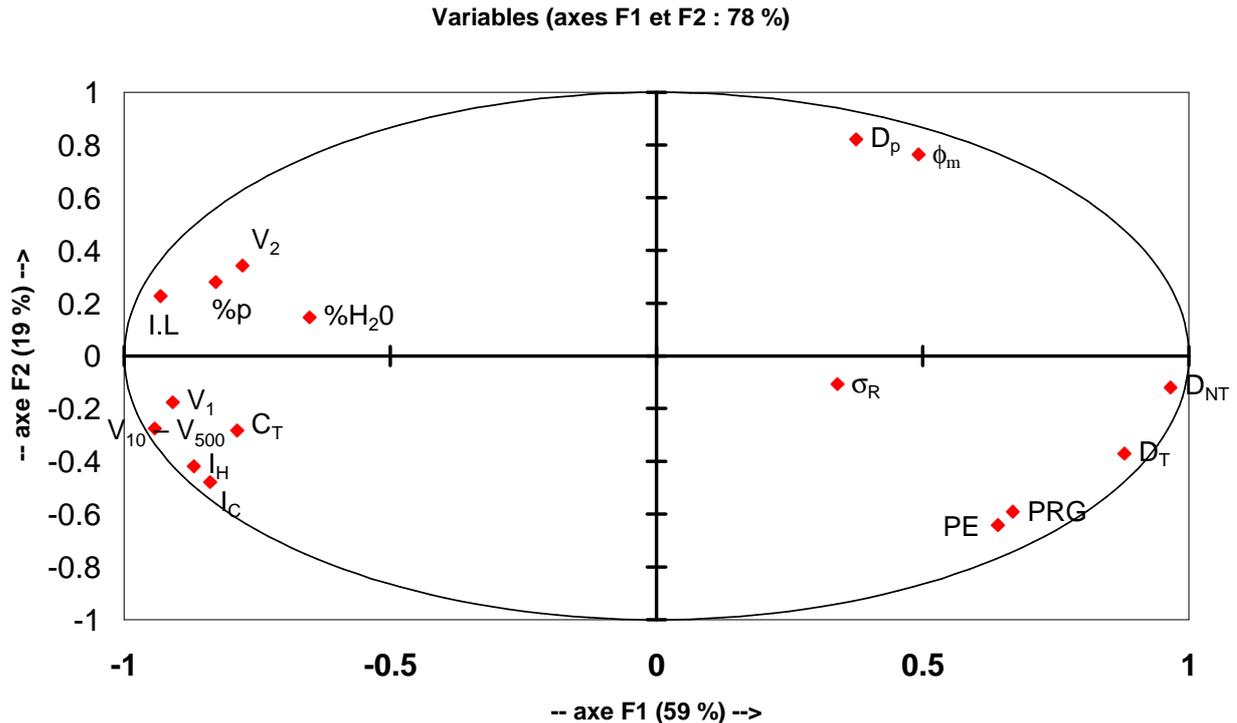


Figure III.10 : Cercle de corrélations

Le plan factoriel (F_1 , F_2) permet d'établir un bilan des liaisons entre variables. Les angles entre variables étant déformés par la projection, on limite ce bilan aux variables bien représentées (c'est à dire dont l'image est proche du cercle de corrélation).

Dans le graphe ci-dessus, les variables D_{NT} , D_T , PRG, PE, I_C , I_H , $V_{10}-V_{500}$, V_1 , IL, ϕ_m , D_p sont bien représentées. La variable σ_R est isolée et moins corrélée avec les autres groupes de variables. Elle a une contribution importante sur l'axe F_3 .

Parmi toutes les variables de l'étude, considérons dans un premier temps celles qui sont corrélées positivement :

- ✓ tous les paramètres relatifs à l'écoulement de la poudre (I_C , I_H , $V_{10}-V_{500}$, V_1 , C_T) sont corrélés positivement. Cette corrélation confirme les résultats de Gabaude [61] qui a montré dans ses conditions expérimentales que la réduction de volume du lit des poudres est la même quel que soit le principe utilisé pour réarranger les particules : la réduction de volume due aux chocs réitérés (aptitude au tassement), la réorganisation du lit de poudre pour une pression inférieure à 0,5 MPa (compression), le volume poreux compacté par le mercure (porosimétrie mercure),
- ✓ PRG, PE, D_{NT} , D_T : la pression appliquée par le poinçon inférieur pour éjecter le comprimé (PE) est égale à la somme de la pression appliquée par le comprimé sur ce même poinçon quand le poinçon supérieur n'exerce plus aucune pression (PRG) et de la pression nécessaire pour décoller le comprimé des parois de la matrice. Les deux valeurs sont donc logiquement corrélées positivement. Plus D_{NT} et D_T augmentent plus les pressions

résiduelle de grippage et d'éjection sont importantes. Ce phénomène peut s'expliquer par l'accroissement du nombre de contact entre les particules et les parois de la matrice. Ces conclusions sont en accord avec les travaux de Hwang [9] selon lesquels les produits les plus denses favorisent l'écoulement mais réduisent la lubrification (pression d'éjection élevée).

- ✓ l'indice de lubrification est corrélé positivement avec tous les paramètres relatifs à l'écoulement de la poudre et augmente quand l'écoulement des poudres diminue.

Les variables corrélées négativement sont les suivantes :

- ✓ la résistance diamétrale diminue quand le coefficient de tassement augmente. Plus le réarrangement de la poudre est lent plus le poinçon s'enfonce profondément dans le lit de poudre pour la tasser et la phase d'acquisition de la pression est d'autant plus courte.

I.1.7.3. Typologie des celluloses

Le nuage de points (figure III.11) représente les différents lots de cellulose dans le plan (F_1 , F_2). Cette représentation permet de mettre en évidence les celluloses qui ont un comportement similaire sur la base des paramètres étudiés.

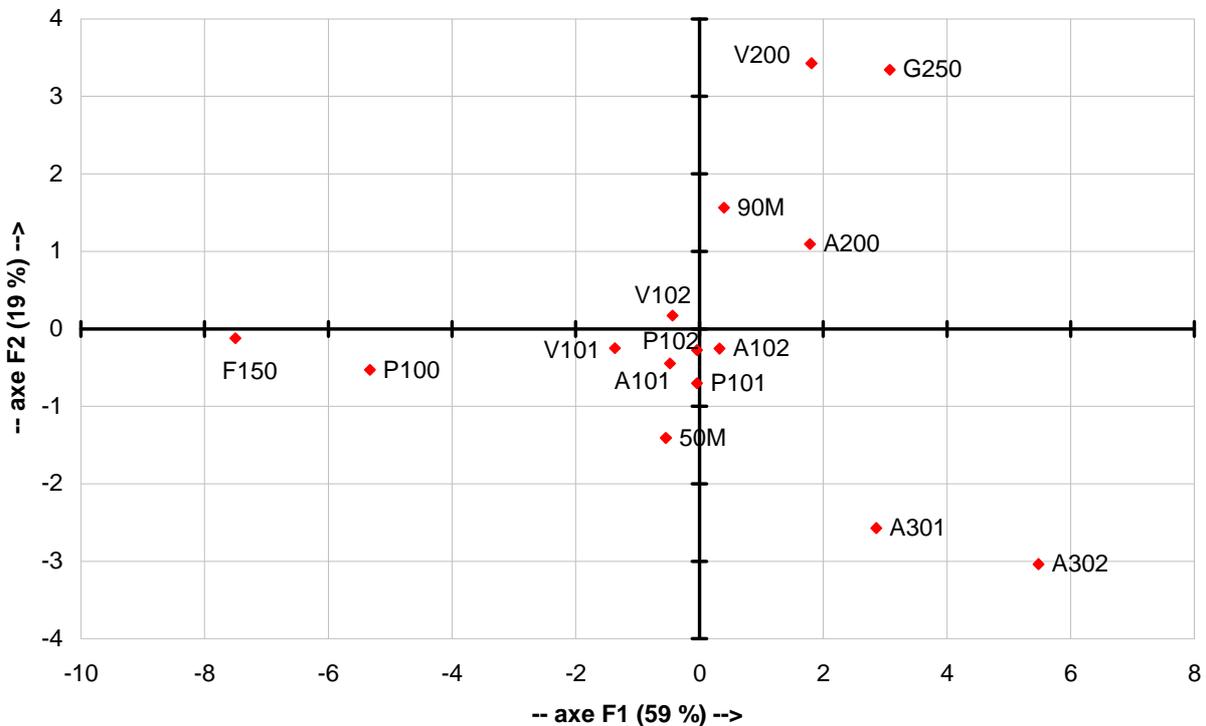


Figure III.11 : Projection des 15 celluloses sur le plan factoriel (F_1 , F_2)

La projection des celluloses sur le plan (F_1 , F_2) et les différentes observations réalisées permettent de distinguer quatre groupes de celluloses en fonction de leur aptitude technologique (tableau III.13).

Tableau III.13 : Les quatre groupes de cellulose

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
Celluloses	A101 V101 P101 A102 V102 P102 50M	A301 A302	P100 F150	A200 V200 90M G250

Bien que les caractéristiques des qualités 101 et 102 des celluloses microcristallines soient différentes, notamment au niveau de la granulométrie et des masses volumiques apparentes, le nuage de points les représentant est faiblement dispersé ; ce qui met en évidence leur homogénéité face aux variables X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_{12} , X_{13} et X_{14} . Cette homogénéité se traduit par des caractéristiques d'écoulement et de compression très proche. Seul 50M présente des pressions résiduelle de grippage et d'éjection un peu différentes.

Les deux celluloses du groupe 2 se distinguent des autres groupes par leurs pressions résiduelle de grippage et d'éjection élevées. A301 et A302 présentent des masses volumiques apparentes supérieures à celles de A101 et A102, qui appartiennent au groupe 1.

P100 et F150 ont un comportement similaire en termes d'indice de lubrification et de pressions résiduelle de grippage et d'éjection et ne se différencient que par leur morphologie. Ces deux produits présentent également les propriétés d'écoulement les plus faibles parmi les quinze celluloses.

Le nuage de points du groupe 4 est un peu plus dispersé et l'on peut définir un gradient selon le diamètre moyen des particules et le diamètre des pores. A200, V200 et 90M ont un écoulement supérieur à celui des produits du groupe 1. En revanche leurs caractéristiques de compression sont semblables.

Elcema G250 tend à se comporter comme les produits du groupe 4 face aux paramètres qui définissent l'écoulement et la compression. Cependant sa résistance diamétrale est très inférieure à celle des produits du groupe précédent.

I.1.8. Conclusion

Sur la base de ce travail, nous allons dans la partie suivante restreindre le nombre de cellulose. Nous avons sélectionné A101, A102, A301, A302, P100, F150 et G250. Les deux types de cellulose (pulvérulent et microcristallin) ont été retenus afin d'établir des relations entre la structure, la texture et l'aptitude à la compression des différents produits. Nous avons sélectionné des produits dans chacun des groupes précédemment exposés afin de disposer d'un large éventail de produits aux propriétés physico-chimiques et aux comportements sous la pression différents. Ainsi A101 et A102 ont des caractéristiques d'écoulement et de compression semblables malgré leurs propriétés physico-chimiques différentes. Le choix de A301 et A302 relève de la même démarche. La comparaison de ces deux groupes de produits permettra en outre d'affiner les relations entre les propriétés physico-chimiques et le comportement sous la pression. P100 et F150 présentent un

comportement similaire malgré des textures différentes. G250 présente des caractéristiques de compression comparables à celles des celluloses microcristallines. En revanche il possède des propriétés mécaniques très inférieures.

I.2. Étude de comprimabilité approfondie

Dans cette partie, nous avons étudié la comprimabilité de la sélection restreinte de celluloses à l'aide des dispositifs de compression annoncés dans la partie méthode : machine à comprimer alternative et presse uniaxiale. Le comportement en compression de ces celluloses sera étudié à l'aide des paramètres également développés dans la partie méthode tels que le seuil d'écoulement plastique, les différentes énergies mises en jeu lors de la compression ainsi que les rendements des différentes transformations d'énergies observées. Le premier objectif est de faire une classification technologique des celluloses et d'identifier les paramètres déterminant la comprimabilité.

Dans un deuxième temps, nous comparerons la complémentarité des informations recueillies à l'aide des deux machines à comprimer et évaluerons l'incidence de paramètres tels que les modalités de compression.

I.2.1. Compléments physico-chimiques

I.2.1.1. Masse volumique pycnométrique

Comme il a été vu précédemment, la masse volumique pycnométrique est reliée à l'identité chimique des produits, et est utilisée dans de nombreux calculs en compression comme la détermination du seuil d'écoulement plastique. Les masses volumiques pycnométriques des celluloses sont rapportées dans le tableau III.14.

Tableau III.14 : Masses volumiques pycnométriques des celluloses

Produits	Masse volumique pycnométrique (ρ_{pycno} , g.cm ⁻³)
A101	1,5477 ± 0,0004
A102	1,5493 ± 0,0014
A301	1,5509 ± 0,0007
A302	1,5505 ± 0,0004
P100	1,5282 ± 0,0011
F150	1,5246 ± 0,0008
G250	1,5225 ± 0,0011

Les masses volumiques pycnométriques des celluloses pulvérulentes inférieures à celles des celluloses microcristallines peuvent être attribuées à la plus grande cristallisation de ces dernières. Cette plus grande cristallinité est due à l'hydrolyse acide, subie par ces produits, qui affecte préférentiellement les zones amorphes entraînant l'augmentation de la cristallinité des celluloses obtenues. La durée de l'hydrolyse, la température et la concentration en acide chlorhydrique affectent la masse volumique vraie.

Les masses volumiques pycnométriques des celluloses pulvérulentes sont inférieures à la masse volumique théorique de la cellulose ($\rho_{\text{théorique}} = 1,544 \text{ g.cm}^{-3}$). Les raisons suivantes peuvent être proposées :

- ✓ de l'eau ou des molécules de gaz peuvent être adsorbées à la surface des produits, malgré leur dégazage préalable,
- ✓ le broyage mécanique a tendance à diminuer la cristallinité [98].

Logiquement la masse volumique pycnométrique n'est pas affectée par la taille moyenne des particules.

I.2.1.2. Degré de polymérisation

Afin de connaître la longueur des chaînes moléculaires et l'état de dégradation, nous avons déterminé, en nous basant sur les normes papetières, le degré de polymérisation moyen (DP_V) des celluloses sans préjuger dans ce cas de la polydispersion. Ce degré de polymérisation moyen est le nombre de monomères anhydroglucose $C_6H_{10}O_5$ dans la molécule considérée.

Les solutions cellulosiques ne sont pas des liquides newtoniens, mais elles possèdent une viscosité de structure. La viscosité des solutions dépend du gradient de vitesse et diminue quand ce dernier augmente.

Les valeurs des degrés de polymérisation moyen des sept lots de celluloses sont notées dans le tableau III.15.

Tableau III.15 : Degré de polymérisation moyen des celluloses

Produits	Degré de polymérisation moyen (DP_V)
A101	142
A102	122
A301	78
A302	72
P100	675
F150	829
G250	872

Ces résultats montrent que la cellulose microcristalline est beaucoup plus dégradée que la cellulose pulvérulente. En effet lors de l'hydrolyse acide les zones amorphes sont attaquées les premières. Ceci laisse présumer de la plus grande richesse en zones organisées dites cristallines de la cellulose microcristalline. Ces résultats confirment les mesures de masse volumique pycnométrique. Il existe d'ailleurs une relation linéaire entre le degré de polymérisation moyen qui diminue quand la masse volumique pycnométrique augmente (figure III.12).

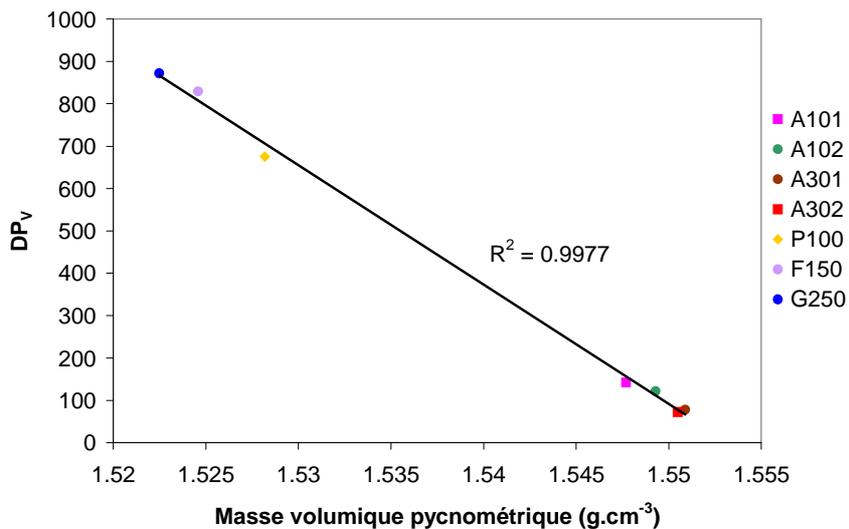


Figure III.12 : Evolution du degré de polymérisation moyen et de la masse volumique pycnométrique des celluloses

Les différences observées entre les valeurs des DP_v des celluloses d'une même catégorie (microcristalline ou pulvérulente) sont dues aux conditions de fabrication [42, 91, 202]. Le degré de polymérisation moyen des celluloses microcristallines décroît avec l'augmentation de la concentration en acide chlorhydrique et de la température de l'hydrolyse. En ce qui concerne les celluloses « poudres », le degré de polymérisation moyen dépend des conditions et du temps de broyage.

Conformément aux résultats obtenus par Wu [202], la masse volumique vrac des celluloses microcristallines s'accroît lorsque le degré de polymérisation moyen diminue (figure III.13). En ce qui concerne les celluloses pulvérulentes, l'augmentation du degré de polymérisation affecte très peu la masse volumique vrac de F150 par rapport à P100. En revanche G250 se distingue des deux précédents produits avec un degré de polymérisation moyen et une masses volumiques apparentes élevés. Rappelons que ce produit a subi une granulation responsable du meilleur réarrangement des particules.

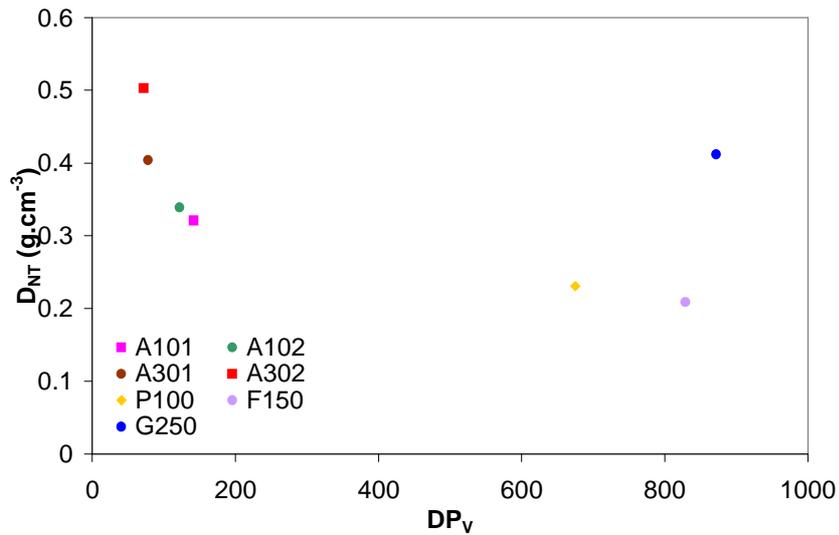


Figure III.13 : Evolution de la masse volumique vrac en fonction du degré de polymérisation des celluloses

Comme nous l'avons annoncé au paragraphe I.1.4, la quantité d'eau adsorbée dépend de la présence de zones amorphes qui ont tendance à adsorber davantage d'eau que les zones cristallines. Ainsi la perte à la dessiccation est d'autant plus importante que le degré de polymérisation moyen est grand (figure III.14).

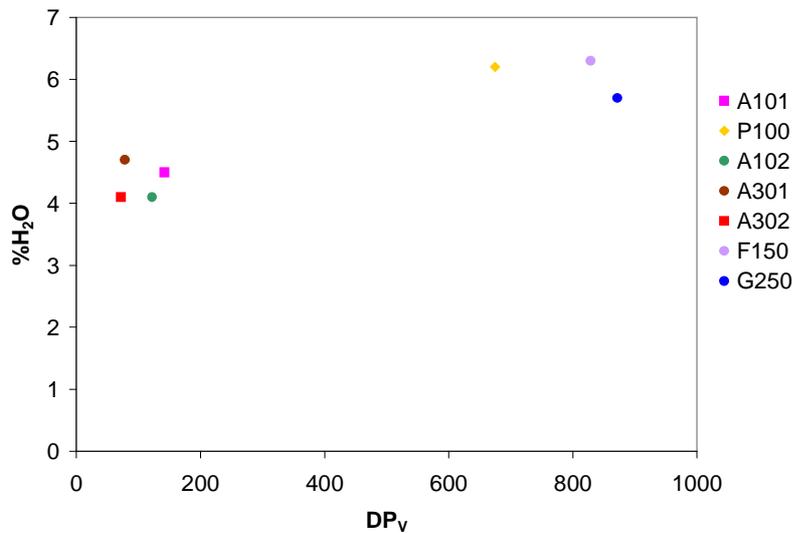
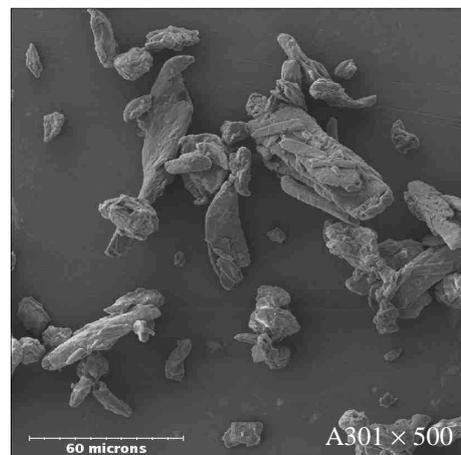
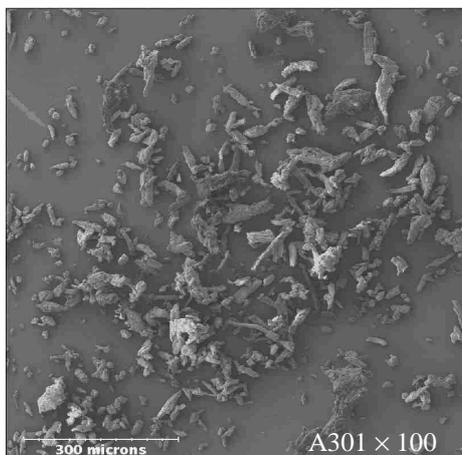
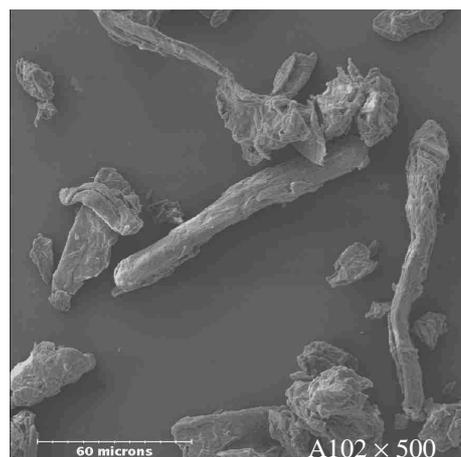
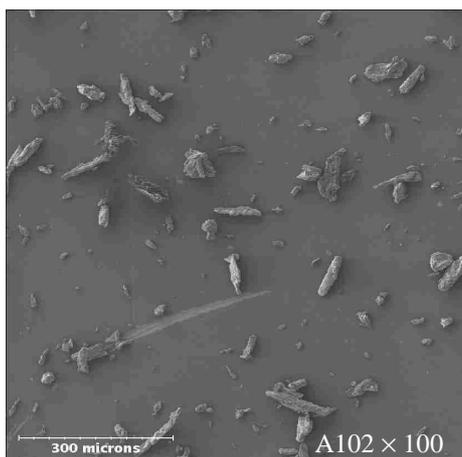
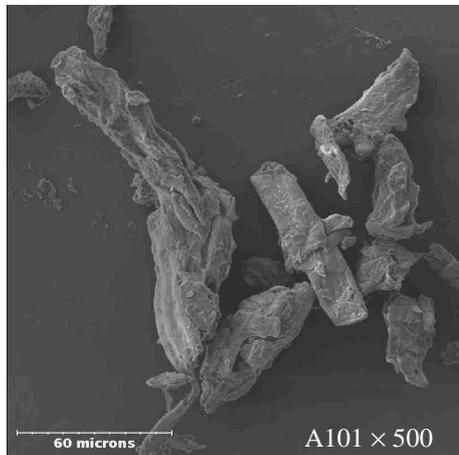
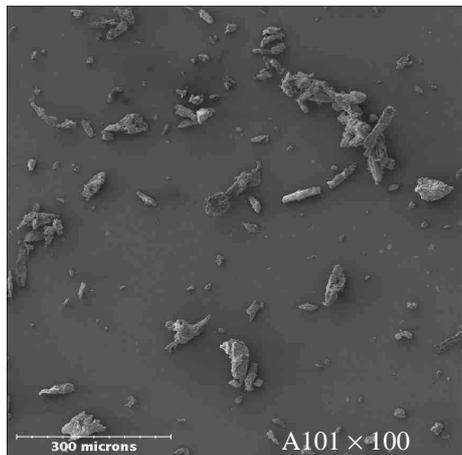
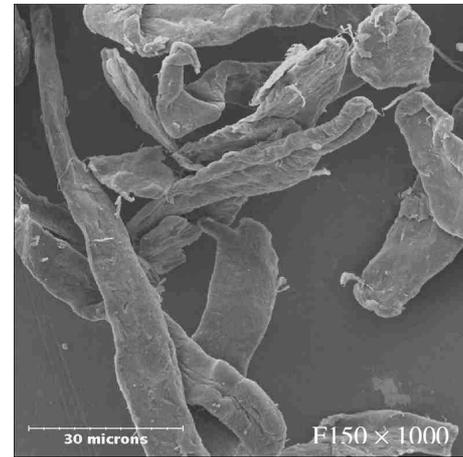
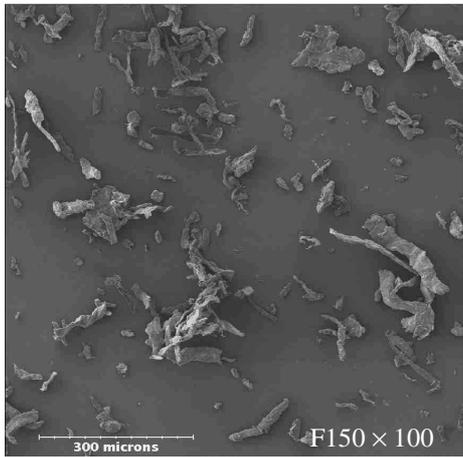
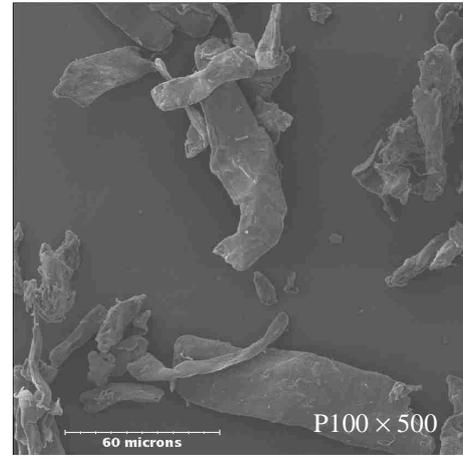
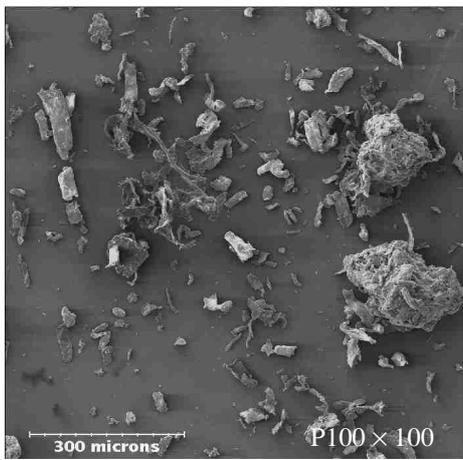
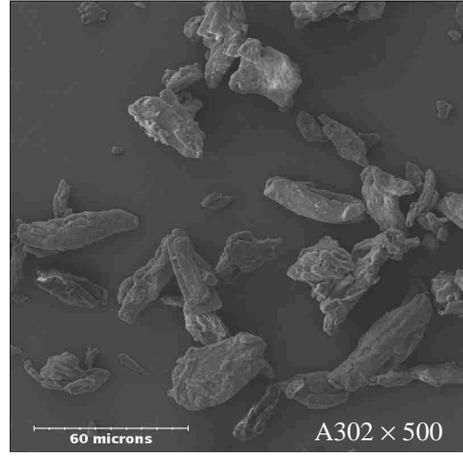
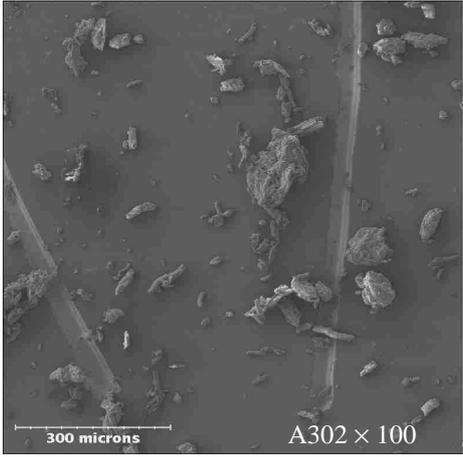


Figure III.14 : Evolution de la perte à la dessiccation en fonction du degré de polymérisation moyen des celluloses

I.2.1.3. Morphologie

La figure III.15 présente les micrographies des différents lots de cellulose.





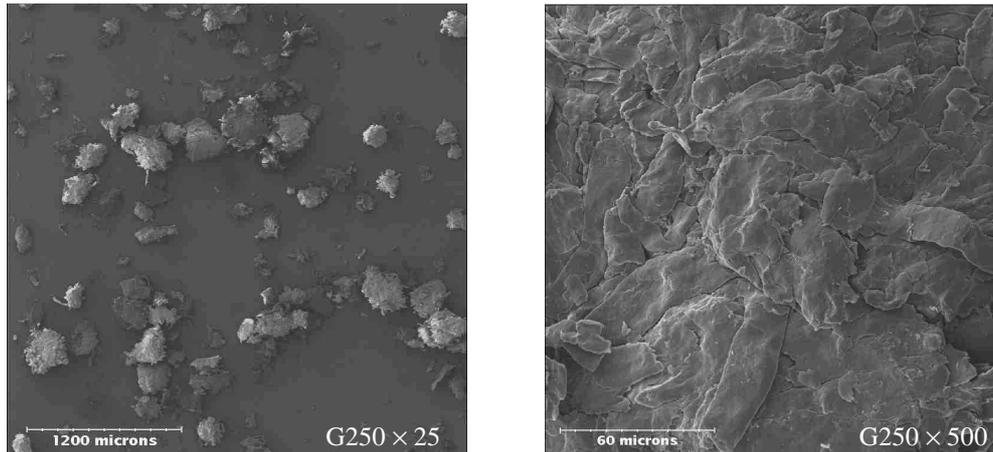


Figure III.15 : Morphologie des celluloses en microscopie électronique à balayage

A101 présente des particules irrégulières et allongées avec quelques fibres tronquées. La surface est rugueuse et poreuse. A102 est constituée de grandes particules deux fois plus longues que celles de A101 et quelques agglomérats sphériques. La forme et l'aspect des particules de A301 sont proches de celles de A101. Parmi les celluloses microcristallines, A302 présente des particules plus trapues que les trois autres produits.

P100 présente des particules de forme allongée et lamellaire ainsi que des grains constitués d'agglomérats de particules. Leur surface est lisse et plate. F150 montre essentiellement une structure fibreuse. Pour G250, les grains ont une géométrie massive. Leur surface laisse entrevoir un enchevêtrement de fibres ou plaquettes dont les arêtes semblent avoir été émoussées par le procédé de granulation.

I.2.2. Densification et cohésion

I.2.2.1. Étude sur presse uniaxiale

I.2.2.1.1. Phase initiale : réarrangement des particules ou des agglomérats

L'aptitude des produits à se réarranger sous la contrainte est déterminée à l'aide du coefficient de tassement (Tableau III.16). Les valeurs des coefficients de tassement sont à la fois fonction du traitement chimique et de la mise en forme subis par les celluloses.

Tableau III.16 : Coefficient de tassement des celluloses déterminés sur presse uniaxiale

Produits	C _T (%)
A101	31,7 ± 0,5
A102	26,0 ± 0,6
A301	24,9 ± 0,6
A302	15,9 ± 0,4
P100	50,6 ± 0,4
F150	54,6 ± 1,2
G250	37,4 ± 0,7

Les celluloses microcristallines ont toutes un coefficient de tassement inférieur à celui des pulvérulentes et par conséquent une meilleure aptitude au réarrangement sous faible contrainte.

Le coefficient de tassement de A302 est faible, de l'ordre de 16 %. Cette valeur caractérise un matériau qui se réarrange facilement sous faible contrainte. La forme et la masse volumique apparente élevée des particules expliquent cette propriété. Parmi les celluloses microcristallines, le réarrangement des particules est favorisé par l'augmentation de la masse volumique vrac des particules.

Les celluloses pulvérulentes ont des coefficients de tassement élevés, de l'ordre de 37 à 55 %, confirmant leurs médiocres propriétés d'écoulement mises en évidence lors de la caractérisation rhéologique (cf. I.1.5). P100 et F150 ne s'écoulent pas spontanément. Les faibles propriétés d'écoulement de ces deux produits peuvent s'expliquer par l'enchevêtrement de leurs particules fibreuses ainsi que par leurs faibles masses volumiques vrac. G250 a un coefficient de tassement défavorable alors que ni la forme ni la taille moyenne de ses particules ni sa masse volumique vrac ne peuvent être considérées comme des facteurs défavorables. Nous attribuons ce phénomène à la faible résistance des granulés qui se brisent pour des pressions inférieures à 0,5 MPa et entraînent l'allongement de la phase de tassement. Cette constatation met en évidence l'intérêt de croiser les indices rhéologiques classiques qui renseignent sur l'aptitude à l'écoulement et le coefficient de tassement qui rend compte de la capacité à se tasser sous l'application d'une faible pression.

La figure III.16 présente la relation existant entre l'indice de Carr et le coefficient de tassement des celluloses. Seul G250 n'a pas été intégré dans la régression linéaire reliant le coefficient de tassement et l'indice de carr (figure III.16) en raison de son comportement

particulier évoqué précédemment. La relation entre les deux paramètres est linéaire. Le coefficient de tassement permet d'estimer l'aptitude à s'écouler des produits n'ayant pas subis de mise en forme particulière.

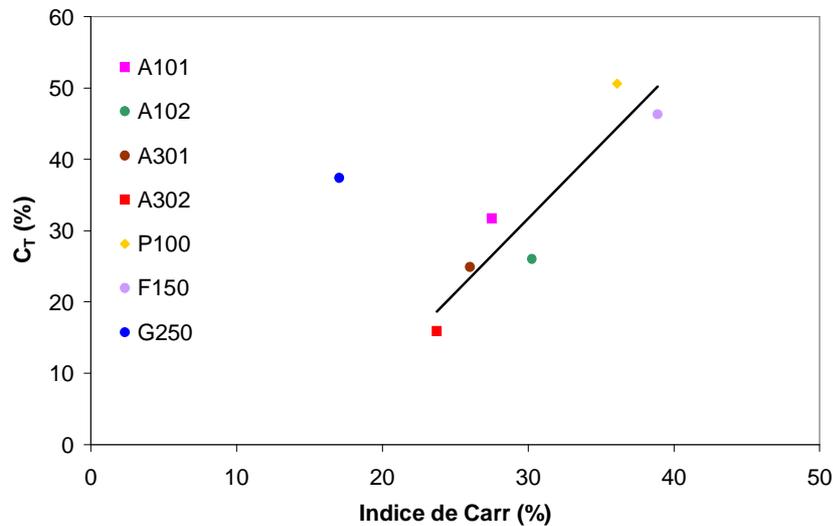


Figure III.16 : Corrélation entre l'indice de Carr et le coefficient de tassement sur presse uniaxiale des celluloses

Comme pour l'indice de Carr, la corrélation entre la porosité de lit mesurée en porosimétrie par intrusion de mercure (V_1) et le coefficient de tassement est satisfaisante pour tous les produits à l'exception de G250 (figure III.17).

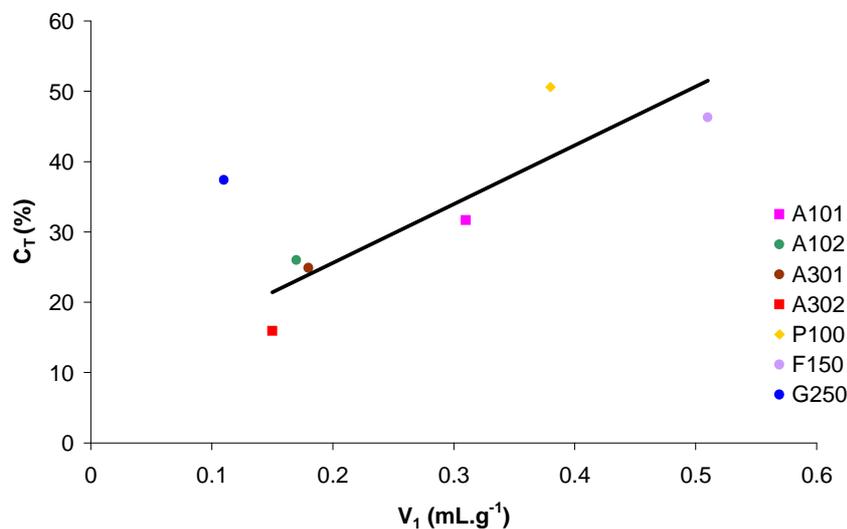


Figure III.17 : Relation entre la porosité de lit et le coefficient de tassement sur presse uniaxiale des celluloses

La figure III.18 présente la relation existant entre la masse volumique vrac des celluloses et leur coefficient de tassement. Plus la masse volumique vrac est grande plus le réarrangement des particules est aisé. G250 comme précédemment échappe à la corrélation et se distingue par un coefficient de tassement élevé alors qu'il possède une masse volumique vrac importante.

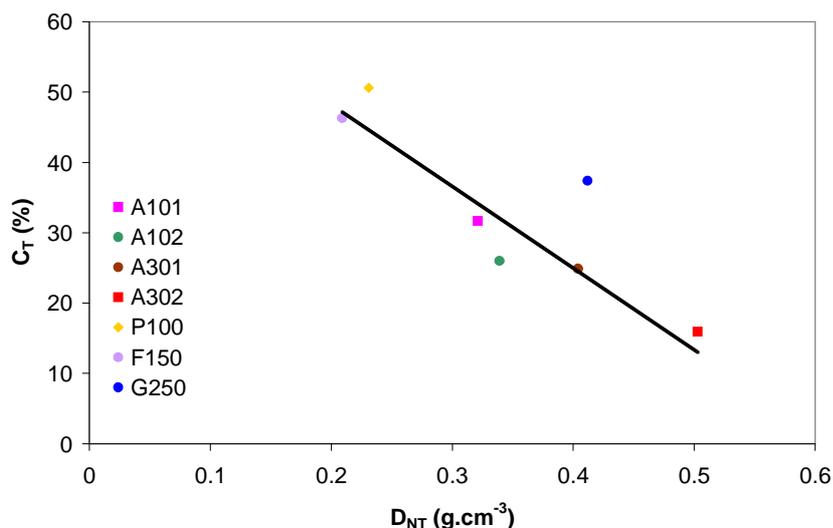


Figure III.18 : Relation entre la masse volumique vrac des celluloses et leur coefficient de tassement sur presse uniaxiale

Un tel comportement singulier met en évidence une texture fragile dont l'investigation mériterait – si elle n'était connue – un approfondissement. Le seuil retenu pour le tassement (0,5 MPa) est trop élevé pour des produits très fragiles. Dans ce cas là, il y a du tassement et de la fragmentation.

I.2.2.1.2. Transformation de l'énergie mécanique en énergie théorique et dissipation en tassement

La transformation de MCW en ThCW étant linéaire (figure III.19), la proportion tassement / MCW est indépendante de la pression de compression.

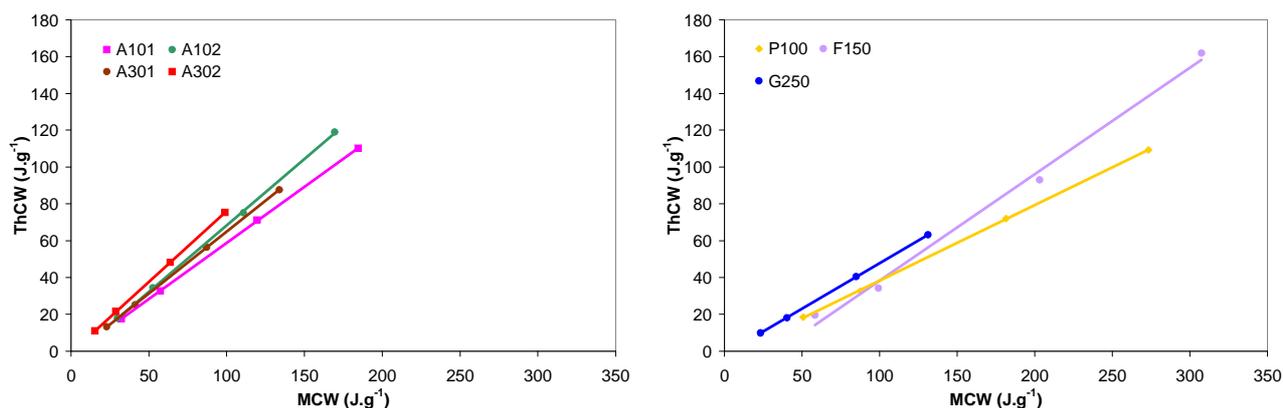


Figure III.19 : Énergie théorique en fonction de l'énergie mécanique des celluloses sur presse uniaxiale

Les rendements R_1 de transformation déterminés à partir des pentes des droites de corrélation ainsi que les équations de ces droites sont rassemblés dans le tableau III.17.

Tableau III.17 : Transformation de l'énergie mécanique des celluloses en énergie théorique sur presse uniaxiale

Produits	ThCW = f(MCW)	Coefficient de corrélation (CC, %)	R ₁ (%)	R' ₁ (%)
A101	ThCW = 0,5930 × MCW	99,89	59	41
A102	ThCW = 0,6898 × MCW	99,71	69	31
A301	ThCW = 0,6480 × MCW	99,82	65	35
A302	ThCW = 0,7569 × MCW	99,96	76	24
P100	ThCW = 0,3963 × MCW	99,84	40	60
F150	ThCW = 0,4906 × MCW	96,32	49	51
G250	ThCW = 0,4765 × MCW	99,81	48	52

Les celluloses microcristallines se distinguent par une pente plus importante et donc une meilleure utilisation de l'énergie par un placement plus aisé que pour les autres produits. Dans cette famille, les produits qui dissipent le moins l'énergie au tassement sont A302 et A102. Ces deux produits présentent des agrégats sphériques ainsi que les granularités les plus grandes.

R₁ et donc R'₁ comme précédemment le coefficient de tassement rendent compte du réarrangement médiocre des celluloses pulvérulentes par rapport aux qualités microcristallines.

La transformation de l'énergie mécanique en énergie théorique et le coefficient de tassement sont deux expressions d'un même phénomène et sont logiquement liées par une relation linéaire (figure III.20). Les valeurs de R'₁ inférieures à 34% caractérisent des celluloses dont le coefficient de tassement est inférieur à 30% et qui se réarrangent facilement.

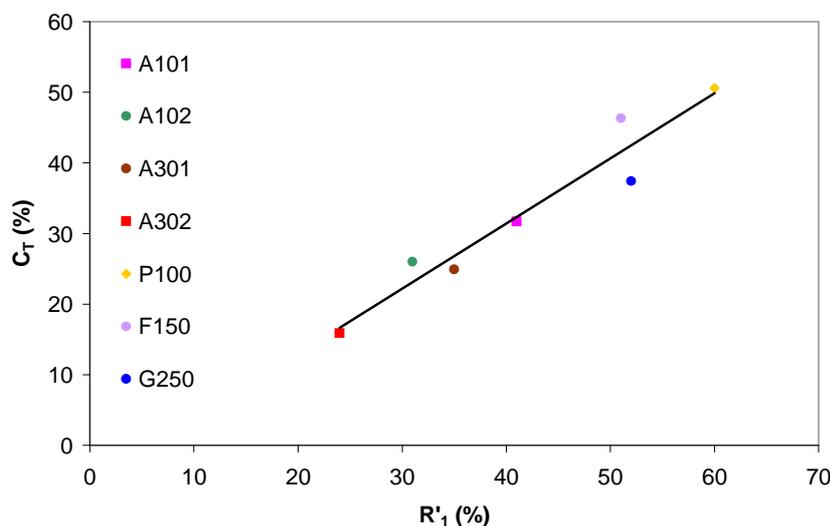


Figure III.20 : Relation entre R'₁ et le coefficient de tassement des celluloses sur presse uniaxiale

I.2.2.1.3. Transformation de l'énergie théorique en énergie totale et dissipation sous forme de frictions

Une partie de l'énergie théorique de compression est dissipée sous forme de frictions. L'autre partie est consommée sous forme d'énergie totale de compression. La figure III.21 présente la conversion de l'énergie théorique en énergie totale.

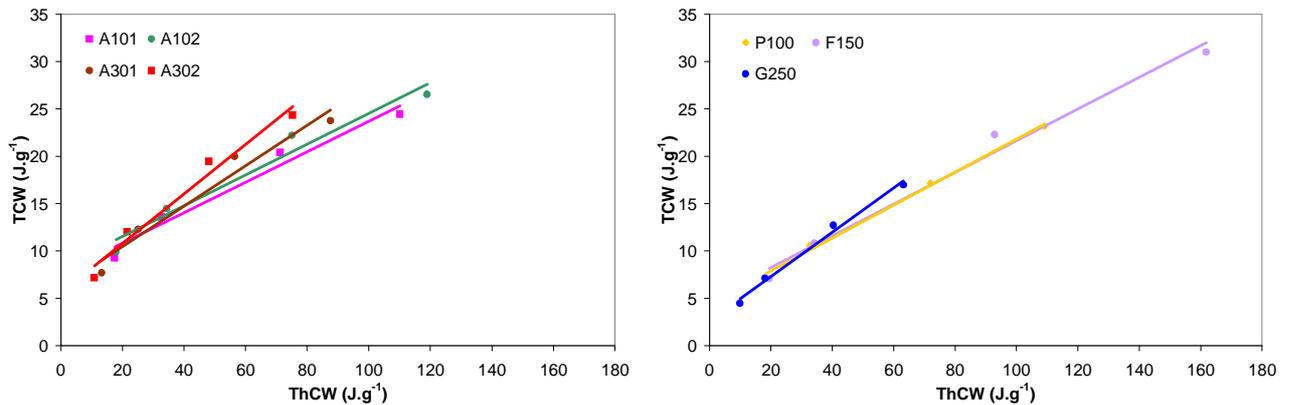


Figure III.21 : Energie totale de compression en fonction de l'énergie théorique des celluloses sur presse uniaxiale

Quelle que soit la cellulose considérée, la conversion de l'énergie fournie en énergie totale est linéaire. Le rapport friction / énergie totale est constant quelle que soit la pression de compaction. Le tableau III.18 précise les équations des droites de corrélation $TCW = f(ThCW)$ et les rendements de transformation.

Tableau III.18 : Rendements de la transformation de l'énergie théorique en énergie totale de compression des celluloses sur presse uniaxiale

Produits	$TCW = f(ThCW)$	Coefficient de corrélation (CC, %)	R_2 (%)	R'_2 (%)
A101	$TCW = 0,1607 \times ThCW + 7,6148$	96,79	16	84
A102	$TCW = 0,1625 \times ThCW + 8,2755$	96,30	16	84
A301	$TCW = 0,2132 \times ThCW + 6,1999$	95,84	21	79
A302	$TCW = 0,2613 \times ThCW + 5,5684$	97,25	26	74
P100	$TCW = 0,1743 \times ThCW + 4,3745$	99,59	17	83
F150	$TCW = 0,1674 \times ThCW + 4,8749$	98,44	17	83
G250	$TCW = 0,2331 \times ThCW + 2,6392$	99,07	23	77

La dissipation de l'énergie sous forme de frictions est très importante pour tous les produits étudiés. Elle est comprise entre 74% et 84% de l'énergie théorique. La nature chimique des produits (cellulose microcristalline ou cellulose pulvérulente) influence peu l'importance des frictions. Si les rendements sont proches pour tous les matériaux, en revanche, les valeurs de l'énergie théorique totale (ThCW) sont différentes suivant les produits. Pour une valeur de pression de consigne équivalente appliquée aux matériaux, de 150 MPa, l'énergie théorique est de :

- 110 J.g⁻¹ pour A101
- 119 J.g⁻¹ pour A102
- 88 J.g⁻¹ pour A301
- 76 J.g⁻¹ pour A302
- 110 J.g⁻¹ pour P100
- 162 J.g⁻¹ pour F150
- 63 J.g⁻¹ pour G250

La différence d'enfoncement du poinçon dans le lit de poudre, pour une pression donnée, est en partie responsable de la différence entre les valeurs de l'énergie théorique. Cet enfoncement est le plus important pour A101, A102, P100 et F150 (de l'ordre de 7,7 mm à 8,6 mm) et les énergies correspondantes sont les plus élevées. Pour G250, A301 et A302, l'enfoncement est le plus faible (d'environ 6,7 mm à 7,2 mm), conduisant à des énergies inférieures à celles des 4 premières celluloses. Ces différences d'enfoncement sont liées aux volumes poreux interparticulaires plus importants pour A101, A102, P100 et F150 que pour G250, A301 et A302. L'énergie théorique dépend donc du volume poreux interparticulaire de la poudre (figure III.22). L'énergie perdue sous forme de frictions est en valeur absolue d'autant plus grande que le volume poreux interparticulaire de la poudre est élevé.

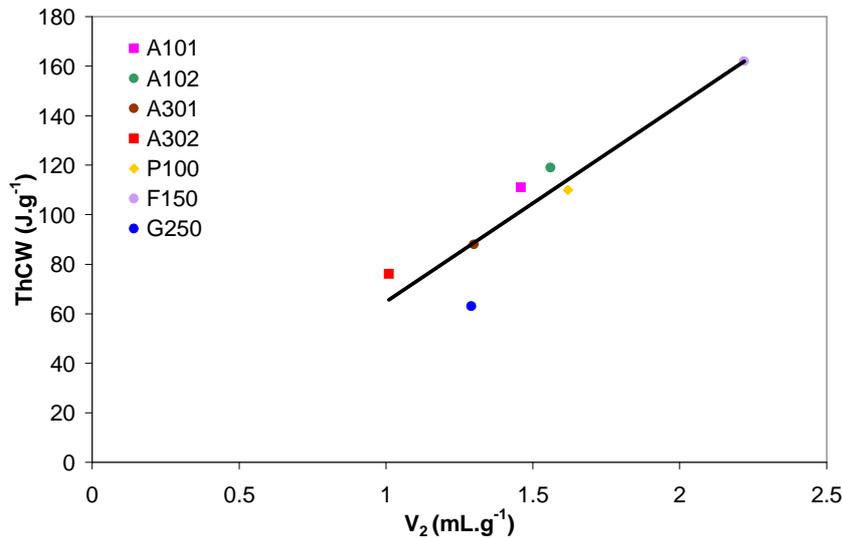


Figure III.22 : Influence du volume poreux interparticulaire des celluloses sur l'énergie théorique déterminée sur presse uniaxiale

I.2.2.1.4. Transformation de l'énergie totale en énergie nette de compression et énergie élastique

L'évolution des énergies nettes de compression avec les énergies totale de compression est représentée sur la figure III.23. Cette transformation linéaire montre que la proportion NCW / perte d'énergie lors du retour élastique en décompression est indépendante de la pression de compression.

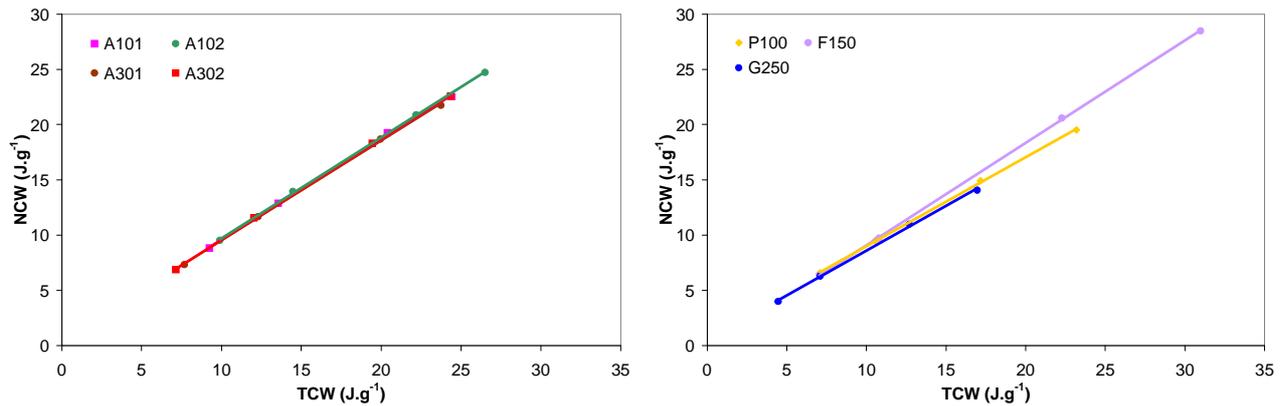


Figure III.23 : Energie nette de compression en fonction de l'énergie totale des celluloses sur presse uniaxiale

Les équations des droites de régression ainsi que les valeurs des coefficients de corrélation sont indiquées dans le tableau III.19. Le rendement R'_3 rend compte de l'importance de l'énergie élastique au cours de la décompression.

Tableau III.19 : Transformation de l'énergie totale en énergie nette de compression des celluloses sur presse uniaxiale

Produits	NCW = f(TCW)	Coefficient de corrélation (CC, %)	R_3 (%)	R'_3 (%)
A101	$NCW = 0,9080 \times TCW + 0,5037$	99,92	91	9
A102	$NCW = 0,9119 \times TCW + 0,5904$	99,97	91	9
A301	$NCW = 0,9013 \times TCW + 0,4913$	99,94	90	10
A302	$NCW = 0,9132 \times TCW + 0,4190$	99,97	91	9
P100	$NCW = 0,8048 \times TCW + 0,9474$	99,96	80	20
F150	$NCW = 0,9277 \times TCW - 0,2140$	99,99	93	7
G250	$NCW = 0,8104 \times TCW + 0,4652$	99,85	81	19

Les valeurs des rendements indiquent que les pertes énergétiques liées au retour élastique des celluloses microcristallines sont faibles ($\leq 10\%$). Les celluloses pulvérulentes, à l'exception de F150, ont une élasticité deux fois plus grande que celle des celluloses microcristallines caractéristique d'une plus mauvaise utilisation de l'énergie de densification. Le comportement singulier de F150 tend à démontrer que la structure microcristalline n'est pas seule responsable d'une faible élasticité et une explication est vraisemblablement à rechercher dans la texture du matériau fibrillé qui minimise les frictions à la paroi ou favorise l'anisotropie.

I.2.2.1.5. Mode de déformation

Les seuils d'écoulement plastique, calculés à partir des cycles de compression correspondant à la pression de 150 MPa, sont indiqués dans le tableau III.20.

Tableau III.20 : Seuils d'écoulement plastique des celluloses

Produits	Seuil d'écoulement plastique P_y (MPa)
A101	62 ± 8
A102	67 ± 6
A301	73 ± 2
A302	61 ± 1
P100	69 ± 5
F150	54 ± 3
G250	65 ± 9

Tous les P_y sont compris entre 50 et 80 MPa, ce qui classe les celluloses dans les matériaux ayant un comportement essentiellement plastique d'après les limites établies par Gabaude [62] pour les conditions expérimentales adoptées. Les variations par rapport aux valeurs de la littérature (37 à 101 MPa pour A101 et A102 [42, 102, 146] et 87 à 125 MPa pour les celluloses pulvérulentes [102]) s'expliquent par les différences de protocoles opératoires [15, 16, 174]. Pour les conditions opératoires retenues dans ce travail, les valeurs de P_y indiquent clairement que la nature cellulosique des matériaux est à l'origine de leur comportement plastique et que ce dernier est peu affecté par les différences physico-chimiques qui distinguent les qualités testées.

I.2.2.1.6. Caractérisation des compacts

I.2.2.1.6.1. Gamme de comprimabilité

Les gammes de comprimabilité des celluloses (tableau III.21) s'étendent de 10 à 295 MPa à l'exception de G250 qui n'acquiert pas de cohésion en dessous de 30 MPa. La gamme de comprimabilité n'est influencée ni par le traitement chimique ni par la taille moyenne des particules ni par le degré de polymérisation moyen. Aucun collage n'est à déplorer.

Tableau III.21 : Gamme de comprimabilité des celluloses

Produits	Gamme de comprimabilité (MPa)
A101	[10 ; 295]
A102	[10 ; 295]
A301	[10 ; 295]
A302	[10 ; 295]
P100	[10 ; 295]
F150	[10 ; 295]
G250	[30 ; 295]

I.2.2.1.6.2. Taux de compaction

La figure III.24 présente l'évolution du taux de compaction des celluloses avec la pression de compression.

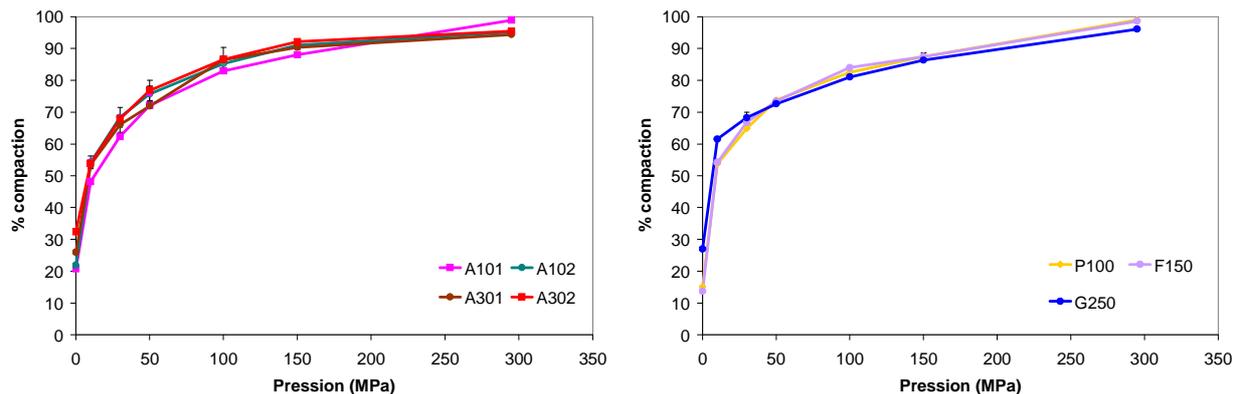


Figure III.24 : Taux de compaction des celluloses sur presse uniaxiale

Les taux de compaction à pression nulle de P100 et F150 sont les moins importants en raison d'une masse volumique apparente plus faible. Pour A101 et A102, le taux de compaction initiaux sont proches (environ 22 %) comme le sont les valeurs de masses volumiques apparentes. De même le taux de compaction initial de A301 et A302, produits les plus denses, est le plus important (environ 30 %).

L'évolution des taux de compaction des celluloses microcristallines ou des celluloses pulvérulentes est la même quelle que soit la taille des particules. La comparaison des résultats obtenus pour P100 et G250 montre que le procédé de mise en forme n'influence pas dans les conditions retenues l'évolution du taux de compaction.

I.2.2.1.6.3. Résistance mécanique

Les énergies de rupture de chaque cellulose évoluent linéairement avec les énergies nettes de compression (figure III.25) sur tout le domaine de pression et aucun phénomène de clivage n'est repéré.

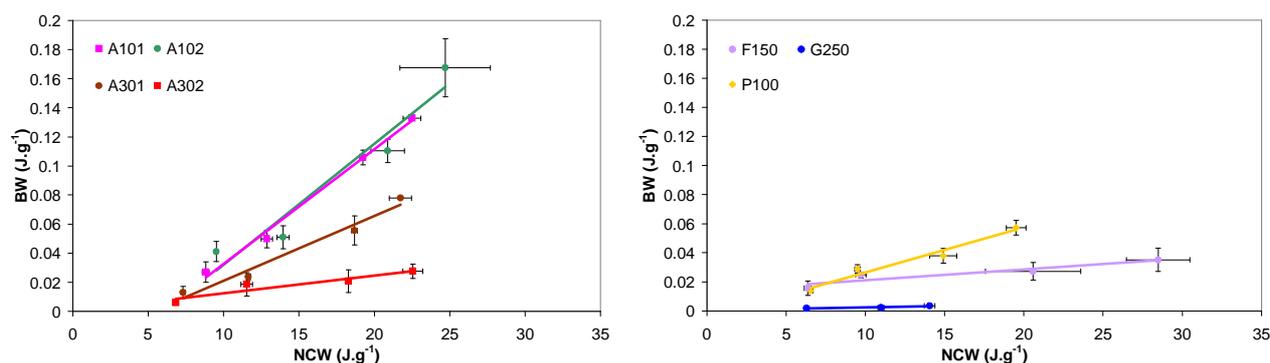


Figure III.25 : Evolution des énergies de rupture avec l'énergie nette de compression des celluloses sur presse uniaxiale

La pente des droites permet de déterminer le coefficient d'efficacité de compression (C_{eff}). Ce coefficient, proposé par Gabaude, permet de classer les matériaux en fonction de leur aptitude à convertir l'énergie nette de compression en cohésion. Une bonne conversion de l'énergie en cohésion est caractérisée par des valeurs supérieures à $10 \cdot 10^{-4}$. Les valeurs des coefficients d'efficacité sont données dans le tableau III.22.

Tableau III.22 : Coefficients d'efficacité des celluloses

Produits	BW = f(NCW)	Coefficient de corrélation (CC, %)	$C_{eff} (\times 10^{-4})$
A101	$BW = 0,0079 \times NCW - 0,0465$	99,35	79
A102	$BW = 0,0083 \times NCW - 0,0508$	93,31	83
A301	$BW = 0,0045 \times NCW - 0,0237$	97,15	45
A302	$BW = 0,0012 \times NCW + 0,0002$	88,50	12
P100	$BW = 0,0031 \times NCW - 0,0046$	96,47	31
F150	$BW = 0,0007 \times NCW + 0,0137$	86,80	7
G250	$BW = 0,0002 \times NCW + 0,0005$	88,06	2

Seuls deux produits, F150 et G250, présentent une mauvaise conversion de l'énergie en cohésion avec des coefficients d'efficacité inférieurs à la valeur seuil de $10 \cdot 10^{-4}$. Les celluloses microcristallines A102 et A101 sont les produits qui possèdent l'aptitude à la compression la plus importante.

La diminution du degré de polymérisation moyen s'accompagne de l'amélioration de l'efficacité de compression des celluloses. Cependant pour des valeurs inférieures à 122, la

diminution du degré de polymérisation moyen entraîne la chute de l'aptitude à acquérir de la cohésion (figure III.26).

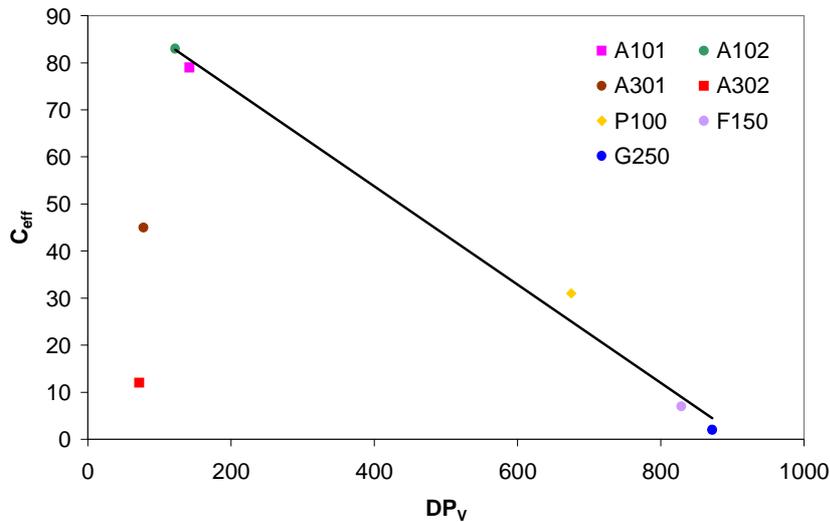


Figure III.26 : Coefficient d'efficacité des celluloses en fonction du degré de polymérisation moyen

Dans ce cas là, l'efficacité de compression est affectée par la porosité du lit de poudre (figure III.27). Pour une cellulose microcristalline donnée, l'aptitude à transformer l'énergie nette en cohésion est d'autant plus favorable que la porosité est importante.

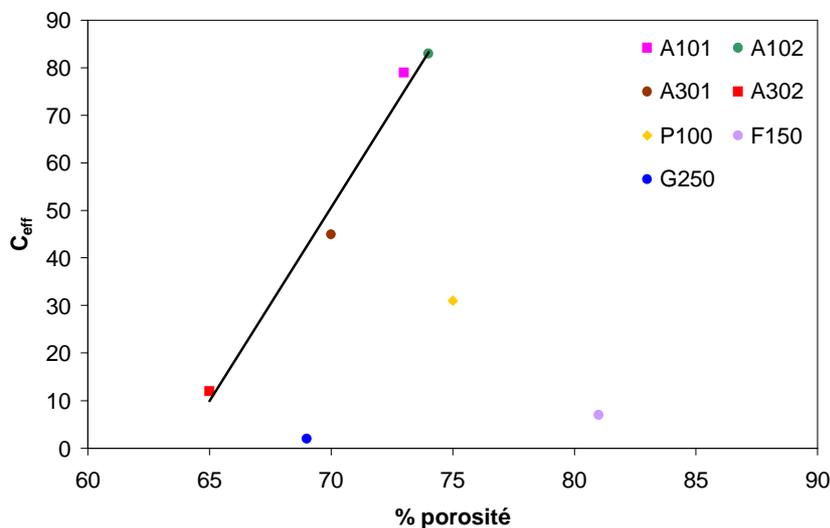


Figure III.27 : Energie de rupture des celluloses en fonction de la porosité du lit de poudre

La figure III.28 présente l'évolution des résistances diamétrales des celluloses avec le taux de compaction. A101 et A102 acquièrent rapidement de la cohésion. Ces deux produits possèdent les résistances diamétrales les plus importantes. Pour une pression de compression donnée, A102 est caractérisé par les taux de compaction et les résistances diamétrales les plus élevés, essentiellement pour des taux de compaction inférieurs à 85 %. Au delà A101 possède un comportement sensiblement identique à A102. Comme

précédemment avec le coefficient d'efficacité, la cohésion moins importante de A301 et A302 est liée à leur porosité plus petite.

Pour les celluloses pulvérulentes, P100 et F150 ont un comportement voisin pour des taux de compaction inférieurs à 85 %. Au delà P100 devient plus cohésif. G250 n'acquiert de la cohésion que pour des taux de compaction supérieurs à 80 %, et cette cohésion ne dépasse pas 0,5 MPa. P100 et F150 deviennent cohésifs pour des taux de compaction inférieurs à celui de G250 (environ 40 %).

Pour un type de cellulose, l'augmentation de la masse volumique apparente semble donc affecter prioritairement la résistance diamétrale.

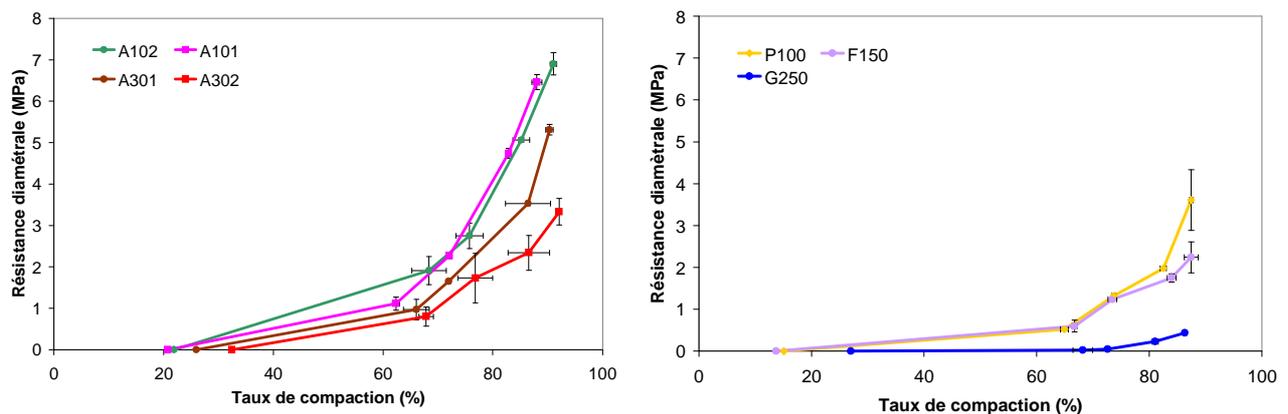


Figure III.28 : Taux de compaction et résistance diamétrale des celluloses sur presse uniaxiale

II.2.2.1.7. Analyse énergétique globale

Le rendement total de compression (R_T , %) est déterminé à partir des rendements partiels précédemment étudiés de la façon suivante :

$$R_T = R_1 \times R_2 \times R_3 \times C_{eff}$$

Ce rendement permet d'établir un classement des produits en fonction des processus de conversion d'énergie (figure III.29). Si R_T permet de déterminer l'aptitude globale à la compression des matériaux, l'étude détaillée des rendements intermédiaires est nécessaire pour distinguer l'étape limitante de la comprimabilité.

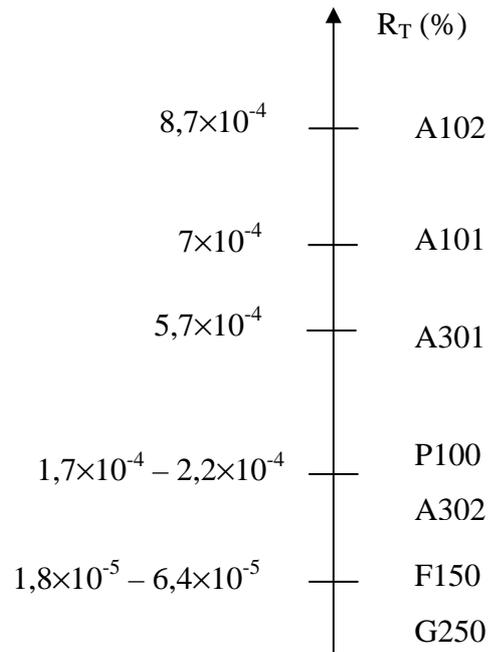


Figure III.29 : Classement des celluloses suivant leur rendement total de compression

Il apparaît clairement que la contribution du coefficient d'efficacité est prédominante et que ce dernier constituera le critère principal de choix parmi les excipients celluloses. En revanche le rendement total de compression « rapproche » P100 et A302 plus que le coefficient d'efficacité. Ce rapprochement peut être imputé à l'aptitude à l'écoulement supérieure de A302.

I.2.2.2. Étude sur machine à comprimer alternative

I.2.2.2.1. Phase initiale : réarrangement des particules ou des agglomérats

Les coefficients de tassements déterminés sur la machine à comprimer alternative (C_{TA}) sont répertoriés dans le tableau III.23.

Tableau III.23 : Coefficients de tassement des celluloses déterminés sur machine à comprimer alternative

Produits	C_{TA} (%)
A101	$29,2 \pm 1,0$
A102	$24,7 \pm 0,5$
A301	$26,2 \pm 0,5$
A302	$18,2 \pm 1,0$
P100	$56,7 \pm 1,0$
F150	$55,5 \pm 1,7$
G250	$28,3 \pm 1,5$

Les celluloses présentent des coefficients de tassement différents selon qu'ils sont mesurés sur la presse uniaxiale ou la machine à comprimer alternative. Ainsi le mode de remplissage sur la machine à comprimer alternative tend à influencer l'aptitude au réarrangement des produits. En effet les vibrations facilitent le réarrangement de certains produits (A102, G250) dans la matrice qui est donc plus remplie que sur la presse uniaxiale ($\Delta m < 0$, tableau III.24) et cette densification initiale entraîne donc un tassement précoce de la poudre qui échappe à la mesure. En revanche les autres celluloses, sous l'effet de ces vibrations, se tassent dans le sabot d'alimentation et s'écoulent moins bien dans la matrice. La masse de poudre à comprimer est inférieure à celle de la presse uniaxiale ($\Delta m > 0$, tableau III.24) et la phase de tassement plus longue.

Tableau III.24 : Différence de masse de poudre à comprimer entre la presse uniaxiale et la machine à comprimer alternative

Produits	$\Delta m = m_p - m_A$ (g)
A101	0,009
A102	- 0,0098
A301	0,167
A302	0,307
P100	0,352
F150	0,263
G250	- 0,0085

Selon les produits le remplissage est plus ou moins affecté par les vibrations mais les groupes observés sur la presse sont retrouvés. L'ordre des produits n'est pas modifié et il existe une relation linéaire entre les coefficients de tassements mesurés sur presse uniaxiale et sur machine à comprimer alternative (figure III.30) qui valide – en première approximation – le coefficient de tassement mesuré sur la machine à comprimer alternative même s'il rend moins bien compte du comportement propre du produit et est plus affecté par les conditions de mise en œuvre.

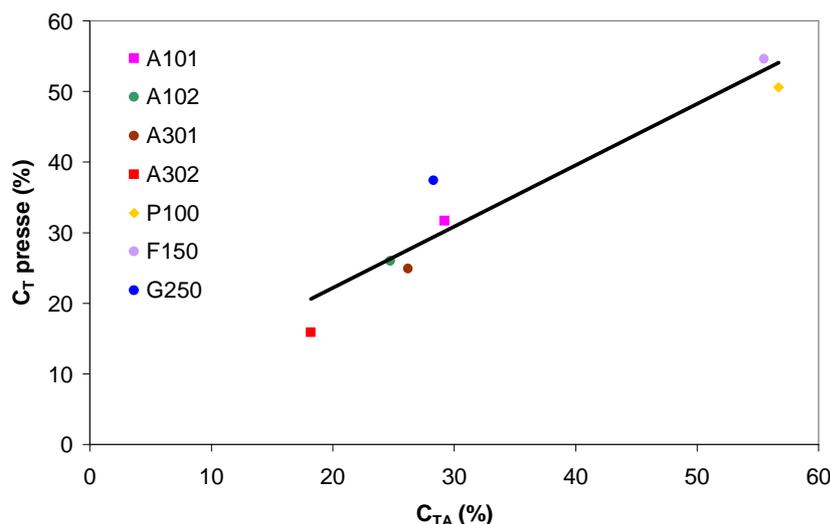


Figure III.30 : Relation entre les coefficients de tassement des celluloses mesurés sur presse uniaxiale et machine à comprimer alternative

I.2.2.2.2. Transformation de l'énergie mécanique en énergie théorique et dissipation en tassement

Comme sur la presse uniaxiale, la proportion énergie théorique / énergie mécanique est constante quelle que soit la pression de compression (figure III.31).

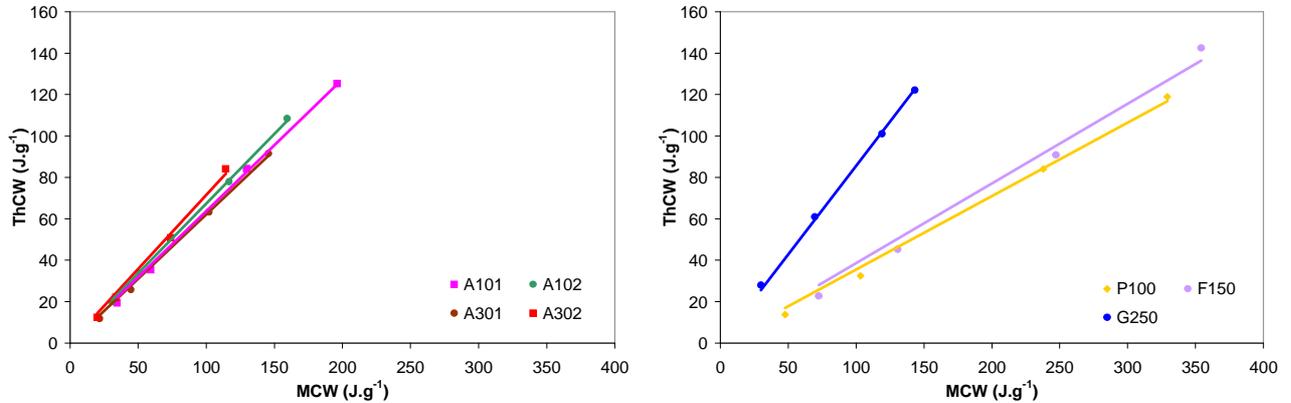


Figure III.31 : Energie théorique en fonction de l'énergie mécanique des celluloses sur machine à comprimer alternative

Les rendements de transformation R_{1A} déterminés à partir des pentes des droites de corrélation ainsi que les équations de ces droites sont transcrits dans le tableau III.25.

Tableau III.25 : Transformation de l'énergie mécanique des celluloses en énergie théorique sur machine à comprimer alternative

Produits	ThCW = f(MCW)	Coefficient de corrélation (CC, %)	R_{1A} (%)	R'_{1A} (%)
A101	ThCW = 0,6369 × MCW	99,77	64	36
A102	ThCW = 0,6729 × MCW	99,92	67	33
A301	ThCW = 0,6206 × MCW	99,79	62	38
A302	ThCW = 0,7152 × MCW	99,43	71	29
P100	ThCW = 0,3547 × MCW	99,53	35	65
F150	ThCW = 0,3851 × MCW	98,69	38	62
G250	ThCW = 0,8552 × MCW	99,86	85	15

Comme pour C_{TA} , A302 se distingue des autres celluloses microcristallines avec un meilleur rendement. Encore une fois la très mauvaise conversion énergétique de P100 et F150 met en évidence la très faible aptitude à l'écoulement de ces deux produits. G250, qui ne possède pas le meilleur C_{TA} , est caractérisé par le meilleur rendement. En revanche ce rendement est conforme aux observations réalisées à l'aide des indices rhéologiques classiques.

Comme sur la presse uniaxiale, C_{TA} et R'_{1A} caractérisent un même phénomène. Il existe une relation linéaire entre ces deux paramètres que seul G250 ne vérifie pas parfaitement (figure III.32).

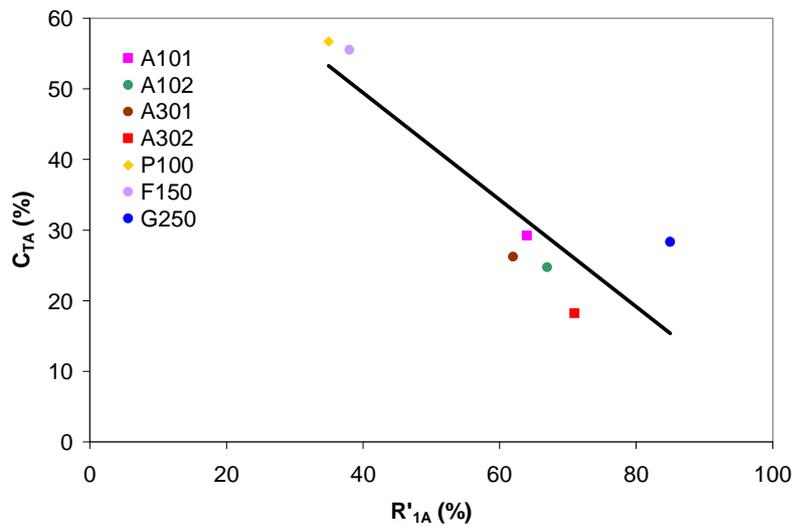


Figure III.32 : Relation entre R'_{1A} et le coefficient de tassement des celluloses sur machine à comprimer alternative

Il existe une relation linéaire entre les rendements R_1 et R_{1A} que seul G250 ne vérifie pas (figure III.33). Les conditions de mise œuvre (vibrations, cadence de production) semblent limiter l'effet de la fragmentation de G250 sur la conversion de l'énergie mécanique en énergie théorique.

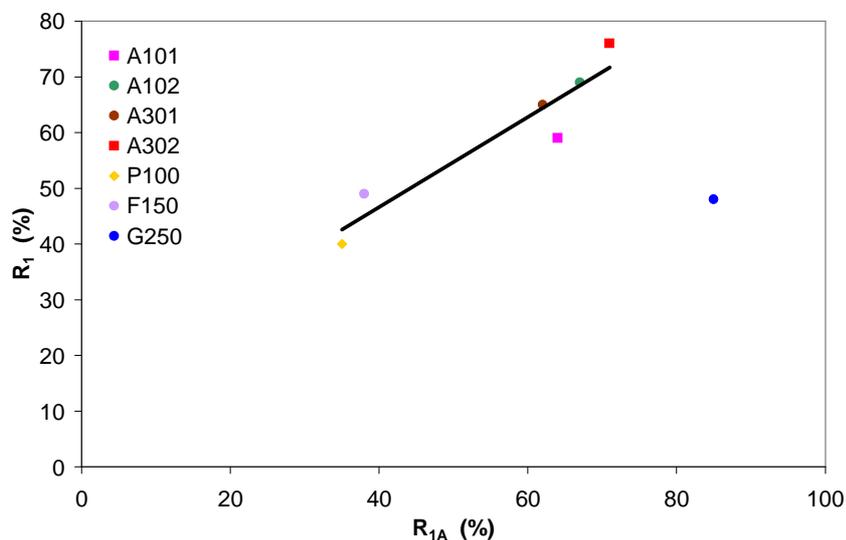


Figure III.33 : Relation entre les rendements R_1 et R_{1A} mesurés sur presse uniaxiale et machine à comprimer alternative

I.2.2.2.3. Transformation de l'énergie théorique en énergie totale et dissipation sous forme de frictions

De la même manière que sur la presse uniaxiale, l'évolution de l'énergie totale en fonction de l'énergie théorique est linéaire (figure III.34). Cette linéarité montre que le rapport friction / énergie totale est constant quelle que soit la pression de compression.

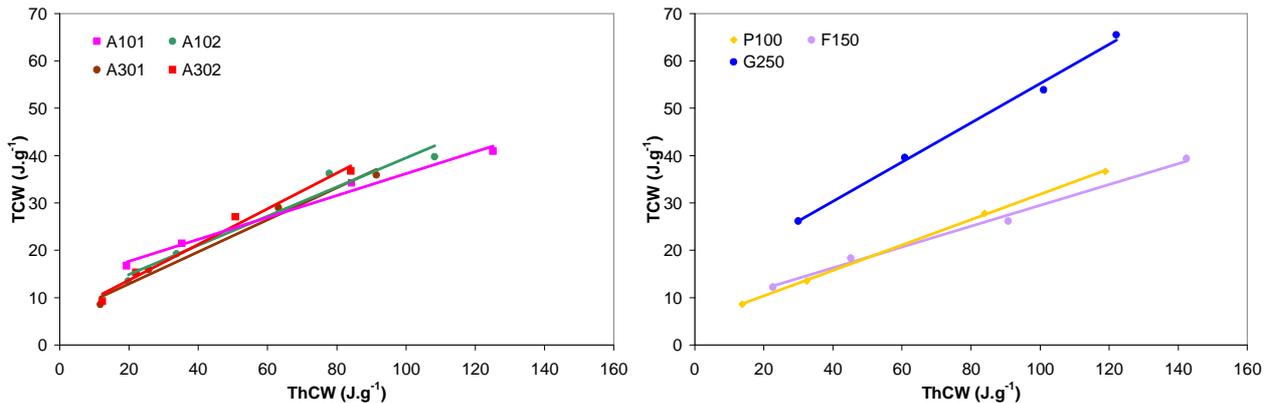


Figure III.34 : Energie totale de compression en fonction de l'énergie théorique des celluloses sur machine à comprimer alternative

Les rendements et les équations de la transformation de ThCW en TCW sont précisés dans le tableau III.26.

Tableau III.26 : Equations et rendements de transformation de l'énergie théorique en énergie totale de compression sur machine à comprimer alternative

Produits	TCW = f(ThCW)	Coefficient de corrélation (CC, %)	R _{2A} (%)	R' _{2A} (%)
A101	TCW = 0,2309 × ThCW + 13,0830	98,72	23	77
A102	TCW = 0,3083 × ThCW + 8,7032	96,00	31	69
A301	TCW = 0,3388 × ThCW + 6,0828	98,45	34	66
A302	TCW = 0,3764 × ThCW + 6,1395	98,33	38	62
P100	TCW = 0,2683 × ThCW + 4,9495	99,97	27	73
F150	TCW = 0,2203 × ThCW + 7,4314	99,31	22	78
G250	TCW = 0,4150 × ThCW + 13,6970	98,57	41	59

Comme sur presse uniaxiale, les pertes sous forme de frictions sont très importantes pour tous les produits et non liées à la nature chimique des celluloses. En revanche le rendement de transformation de l'énergie théorique en énergie totale de compression est plus faible que sur la presse uniaxiale. La cadence de production et la vitesse d'enfoncement du poinçon sont vraisemblablement responsables de cette différence.

Il existe une corrélation satisfaisante entre les rendements de transformation de l'énergie théorique en énergie totale de compression déterminés sur presse uniaxiale et machine à comprimer alternative (figure III.35). Cependant le rendement R_{2A} est plus discriminant que R₂.

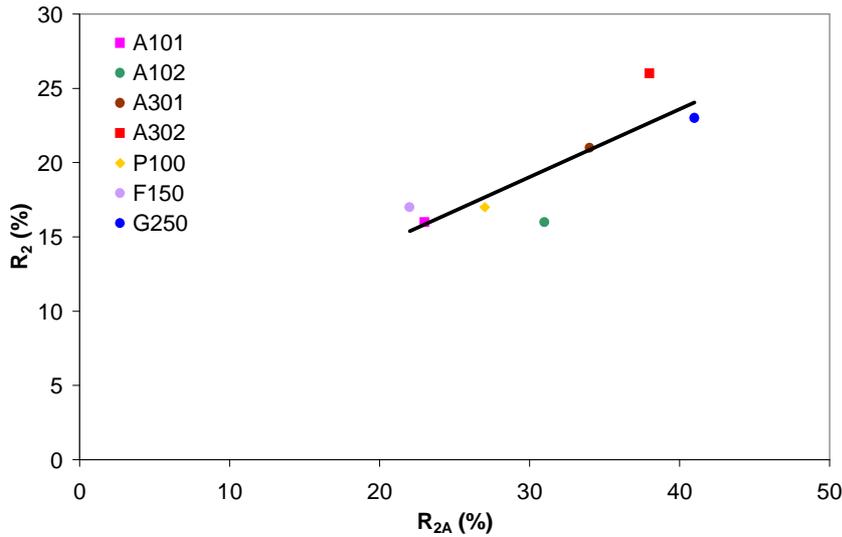


Figure III.35 : Relation entre les rendements R_2 et R_{2A} mesurés sur presse uniaxiale et machine à comprimer alternative

I.2.2.2.4. Transformation de l'énergie totale en énergie nette de compression et énergie élastique

La figure III.36 représente l'évolution des énergies nettes de compression en fonction des énergies totale de compression.

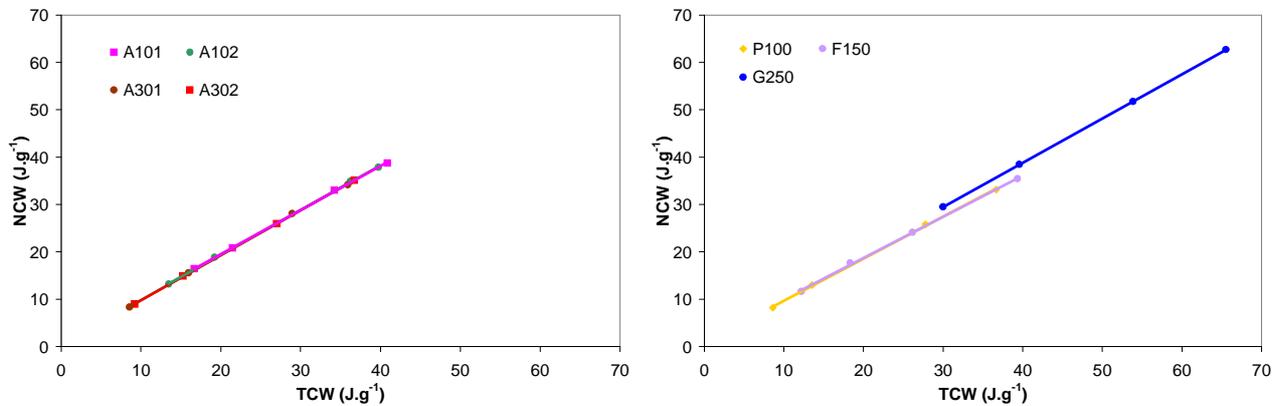


Figure III.36 : Energie nette de compression en fonction de l'énergie totale des celluloses sur machine à comprimer alternative

Conformément aux résultats obtenus avec la presse uniaxiale, l'évolution de l'énergie nette de compression avec l'énergie totale de compression est linéaire, ce qui prouve que la perte d'énergie lors du retour élastique en décompression est, dans les conditions de compression sur alternative également, indépendante de la pression de compression. Les rendements de la transformation sont donnés dans le tableau III.27.

Tableau III.27 : Transformation de l'énergie totale des celluloses en énergie nette de compression sur machine à comprimer alternative

Produits	NCW = f(TCW)	Coefficient de corrélation (CC, %)	R _{3A} (%)	R' _{3A} (%)
A101	NCW = 0,9302 × TCW + 0,8806	99,97	93	7
A102	NCW = 0,9411 × TCW + 0,5776	99,98	94	6
A301	NCW = 0,9489 × TCW + 0,2776	99,96	95	5
A302	NCW = 0,9503 × TCW + 0,2117	99,99	95	5
P100	NCW = 0,8914 × TCW + 0,7052	99,94	89	11
F150	NCW = 0,8694 × TCW + 1,3034	99,92	87	13
G250	NCW = 0,9339 × TCW + 1,4574	100,00	93	7

Moins de 13 % de l'énergie totale est dissipée lors du retour élastique. Ces rendements sont très peu différents de ceux obtenus avec la presse uniaxiale bien que légèrement inférieurs. Les celluloses pulvérulentes sont un peu plus sensibles au changement de mode de compression que les celluloses microcristallines. L'augmentation de la cadence de production et de la vitesse de descente du poinçon semble responsable de la plus mauvaise utilisation de l'énergie de densification par la structure fibrillée de F150.

Ces résultats confirment que le rendement de la transformation de l'énergie totale en énergie nette de compression est un paramètre intrinsèque à la famille des celluloses. Il ne permet pas la différenciation des différents produits. Il convient cependant de signaler que l'éjection des compacts se fait sans dommage malgré une faible élasticité.

I.2.2.2.5. Autres indices technologiques

L'instrumentation en force du poinçon inférieur de la machine à comprimer alternative permet l'exploitation de grandeurs supplémentaires par rapport à la presse uniaxiale. Ces indices technologiques rendent compte de la transmission de la pression entre les deux poinçons (indice de lubrification), de l'expansion axiale et radiale du comprimé respectivement par la pression résiduelle de grippage et la pression d'éjection.

I.2.2.2.5.1. Indice de lubrification

La figure III.37 représente l'évolution des indices de lubrification des celluloses avec la pression

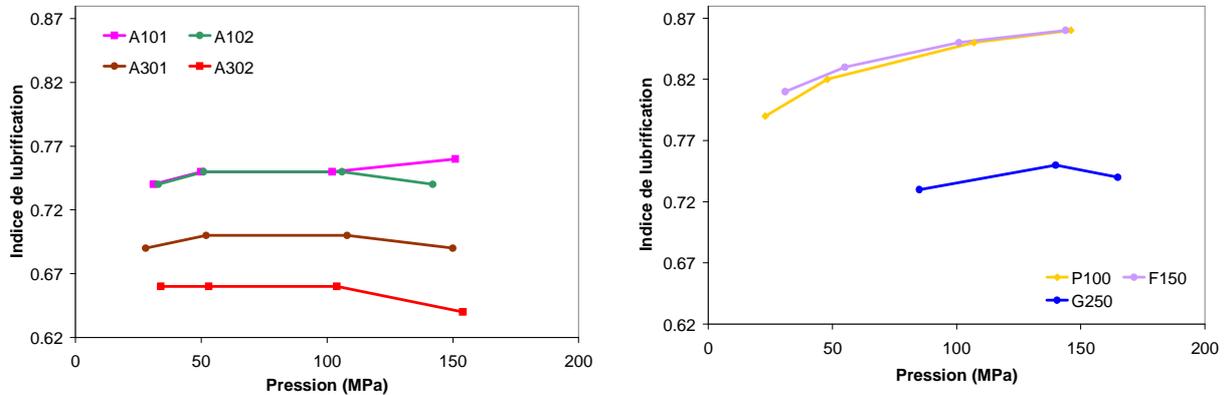


Figure III.37 : Indice de lubrification des celluloses en fonction de la pression

La transmission de la pression est meilleure pour les celluloses pulvérulentes, essentiellement P100 et F150, que pour les celluloses microcristallines. Cette supériorité peut être attribuée à la morphologie et à l'état de surface des particules moins abrasives que les particules des celluloses microcristallines. L'indice de lubrification de P100 et F150 croît avec la pression. Ces deux produits sont caractérisés par un volume poreux interparticulaire important. Plus la pression augmente plus le nombre de contacts entre les particules est élevé entraînant une meilleure transmission de la pression. G250 transmet plus faiblement la pression. Une partie de la pression appliquée sert à « casser » les agglomérats et n'est donc pas transmise au poinçon inférieur.

En ce qui concerne les celluloses microcristallines, la transmission de la pression n'est pas influencée par la taille des particules. En revanche plus la masse volumique vrac est élevée plus la transmission de la pression est faible. A101 et A102 sont équivalents selon cet indice.

Il existe une relation linéaire entre l'indice de lubrification et le coefficient de tassement C_{TA} (figure III.38). La transmission de la pression est d'autant plus importante que les produits s'écoulent difficilement.

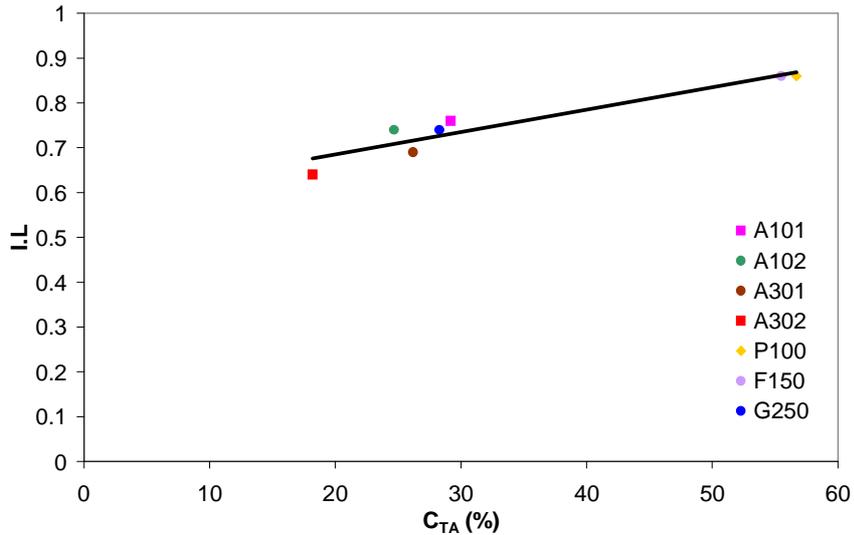


Figure III.38 : Relation entre l'indice de lubrification pour une pression de 150 MPa et le coefficient de tassement des celluloses

L'indice de lubrification augmente avec la résistance du lit de poudre à l'enfoncement du poinçon. L'aptitude des matériaux à transmettre la pression est donc accessible par la caractérisation de leur écoulement.

I.2.2.2.5.2. Pression résiduelle de grippage

Cette pression causée par l'expansion élastique axiale du comprimé permet d'estimer les frictions entre le comprimé et la matrice. Une faible valeur de ce facteur met en évidence une consolidation homogène des particules, qui limite l'importance des pressions radiales. Les celluloses pulvérulentes montrent une pression résiduelle de grippage plus faible que les celluloses microcristallines (figure III.39). Ces faibles pressions résiduelles de grippage peuvent être reliées à la présence d'eau adsorbée en quantité plus importante et à la faible compressibilité des particules. Les valeurs plus élevées pour G250 s'expliquent par l'augmentation des surfaces de contact des particules avec les parois de la matrice quand les grains se fragmentent.

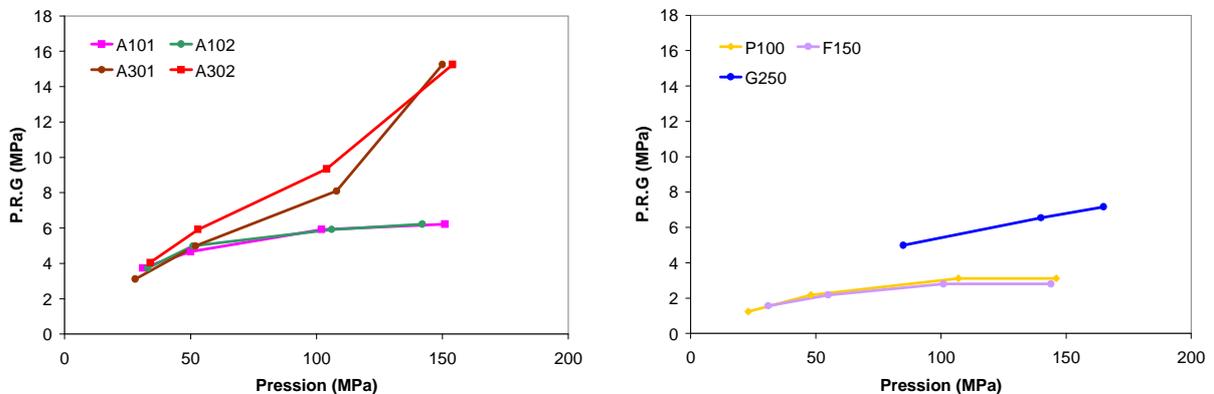


Figure III.39 : Pressions résiduelles de grippage des celluloses

Pour les celluloses microcristallines, l'accroissement des points de contacts entre les particules et les parois de la matrice quand la masse volumique apparente s'accroît est

responsable de l'existence de pressions résiduelles de grippage importantes. Ainsi A301 et A302 présentent les paramètres les plus défavorables.

Logiquement la pression résiduelle de grippage est d'autant plus importante que l'énergie dissipée lors du retour élastique en décompression est faible (figure III.40). En effet l'expansion élastique du comprimé vers le haut réduit la pression appliquée par le comprimé sur le poinçon inférieur.

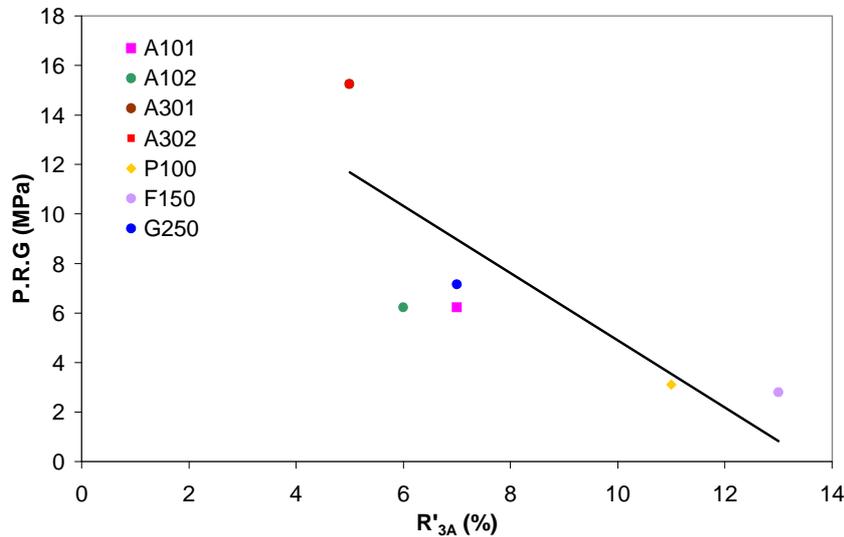


Figure III.40 : Pression résiduelle de grippage en fonction du rendement R'_{3A} des celluloses

I.2.2.2.5.3. Pression d'éjection

La pression d'éjection évolue dans le même sens que la pression résiduelle de grippage. En effet elle prend non seulement en compte l'expansion élastique axiale du comprimé mais aussi l'expansion radiale.

Ici encore les celluloses microcristallines ont les pressions d'éjection les plus importantes (figure III.41), d'autant plus que le degré de polymérisation diminue et donc que la masse volumique apparente augmente. Les celluloses pulvérulentes sont les plus faciles à éjecter.

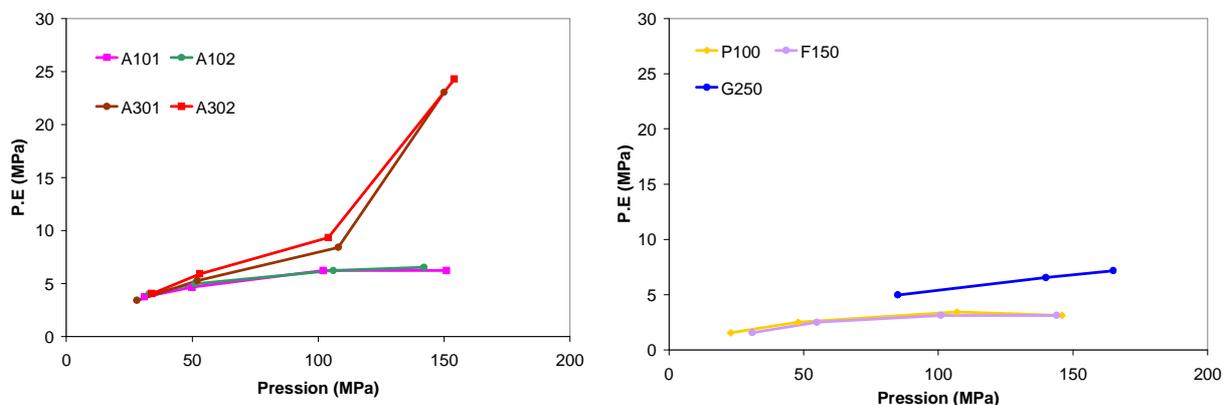


Figure III.41 : Pression d'éjection des celluloses

I.2.2.2.6. Caractérisation des compacts

La gamme de comprimabilité des celluloses étant très large, nous ne l'avons pas déterminée sur la machine à comprimer alternative afin de ne pas endommager les jauges de contraintes et nous sommes limités à 170 MPa.

I.2.2.2.6.1. Taux de compaction

L'évolution des taux de compaction en fonction de la pression de compaction des celluloses est montrée sur la figure III.42.

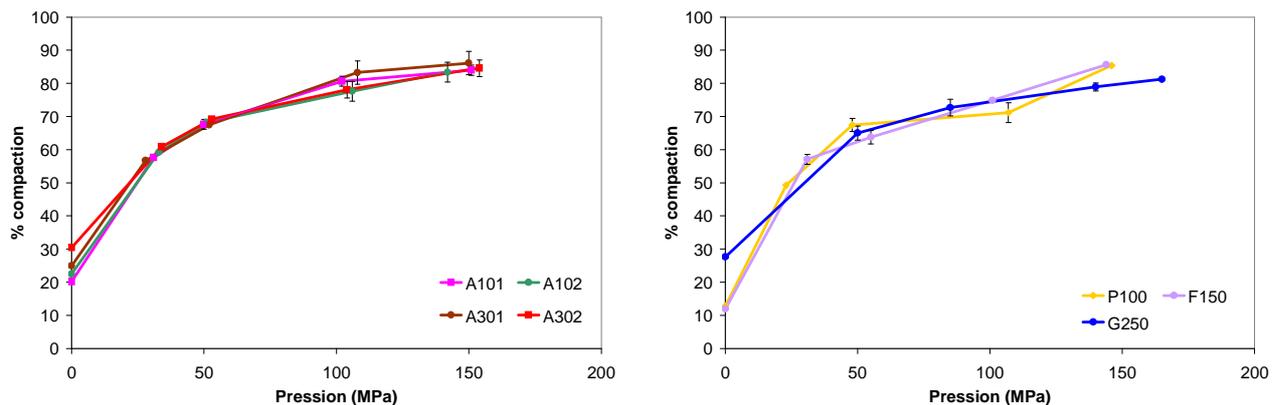


Figure III.42 : Taux de compaction des celluloses sur machine à comprimer alternative

Le taux de compaction initial est influencé par les conditions de remplissage de la matrice. A102 et G250, dont l'aptitude au réarrangement est améliorée par les vibrations de la machine à comprimer alternative, sont caractérisés par des taux de compaction initiaux supérieurs à ceux obtenus sur presse uniaxiale.

De la même manière que sur la presse uniaxiale, les celluloses microcristallines et pulvérulentes possèdent des taux de compaction sensiblement équivalents. En revanche la comparaison des résultats obtenus sur presse uniaxiale et machine à comprimer alternative montre que la densification est affectée par le changement de dispositif de compression. L'accroissement de la cadence de production ou de la vitesse de descente du poinçon entraîne une diminution de la densification.

I.2.2.2.6.3. Résistance mécanique

L'évolution des résistances diamétrales des compacts de cellulose obtenus avec la machine à comprimer alternative est présentée sur la figure III.43.

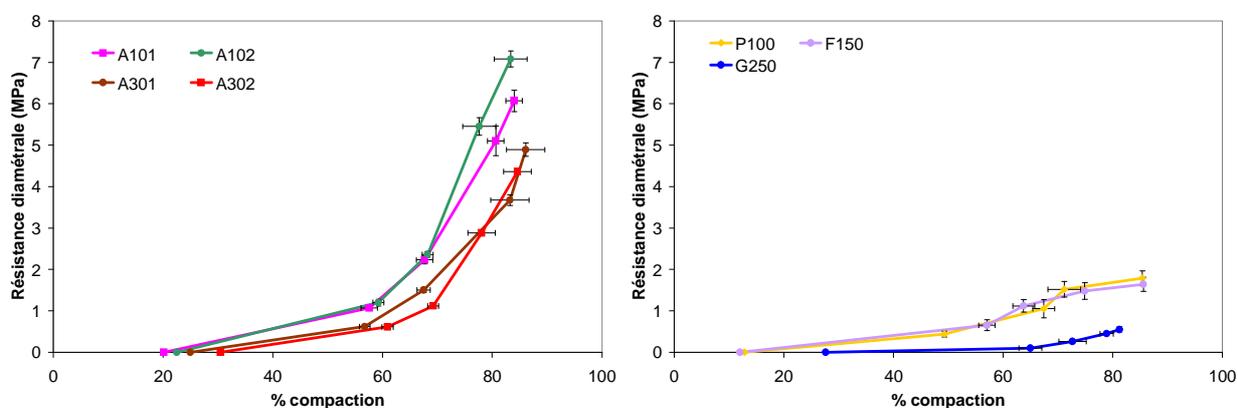


Figure III.43 : Taux de compaction et résistance diamétrale des celluloses sur machine à comprimer alternative

Les celluloses microcristallines confirment nettement leur supériorité par rapport aux celluloses pulvérulentes. Pour un produit et une pression de compaction donnés, les compacts réalisés sur la machine à comprimer alternative ont une résistance diamétrale sensiblement identique aux compacts réalisés sur presse uniaxiale mais pour des taux de compaction inférieurs. Le changement de dispositif de compression est plus favorable aux celluloses microcristallines qu'aux pulvérulentes. G250 acquiert de la cohésion pour un taux de compaction inférieur à celui nécessaire sur la presse uniaxiale.

I.2.2.3. Bilan

Le développement des comprimés, souvent réalisé de façon empirique, nécessite une grande quantité de produit. La difficulté réside essentiellement dans la maîtrise des paramètres susceptibles d'intervenir dans le mécanisme de consolidation de la poudre. La connaissance précoce de la comprimabilité des produits permet une prise en compte objective des performances technologiques. Il est alors possible de sélectionner les excipients adaptés à un principe actif à formuler afin de simplifier et rationaliser les formules. Dans ce but, nous avons utilisé une méthode de caractérisation technologique permettant de déterminer la comprimabilité des celluloses pour identifier les points faibles et les points forts des matériaux. La même stratégie a été expérimentée sur une presse uniaxiale et sur une machine à comprimer alternative afin de déterminer la contribution du procédé de compression à la quantification de la fonctionnalité.

I.2.2.3.1. Aptitude à l'écoulement et au réarrangement

Le coefficient de tassement déterminé sur presse uniaxiale à partir de la première phase du cycle de compression (pression < 0,5 MPa) est validé en tant qu'indice rhéologique par corrélation avec l'indice de Carr et la porosité de lit V_1 . Cependant ces corrélations sont vérifiées pour tous les produits à l'exception de G250. En effet la mise en forme par

granulation perturbe la détermination de C_T . Nous avons attribué ce phénomène à la fragmentation des granulés sous très faible contrainte. Ainsi le lit de poudre s'effondre en entraînant le rallongement de la phase de tassement.

La comparaison de C_T et C_{TA} montre l'influence du mode d'alimentation de la poudre sur la valeur du coefficient de tassement (figure III.44). La masse de poudre à comprimer, déterminée à partir de la masse volumique apparente et imposée sur la presse uniaxiale, dépend de l'aptitude de la poudre à s'écouler verticalement du sabot d'alimentation dans la matrice sur la machine à comprimer alternative. Les vibrations de la machine à comprimer alternative affectent la phase de tassement et ceci de façon différente selon les produits. La matrice, d'un volume équivalent à celle de la presse uniaxiale, est plus ou moins remplie. La coulabilité des produits ou leur consolidation dans la trémie d'alimentation perturbent la corrélation entre C_T et C_{TA} .

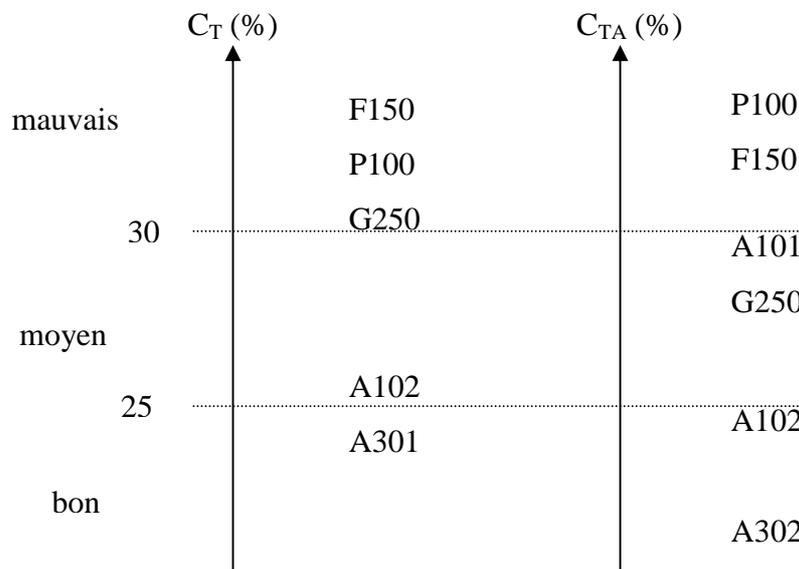


Figure III.44 : Classement des celluloses en fonction de C_T et C_{TA}

I.2.2.3.2. Densification et cohésion

Les phénomènes de densification et de cohésion ont été étudiés à l'aide des cycles de compression et de rupture.

Les rendements R_1 et R'_1 correspondent à la transformation de l'énergie mécanique en énergie théorique. Ils sont liés au coefficient de tassement et R_1 est d'autant plus élevé que les celluloses s'écoulent facilement. R_1 comme C_T montrent l'écoulement supérieur des celluloses microcristallines par rapport aux celluloses pulvérulentes.

La comparaison de R_1 et R_{1A} confirme le rôle de l'alimentation en poudre de la machine à comprimer alternative sur l'écoulement et le réarrangement des particules.

Le rendement R_2 , calculé à partir de la transformation de l'énergie théorique en énergie totale de compression, est d'autant plus élevé que les pertes d'énergie sous forme de frictions sont importantes. La nature chimique (cellulose microcristalline ou cellulose pulvérulente) n'influence pas l'importance des frictions. Le rendement R_2 est d'autant plus faible que la porosité totale de la poudre est importante. Les produits qui génèrent le plus de frictions sont A101, A102, P100 et F150.

La dissipation de l'énergie sous forme de friction est moins importante sur la machine à comprimer alternative que sur la presse uniaxiale. Cette dissipation sous forme de friction est d'autant plus importante que la masse volumique apparente est faible.

Les classements des celluloses en fonction de R_2 et R_{2A} sont donnés sur la figure III.45.

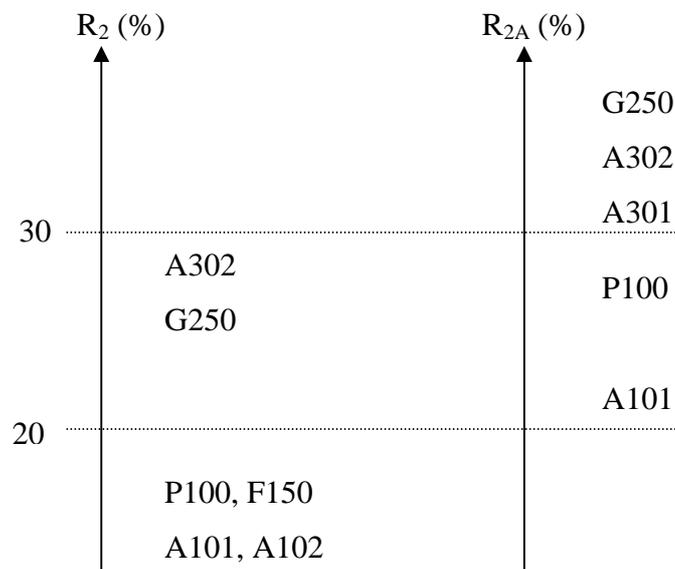


Figure III.45 : Classement des celluloses en fonction de R_2 et R_{2A}

La perte d'énergie sous forme d'élasticité est caractérisée par les rendements R_3 et R'_3 calculés à partir du rapport entre l'énergie nette de compression et l'énergie totale. Elle est d'autant plus importante que R'_3 est élevé. Les valeurs de R_3 calculées avec les celluloses microcristallines indiquent que tous les produits étudiés ont la même élasticité, par ailleurs très faible. Les celluloses pulvérulentes P100 et G250 sont caractérisées par une plus mauvaise utilisation de l'énergie de densification. Néanmoins R_3 ne constitue pas un élément de discrimination technologique parmi les celluloses. Les valeurs de R_{3A} montrent que le retour élastique est peu sensible à l'augmentation de la vitesse de compression.

L'énergie de rupture, mesurée à partir des cycles de rupture obtenus avec la presse uniaxiale, rapportée à l'énergie nette de compression permet de définir le coefficient d'efficacité. Ce coefficient caractérise l'aptitude à la conversion de l'énergie nette de compression en cohésion. Il permet une classification plus complète des produits selon l'acquisition de cohésion que la résistance diamétrale. L'étude des résistances diamétrales des comprimés de celluloses microcristallines réalisés sur la presse uniaxiale et sur la machine à comprimer alternative a montré que ce paramètre n'est pas influencé par l'augmentation de la vitesse de compression. En revanche, les celluloses pulvérulentes P100 et F150 acquièrent moins de cohésion quand la vitesse de compression augmente. Dans la gamme de pression

explorée, le taux de compaction, pour lequel G250 devient cohésif, diminue quand la vitesse de compression s'accroît.

Le classement des matériaux en fonction de C_{eff} est présenté dans la figure III.46.

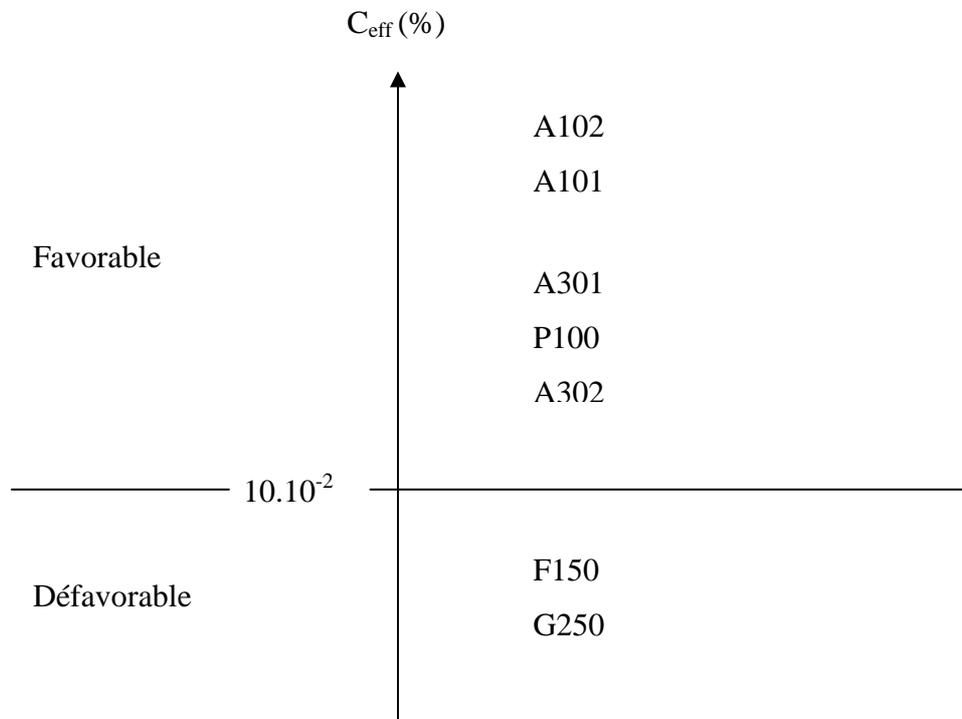


Figure III.46 : Classement des celluloses en fonction de C_{eff}

Les cycles de rupture des comprimés réalisés avec la machine à comprimer alternative n'ayant pas été étudiés, nous ne pouvons pas déterminer le rendement total de compression sur cet appareil. Bien que la connaissance du rendement total renseigne sur l'aptitude globale du matériau à la compression, celle des rendements intermédiaires est nécessaire afin de déterminer l'étape limitante de la comprimabilité et d'établir un classement technologique des excipients. Les critères de choix des celluloses peuvent être les suivants :

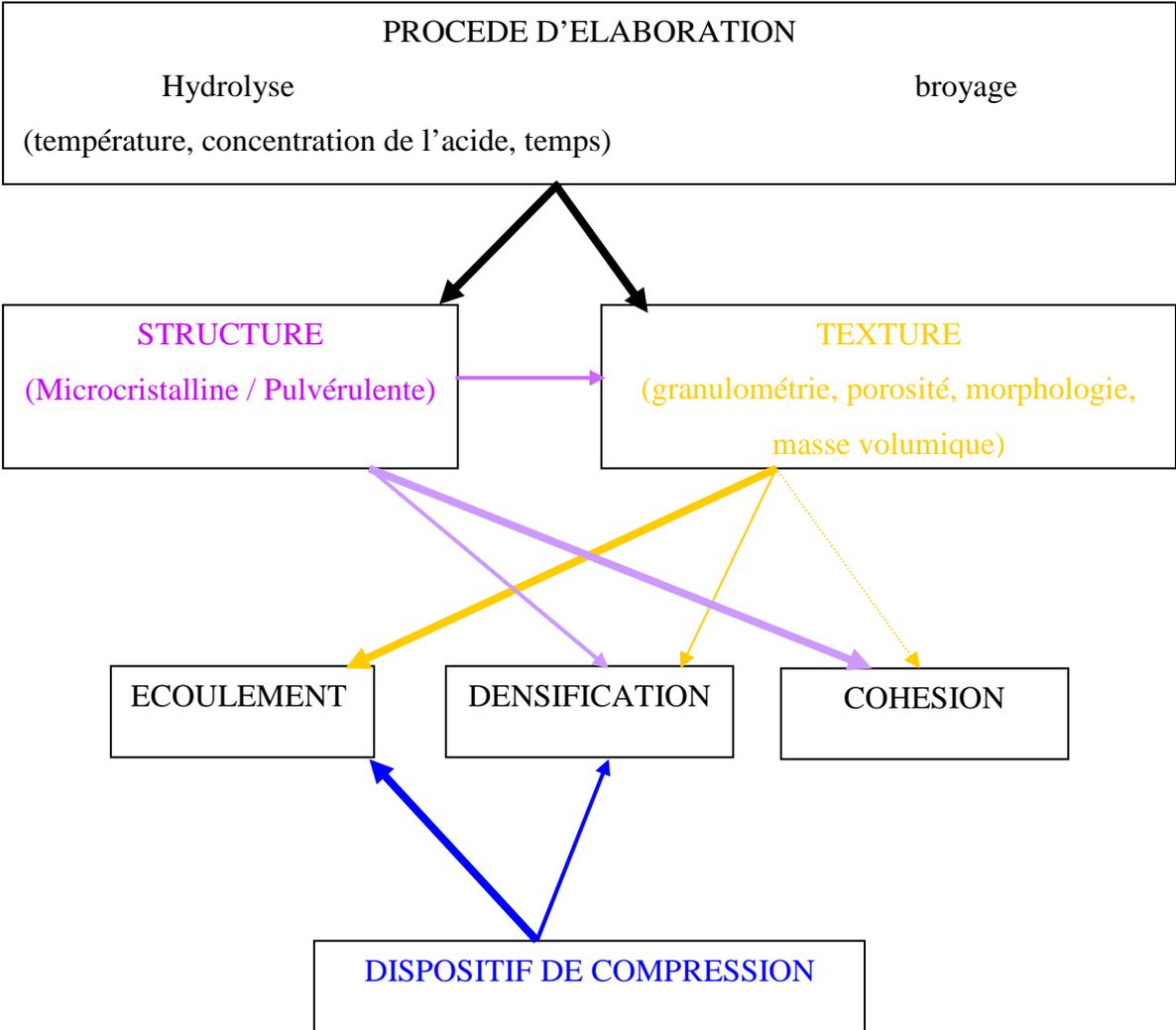
- ✓ amélioration des propriétés d'écoulement par les celluloses de rendement R_1 le plus élevé, en préférant les celluloses microcristallines de plus grande granularité (A302 ou A102),
- ✓ diminution de l'importance des frictions pendant la compression par les celluloses microcristallines A302 ou A102 ou la cellulose pulvérulente G250,
- ✓ acquisition de cohésion importante en utilisant les celluloses microcristallines A102 et A101.

La presse uniaxiale ne donne pas directement accès aux indices technologiques qui caractérisent les phénomènes apparaissant immédiatement après la phase de compression et lors de l'éjection tels que l'indice de lubrification, la pression résiduelle de grippage et la pression d'éjection. Cependant ces indices ont été reliés aux paramètres accessibles avec la presse. Ainsi il existe une relation linéaire entre l'indice de lubrification et le coefficient de tassement. La transmission de la pression est d'autant plus importante que la poudre s'écoule

difficilement et présente une résistance à l'enfoncement du poinçon. La pression résiduelle de grippage est quant à elle liée à la perte d'énergie lors du retour élastique en décompression. Plus le retour élastique est important moins le compact exerce de pression sur le poinçon inférieur. Cependant la pression résiduelle de grippage permet une différenciation plus importante des produits.

Qualités d'usage des celluloses en compression

Le schéma suivant illustré par les celluloses étudiées propose les voies d'une amélioration technologique.



Influence > faible ———> moyenne ———> forte

II – Les saccharoses

Après avoir caractérisé dans un premier temps les propriétés physico-chimiques des saccharoses, leur comportement sous la contrainte seront tout d'abord étudiés sur presse uniaxiale, puis ces résultats seront comparés à ceux obtenus sur machine à comprimer alternative.

II.1. Caractérisation physico-chimique

II.1.1. Masses volumiques

Les masses volumiques pycnométrique et apparente sont données dans le tableau III.28.

Tableau III.28 : Masses volumiques des saccharoses

Produits	$\rho_{\text{pycno}} (\text{g.cm}^{-3})$	$D_{\text{NT}} (\text{g.cm}^{-3})$	$D_{\text{T}} (\text{g.cm}^{-3})$
50G920	$1,4399 \pm 0,0005$	$0,676 \pm 0,003$	$0,794 \pm 0,003$
10S25D020	$1,3940 \pm 0,0006$	$0,495 \pm 0,004$	$0,675 \pm 0,005$
10S25D030	$1,4962 \pm 0,0004$	$0,476 \pm 0,002$	$0,625 \pm 0,003$
10S25D060	$1,5088 \pm 0,0007$	$0,537 \pm 0,003$	$0,676 \pm 0,002$
25S25D020	$1,3947 \pm 0,0004$	$0,571 \pm 0,003$	$0,743 \pm 0,009$
25S25D030	$1,4971 \pm 0,0004$	$0,519 \pm 0,005$	$0,673 \pm 0,002$
25S25D060	$1,4995 \pm 0,0004$	$0,500 \pm 0,004$	$0,641 \pm 0,002$
LN01016	$1,4868 \pm 0,0007$	$0,602 \pm 0,002$	$0,685 \pm 0,002$
LN01016 tamisé	$1,4943 \pm 0,0004$	$0,617 \pm 0,002$	$0,714 \pm 0,003$
Sucre industriel	$1,5670 \pm 0,0003$	$0,714 \pm 0,001$	$0,862 \pm 0,007$
Di-Pac [®]	$1,5497 \pm 0,0006$	$0,676 \pm 0,001$	$0,819 \pm 0,005$

II.1.1.1. Masse volumique pycnométrique

Pour tous les produits, la masse volumique pycnométrique des produits est inférieure à la masse volumique théorique du saccharose ($\rho_{\text{théorique}} = 1,6 \text{ g.cm}^{-3}$). Plusieurs raisons peuvent être avancées :

- ✓ la technique de mesure ne permet pas d'atteindre la porosité fermée des particules,
- ✓ la cristallisation des produits est incomplète aux températures considérées et le réseau cristallin ne correspond pas au réseau théorique,

- ✓ la présence d'additifs, qui sont des non sucres, fait baisser la vitesse de cristallisation du saccharose. Leur effet dépend de leurs interactions avec le saccharose et l'eau [190]. En effet le sucre industriel présente une masse volumique pycnométrique plus élevée grâce à une meilleure cristallisation que tous les autres produits qui contiennent entre 3 % et 5 % d'additifs.

Au sein d'un même groupe, la masse volumique pycnométrique semble augmenter avec la température de maturation, et de façon plus significative entre 20°C et 30°C puis s'atténue au delà.

L'augmentation de la teneur en sucre inverti n'a pas d'incidence marquée sur la valeur de la masse volumique pycnométrique.

La comparaison de 25S25D030 préparé sur la tour pilote et LN01016 élaboré sur la tour industrielle montre que la masse volumique pycnométrique est faiblement influencée par le procédé de fabrication.

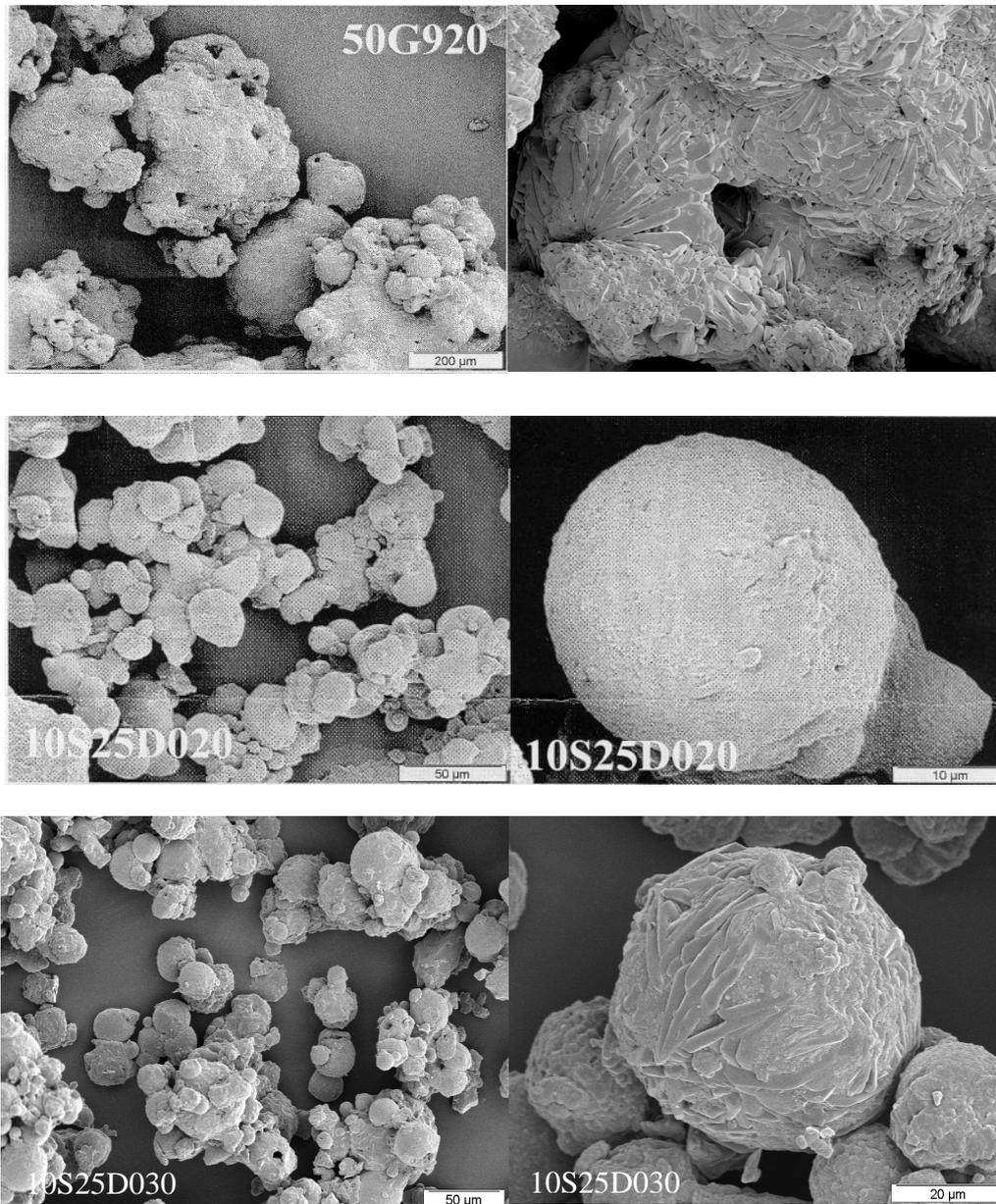
II.1.1.2. Masse volumique apparente

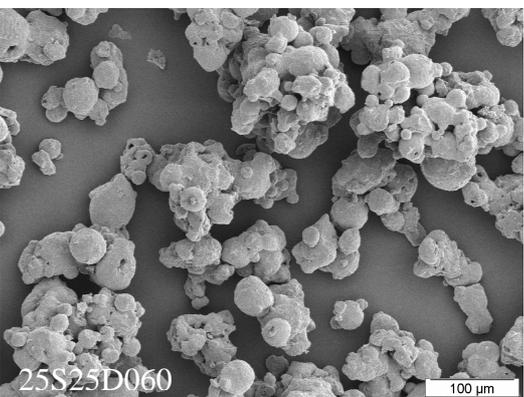
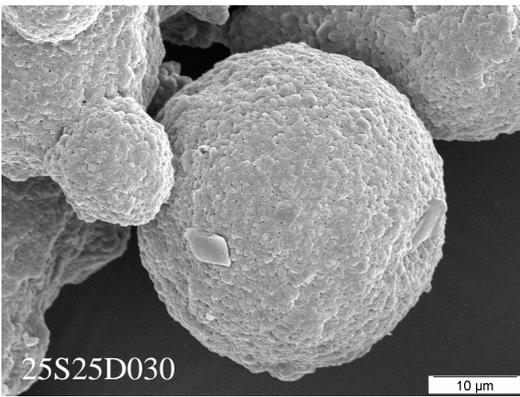
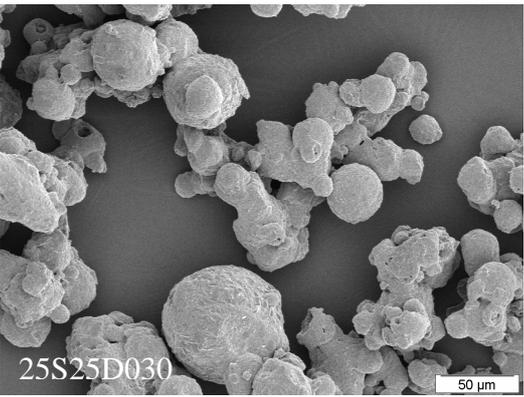
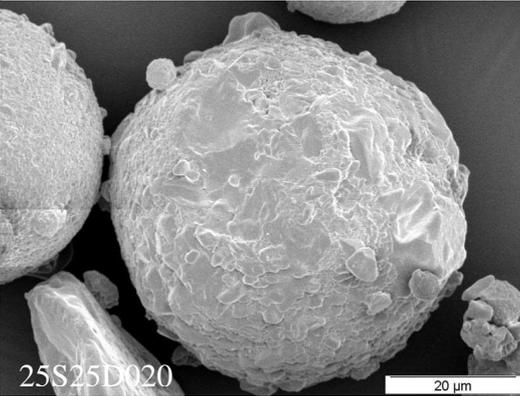
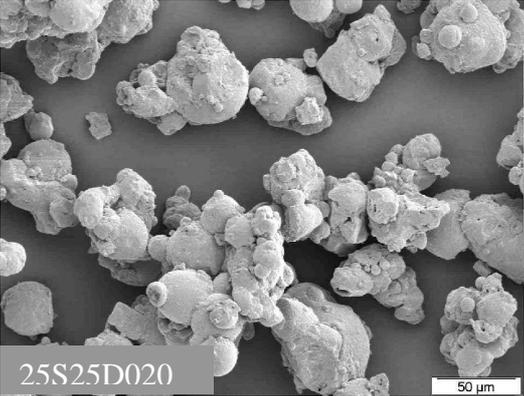
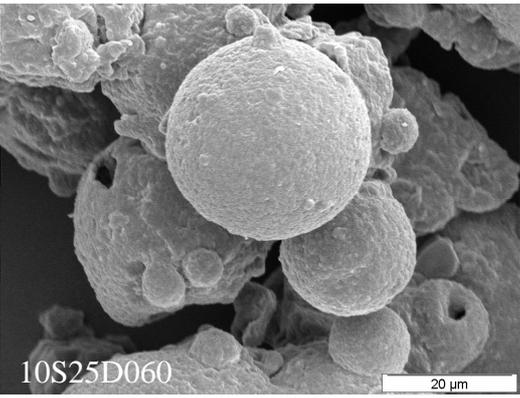
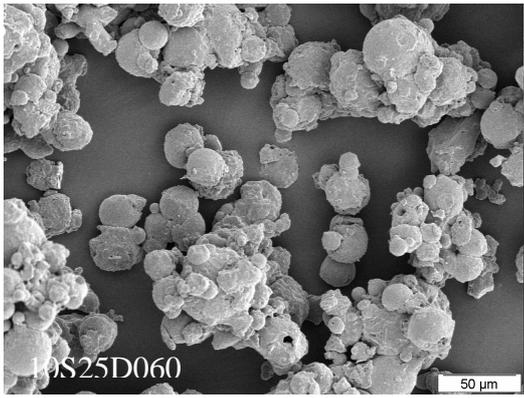
La masse volumique apparente est nettement influencée par le procédé de fabrication. Le passage de la tour pilote (25S25D030) à la tour industrielle (LN01016) s'accompagne d'une augmentation des masses volumiques apparentes vrac et dans une moindre mesure tassée. Les produits industriels sont les plus denses. Seul 50G920, fabriqué sur la tour pilote dans les mêmes conditions que 10S25D020 et 25S25D020, se distingue avec une masse volumique apparente équivalente à celles des produits industriels imputable de ce fait à sa formulation si les conditions opératoires sont strictement comparables. La capacité des poudres à s'empiler est influencée par la nature des additifs.

Le sucre industriel constitué de 100 % de saccharose présente les valeurs les plus élevées qu'il s'agisse de la masse volumique pycnométrique (effet de la composition) ou apparente (effet conjoint probable de la texture).

II.1.2. Morphologie

La figure III.47 présente les micrographies des différents lots de saccharose (documents Eridania Beghin-Say).





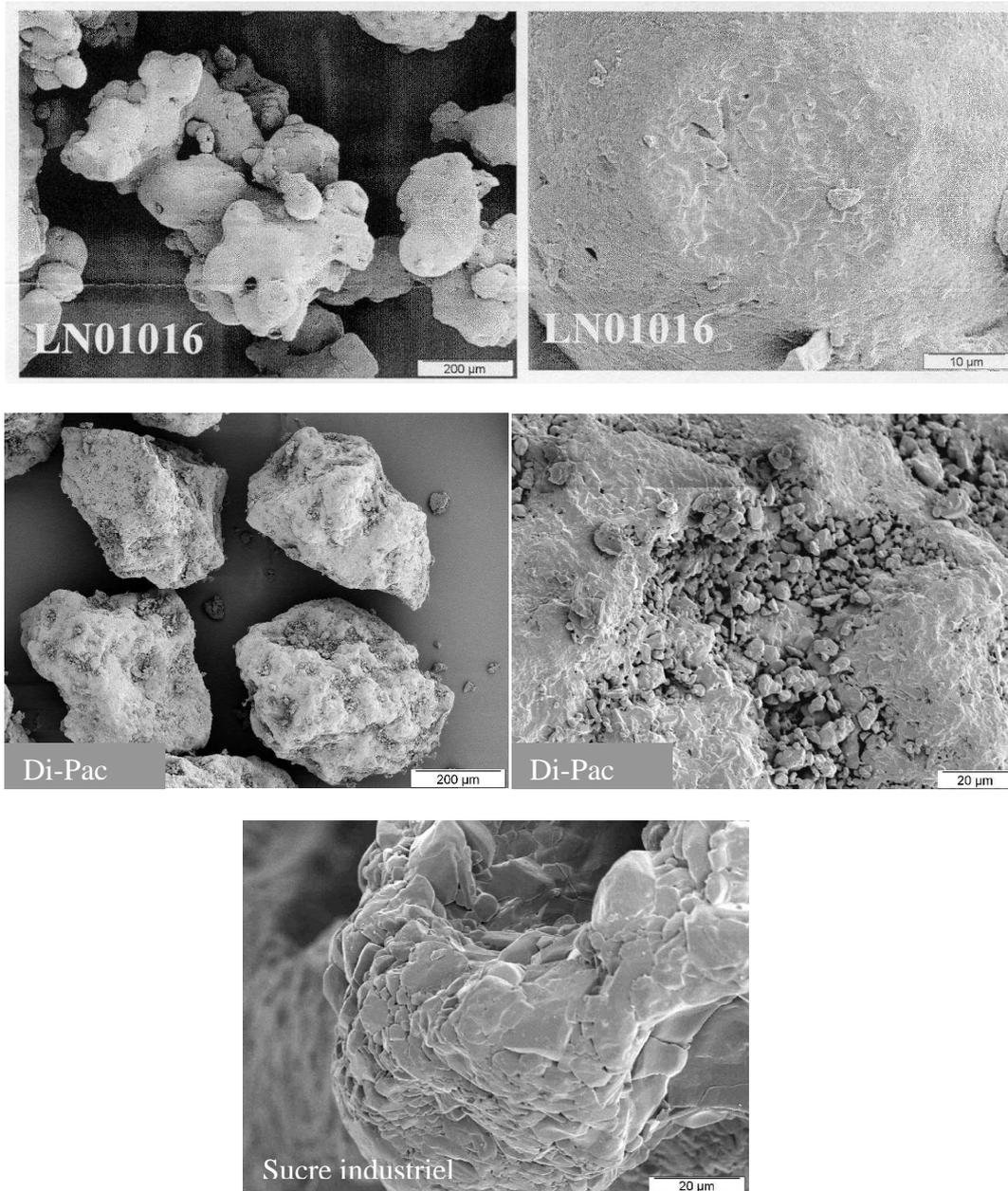


Figure III.47 : Morphologie des saccharoses en microscopie électronique à balayage

La morphologie des produits contenant 1 % de sucre inverti n'est pas modifiée par le procédé d'élaboration (type de séchage, température de maturation). Les trois produits présentent des particules de forme sphérique qui s'assemblent pour former des agglomérats.

Les observations réalisées sur les produits formulés avec 2,5 % de sucre inverti ne montrent pas de différences entre eux et avec les produits précédents. Dans le cas de LN01016, constitué de grains poreux avec de nombreuses particules de très petite taille en surface, la porosité est plus marquée que pour les produits fabriqués sur tour pilote.

Les particules de Di-Pac[®] se différencient par une forme anguleuse. La texture des particules est plus irrégulière que celle des précédents produits.

Pour 50G920, nous observons des grains sphériques et poreux dont la surface est constituée de plaquettes radiales.

II.1.3. Distribution granulométrique

La figure III.48 présente les distributions granulométriques des 11 lots de saccharose. Afin de faciliter les comparaisons, nous avons regroupé sur un même graphique les produits appartenant à une même famille (par exemple 10S25D020, 10S25D030, 10S25D060). Les valeurs numériques des descripteurs retenus sont données dans le tableau III.29.

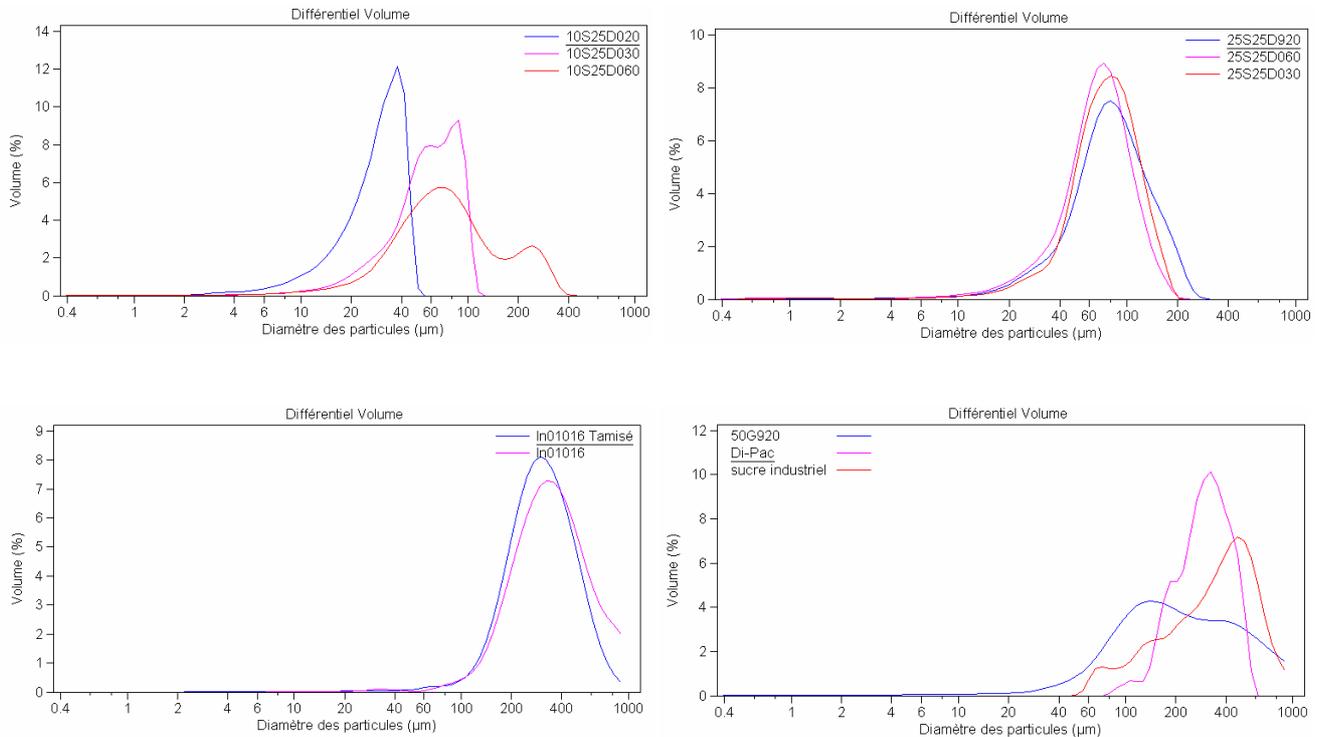


Figure III.48 : Distributions granulométriques des saccharoses

Tableau III.29 : Résultats des mesures de granulométrie des saccharoses

Produits	d ₁₀ (µm)	d ₅₀ (µm)	d ₉₀ (µm)	Moyenne (µm)	Mode (µm)	CV (%)	Indice de dispersion
50G920	72,03	201,23	593,60	272,23	144,67	76,40	2,59
10S25D020	13,13	29,18	41,54	28,27	38,07	37,30	0,97
10S25D030	27,12	58,87	92,05	59,62	87,90	40,50	1,10
10S25D060	31,32	72,50	216,03	96,44	68,61	75,20	2,55
25S25D020	35,62	78,43	140,23	83,26	82,69	47,37	1,33
25S25D030	38,39	74,25	120,67	76,80	82,69	41,20	1,11
25S25D060	31,43	67,08	108,57	68,51	75,33	43,10	1,15
LN01016	173,33	332,70	636,00	370,80	324,30	49,10	1,39
LN01016 tamisé	166,27	304,80	533,17	330,13	314,70	44,77	1,20
Sucre industriel	114,50	355,63	635,27	367,40	471,10	54,27	1,46
Di-Pac®	167,27	297,16	456,63	304,43	334,90	35,23	0,97

La médiane (d_{50}) permet de classer les produits en trois familles selon l'ordre suivant :

10S25D020 << 10S25D030, 25S25D060, 10S25D060, 25S25D030, 25S25D020 << 50G920, Di-Pac[®], LN01016 tamisé, LN01016 < sucre industriel

Si nous nous référons à la moyenne, nous obtenons le classement suivant :

10S25D020 << 10S25D030, 25S25D060 < 25S25D030, 25S25D020 < 10S25D060 << 50G920 < Di-Pac[®] < LN01016 tamisé < sucre industriel, LN01016

Selon ce critère 10S25D060 possède une moyenne supérieure à celle de 25S25D030 et 25S25D020. La moyenne tient compte de l'étalement complet de la distribution dans son calcul, en effet 10S25D060 présente une distribution très étalée qui correspond à une valeur élevée du coefficient de variation (75,20 %) alors que pour 25S25D030 et 25S25D020 le coefficient de variation est respectivement de 41,20 % et 47,37 %. Il s'ensuit pour 10S25D060, une moyenne nettement plus importante que la médiane, alors que pour 25S25D030 et 25S25D020 l'écart entre ces deux paramètres est moins important.

La comparaison du mode et de la moyenne renseigne sur la distorsion de la distribution par rapport à une courbe gaussienne standard. Ainsi les distributions granulométriques de 10S25D020, 10S25D030, 25S25D030, 25S25D060, le sucre industriel et Di-Pac[®], dont le mode est supérieur au diamètre moyen, sont plus étalées pour les tranches granulométriques inférieures au mode. A l'inverse 50G920, 10S25D060 et LN01016, LN01016 tamisé sont caractérisés par une distribution plus étalée pour les tranches granulométriques supérieures au mode. Seul 25S25D020 possède une distribution sensiblement symétrique autour du mode.

Pour les produits à 1 % de sucre inverti, les distributions granulométriques se décalent vers les grands diamètres quand la température de maturation augmente. La dispersion autour de la valeur moyenne augmente également avec la température de maturation. En revanche pour des teneurs à 2,5 % en sucre inverti, la température de maturation n'a pas d'incidence marquée sur le profil granulométrique, indiquant peut-être un procédé mieux maîtrisé.

Dans des conditions de fabrication identiques, l'élévation du taux de sucre inverti s'accompagne généralement de l'augmentation de la taille des particules. Ainsi 25S25D020 et 25S25D030 ont respectivement des particules de taille supérieures à 10S25D020 et 10S25D030. En revanche nous observons le phénomène inverse en ce qui concerne 10S25D060 et 25S25D060. Lors de la fabrication, un taux élevé en sucre inverti provoque en effet l'agglomération des fines et entraîne une granulation de la poudre. Pour une température de maturation de 60°C, la diminution de la température de séchage a un effet plus important que l'agglomération des fines sur la granulométrie du produit final.

La granulométrie de 50G920 confirme l'observation faite à partir des masses volumiques mais l'effet « glucose » étant difficilement dissociable de l'effet « procédé », il convient d'être prudent quant à l'interprétation.

Les produits fabriqués sur la tour industrielle (LN01016, LN01016 tamisé) ont des particules de taille plus importante que celles de 25S25D030 obtenu sur la tour pilote. D'une

manière générale les produits obtenus sur une tour industrielle ont une granularité plus grande que les produits « pilotes ».

La figure III.49 présente la relation existant entre la moyenne et la masse volumique apparente des saccharoses. Les produits caractérisés par les moyennes les plus importantes ont aussi les masses volumiques apparentes les plus grandes. Il s'agit des produits obtenus sur les tours industrielles et de 50G920. A l'inverse les produits « pilotes » ont les moyennes et les masses volumiques apparentes les plus faibles. Au delà de cette tendance générale, toute analyse plus détaillée serait risquée au moins pour les deux raisons suivantes :

- ✓ le diamètre moyen est réducteur et imparfait à rendre compte valablement de la taille,
- ✓ la forme et la rugosité sont déterminantes dans l'empilement et donc dans la valeur de la masse volumique apparente.

En outre les différences observées au sein de ces groupes sont faibles.

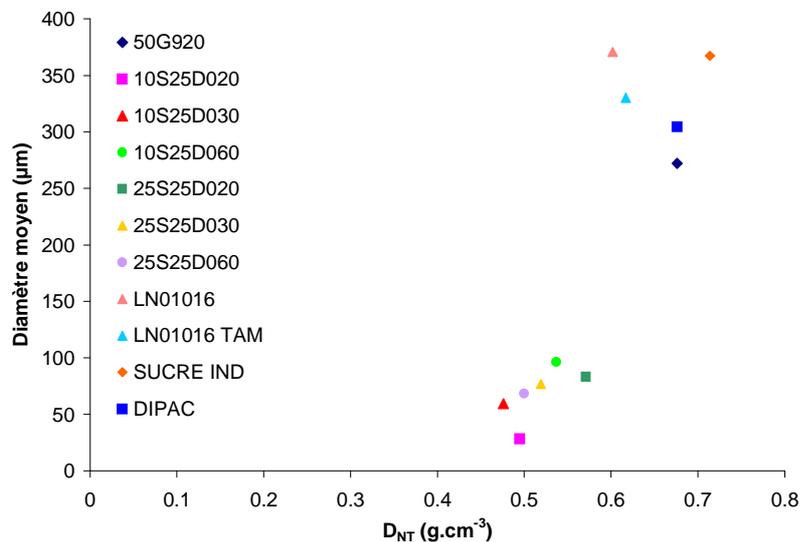


Figure III.49 : Relation entre la moyenne et la masse volumique des saccharoses

II.1.4. Porosité

La figure III.50 et le tableau III.30 présentent les résultats obtenus en porosimétrie par intrusion de mercure.

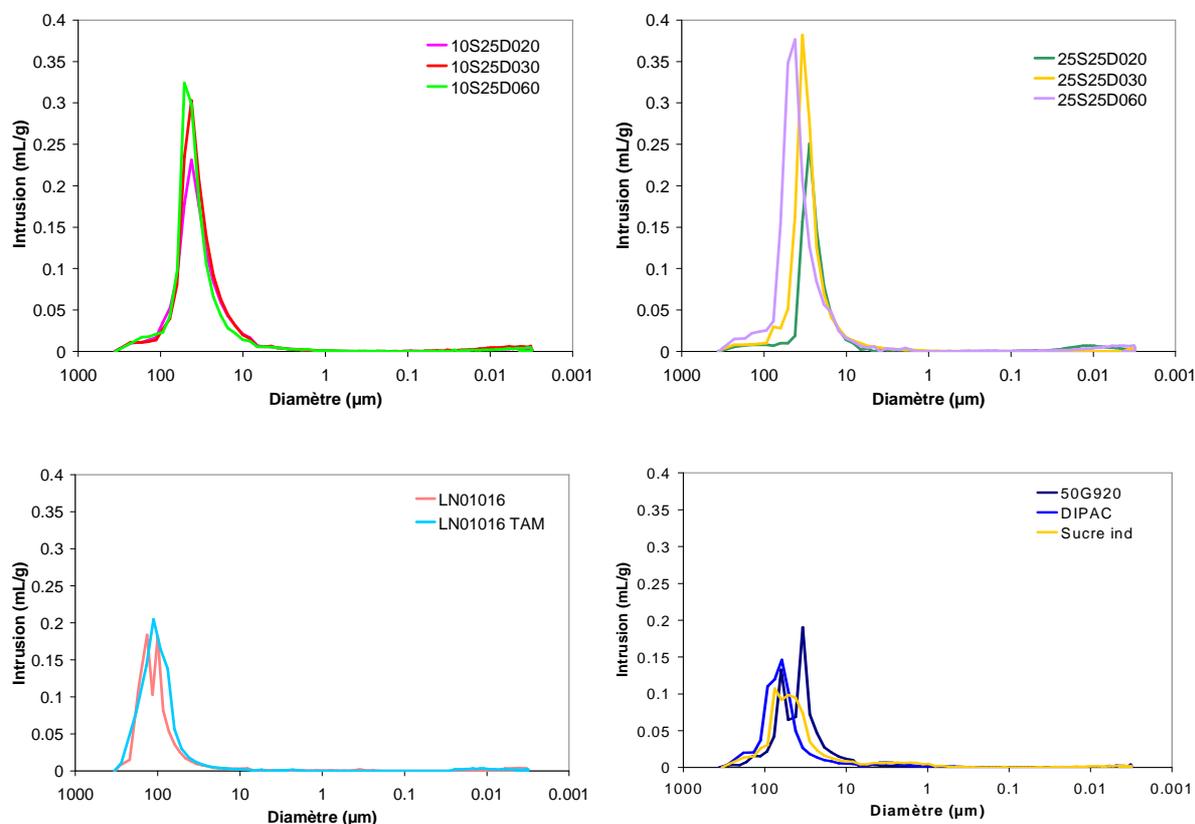


Figure III.50 : Porogrammes des saccharoses

D'emblée il convient de noter que les produits de l'étude ne présentent pas de porosité intraparticulaire, accessible au mercure. La porosité de ces saccharoses est une porosité interparticulaire.

La comparaison des porogrammes des produits à 1 % de sucre inverti montre que les distributions porosimétriques ne sont pas influencées par les paramètres du procédé de fabrication bien que ces produits présentent des distributions granulométriques différentes.

En revanche les distributions porosimétriques des produits à 2,5 % de sucre inverti, caractérisés par des distributions granulométriques semblables, sont influencées par les conditions de fabrication.

LN01016 est caractérisé par une distribution bimodale tandis que LN01016 tamisé ne présente qu'une famille de pores. Le tamisage induit une distribution granulométrique plus étroite, rendant les pores interparticulaires plus homogènes.

La comparaison des porogrammes de 25S25D030 et LN01016 montre que les distributions poreuses sont influencées par le procédé de fabrication dont l'incidence sur la granularité a été mise en évidence précédemment.

Tableau III.30 : Résultats des mesures de porosités des saccharoses

Produits	V ₁ (mL.g ⁻¹)	V ₂ (mL.g ⁻¹)	D _p (μm)	% p
50G920	0,100	0,70	34,14	53,95
10S25D020	0,150	1,14	34,78	64,83
10S25D030	0,160	1,33	35,18	69,30
10S25D060	0,180	1,24	39,11	67,82
25S25D020	0,100	0,84	24,47	58,66
25S25D030	0,160	1,16	30,10	65,48
25S25D060	0,220	1,51	38,74	74,41
LN01016	0,030	0,87	102,64	58,83
LN01016 tamisé	0,050	0,88	95,25	59,38
Sucre industriel	0,076	0,71	41,89	58,78
Di-Pac®	0,140	0,64	55,81	53,68

Le volume de lit permet d'estimer la phase de tassement de la poudre dans le pénétromètre qui est d'autant plus facile que V₁ est faible. Nous observons les phases de tassement les plus réduites pour les saccharoses ayant des masses volumiques apparentes supérieures ou égales à 0,570 g.cm⁻³.

L'augmentation de la température de maturation entraîne un rallongement de la phase de tassement des saccharoses à 2,5 % de sucre inverti tandis qu'elle ne modifie pas la capacité à se tasser des saccharoses à 1 % de sucre inverti.

La porosité totale est sensiblement identique, de l'ordre de 67 %, pour tous les produits à 1 % de sucre inverti. En revanche elle augmente avec la température de maturation quand le taux en sucre inverti est de 2,5 %.

Le volume poreux interparticulaire conduit aux mêmes observations. Cette similitude trouve une explication dans le mode de détermination du pourcentage de porosité qui est calculé à partir du volume poreux interparticulaire et du volume de lit.

Les saccharoses caractérisés par les masses volumiques apparentes les plus grandes (produits industriels, 50G920 et 25S25D020) sont définis par les pourcentages de porosité et les volumes poreux interparticulaires les plus faibles. A l'inverse les produits « pilotes » ont les masses volumiques apparentes les plus faibles et les pourcentages de porosité (ou les volumes interparticulaires) les plus grands (figure III.51).

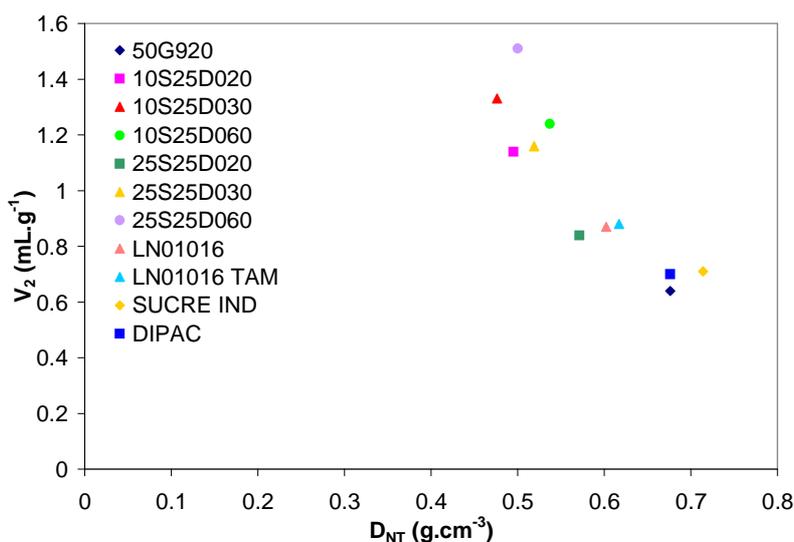


Figure III.51 : Relation entre la masse volumique apparente et le volume poreux interparticulaire des saccharoses

Le diamètre médian des pores augmente quand le taux de sucre inverti diminue. A l'intérieur d'une même famille de produit (1 % ou 2,5 % de sucre inverti), l'accroissement de la température de maturation s'accompagne de l'augmentation du diamètre médian. De la même manière le passage de la tour pilote (25S25D030) à la tour industrielle (LN01016) se traduit par l'augmentation du diamètre médian des pores. Les produits industriels présentent les diamètres médians les plus importants. Nous n'avons pas mis en évidence de relation entre la taille moyenne des particules et le diamètre médian des pores. En effet il convient de tenir compte de la distribution granulométrique des produits et en particulier du pourcentage de fines susceptibles de se loger dans les espaces libres entre les grosses particules.

Il faut également manipuler le diamètre des pores avec précaution car il ne tient pas compte de l'étalement complet de la distribution poreuse et ne représente qu'un point sur la courbe cumulée de la distribution poreuse. L'étalement de la distribution des pores (Di-Pac[®], sucre industriel) ou l'existence de plusieurs types de pores (50G920, LN01016) influence le calcul et donc la valeur du diamètre moyen de ces pores qui est de ce fait moins représentative.

II.1.5. Perte à la dessiccation

Le tableau III.31 exprime la perte à la dessiccation des onze saccharoses.

Tableau III.31 : Perte à la dessiccation des saccharoses

Produits	% H ₂ O
50G920	0,68 ± 0,13
10S25D020	0,85 ± 0,11
10S25D030	0,78 ± 0,01
10S25D060	0,83 ± 0,12
25S25D020	0,88 ± 0,08
25S25D030	0,85 ± 0,11
25S25D060	0,99 ± 0,01
LN01016	1,00 ± 0,05
LN01016 tamisé	1,00 ± 0,11
Sucre industriel	0,50 ± 0,07
Di-Pac [®]	0,38 ± 0,15

L'humidité résiduelle de tous les produits est comprise entre 0,38 et 1 %, conformément à la monographie « compressible sugar » de la pharmacopée américaine qui autorise une perte à la dessiccation comprise entre 0,25 et 1 %. L'influence de la granularité et de la porosité n'est pas suffisamment marquée pour être interprétable.

La perte à la dessiccation des saccharoses n'est pas influencée par la teneur en sucre inverti qui modifie pourtant les conditions de séchage. En effet la température de séchage diminue avec l'augmentation de la teneur en sucre inverti mais la qualité finale n'est pas affectée.

L'absence de sucre inverti semble entraîner une diminution de la quantité d'eau adsorbée. En effet les saccharoses formulés sans sucre inverti (Di-Pac[®], sucre industriel, 50G920) présentent une perte à la dessiccation plus faible.

Le procédé de fabrication ne modifie pas de manière significative la perte à la dessiccation.

II.2. Indices rhéologiques

Les résultats des études de débit et de tassement au volumétre sont présentés dans le tableau III.32. Les cinétiques de tassement font l'objet de la figure III.52.

Tableau III.32 : Indices rhéologiques des saccharoses

Produits	Débit (g.s ⁻¹)	D _{NT} (g.cm ⁻³)	D _T (g.cm ⁻³)	V ₁₀ – V ₅₀₀ (mL)	I _C (%)	I _H
50G920	28,09	0,676	0,794	4	14,86	1,17
10S25D020	23,20	0,495	0,675	26	26,70	1,36
10S25D030	21,79	0,476	0,625	22	23,81	1,31
10S25D060	20,79	0,537	0,676	18	20,40	1,26
25S25D020	0,00	0,571	0,743	12	23,17	1,30
25S25D030	19,30	0,519	0,673	10	22,81	1,29
25S25D060	17,89	0,500	0,641	16	22,00	1,28
LN01016	12,87	0,602	0,685	8	12,05	1,14
LN01016 tamisé	15,34	0,617	0,714	10	13,58	1,16
Sucre industriel	23,64	0,714	0,862	8	17,14	1,21
Di-Pac [®]	24,45	0,676	0,819	6	17,57	1,21

25S25D020 ne s'écoule pas pendant le test d'écoulement alors que ni sa masse volumique ni sa granulométrie moyenne ne peuvent être considérées comme des facteurs défavorables. Cela plaide en faveur des tests de fonctionnalité et illustre de nouveau l'intérêt de croiser les méthodes.

L'aptitude des matériaux à se réarranger est évaluée à l'aide des cinétiques initiale de tassement (figure III.52). Plus le réarrangement des particules est précoce plus la pente de la courbe est élevée. La différenciation est plus marquée entre les saccharoses sur la vitesse d'apparition du plateau et sa hauteur. Le tassement important annonce par corollaire un écoulement médiocre pour 10S25D020, 10S25D030 (ce qu'expriment les valeurs du débit). Viennent par ordre d'aptitude à l'écoulement croissante :

25S25D030 < 25S25D060, 25S25D020 < 10S25D060 < Di-Pac[®], sucre industriel < 50G920 < LN01016 tamisé, LN01016.

Les saccharoses caractérisés par des particules de diamètre moyen supérieur à 270 µm se réarrangent plus rapidement. Pour les autres le réarrangement est d'autant plus rapide que l'indice de dispersion est élevé. Pour des poudres ayant une masse volumique pycnométrique située entre 1 et 2, il est classique d'admettre qu'en dessous de 100 µm de diamètre moyen, les poudres s'écoulent plus difficilement. Cependant la notion de diamètre moyen n'est pas suffisante ; tout dépend de la répartition granulométrique de la poudre et en particulier du pourcentage de « fines », que l'on peut définir comme des particules susceptibles de se loger dans les espaces libres entre les « grosses » particules. En effet, tant que la quantité de fines reste inférieure ou au plus égale à la quantité permettant de remplir les espaces interparticulaires, la loi de comportement est celle des grosses, et si celles-ci ont un diamètre moyen d'au moins 100 µm et une densité suffisante, la poudre s'écoule [74]. En

revanche si la quantité de fines est supérieure, on n'observe plus une dispersion de « fines » dans un lit continu de « grosses », mais une phase continue de « fines » dans laquelle sont dispersées des « grosses ». Dans ce cas, la loi d'écoulement est celle de la phase continue et la poudre ne s'écoule plus ou plus difficilement.

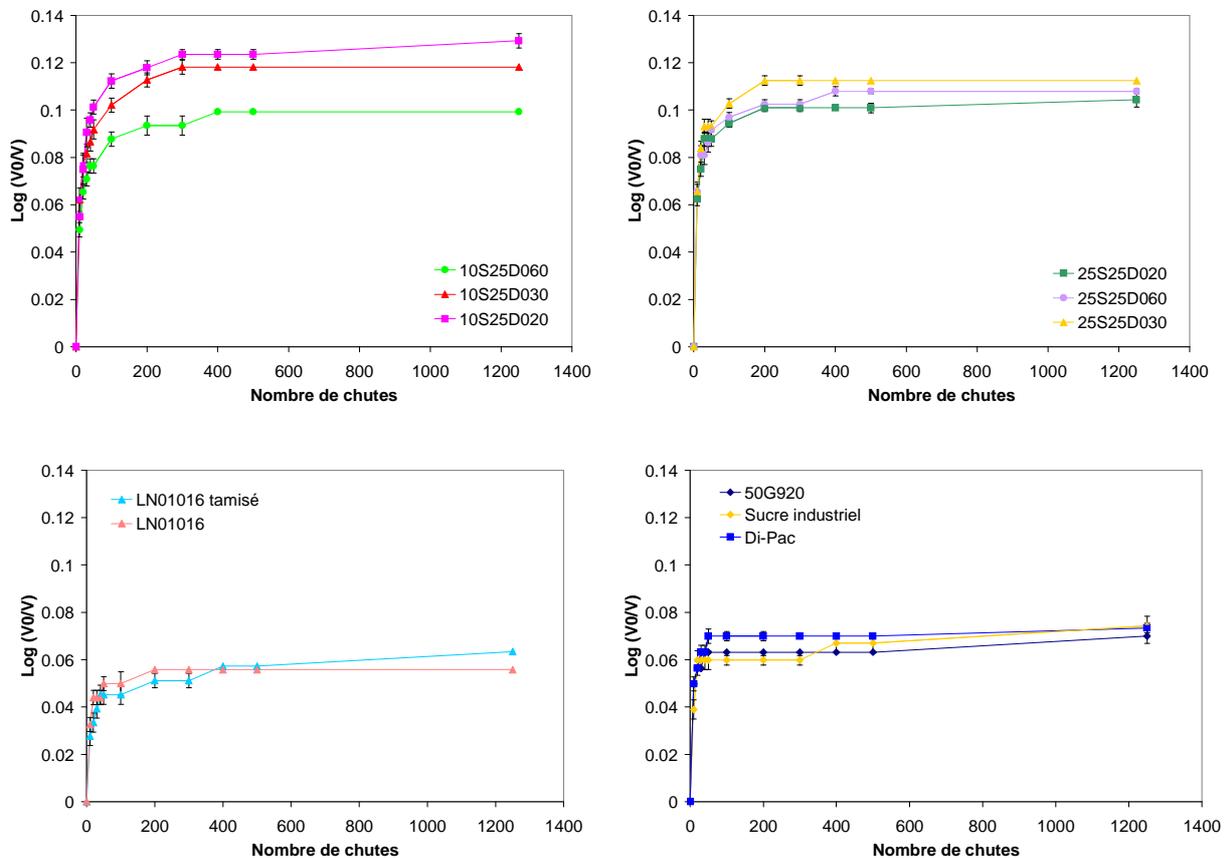


Figure III.52 : Cinétiques de tassement des saccharoses

L'indice de Carr est une façon indirecte de caractériser l'écoulement. Dans cette étude, par des valeurs variant de 12 à 24 % il rend compte de comportements divers. Ainsi 10S25D030 et 10S25D020 ont une faible coulabilité bien qu'ayant un important débit d'écoulement au test de l'entonnoir. Au contraire LN01016 et LN01016 tamisé, qui ont les débits les plus faibles, présentent des indices de Carr faibles. Ceci peut être dû à la forme irrégulière des particules, qui entraîne des empilements irréguliers, mais aussi à la polydispersité des particules. En général, lorsque la taille des particules diminue, les surfaces en contact augmentent, les frictions entre les particules sont plus importantes et les possibilités d'interaction, donc de création de liaisons sont plus nombreuses. En effet les produits considérés par ce paramètre comme ayant un faible écoulement sont aussi ceux qui ont la plus faible granularité, alors que 50G920, LN01016, LN01016 tamisé et le sucre industriel qui ont la granularité la plus importante sont aussi ceux qui ont le meilleur écoulement. Ces résultats confirment les commentaires réalisés sur les cinétiques de tassement.

L'indice de Carr a tendance à diminuer quand la température de maturation des saccharoses, à 1 % et 2,5 % de sucre inverti, augmente. L'effet est plus accentué quand la teneur est de 1 %. Le passage de la tour pilote (25S25D030) à la tour industrielle (LN01016) entraîne l'amélioration des propriétés d'écoulement.

Les saccharoses qui ont les indices de Carr les plus élevés (10S25D020 et 10S25D030) possèdent un indice d'Hausner supérieur ou égal à 1,31, ils présentent donc beaucoup de frottements ou interactions particulières. Ces 2 indices, calculés à partir des masses volumiques vrac et tassée, conduisent logiquement à un classement identique des produits en fonction de leur capacité à se réarranger. Aussi un seul d'entre eux pourra-t-il être retenu ultérieurement.

La valeur empirique $V_{10} - V_{500}$ permet une distinction de première intention, mais à travers les exemples de 25S25D030 et LN01016 tamisé ($V_{10} - V_{500} = 10$ mL) d'une part et LN01016 et le sucre industriel ($V_{10} - V_{500} = 8$ mL) d'autre part il est évident que les indices précédents et les cinétiques de tassement permettent une discrimination plus efficace. Comme pour les autres indices, $V_{10} - V_{500}$ met en avant la plus grande aptitude à se réarranger des saccharoses de granularité importante.

Les indices rhéologiques varient comme le volume poreux V_1 et rendent compte que le changement de procédé de fabrication (tour pilote et industrielle) favorise l'aptitude des matériaux à se réarranger.

Bien que la contribution respective de la taille, la forme, l'état de surface et la texture ne puisse être rigoureusement établie, il est évident que la masse volumique apparente est dépendante de ces caractéristiques et que sa détermination est importante pour caractériser les lots étudiés.

II.3. Densification et cohésion

II.3.1. Etude sur presse uniaxiale

II.3.1.1. Phase initiale : réarrangement des particules ou des agglomérats

Les coefficients de tassement des saccharoses déduits des cycles mesurés sur la presse uniaxiale sont listés dans le tableau III.33.

Tableau III.33 : Coefficients de tassement des saccharoses déterminés sur presse uniaxiale

Produits	C_T (%)
50G920	$2,7 \pm 0,1$
10S25D020	*
10S25D030	$27,8 \pm 2,5$
10S25D060	$26,9 \pm 1,1$
25S25D020	$22,8 \pm 3,0$
25S25D030	$24,9 \pm 0,9$
25S25D060	$30,0 \pm 0,8$
LN01016	$12,3 \pm 1,8$
LN01016 tamisé	$10,8 \pm 1,9$
Sucre industriel	$9,3 \pm 0,1$
Di-Pac®	$8,4 \pm 0,3$

* faute de produit 10S25D020 n'a pu être étudié sur presse uniaxiale

D'une manière générale, les produits industriels présentent les coefficients de tassement les plus faibles. Les saccharoses formulés avec du sucre inverti présentent les phases de réarrangement les moins rapides. Cependant la durée de la phase de tassement est réduite lors du changement du procédé de fabrication. L'augmentation de la température de maturation provoque une légère détérioration de l'aptitude au tassement des saccharoses à 2,5 % de sucre inverti. A 1 % de sucre inverti, la température de maturation n'a pas d'effet.

Le coefficient de tassement de 50G920 est faible, indiquant l'aptitude aisée de ce matériau à se réarranger. Cette valeur montre que ce matériau se réarrange facilement sous faible contrainte. La forme des agglomérats qui constituent la poudre, ainsi que la masse volumique apparente élevée expliquent cette propriété. Les produits fabriqués sur la tour industrielle (LN01016, LN01016 tamisé, Sucre industriel) et le Di-Pac® ont une capacité de réarrangement sous faible pression supérieure à celle des produits obtenus avec la tour pilote. 50G920, bien que fabriqué dans la tour pilote, a la valeur de C_T la plus favorable mais ce produit a été lubrifié en phase externe avec du stéarate de magnésium ce qui apporte un biais à la comparaison mais souligne l'aptitude de C_T à rendre compte du pouvoir lubrifiant et des frictions poudre / paroi.

Les produits qui présentent les coefficients de tassement les plus petits sont aussi ceux qui ont les masses volumiques apparentes les plus élevées ($> 0,602 \text{ g.cm}^{-3}$). La

diminution de la masse volumique vrac a donc un effet négatif sur le réarrangement des poudres aux faibles pressions (figure III.53). La valeur de C_T évolue de façon linéaire avec la masse volumique apparente.

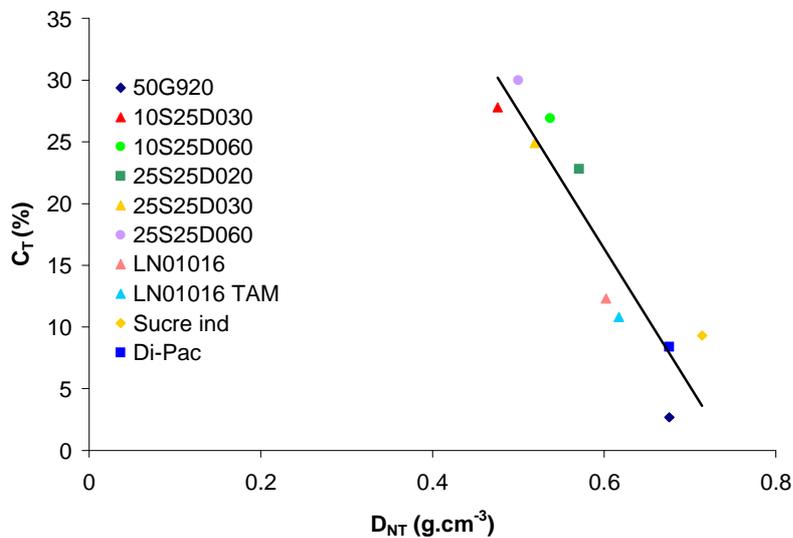


Figure III.53 : Relation entre le coefficient de tassement et la masse volumique vrac des saccharoses

La figure III.54 présente la relation entre l'indice de Carr, classiquement utilisé pour caractériser l'écoulement des poudres, et le coefficient de tassement. Les produits pilotes formulés avec du sucre inverti sont caractérisés par des indices de Carr et des coefficients de tassement respectivement supérieurs à 20 % et 22 %. Les saccharoses de plus grande granularité déjà définis par les indices rhéologiques comme ayant les propriétés d'écoulement les plus favorables possèdent les coefficients de tassement les plus faibles. Ces produits sont caractérisés par des indices de Carr inférieurs à 18 % et des coefficients de tassement inférieurs à 15 %.

La tendance générale autorise à préconiser l'utilisation du coefficient de tassement déterminé avec la presse uniaxiale pour caractériser l'écoulement des poudres. L'avantage principal de ce paramètre est qu'il nécessite l'utilisation d'une faible quantité de produit (environ 0,5 g pour la mesure du C_T contre 100 g pour la mesure de l'indice de Carr).

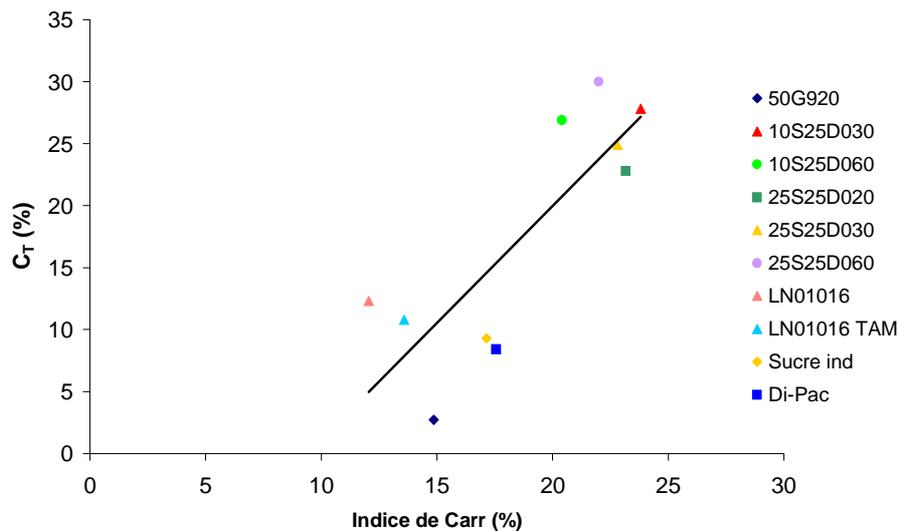


Figure III.54 : Relation entre l'indice de Carr et le coefficient de tassement des saccharoses déterminé sur presse uniaxiale

Contrairement aux résultats de Gabaude [61], la relation entre le coefficient de tassement et la porosité de lit mesurée en porosimétrie par intrusion de mercure n'est pas linéaire (figure III.55). En effet des porosités de lit distinctes peuvent correspondre à des coefficients de tassement comparables (LN01016 et Di-Pac[®]) et à l'inverse un même volume poreux peut correspondre à des coefficients de tassements distincts (Di-Pac[®] et 25S25D030). Plusieurs hypothèses peuvent être avancées. Tout d'abord la gamme de V_1 explorée est beaucoup plus petite dans notre cas ($0 < V_1 < 0,22 \text{ mL.g}^{-1}$) que dans le cas de Gabaude ($0 < V_1 < 2,5 \text{ mL.g}^{-1}$). Les valeurs sont trop proches et seule la tendance générale doit être retenue qui confirme la capacité de C_T à distinguer les produits favorables des autres. Une deuxième hypothèse est avancée par Guerin [69] qui estime qu'une fraction de la phase de tassement n'est pas prise en compte par le porosimètre et que l'importance de cette fraction varie en fonction de la famille de poudre étudiée. Ces observations nous amèneront à prendre en compte d'abord le coefficient de tassement plutôt que la porosité de lit. En effet Di-Pac[®], défini par les indices rhéologiques classiques (indice de Carr, indice d'Hausner, cinétique de tassement) comme ayant un écoulement comparable aux autres produits industriels et à 50G920, se distingue par une porosité de lit supérieure à celles de ces derniers. De la même manière 25S25D020 qui présente un coefficient de tassement analogue à ceux des produits pilotes se différencie par une porosité de lit inférieure.

Dans un deuxième temps le positionnement de Di-Pac[®] et de 50G920 incite à rechercher dans l'analyse texturale l'explication de leur comportement.

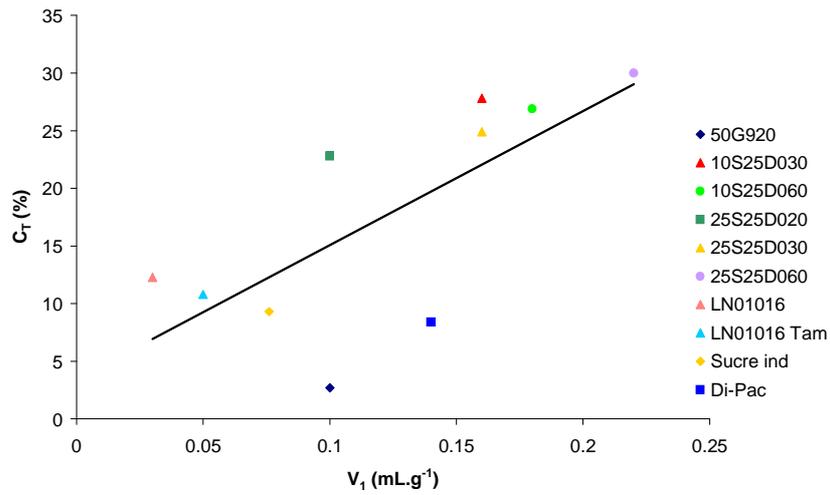
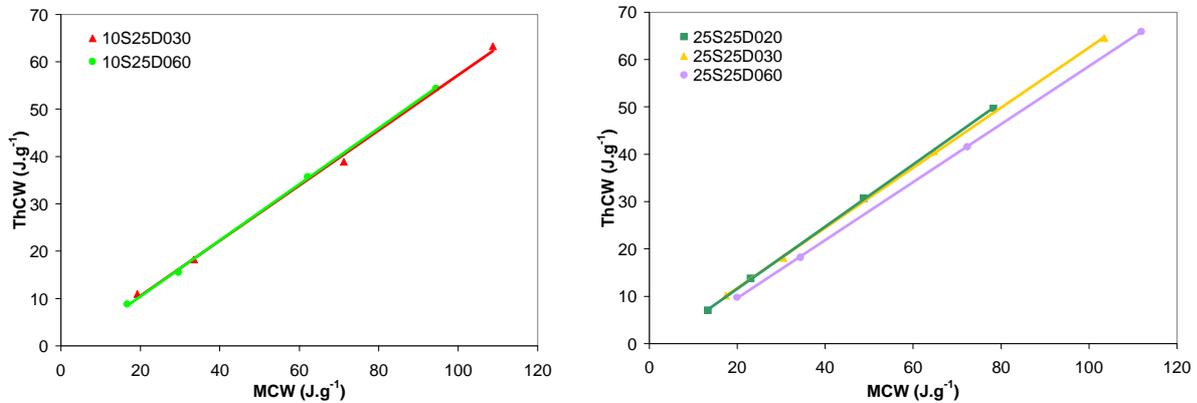


Figure III.55 : Evolution du coefficient de tassement avec la porosité de lit des saccharoses

II.3.1.2. Transformation de l'énergie mécanique en énergie théorique et dissipation en tassement

Quel que soit le produit testé, la transformation de MCW en ThCW est linéaire (figure III.56), c'est à dire que la proportion tassement / énergie mécanique reste constante quelle que soit la pression de compaction.



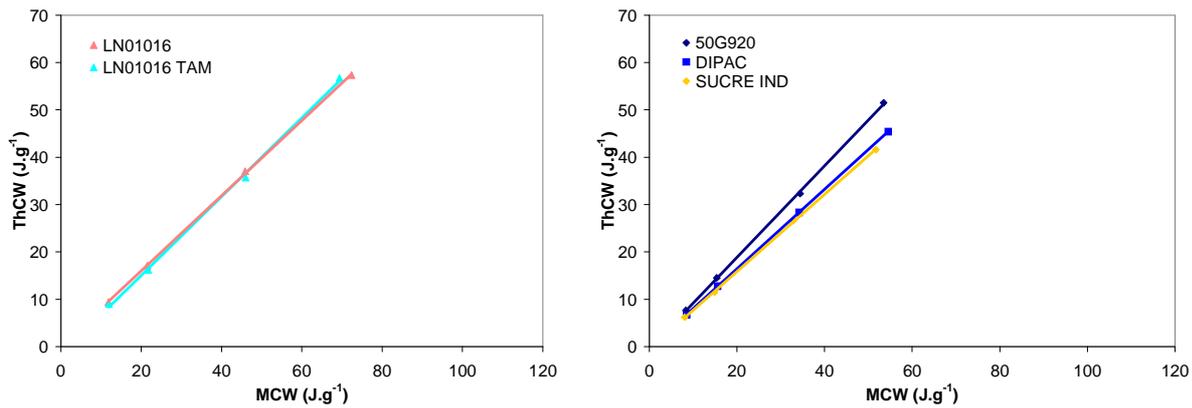


Figure III.56 : Energie théorique en fonction de l'énergie mécanique des saccharoses sur presse uniaxiale

Cette transformation est directement liée à l'aptitude au réarrangement des poudres dans la matrice de compression. Les équations des droites de corrélation $\text{ThCW} = f(\text{MCW})$ et les rendements de transformation sont indiqués dans le tableau III.34.

Tableau III.34 : Transformation de l'énergie mécanique des saccharoses en énergie théorique sur la presse uniaxiale

Produits	$\text{ThCW} = f(\text{MCW})$	Coefficient de corrélation (CC, %)	R_1 (%)	R'_1 (%)
50G920	$\text{ThCW} = 0,9538 \times \text{MCW}$	99,94	95	5
10S25D020	$\text{ThCW} = 0,5690 \times \text{MCW}$	99,67	57	43
10S25D030				
10S25D060				
25S25D020	$\text{ThCW} = 0,6282 \times \text{MCW}$	99,75	63	37
25S25D030	$\text{ThCW} = 0,6218 \times \text{MCW}$	99,92	62	38
25S25D060	$\text{ThCW} = 0,5792 \times \text{MCW}$	99,60	58	42
LN01016	$\text{ThCW} = 0,7954 \times \text{MCW}$	99,97	79	21
LN01016 tamisé	$\text{ThCW} = 0,7999 \times \text{MCW}$	99,66	80	20
Sucre industriel	$\text{ThCW} = 0,8025 \times \text{MCW}$	99,95	80	20
Di-Pac®	$\text{ThCW} = 0,8288 \times \text{MCW}$	99,97	83	17

Les produits fabriqués sur la tour industrielle ainsi que 50G920 se distinguent par une pente plus importante et donc une meilleure utilisation de l'énergie par un placement plus aisé que pour les autres produits. De compositions différentes, ces produits possèdent les masses volumiques vrac et les tailles moyennes de particules les plus élevées qui peuvent être induites par le procédé de fabrication. Il s'agit ici d'un effet de texture et non de structure. De la même façon, nous pouvons observer les plus faibles rendements de transformation (donc les pertes en tassement les plus importantes) pour 10S25D030 et 10S25D060 caractérisés par les densités vrac les plus faibles.

La température de maturation n'influence pas la capacité des produits à se réarranger sous la pression. En effet 10S25D030 et 10S25D060 ont un comportement similaire bien qu'ayant une température de maturation différente. La même observation peut être faite avec 25S25D020, 25S25D030 et 25S25D060.

La figure III.57 représente la relation logique entre R'_1 , énergie perdue pendant cette étape, et le coefficient de tassement.

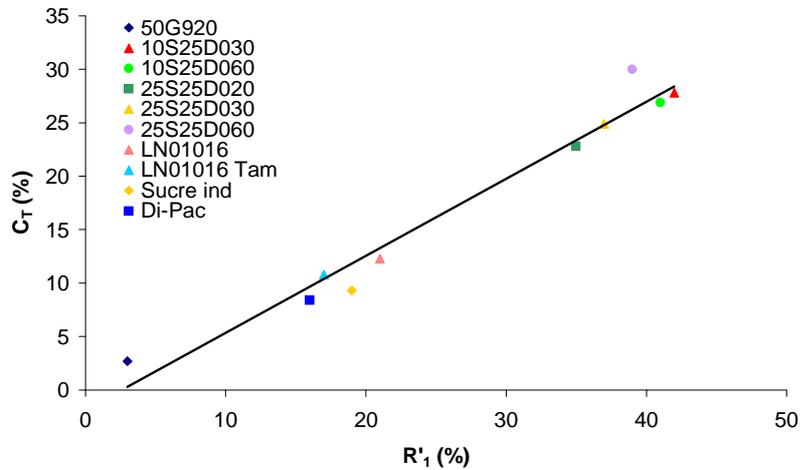
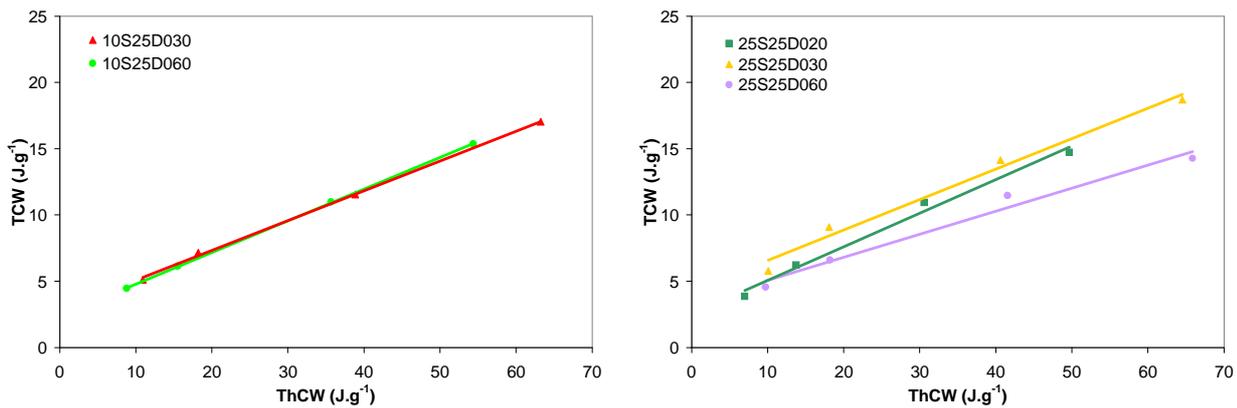


Figure III.57 : Relation entre R'_1 et le coefficient de tassement des saccharoses déterminés sur presse uniaxiale

Les valeurs de R'_1 inférieures à 21 % sont caractéristiques des saccharoses dont le C_T est inférieur à 15 % et qui se réarrangent facilement.

II.3.1.3. Transformation de l'énergie théorique en énergie totale et dissipation sous forme de frictions

L'énergie fournie pour la compression est consommée partiellement sous forme d'énergie totale de compression, le complément étant dissipé sous forme de frictions. La conversion de ThCW en TCW est représentée sur la figure III.58.



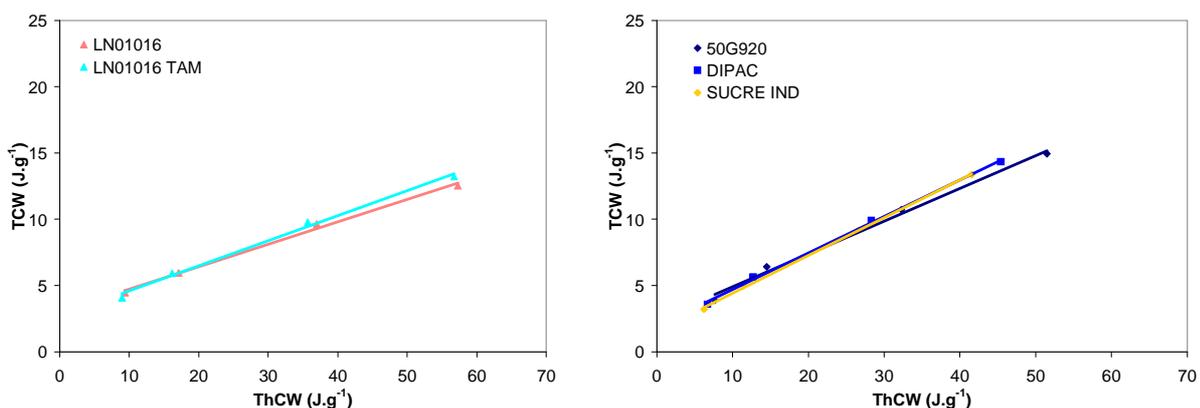


Figure III.58 : Energie totale de compression en fonction de l'énergie théorique des saccharoses sur presse uniaxiale

La transformation de l'énergie théorique en énergie totale est linéaire quel que soit le matériau. La proportion frictions / énergie totale ne dépend donc pas de la pression de compression. Les équations des droites de corrélation $TCW = f(ThCW)$ ainsi que les rendements de transformation sont indiqués dans le tableau III.35.

Tableau III.35 : Transformation de l'énergie théorique des saccharoses en énergie totale sur presse uniaxiale

Produits	$TCW = f(ThCW)$	Coefficient de corrélation (CC, %)	R_2 (%)	R'_2 (%)
50G920	$TCW = 0,2472 \times ThCW + 2,4462$	99,31	25	75
10S25D020	$TCW = 0,2250 \times ThCW + 2,8290$	99,90	22	78
10S25D030				
10S25D060				
25S25D020	$TCW = 0,2533 \times ThCW + 2,5311$	98,82	25	75
25S25D030	$TCW = 0,2300 \times ThCW + 4,2581$	98,46	23	77
25S25D060	$TCW = 0,1738 \times ThCW + 3,3405$	97,78	17	83
LN01016	$TCW = 0,1693 \times ThCW + 3,0360$	99,53	17	83
LN01016 tamisé	$TCW = 0,1890 \times ThCW + 2,6955$	99,44	19	81
Sucre industriel	$TCW = 0,2846 \times ThCW + 1,9586$	99,92	28	72
Di-Pac®	$TCW = 0,2751 \times ThCW + 1,5705$	99,82	27	73

La dissipation de l'énergie sous forme de frictions est très importante pour tous les saccharoses. Elle est comprise entre 72 % et 83 % de l'énergie théorique. La taille des particules, la température de maturation ou les conditions de fabrication ne modifient quasiment pas l'importance des rendements. En revanche il existe une relation entre l'humidité résiduelle des saccharoses et les pertes d'énergies sous forme de frictions qui ont tendance à augmenter de façon simultanées (figure III.59).

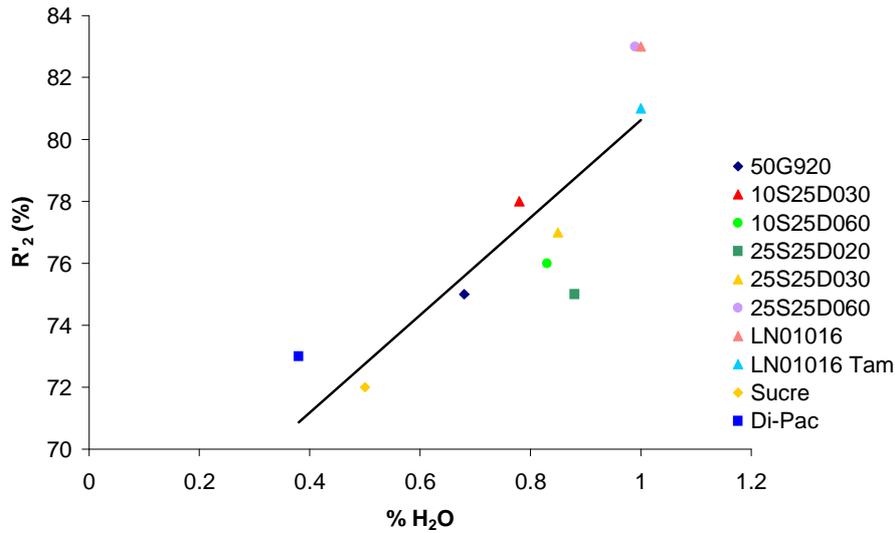


Figure III.59 : Evolution du rendement R'_2 avec l'humidité résiduelle des saccharoses

Les rendements de cette étape sont très proches pour tous les matériaux. En revanche, les valeurs de l'énergie théorique Th_{CW} , pour une pression de compression équivalente, sont différentes en fonction des produits. Les valeurs de Th_{CW} des saccharoses pour la pression de compression de 150 MPa sont données dans le tableau III.36.

Tableau III.36 : Energies théoriques des saccharoses pour la pression de compression de 150 MPa

Produits	Th_{CW} ($J.g^{-1}$)
50G920	51,48
10S25D020	63,24
10S25D030	
10S25D060	
25S25D020	49,67
25S25D030	64,52
25S25D060	65,89
LN01016	57,28
LN01016 tamisé	56,74
Sucre industriel	41,58
Di-Pac [®]	45,39

Les valeurs de Th_{CW} des saccharoses sont liées aux différences d'enfoncement du poinçon dans le lit de poudre, pour une pression donnée. Cet enfoncement est faible pour le sucre industriel, Di-Pac[®] et 50G920 (environ 5 mm) et les énergies correspondantes sont faibles. Pour 10S25D030, 25S25D030 et 25S25D060, l'enfoncement est d'environ 7 mm et conduit à des énergies plus élevées. Ces différences sont dues aux volumes poreux interparticulaires plus importants pour 10S25D030, 25S25D030 et 25S25D060 que pour le sucre industriel, Di-Pac[®] ou 50G920 (figure III.60).

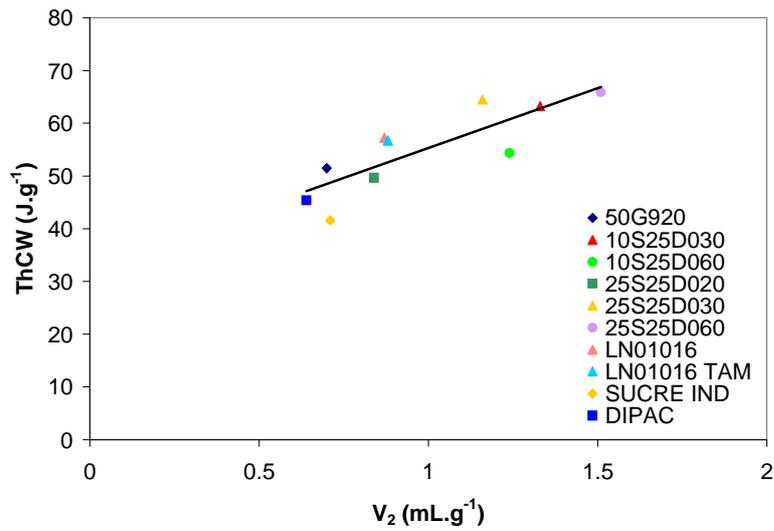
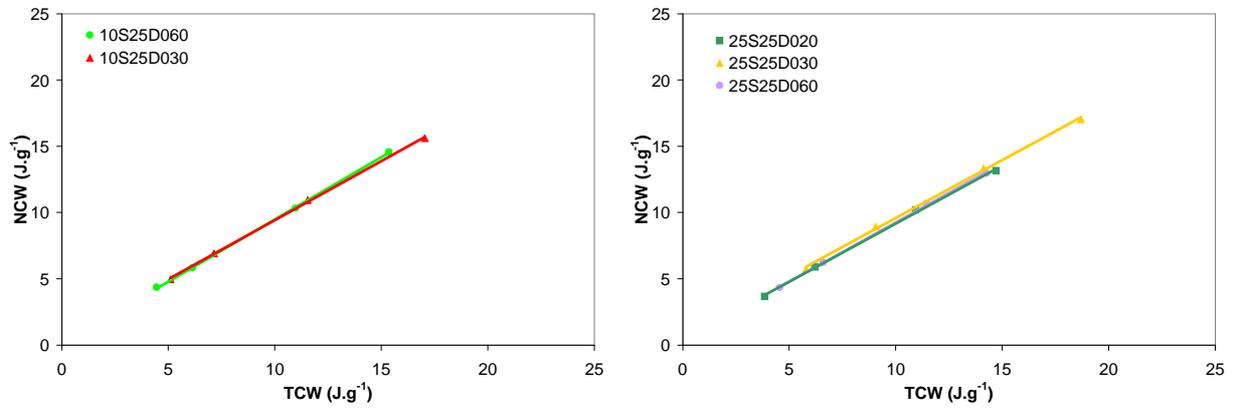


Figure III.60 : Influence du volume poreux interparticulaire des saccharoses sur l'énergie théorique déterminée sur presse uniaxiale

II.3.1.4. Transformation de l'énergie totale en énergie nette de compression et énergie élastique

La figure III.61 représente les évolutions des énergies nettes de compression (NCW) en fonction des énergies totales de compression (TCW).



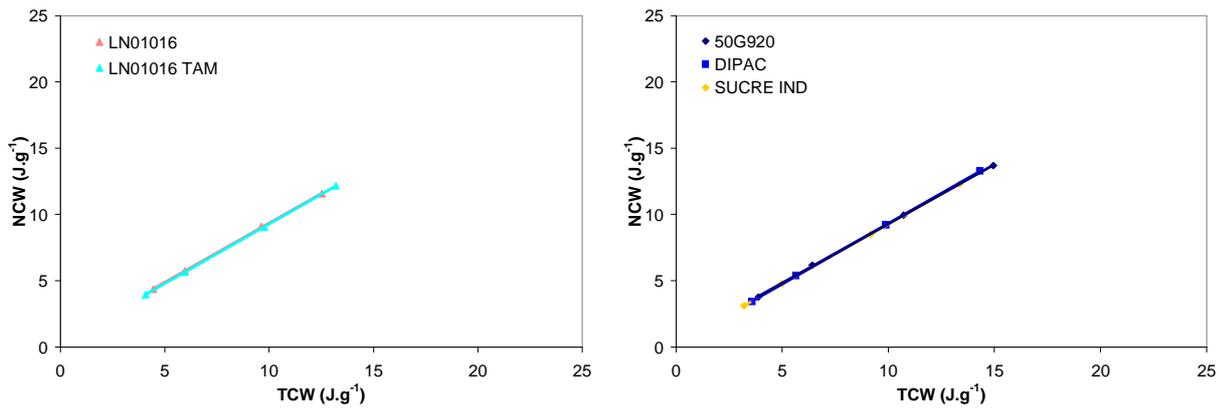


Figure III.61 : Energie nette de compression en fonction de l'énergie totale des saccharoses sur presse uniaxiale

Conformément aux résultats de Gabaude [60] et de Pontier [150], l'énergie nette de compression évolue linéairement avec l'énergie totale de compression. Les équations des droites de régression ainsi que les valeurs des coefficients de corrélation sont précisés dans le tableau III.37. Le rendement R_3 (%) de transformation de l'énergie totale en énergie nette de compression correspond à la pente de la droite. R'_3 , quant à lui, exprime l'importance de l'énergie élastique perdue lors de la décompression.

Tableau III.37 : Transformation de l'énergie totale des saccharoses en énergie nette de compression sur presse uniaxiale

Produits	NCW = f(TCW)	Coefficient de corrélation (CC, %)	R_3 (%)	R'_3 (%)
50G920	$NCW = 0,8932 \times TCW + 0,3627$	99,98	89	11
10S25D020	$NCW = 0,8910 \times TCW + 0,5132$ $NCW = 0,9382 \times TCW + 0,1030$	99,95	89	11
10S25D030				
10S25D060				
25S25D020	$NCW = 0,8759 \times TCW + 0,3982$	99,86	88	12
25S25D030	$NCW = 0,8721 \times TCW + 0,8675$	99,87	87	13
25S25D060	$NCW = 0,8944 \times TCW + 0,2988$	99,94	89	11
LN01016	$NCW = 0,8934 \times TCW + 0,4109$	99,97	89	11
LN01016 tamisé	$NCW = 0,8995 \times TCW + 0,2817$	100,00	90	10
Sucre industriel	$NCW = 0,9011 \times TCW + 0,2521$	100,00	90	10
Di-Pac®	$NCW = 0,9132 \times TCW + 0,1888$	99,99	91	9

Les rendements de la transformation sont compris entre 87 % et 94 %. Au plus 13 % de l'énergie totale est dissipée lors du retour élastique. Bien que 10S25D060 présente un rendement R'_3 deux fois plus faible que ceux de 10S25D030 et 25S25D060, nous ne pouvons pas attribuer cette meilleure utilisation de l'énergie de densification à l'augmentation de la température de maturation ou du taux de sucre inverti. En effet les rendements R'_3 des produits à 2,5 % de sucre inverti ne sont pas modifiés par l'augmentation de la température de maturation. De la même manière, la comparaison de 10S25D030 et de 25S25D030 ne met pas en évidence l'effet de l'augmentation du sucre inverti. La comparaison du sucre industriel, de 50G920 et Di-Pac confirme que la composition ne modifie quasiment pas l'importance des rendements.

Il n'apparaît pas de différence entre un produit fabriqué sur la tour pilote (25S25D030, $R'_3 = 13\%$) et son équivalent fabriqué sur la tour industrielle (LN01016, $R'_3 = 11\%$).

R'_3 semble être un paramètre intrinsèque aux saccharoses et il ne constitue pas un élément de discrimination technologique entre ces différents produits.

II.3.1.5. Mode de déformation

Les valeurs des seuils d'écoulement plastique représentées dans le tableau III.38 ont été calculées sur le domaine de pression compris entre 50 et 150 MPa correspondant à la linéarité de la courbe $-\ln n = f(P)$.

Tableau III.38 : Seuils d'écoulement plastique des saccharoses

Produits	P_y (MPa)
50G920	64 ± 4
10S25D020	109 ± 11
10S25D030	
10S25D060	
25S25D020	39 ± 2
25S25D030	78 ± 14
25S25D060	76 ± 8
LN01016	71 ± 2
LN01016 tamisé	84 ± 7
Sucre industriel	129 ± 5
Di-Pac [®]	130 ± 8

Le saccharose pur est un produit fragmentaire (P_y du sucre industriel = 129 MPa). La présence de sucre inverti modifie profondément le comportement des produits dont la valeur de P_y varie de 39 à 130 MPa. Le comportement des saccharoses devient de moins en moins fragmentaire quand le taux en sucre inverti augmente. Pour une même composition, l'augmentation de la température de maturation semble entraîner l'accroissement du P_y , preuve que l'organisation cristalline induite par les conditions de synthèse est susceptible de générer des qualités technologiques maîtrisables.

50G920 présente un comportement intermédiaire entre une déformation plastique et une déformation fragmentaire peut être induit par le glucose qui rentre dans sa constitution mais il conviendrait de préciser la contribution du stéarate de magnésium [62] ajouté en phase externe.

L'ajout de maltodextrine dans la composition du Di-Pac[®] n'affecte pas le caractère fragmentaire du saccharose pur.

Compte tenu de la précision de la mesure, le changement de procédé de fabrication n'affecte quasiment pas la valeur du P_y entre 25S25D030 et LN01016 et l'extrapolation conserve les propriétés des lots « pilotes ».

L'effet de la formule et des conditions opératoires sur le mode de déformation des matériaux est très important et ouvre la voie à d'importantes modifications de nature à maîtriser la sensibilité à la vitesse de compression ou la complémentarité technologique des constituants à l'intérieur de la monographie « compressible sugar ».

II.3.1.6. Caractérisation des compacts

II.3.1.6.1. Gamme de comprimabilité

Les gammes de comprimabilité des différents produits, déterminées avec la presse uniaxiale, sont indiquées dans le tableau III.39, d'une part sans tenir compte du collage à la matrice de compression et aux poinçons ou du clivage puis elle est corrigée en fonction de ces paramètres.

Tableau III.39 : Gamme de comprimabilité des saccharoses

Produits	Gamme de comprimabilité (MPa)	Gamme de comprimabilité corrigée (MPa)
50G920	[10 ; 150]	[10 ; 100]
10S25D020	[10 ; 150]	[10 ; 50]
10S25D030		
10S25D060		
25S25D020	[10 ; 150]	[10 ; 30]
25S25D030		
25S25D060		
LN01016	[10 ; 150]	[10 ; 100]
LN01016 tamisé		
Sucre industriel	[10 ; 150]	[10 ; 30]
Di-Pac [®]	[10 ; 150]	[10 ; 30]

Pour tous les produits, excepté 50G920, le collage est significatif dès les pressions de 50 voire 30 MPa. La gamme de comprimabilité n'est influencée ni par la taille moyenne des particules ni par les conditions de fabrication des différents produits (composition, température de maturation, type de tour). Seule la compression de 50G920 se distingue des autres. La présence de stéarate de magnésium ajouté en phase externe, explique cette supériorité et laisse prévoir une maniabilité comparable des autres produits après lubrification. L'observation, au delà de l'intérêt comparatif des matériaux, rend compte de la pertinence de P_y et de son aptitude à quantifier le type de comportement.

II.3.1.6.2. Taux de compaction

L'évolution du taux de compaction des différents produits en fonction de la pression de compaction est représentée sur la figure III.62.

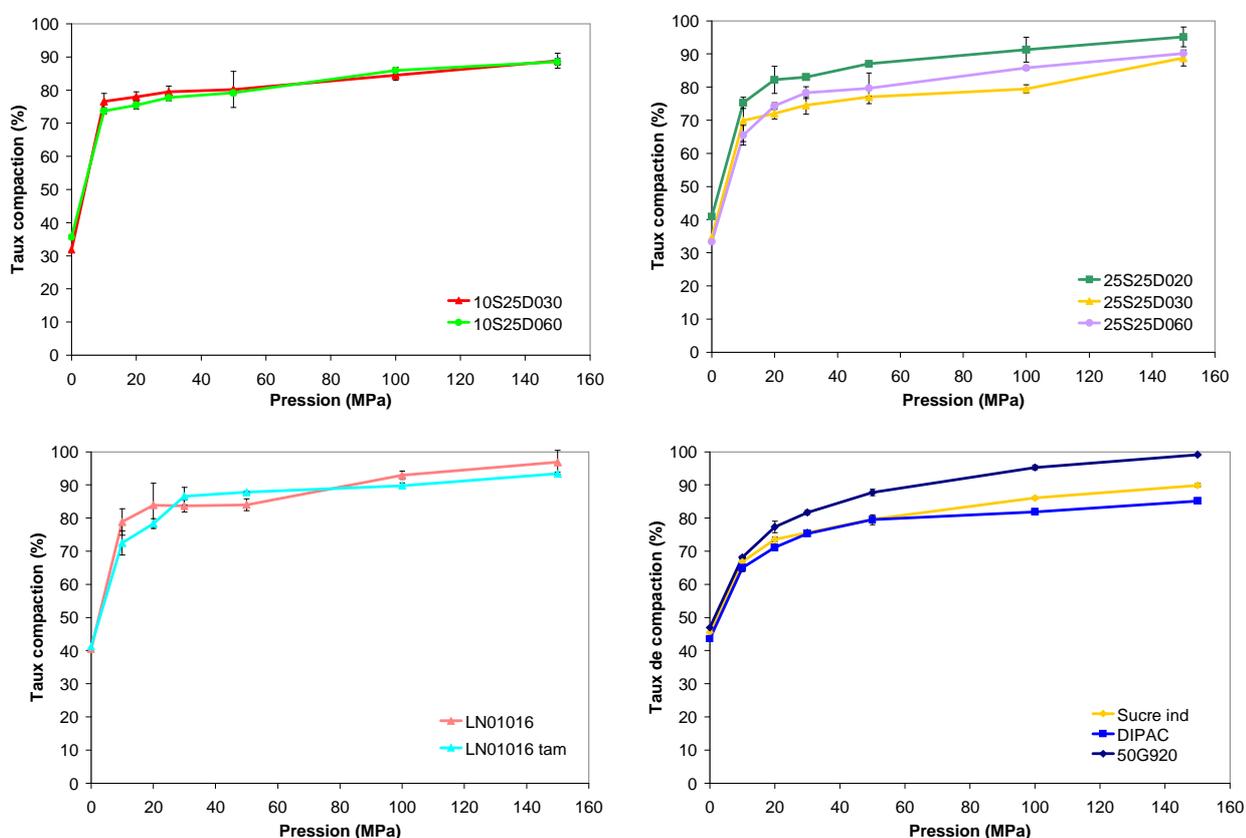


Figure III.62 : Taux de compaction des saccharoses sur presse uniaxiale

Quel que soit le matériau, les taux de compaction évoluent vers une valeur plateau plus ou moins précoce qui varie entre 80 % et 98 % selon les produits.

Logiquement les taux de compaction initiaux varient comme la masse volumique apparente. Aussi les taux de compaction de 10S25D030, 10S25D060, 25S25D030 et 25S25D060 sont les moins importants et à l'inverse 50G920 et le sucre industriel, caractérisés par les masses volumiques apparentes les plus élevées, ont les taux de compaction à pression nulle les plus élevés.

La comparaison des résultats obtenus pour 10S25D030 et 10S25D060, par exemple, montre que la température de maturation n'influence pas l'évolution du taux de compaction. La même remarque peut être faite pour les produits préparés dans la tour pilote avec 2,5 % de sucre inverti.

Le taux de compaction est influencé par le mode de fabrication des matériaux. En effet les taux de compaction des produits obtenus avec la tour industrielle (LN01016, LN01016 Tamisé) sont supérieurs à ceux du produit équivalent (25S25D030) élaboré avec la tour pilote. Tous les produits, à l'exception de 25S25D030, ont des taux de compaction supérieurs à ceux du Di-Pac®.

II.3.1.6.3. Résistance mécanique

II.3.1.6.3.1. Energie de rupture

L'évolution des énergies de rupture avec les énergies nettes de compression est représentée sur la figure III.63.

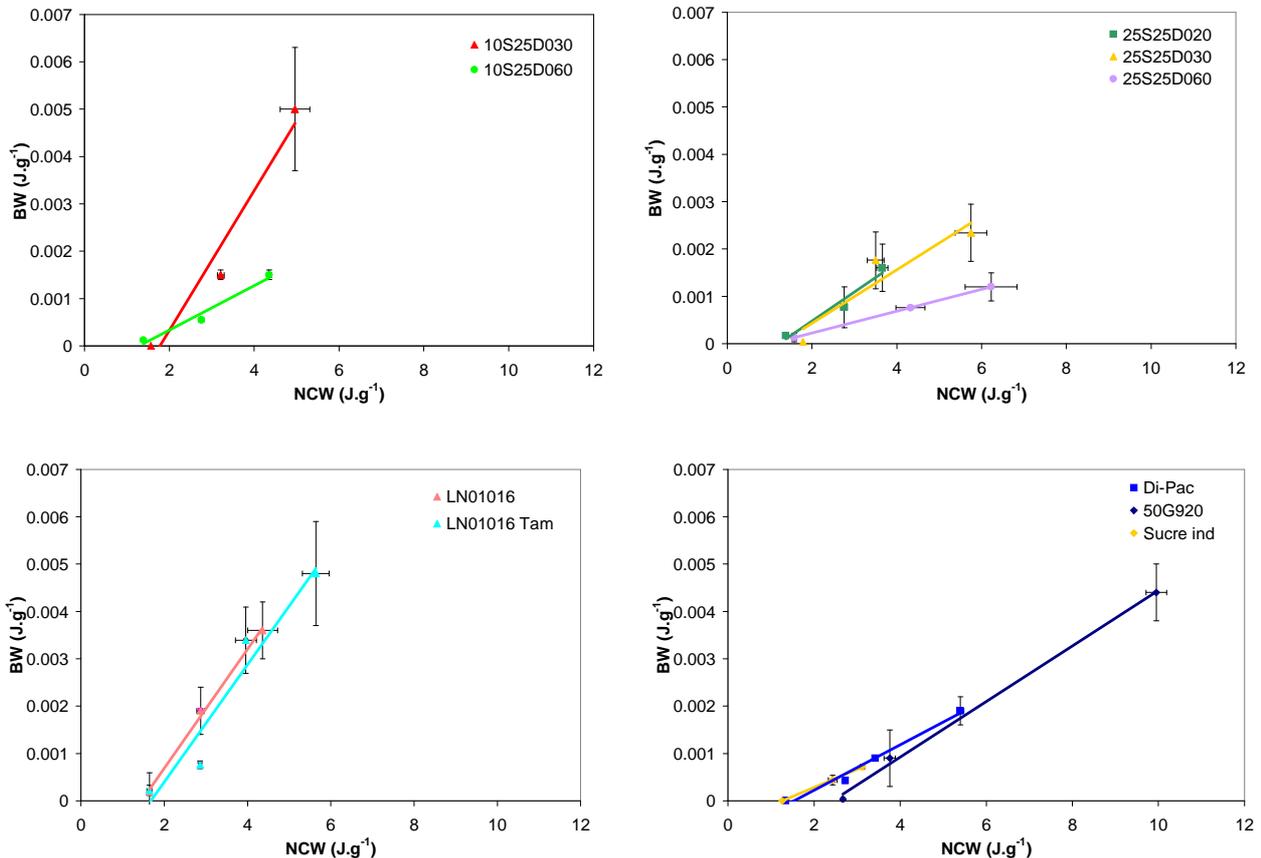


Figure III.63 : Evolution de l'énergie de rupture avec l'énergie nette de compression des saccharoses sur presse uniaxiale

Tous les produits, à l'exception de 50G920, présentent une rupture de pente pour des énergies nettes de compression supérieures à 6 J.g^{-1} . Cette rupture de pente correspond au clivage des comprimés qui peut être non visible à l'œil nu sur le compact avant la rupture.

Les valeurs du coefficient d'efficacité, déterminées sur la zone de linéarité, sont données dans le tableau III.40. Des valeurs supérieures à $10 \cdot 10^{-4}$ sont caractéristiques d'une bonne conversion de l'énergie en cohésion.

Tableau III.40 : Coefficient d'efficacité des saccharoses

Produits	BW = f(NCW)	Coefficient de corrélation (CC, %)	C _{eff} (× 10 ⁻⁴)
50G920	$BW = 0,0006 \times NCW - 0,0014$	99,76	6
10S25D020	$BW = 0,0015 \times NCW - 0,0026$ $BW = 0,0005 \times NCW - 0,0006$	95,66	15
10S25D030			
10S25D060			
25S25D020	$BW = 0,0006 \times NCW - 0,0007$	95,51	6
25S25D030	$BW = 0,0006 \times NCW - 0,0007$	87,74	6
25S25D060	$BW = 0,0002 \times NCW - 0,0002$	100,00	2
LN01016	$BW = 0,0013 \times NCW - 0,0018$	99,66	13
LN01016 tamisé	$BW = 0,0012 \times NCW - 0,0021$	93,66	12
Sucre industriel	$BW = 0,0004 \times NCW - 0,0005$	99,96	4
Di-Pac [®]	$BW = 0,0005 \times NCW - 0,0007$	98,50	5

10S25D030, LN01016 et LN01016 tamisé sont les matériaux les plus performants pour convertir l'énergie nette de compression en cohésion. Les valeurs de leurs coefficients d'efficacité sont 3 fois plus élevées que celles du Di-Pac[®].

Pour des températures de maturation identiques, l'augmentation de la teneur en sucre inverti entraîne une dégradation de la conversion de l'énergie.

La nature et la proportion des additifs agissent sur l'aptitude à convertir l'énergie nette de compression. Les produits contenant de la maltodextrine (Di-Pac[®]), du glucose (50G920) ou 2,5 % de sucre inverti présentent un coefficient d'efficacité sensiblement identique à celui du sucre industriel (0 % d'additif). En revanche 1 % de sucre inverti semble très favorable à l'efficacité globale prouvant, si l'on fait abstraction des autres paramètres, l'importance qualitative et quantitative des « additifs ». Il convient en outre de ne pas perdre de vue le biais qu'introduit la présence de stéarate de magnésium dans 50G920 à la rigueur de la comparaison.

Quelle que soit la teneur en sucre inverti, l'augmentation de la température de maturation de 30° C à 60° C diminue le coefficient d'efficacité d'un facteur 3.

Le procédé de fabrication influence l'aptitude du matériau à utiliser l'énergie de compression. Le coefficient d'efficacité diminue d'un facteur 2 entre LN01016 et 25S25D030. Dans ce cas il semble que l'augmentation de la taille moyenne des particules ou la diminution du volume poreux interparticulaire favorise la conversion de l'énergie nette de compression en cohésion.

II.3.1.6.3.2. Résistance diamétrale

L'évolution de la résistance diamétrale en fonction de la pression de compression est représentée sur la figure III.64.

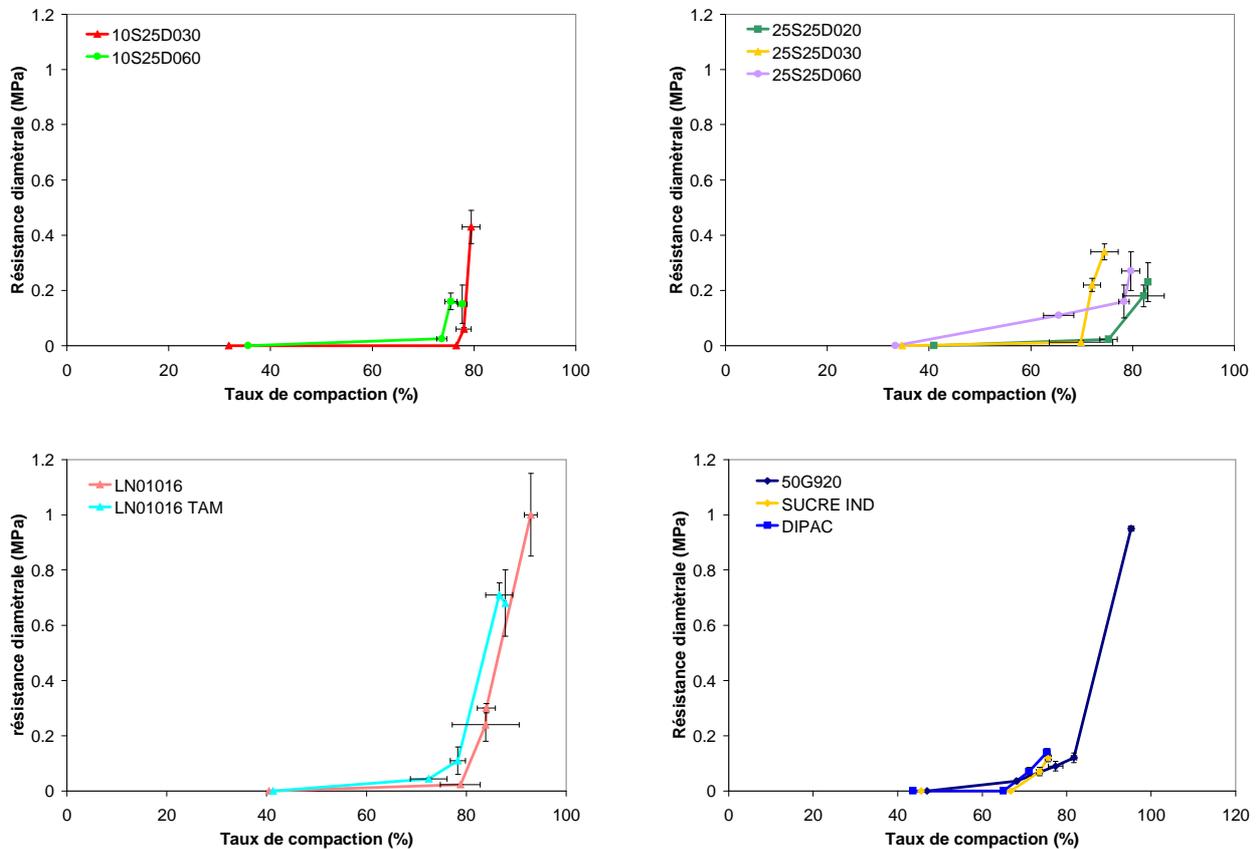


Figure III.64 : Taux de compaction et résistance diamétrale des saccharoses sur presse uniaxiale

Pour des taux de compaction inférieurs ou égaux à 80 %, tous les saccharoses sont très peu cohésifs. Au delà de 80 %, les compacts, en raison d'un fort collage, ne peuvent pas être démoulés de façon à pouvoir effectuer les tests de rupture diamétrale. Seuls les compacts des produits industriels LN01016 et 50G920, qui possèdent une gamme de comprimabilité plus large, ont pu être étudié à des taux de compaction supérieurs à 80 %. Ces trois produits sont d'ailleurs les plus cohésifs.

Di-Pac[®] et le sucre industriel se comportent de façon proche et acquièrent très peu de cohésion quand le taux de compaction varie de 65 % à 80 %.

25S25D060 est le produit le plus cohésif pour un taux de compaction de 65 %. Sa résistance diamétrale augmente ensuite faiblement avec la pression.

II.3.1.7. Analyse énergétique globale

A partir des rendements partiels présentés précédemment, le rendement total de compression (R_T , %) est calculé. Les valeurs de R_T permettent d'établir un classement global des saccharoses en fonction des processus de conversion énergétique (figure III.65)

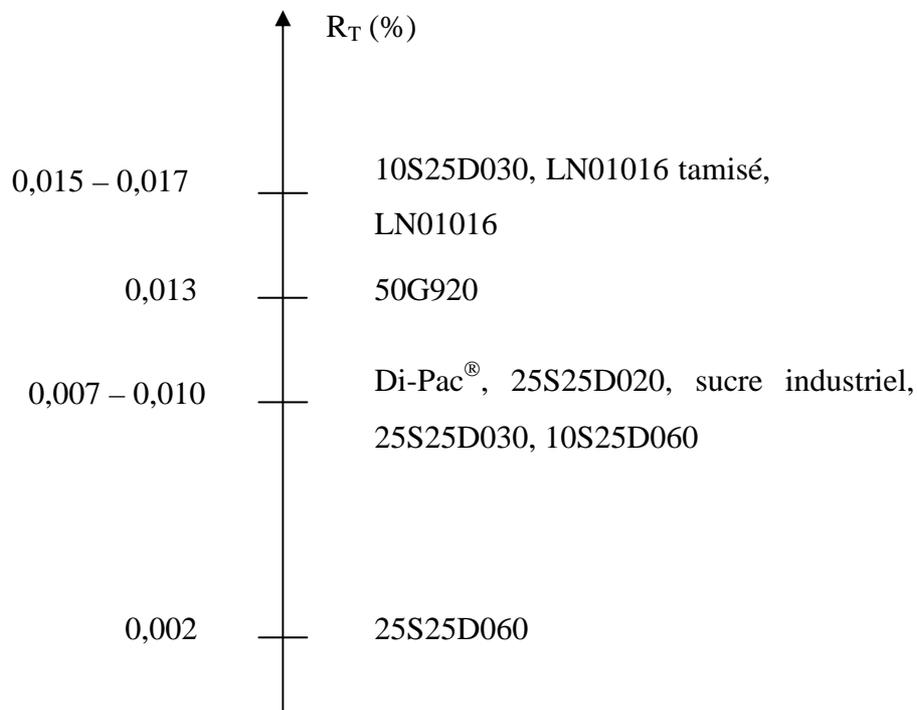


Figure III.65 : Classement des saccharoses suivant leur rendement total de compression

R_T confirme qu'une teneur élevée en sucre inverti ou une température de maturation élevée sont des paramètres limitants de la comprimabilité pour les saccharoses « pilotes ». En revanche la production sur tour industrielle compense, en induisant des propriétés physiques favorables, l'effet du sucre inverti.

Si le rendement total renseigne sur l'aptitude globale des saccharoses à la compression. La connaissance des rendements intermédiaires est utile à l'optimisation des propriétés des excipients. En effet ils permettent de distinguer l'étape limitante de la comprimabilité et éventuellement d'agir en fonction du point-clé. Les rendements intermédiaires pour lesquels des différences entre les produits ont été observés sont R_1 et C_{eff} . Ainsi les produits qui se réarrangent le mieux, caractérisés par les R_1 les plus élevés, sont les produits fabriqués sur tour industrielle et le produit lubrifié. Les matériaux les plus cohésifs (C_{eff} les plus grands) sont les saccharoses formulés avec 2,5 % de sucre inverti sur tour industrielle ainsi que 10S25D030.

Les arguments à prendre en compte afin d'améliorer les propriétés en compression des saccharoses sont les suivants :

- ✓ les propriétés d'écoulements peuvent être améliorées par l'utilisation de matériaux dont la taille moyenne des particules est supérieure à 270 μm ,

- ✓ l'acquisition de la cohésion est influencée par la nature des additifs, la température de maturation et la granularité des saccharoses,
- ✓ d'après R_3 , les saccharoses ont un comportement comparable en ce qui concerne l'élasticité à la décompression et aucune des modifications précédemment évoquées ne sera de nature à la modifier,
- ✓ R_1 , R_2 et C_{eff} ne sont jamais simultanément élevés. Cependant la contribution de C_{eff} est prédominante et peut constituer le critère de choix principal parmi les saccharoses.

II.3.2. Etude sur machine à comprimer alternative

Trois produits (25S25D020, 25S25D030, sucre industriel) étudiés sur presse uniaxiale n'ont pu être comprimés sur la machine à comprimer alternative en raison de l'existence de frictions très importantes responsables de grippage, clivage et collage. Pour les mêmes raisons 25S25D060 n'a été comprimé qu'à des pressions inférieures à 50 MPa, nouvelle preuve de l'intérêt méthodologique de la presse dans une démarche de mise au point.

II.3.2.1. Phase initiale : réarrangement des particules ou des agglomérats

Les coefficients de tassement des saccharoses mesurés sur la machine à comprimer alternative (C_{TA}) sont listés dans le tableau III.41.

Tableau III.41 : Coefficients de tassement des saccharoses mesurés sur la machine alternative

Produits	C_{TA} (%)
50G920	$7,0 \pm 0,0$
10S25D020	$9,5 \pm 2,4$
10S25D030	$9,7 \pm 0,5$
10S25D060	$13,2 \pm 2,2$
25S25D020 25S25D030 25S25D060	$13,5 \pm 2,1$
LN01016	$9,0 \pm 2,3$
LN01016 tamisé	$4,7 \pm 0,5$
Sucre industriel	
Di-Pac [®]	$4,7 \pm 0,5$

A l'exception de 50G920, le C_{TA} des autres produits est systématiquement inférieur à C_T en raison de l'alimentation automatique de la machine à comprimer alternative qui provoque un « sur remplissage » de la chambre de compression par rapport à la presse uniaxiale où la masse de poudre à comprimer est déterminée à partir de la masse volumique vrac (tableau III.42). Ainsi avant même le début de la compression la poudre est plus tassée que sur la presse uniaxiale et la phase de tassement est plus courte. La valeur seuil définie sur presse uniaxiale par Gabaude ne peut donc pas être transposée directement sur machine à comprimer alternative. Bien que le remplissage de la matrice avec 50G920 soit légèrement

excédentaire sur la machine à comprimer alternative par rapport à la presse uniaxiale, C_{TA} est supérieur à C_T . Ce comportement nécessite une investigation approfondie de l'analyse texturale et notamment d'une possible fragmentation des grains lors de la compression sur presse uniaxiale.

Tableau III.42 : Différence de masse de poudre à comprimer entre la presse uniaxiale et la machine à comprimer alternative

Produits	$\Delta m = m_p - m_A$ (g)
50G920	- 0,0066
10S25D020	
10S25D030	- 0,1053
10S25D060	- 0,0591
25S25D020	
25S25D030	
25S25D060	- 0,0576
LN01016	- 0,0726
LN01016 tamisé	- 0,0721
Sucre industriel	
Di-Pac®	- 0,0917

La relation observée sur la presse uniaxiale entre le coefficient de tassement et l'indice de Carr n'est pas retrouvée à partir de la machine alternative ce qui prouve que C_{TA} prend en compte plus que le tassement exprimé par C_T et que la différence entre les deux est variable selon les produits. Les deux coefficients permettent de classer les matériaux dans la même ordre mais C_{TA} est très affecté par les conditions de mise en œuvre et la relation entre C_T et C_{TA} (figure III.66) est moins remarquable que dans le cas des celluloses.

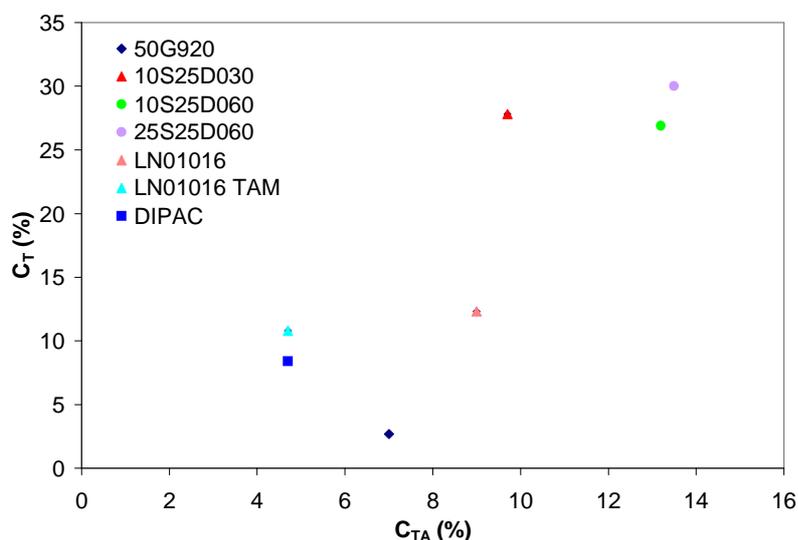


Figure III.66 : Relation entre les coefficients de tassement des saccharoses mesurés sur presse uniaxiale et machine à comprimer alternative

II.3.2.2. Transformation de l'énergie mécanique en énergie théorique et dissipation en tassement

Comme sur la presse uniaxiale, la transformation de l'énergie mécanique en énergie théorique est linéaire pour tous les produits de l'étude (figure III.67).

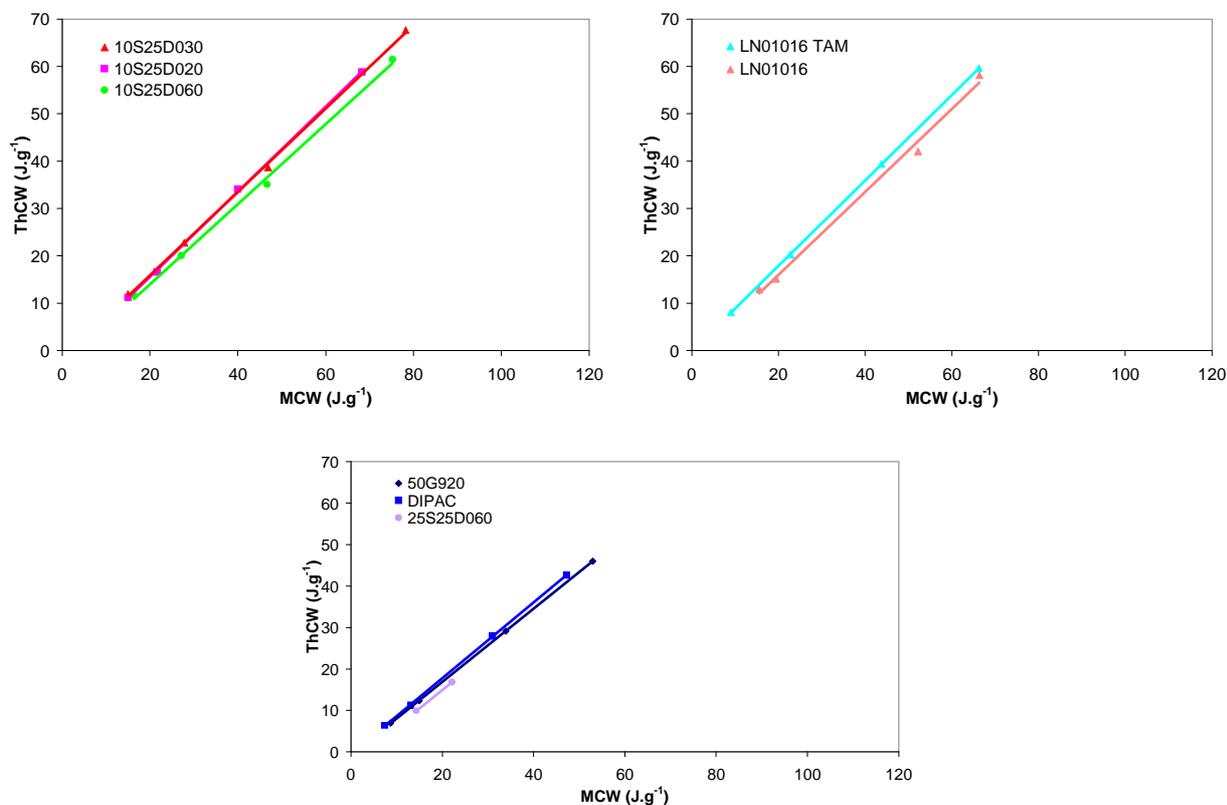


Figure III.67 : Energie théorique en fonction de l'énergie mécanique des saccharoses sur machine à comprimer alternative

Les équations des droites de corrélation $ThCW = f(MCW)$ et les rendements de transformation sont indiqués dans le tableau III.43.

Tableau III.43 : Transformation de l'énergie mécanique en énergie théorique des saccharoses sur la machine alternative

Produits	$ThCW = f(MCW)$	Coefficient de corrélation (CC, %)	R_{1A} (%)	R'_{1A} (%)
50G920	$ThCW = 0,8615 \times MCW$	99,92	86	14
10S25D020	$ThCW = 0,8484 \times MCW$	99,55	85	15
10S25D030	$ThCW = 0,8497 \times MCW$	99,76	85	15
10S25D060	$ThCW = 0,7910 \times MCW$	99,22	79	21
25S25D920 25S25D030 25S25D060	$ThCW = 0,7402 \times MCW$		74	26
LN01016	$ThCW = 0,8445 \times MCW$	99,26	84	16
LN01016 tamisé	$ThCW = 0,8992 \times MCW$	99,99	90	10
Sucre industriel				
Di-Pac®	$ThCW = 0,8978 \times MCW$	99,96	90	10

C_{TA} et R'_{1A} sont deux expressions d'un même phénomène et ils évoluent logiquement de manière linéaire (figure III.68).

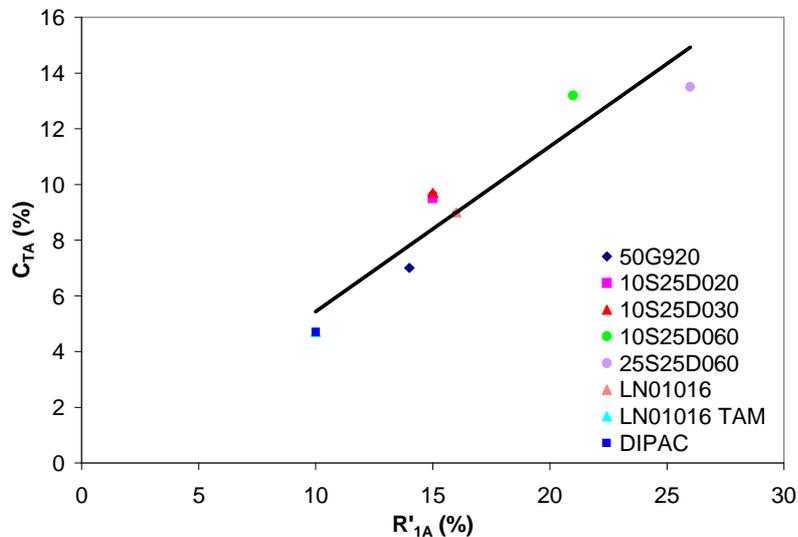


Figure III.68 : Relation entre R'_{1A} et C_{TA} des saccharoses

Tous les produits présentent des rendements de transformation R_{1A} sensiblement identiques et très inférieurs aux rendements calculés sur la presse uniaxiale : c'est l'expression notamment du réarrangement facilité par les vibrations de la machine à comprimer alternative.

La comparaison de R'_1 et R'_{1A} permet de rendre compte du couple produit / machine. En effet dans le cas des saccharoses le réarrangement initial de la poudre dans la matrice dépend du mode d'alimentation de la machine. Les défauts de mise en place observés sur la presse uniaxiale, qui peuvent être optimisés par la formulation et la mise en forme, pourront être également compensés partiellement par le procédé d'alimentation. Ainsi l'utilisation d'un produit, caractérisé sur la presse uniaxiale par une médiocre aptitude au réarrangement, ne sera pas forcément compromise sur la machine à comprimer alternative.

L'instrumentation de la machine à comprimer rotative est destinée à confirmer et quantifier l'effet favorable de l'alimentation forcée sur le réarrangement des particules et ainsi de valider par extrapolation les valeurs seuil de C_T .

La presse uniaxiale qui permet l'étude de tous les produits et confirme son intérêt méthodologique pour la compréhension des mécanismes mis en jeu pendant la compression et l'identification des points clés.

II.3.2.3. Transformation de l'énergie théorique en énergie totale et dissipation sous forme de frictions

Quel que soit le matériau considéré, la transformation de l'énergie théorique en énergie totale est linéaire (figure III.69). Le rapport frictions/énergie totale est comme précédemment indépendant de la pression de compression. Les équations et les rendements de la transformation de ThCW en TCW sont donnés dans le tableau III.44.

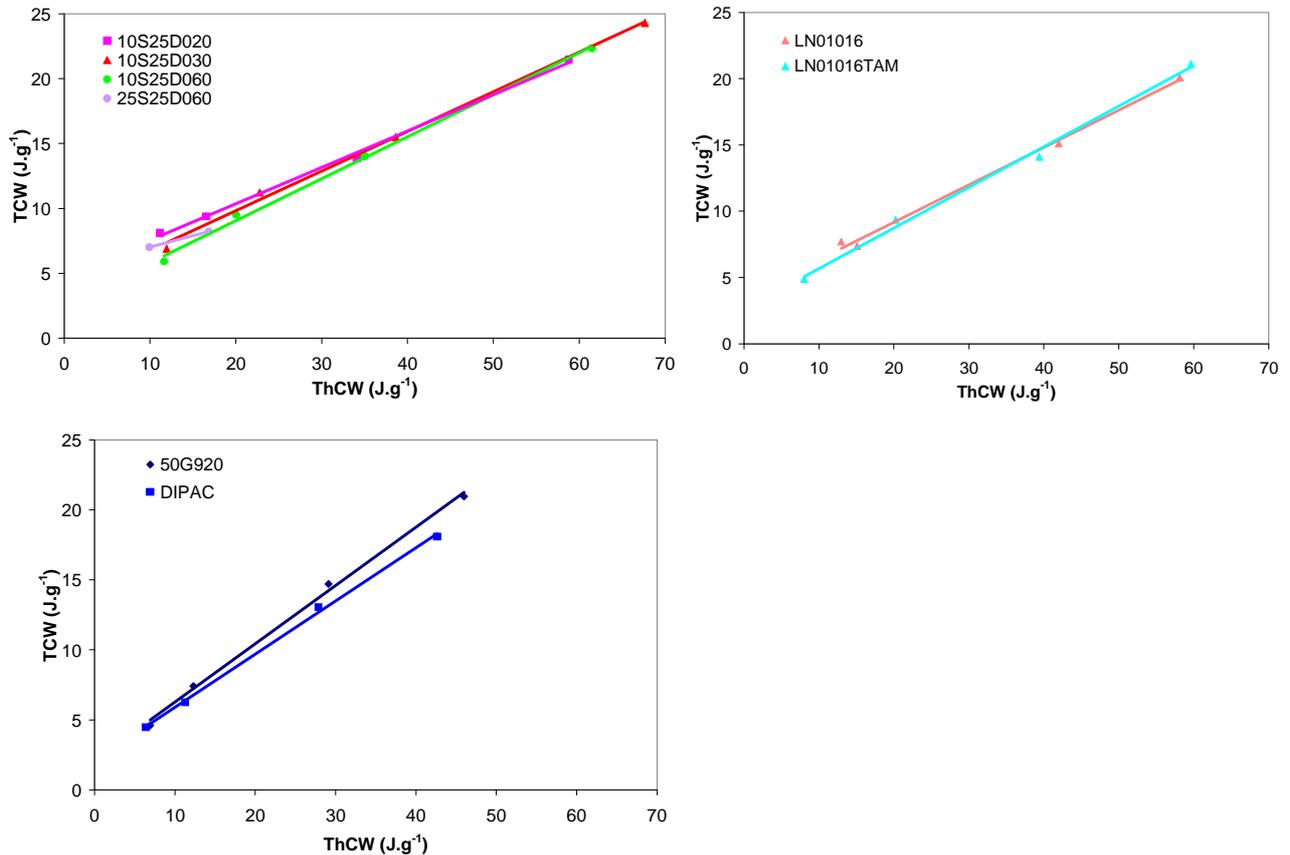


Figure III.69 : Energie totale de compression en fonction de l'énergie théorique des saccharoses sur machine à compresser alternative

Tableau III.44 : Transformation de l'énergie théorique en énergie totale des saccharoses sur machine à comprimer alternative

Produits	TCW = f(ThCW)	Coefficient de corrélation (CC, %)	R _{2A} (%)	R' _{2A} (%)
50G920	TCW = 0,4173 × ThCW + 2,0845	99,69	42	58
10S25D020	TCW = 0,2804 × ThCW + 4,7600	99,78	28	72
10S25D030	TCW = 0,3058 × ThCW + 3,7708	99,68	31	69
10S25D060	TCW = 0,3233 × ThCW + 2,5829	99,73	32	68
25S25D020 25S25D030 25S25D060	TCW = 0,1734 × ThCW + 5,2998		17	83
LN01016	TCW = 0,2809 × ThCW + 3,5533	99,53	28	72
LN01016 tamisé	TCW = 0,3063 × ThCW + 2,6134	99,50	31	69
Sucre industriel				
Di-Pac [®]	TCW = 0,3802 × ThCW + 2,0820	99,83	38	62

Il convient d'apporter une réserve sur les valeurs de 25S25D060 dans la mesure où la pente de la droite TCW = f (ThCW) a été déterminée pour une plage de pression plus réduite que pour les autres produits et sur deux points seulement.

D'une manière générale, la part de l'énergie perdue en frictions est moins importante sur la machine à comprimer alternative que sur la presse uniaxiale (cf. II.2.1.3). Comme nous l'avons vu précédemment, l'alimentation automatique de la machine à comprimer alternative provoque un « sur remplissage » de la matrice de compression par rapport à la presse uniaxiale, favorable à la transformation énergétique en énergie totale. La cadence de la compression et la vitesse d'enfoncement du poinçon y participent vraisemblablement. Cette observation démontre que les conclusions tirées de la compression sur presse uniaxiale vont dans le sens de la sécurité puisqu'elles sont plus « pénalisantes » pour les matériaux.

Comme précédemment avec les celluloses, il existe une corrélation satisfaisante entre les rendements R₂ et R_{2A} (figure III.70). R_{2A} étant encore une fois plus discriminant que R₂.

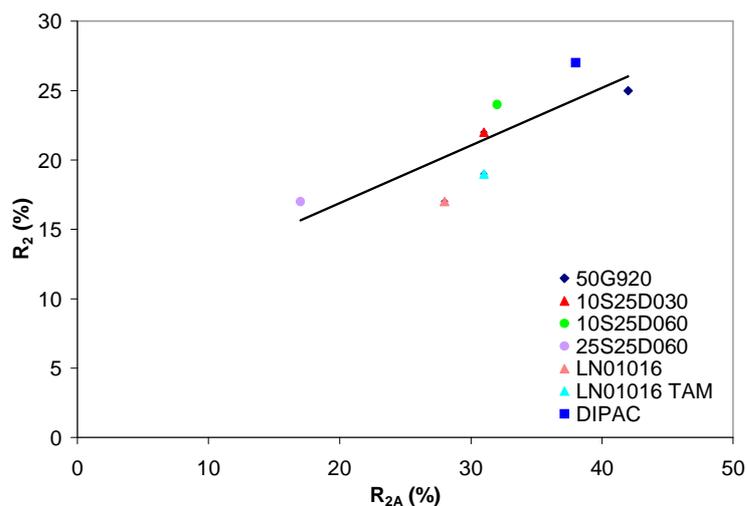
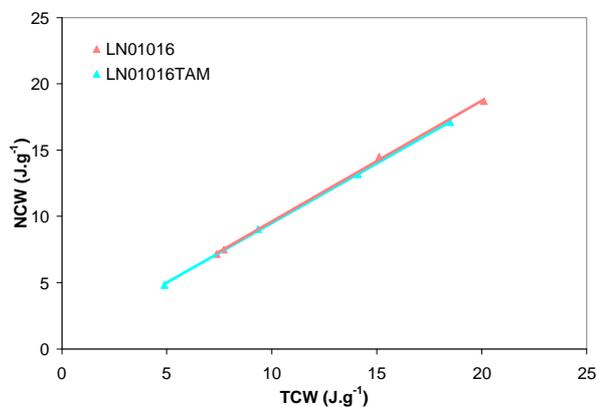
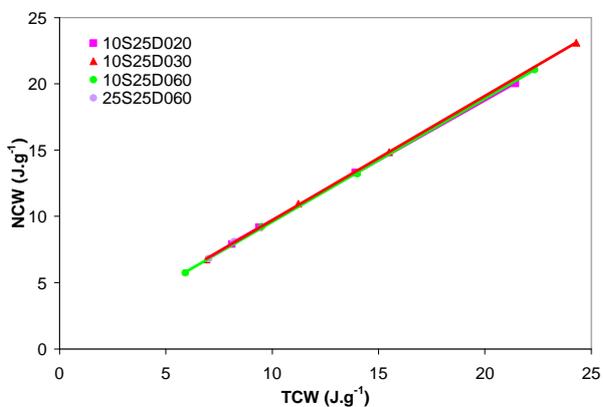


Figure III.70 : Relation entre les rendements R_2 et R_{2A} des saccharoses mesurés sur presse uniaxiale et machine à comprimer alternative

II.3.2.4. Transformation de l'énergie totale en énergie nette de compression et énergie élastique

La transformation de l'énergie totale en énergie nette de compression est également linéaire, quel que soit le matériau considéré (figure III.71). Les équations et les rendements de la transformation de TCW en NCW sont donnés dans le tableau III.45.



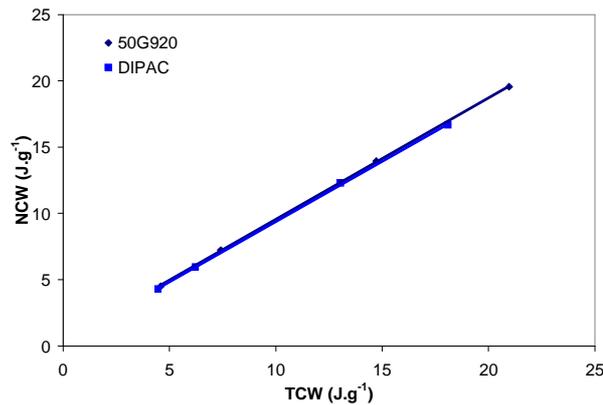


Figure III.71 : Energie nette de compression en fonction de l'énergie totale des saccharoses sur machine à comprimer alternative

Tableau III.45 : Transformation de l'énergie totale en énergie nette de compression des saccharoses sur machine à comprimer alternative

Produits	NCW = f(TCW)	Coefficient de corrélation (CC, %)	R _{3A} (%)	R' _{3A} (%)
50G920	NCW = 0,9170 × TCW + 0,3704	99,99	92	8
10S25D020	NCW = 0,9059 × TCW + 0,6384	99,99	91	9
10S25D030	NCW = 0,9375 × TCW + 0,3399	99,99	94	6
10S25D060	NCW = 0,9295 × TCW + 0,2854	99,98	93	7
25S25D020				
25S25D030				
25S25D060	NCW = 0,9496 × TCW - 0,7950		95	5
LN01016	NCW = 0,9136 × TCW + 0,5000	99,93	91	9
LN01016 tamisé	NCW = 0,8985 × TCW + 0,5131	99,97	90	10
Sucre industriel				
Di-Pac®	NCW = 0,9101 × TCW + 0,2826	99,98	91	9

Toutes les valeurs de R_{3A} sont supérieures ou égales à 90 %, indiquant que au plus 10 % de l'énergie totale est dissipée lors du retour élastique. Tous les produits testés sont caractérisés par des pertes élastiques sensiblement identiques.

Comme sur la presse uniaxiale, R'_{3A} n'est pas un élément de discrimination technologique entre les saccharoses, confirmant les conclusions « produit » et validant dans le sens de la sécurité les propositions méthodologiques faites précédemment.

II.3.2.5. Autres indices technologiques

La mesure de la force transmise au poinçon inférieur permet de quantifier l'indice de lubrification qui diminue quand augmentent les frictions ainsi que les pressions résiduelles de grippage et d'éjection.

II.3.2.5.1. Indice de lubrification

L'évolution de l'indice de lubrification en fonction de la pression de compression est représentée sur la figure III.72.

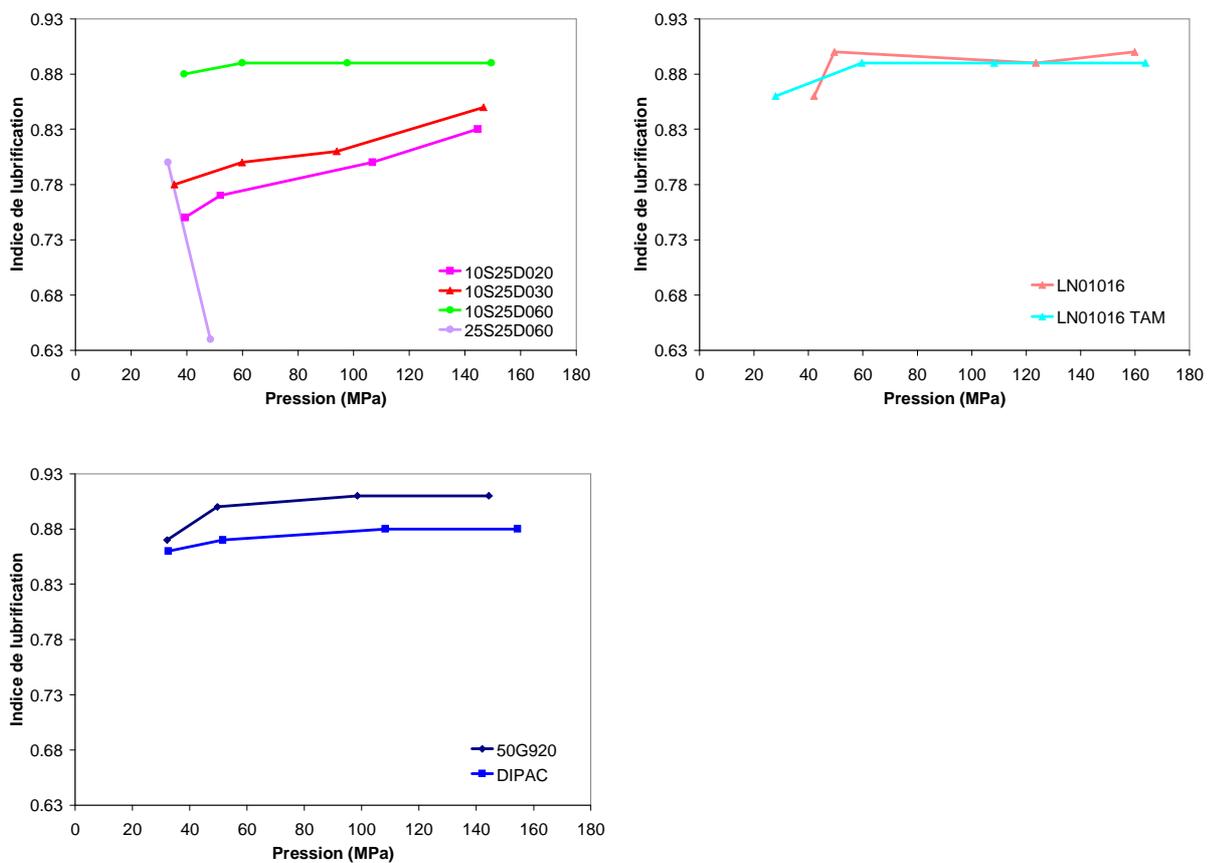


Figure III.72 : Evolution de l'indice de lubrification des saccharoses en fonction de la pression de compression

La transmission de la pression de tous les produits, à l'exception de 10S25D020 et 10S25D030, est supérieure à celle du Di-Pac[®]. Pour ces deux exceptions, l'indice de lubrification augmente de façon régulière avec la pression. Pour les autres produits la transmission de la pression est sensiblement constante au delà d'une valeur seuil de pression.

50G920 possède l'indice de lubrification le plus favorable, exprimant incontestablement l'amélioration de la transmission de la pression induite par la lubrification externe par le stéarate de magnésium.

Dans le cas des produits contenant 1 % de sucre inverti, nous observons une amélioration de l'aptitude à transmettre la pression avec l'augmentation de la température de

maturation. 10S25D020 et 10S25D030, caractérisés par les indices de lubrification les plus défavorables, possèdent les indices d'Hausner les plus élevés d'où l'existence d'importantes frictions interparticulaires responsables de la « mauvaise » transmission de la pression entre les poinçons supérieur et inférieur.

Pour une teneur en sucre inversi de 2,5 %, seul 25S25D060 a été comprimé. Les frictions très importantes, responsables de l'hétérogénéité de répartition des forces au sein du comprimé et de l'apparition de clivage expliquent la chute brutale de l'indice de lubrification au delà de 30 MPa.

LN01016 et LN01016 tamisé, fabriqués sur la tour industrielle, sont caractérisés par les indices de lubrification les plus favorables après ceux de 50G920 évoqué plus haut. Contrairement aux produits à 1 % de sucre inversi, ils possèdent les indices d'Hausner les plus favorables d'où des frictions interparticulaires moins importantes.

Aux faibles pressions de compression, l'indice de lubrification est d'autant plus faible que le volume poreux interparticulaire est grand (figure III.73). En effet pour ces pressions, le faible enfoncement du poinçon dans le lit de poudre ne permet pas un réarrangement « optimal » des particules. Il reste un grand volume poreux responsable d'une « mauvaise » transmission de la pression. Aux grandes pressions de compression, l'indice de lubrification est d'autant plus faible que l'indice d'Hausner est élevé. Les particules se réorganisent en laissant un minimum d'espace entre elles et la transmission de la pression dépend de l'état de surface des particules.

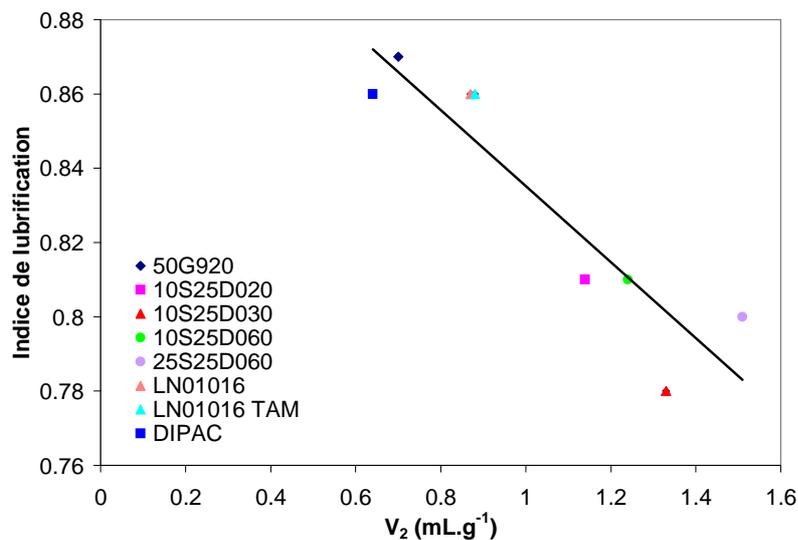


Figure III.73 : Indice de lubrification des saccharoses pour une pression de 30 MPa en fonction volume poreux interparticulaire

Cependant les indices de lubrification des différents produits ne peuvent pas être strictement comparés à une même pression de compression, étant donné que les enfoncements varient d'un produit à l'autre et de ce fait la comparaison est améliorée en considérant globalement le domaine de compression.

II.3.2.5.2. Pression résiduelle de grippage

La pression résiduelle de grippage, provoquée par l'expansion élastique axiale du compact, rend compte de l'importance des frictions entre le compact et la matrice (figure III.74). Les produits de l'étude montrent une pression résiduelle de grippage d'autant plus faible que le diamètre moyen particulaire est grand. En effet l'augmentation des surfaces de contact des particules avec la paroi de la matrice est responsable de pressions résiduelles de grippage importantes, liées à la diminution de taille.

Ainsi LN01016, LN01016 Tamisé, 50G920 et Di-Pac[®] possèdent de faibles pressions résiduelles de grippage en rapport avec leurs granulométries élevées. A l'inverse les saccharoses contenant 1 % de sucre inverti, caractérisés par une granulométrie très inférieure à celle des produits précédents ont les pressions résiduelles de grippage les plus importantes.

L'expansion élastique axiale des comprimés de 10S25D020, 10S25D030, 10S25D060 augmente avec la pression de compression. Cependant cette expansion élastique axiale tend à diminuer avec l'augmentation de la température de maturation.

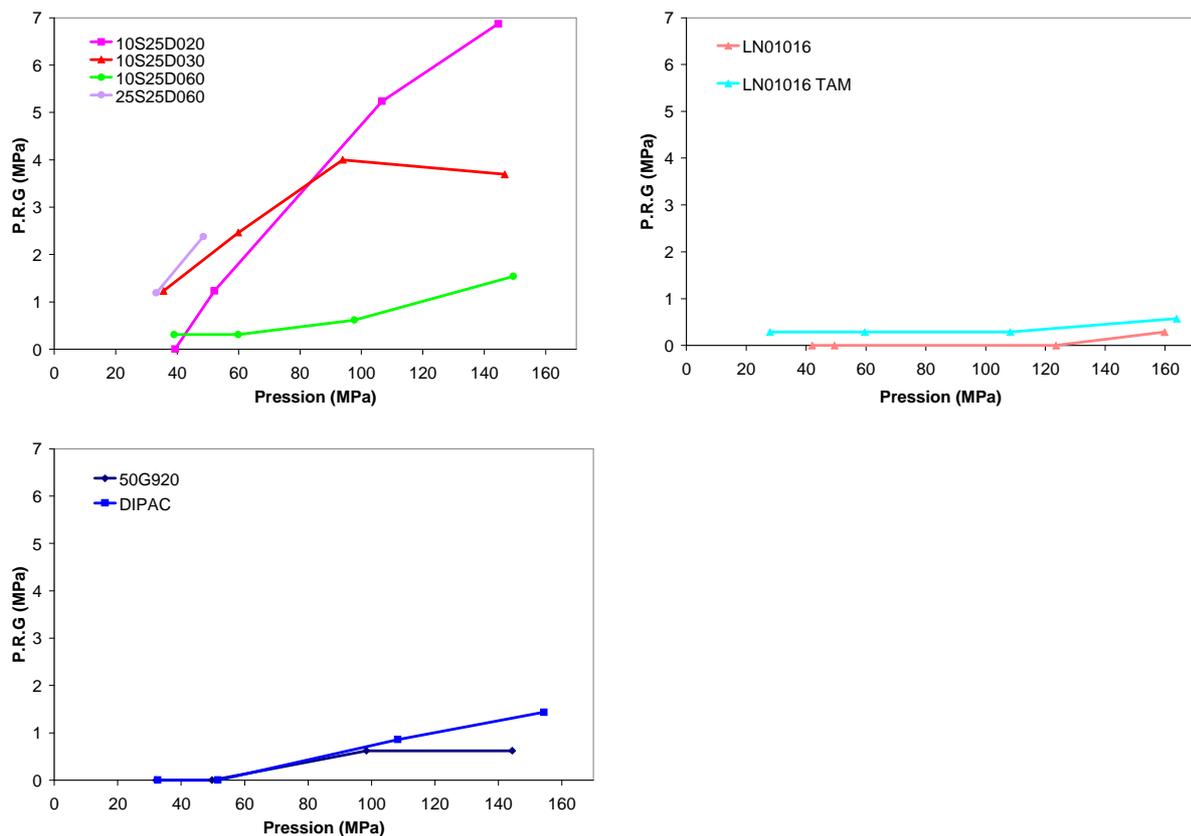


Figure III.74 : Evolution de la pression résiduelle de grippage des saccharoses avec la pression de compression

II.3.2.5.3. Pression d'éjection

Les valeurs des pressions d'éjection (P.E) des excipients (figure III.75) permettent un commentaire équivalent à celui réalisé avec la pression résiduelle de grippage. En effet la pression d'éjection prend en compte l'expansion radiale mais aussi axiale des comprimés.

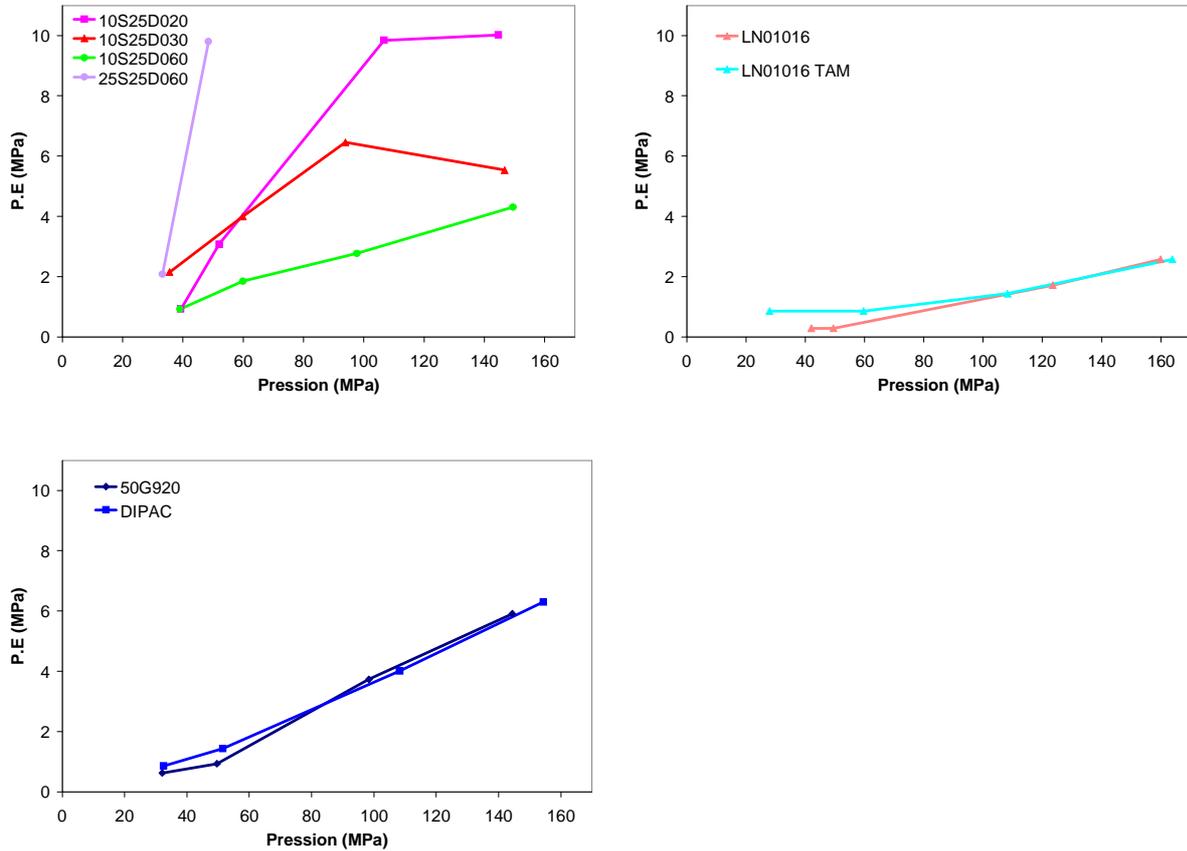


Figure III.75 : Evolution de la pression d'éjection des saccharoses avec la pression de compression

Là encore, les pressions d'éjection sont d'autant plus faibles que la taille des particules est grande.

Les produits qui présentent les indices de lubrification les plus élevés sont aussi ceux qui ont les forces résiduelles de grippage et les forces d'éjection les plus faibles.

II.3.2.6. Caractérisation des compacts

II.3.2.6.1. Gamme de comprimabilité

Les gammes de comprimabilité des différents produits sont données dans le tableau III.46.

Dans ce cas, en raison du fonctionnement automatique de la machine nous ne tiendrons pas compte du collage des comprimés à la matrice de compression ou aux poinçons. Le seul critère pris en compte est l'obtention de comprimés dont la résistance à la rupture peut être mesurée.

La gamme de comprimabilité est influencée par la teneur en sucre inverti. Au delà de 1 % de sucre inverti, les produits pilotes ne peuvent être comprimés (25S25D020, 25S25D030) ou leur gamme de comprimabilité est réduite (25S25D060). En revanche l'augmentation de la température de maturation semble favorable sur ce critère.

Contrairement à son homologue obtenu sur la tour pilote, LN01016 présente une gamme de comprimabilité large qui semble favorisée par une taille moyenne des particules plus importantes.

La présence d'additif, dans tous les cas, améliore la compression par rapport au sucre industriel qui ne peut être comprimé dans les conditions opératoires retenues. Cependant un excès de sucre inverti pour les produits pilotes est à éviter.

Tableau III.46 : Gamme de comprimabilité des saccharoses sur machine à comprimer alternative

Produits	Gamme de comprimabilité (MPa)
50G920	[10 ; 150]
10S25D020	[10 ; 150]
10S25D030	[10 ; 150]
10S25D060	[10 ; 150]
25S25D020 25S25D030 25S25D060	[10 ; 50]
LN01016	[10 ; 150]
LN01016 tamisé	[10 ; 150]
Sucre industriel Di-Pac®	[10 ; 150]

II.3.2.6.2. Taux de compaction

A l'exception de 50G920 que le stéarate de magnésium incite à écarter de la comparaison, les taux de compaction sont sensiblement comparables respectivement sur l'un et l'autre des dispositifs de compression, la pression « rattrapant » les écarts de densification initiale (figure III.76)

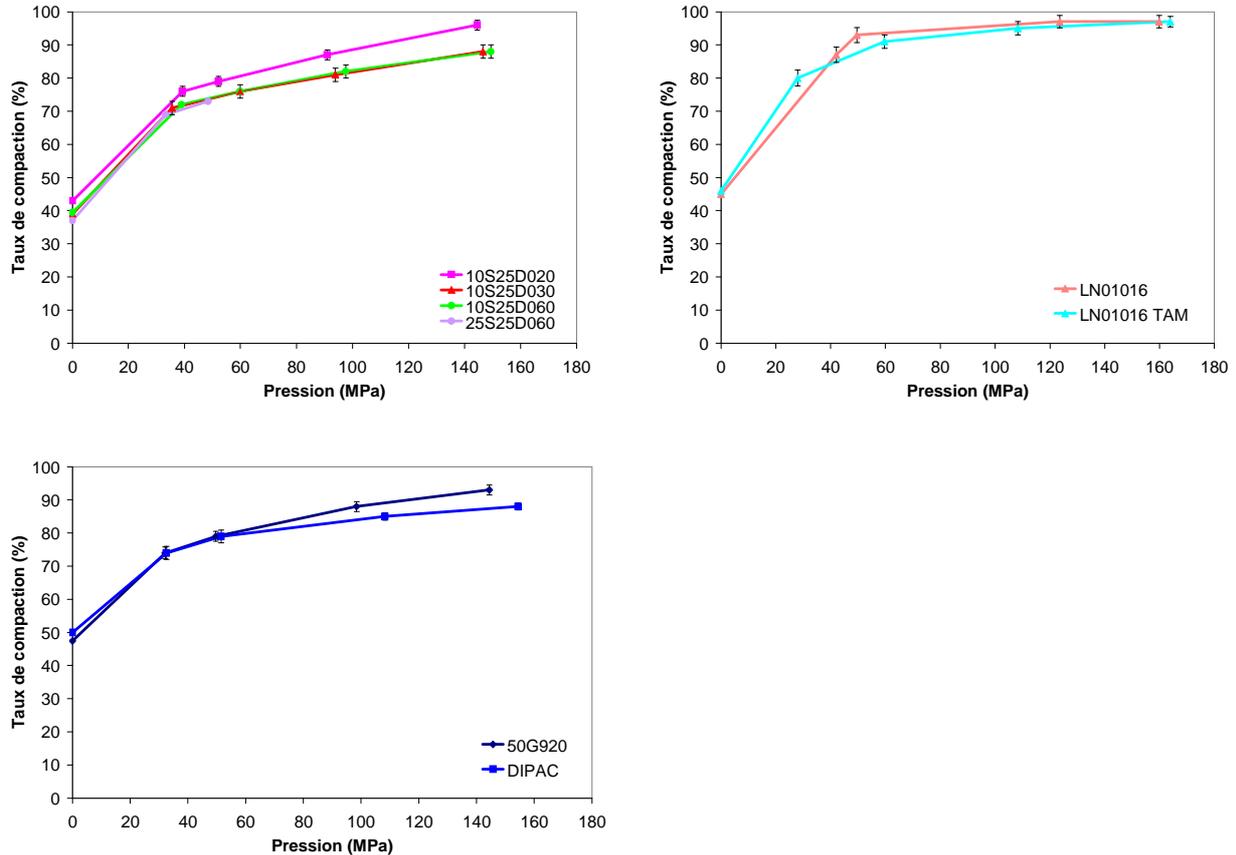


Figure III.76 : Evolution du taux de compaction des saccharoses sur machine à comprimer alternative

Comme avec la presse uniaxiale, les taux de compaction de 10S25D030 et 10S25D060 sont identiques, indiquant que la température de maturation des produits à 1 % de sucre inversé n'a pas d'incidence. Cependant 10S25D020 est caractérisé par un taux de compaction légèrement supérieur à ces deux derniers produits. De la même manière, le tamisage subit par LN01016 ne modifie pas son taux de compaction.

II.3.2.6.3. Résistance mécanique

La figure III.77 montre l'évolution de la résistance diamétrale des compacts en fonction de la pression de compression.

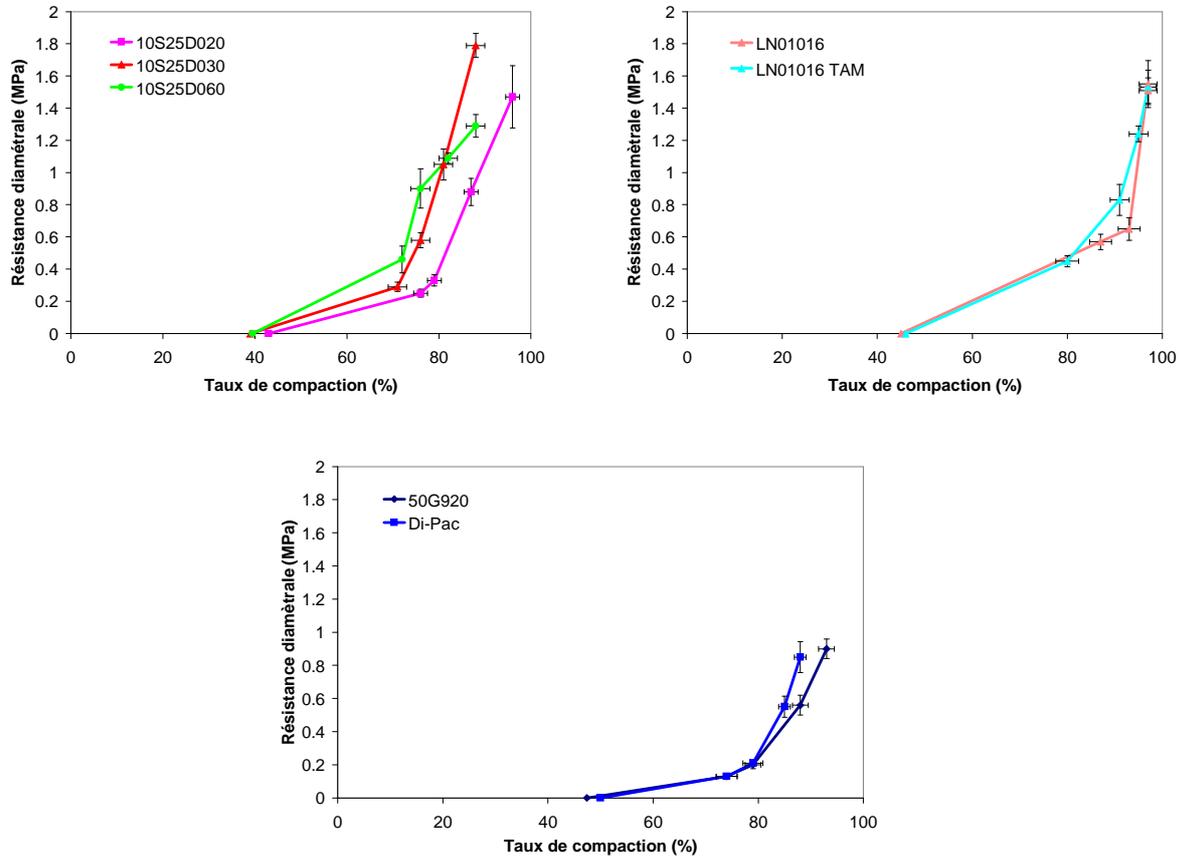


Figure III.77 : Taux de compaction et résistance diamétrale des saccharoses sur machine à comprimer alternative

Tous les saccharoses sont peu cohésifs : ils requièrent un taux de compaction élevé pour développer une médiocre cohésion. Il convient toutefois de spécifier que 10S25D030, LN01016 et LN01016 tamisé, aux forts taux de compaction, sont plus cohésifs que 50G920 et Di-Pac[®]. 10S25D020 et 10S25D060 possèdent pour des taux de compaction supérieurs à 70 % une cohésion intermédiaire aux deux groupes précédents. 10S25D060 est le produit le plus cohésif pour des taux de compaction inférieurs ou égaux à 76 %.

Pour des taux de compaction inférieurs à 76 %, les saccharoses formulés avec 1 % de sucre inverti sont d'autant plus cohésifs que la température de maturation est élevée.

Pour une même pression imposée, il existe une différence de consolidation des saccharoses en fonction de la cadence de compression, du temps de contact du poinçon supérieur avec la poudre ou de la masse de poudre à comprimer. En effet les saccharoses acquièrent plus de cohésion sur la machine à comprimer alternative que sur la presse uniaxiale.

II.3.3. Bilan

La méthodologie de caractérisation physique et technologique développée a permis de quantifier la comprimabilité des saccharoses. Elle peut être préconisée pour identifier les points faibles et points forts des matériaux afin de proposer une stratégie de développement des excipients. La même stratégie a été expérimentée sur une presse uniaxiale et sur une machine à comprimer alternative afin de valider les conclusions et préciser leur valeur prévisionnelle.

II.3.3.1. Aptitude à l'écoulement et au placement initial

La relation mise en évidence entre le coefficient de tassement déterminé avec la presse uniaxiale et l'indice de Carr valide le C_T en tant qu'indice rhéologique. Le coefficient de tassement évalué avec la machine à comprimer alternative (C_{TA}) est toujours inférieur à C_T , pour les raisons évoquées précédemment et ne présente aucune relation avec les indices rhéologiques classiques. Il est donc impropre à rendre compte de l'aptitude rhéologique des saccharoses et nous utiliserons le coefficient de tassement évalué sur la presse uniaxiale pour classer les saccharoses en fonction de la qualité de leur écoulement (figure III.78).

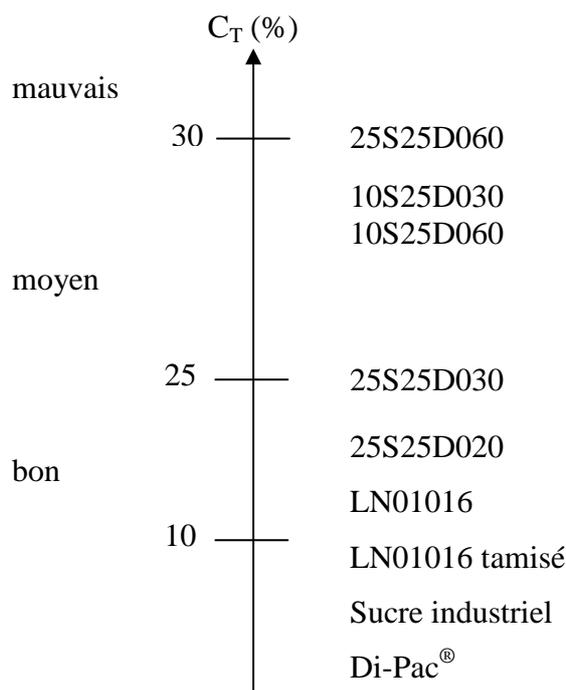


Figure III.78 : Classement des saccharoses en fonction de C_T

L'écoulement des saccharoses est lié à leur masse volumique apparente : les poudres de masse volumique apparente supérieure à $0,602 \text{ g.cm}^{-3}$ ont les phases de tassement les plus courtes.

II.3.3.2. Densification et cohésion

De la même manière que pour le coefficient de tassement, R_{1A} est inférieur à R_1 confirmant ainsi l'incidence de l'alimentation en poudre de la machine à comprimer alternative sur le réarrangement des particules. L'alimentation par gravité associée aux vibrations de la machine entraîne une amélioration de l'aptitude au réarrangement des particules observée sur la presse uniaxiale.

R_1 et C_T (ou R_{1A} et C_{TA}) sont deux expressions d'un même phénomène et sont naturellement reliés par une relation de linéarité. Les saccharoses se réarrangeant facilement sont caractérisés par un C_T inférieur à 15 % et un R_1 inférieur à 21 %. Dans une démarche de caractérisation de l'écoulement et du réarrangement des poudres, nous utiliserons préférentiellement le coefficient de tassement beaucoup plus facile et rapide à déterminer. En revanche dans le cas d'une analyse énergétique complète, nous prendrons en compte R_1 et R_{1A} respectivement au lieu de C_T et C_{TA} dans un souci d'homogénéité.

Les rendements R_2 et R_{2A} sont d'autant plus faibles que les pertes d'énergies sous forme de frictions au cours de la compression sont importantes. Dans le cas des saccharoses, tous les produits dissipent une grande part de l'énergie sous forme de frictions. Cependant cette dissipation d'énergie est d'une manière générale moins importante sur la machine à comprimer alternative que sur la presse uniaxiale. Elle est liée à la diminution du volume poreux interparticulaire.

Tous les produits n'ayant pas été étudiés sur la machine à comprimer alternative, nous avons établi un classement des saccharoses en fonction de R_2 (figure III.79).

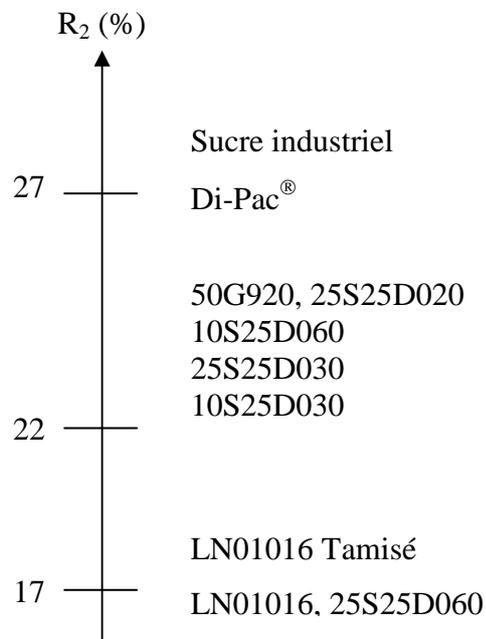


Figure III.79 : Classement des saccharoses en fonction de R_2

Les valeurs de R_3 et R_{3A} indiquent que les saccharoses étudiés ont une élasticité très proche et par ailleurs très faible que ce soit sur presse uniaxiale ou sur machine à

comprimer alternative. Ce sont des paramètres intrinsèques aux saccharoses et ils ne permettent pas d'effectuer une discrimination technologique. Le retour élastique est donc peu sensible au changement de modalités de compression.

Le coefficient d'efficacité permet une différenciation des produits plus pertinente que la résistance diamétrale. Les cycles de rupture des comprimés réalisés avec la machine à compri- mer alternative n'ayant pas été étudiés, l'influence des dispositifs de compression sur la cohésion a été estimée à l'aide de la résistance diamétrale.

Cependant les deux grandeurs (C_{eff} , résistance diamétrale) montrent que 50G920 et Di-Pac[®] sont les produits les moins cohésifs tandis que 10S25D030, LN01016 et LN01016 tamisé sont les plus cohésifs. L'étude de la résistance diamétrale des comprimés réalisés sur la presse uniaxiale et la machine à compri- mer alternative montre l'influence positive des conditions de compression sur machines à compri- mer alternative.

Comme pour R_2 , nous utiliserons C_{eff} pour classer les saccharoses en fonction de leur aptitude à convertir l'énergie nette de compression en cohésion (figure III.80).

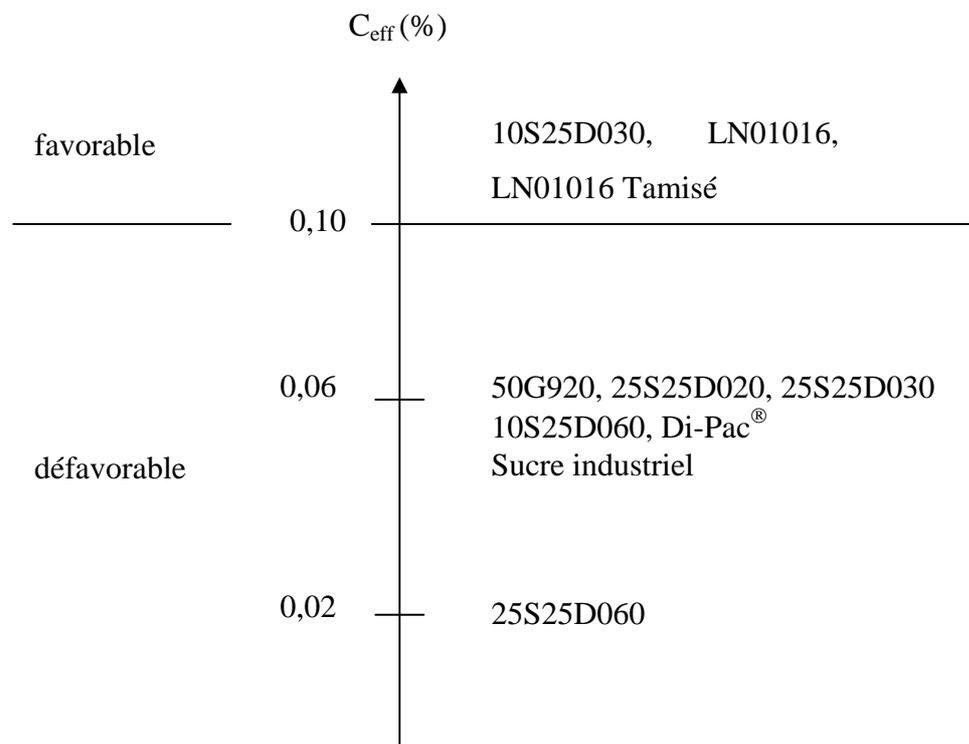


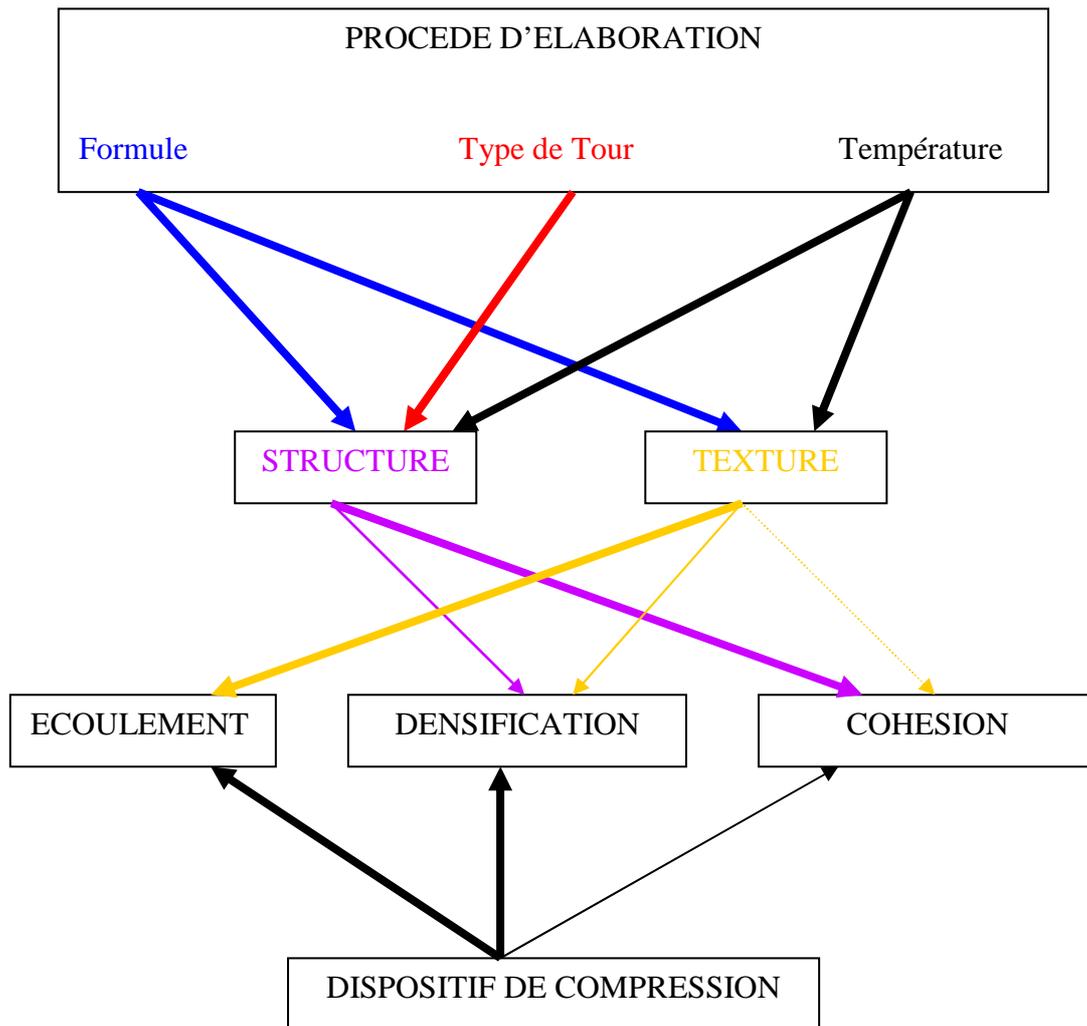
Figure III.80 : Classement des saccharoses en fonction de C_{eff}

Les autres indices technologiques mesurés à l'aide de la machine à compri- mer alternative sont complémentaires de tous les rendements que nous venons de discuter. En effet la pression résiduelle de grippage ainsi que la pression d'éjection renseignent non plus sur les frictions particule / particule et particule / paroi de la matrice mais sur les frictions existant entre le comprimé et le poinçon inférieur et le comprimé et les parois de la matrice de compression. Les différents rendements quantifient les phénomènes se produisant pendant la compression, tandis que la pression résiduelle de grippage et la pression d'éjection caractérisent les phénomènes apparaissant immédiatement après la phase de compression et lors de l'éjection. Des valeurs élevées de ces indices mettent en évidence des problèmes tels que le collage ou le décalottage des comprimés. Notons encore une fois que la pression

résiduelle de grippage et la pression d'éjection évoluent dans le même sens. Nous préconisons l'utilisation de la pression d'éjection qui rend compte de l'expansion élastique axiale et radiale.

Qualités d'usage des saccharoses en compression

Le schéma ci-dessous illustre les interactions entre les paramètres considérés et propose à partir de ces observations les voies d'une amélioration technologique.



Influence > faible —> moyenne ———> forte

III – Synthèse : De la fonctionnalité des matériaux à la méthodologie

III.1. Fonctionnalisation des matériaux

A partir des propriétés précédemment quantifiées et de leurs relations avec les caractéristiques physiques et chimiques analysées au niveau de la structure moléculaire, de la particule ou de la population de particules, nous avons tenté d'identifier les voies de fonctionnalisation des celluloses et des saccharoses et sommes en mesure de proposer quelques règles pour une gestion maîtrisée de la qualité des excipients de compression directe adaptées aux celluloses d'une part et aux saccharoses d'autre part. Elles peuvent aider le fabricant de matière première dans sa démarche de mise au point ainsi que le formulateur dans sa stratégie d'optimisation et dans sa recherche d'excipients fonctionnels adaptés aux objectifs visés.

III.1.1. Ecoulement sur presse uniaxiale

L'aptitude au réarrangement des celluloses et des saccharoses, caractérisée par le coefficient de tassement, dépend essentiellement de la masse volumique apparente. Indépendamment de la nature chimique des produits, l'augmentation de la masse volumique apparente favorise la capacité à s'écouler des poudres (figure III.81). Il s'agit donc d'un effet de la texture.

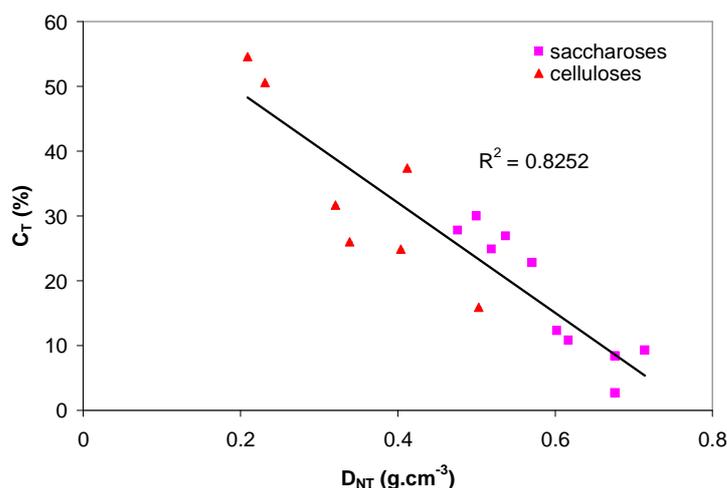


Figure III.81 : Masse volumique apparente et coefficient de tassement des produits

Les poudres de masse volumique vrac supérieure à $0,5 g \cdot cm^{-3}$ ont des propriétés d'écoulement favorables ($C_T < 25 \%$).

III.1.2. Étude énergétique

Les phénomènes de densification et d'acquisition de cohésion ont été étudiés par l'intermédiaire des cycles de compression et de rupture. Les paramètres utilisables dans le cadre d'une optimisation des qualités d'usage des poudres, développés par Pontier dans le cas des phosphate de calcium, ont été utilisés dans une démarche d'aide au développement d'une nouvelle qualité de saccharose pour compression directe mais aussi pour établir une classification technologique de diverses qualités de celluloses.

Les poudres s'écoulent d'autant plus facilement que R_1 est grand. Ces rendements confirment le rôle de la texture et plus particulièrement de la masse volumique apparente et de la granularité sur l'aptitude au réarrangement.

Dans le cas des celluloses et des saccharoses, tous les produits dissipent une part très importante de l'énergie sous forme de frictions. Quelle que soit la nature chimique des produits, la conversion de l'énergie fournie en énergie totale est linéaire. Cette linéarité montre que le rapport friction / énergie totale est constant et ne dépend pas de la pression de compression. Indépendamment de la nature chimique des produits (celluloses microcristallines, celluloses pulvérulentes, saccharoses), la dissipation d'énergie sous forme de frictions dépend du volume poreux interparticulaire.

Les saccharoses sont caractérisés par des rendements R'_3 faibles et très proches. R'_3 est donc un paramètre intrinsèque aux saccharoses et ne constitue pas un élément de discrimination technologique de ces produits. En ce qui concerne les celluloses, R'_3 distingue :

- ✓ d'une part les celluloses microcristallines qui possèdent, quel que soit leur qualité, une perte d'énergie lors du retour élastique en décompression sensiblement équivalente,
- ✓ d'autre part les celluloses pulvérulentes qui, à l'exception de F150, présentent des rendements R'_3 deux fois plus importants que les celluloses microcristallines. Le comportement de F150 trouve vraisemblablement une explication dans la texture fibrillée qui favorise l'anisotropie ou minimise les frictions avec les parois de la matrice.

L'efficacité de compression dépend de l'effet conjugué de la structure et de la texture. En ce qui concerne les saccharoses, la composition agit sur l'aptitude à acquérir de la cohésion. La conversion de l'énergie nette de compression en cohésion de produits de composition identique est de plus favorisée par l'augmentation de la taille moyenne des particules. Dans le cas des celluloses, l'augmentation du degré de polymérisation moyen est responsable de la dégradation des propriétés mécaniques. Cependant pour des degrés de polymérisation moyen très faibles, le traitement chimique appliqué à A301 et A302 entraîne une diminution du coefficient d'efficacité. Ces deux produits sont notamment caractérisés par un faible pourcentage de porosité.

La structure modifie fortement le caractère fragmentaire des saccharoses qui est affecté par la présence de sucre inverti. Dans le cas des celluloses, le seuil d'écoulement plastique est indépendant de la structure (microcristalline ou pulvérulentes) des produits.

Dans le cas des celluloses et des saccharoses de l'étude, le rendement R_1 qui rend compte de la dissipation de l'énergie sous forme de tassement ainsi que le coefficient d'efficacité varient d'un produit à l'autre, alors que R_2 et surtout R_3 sont peu modifiés. Les celluloses acquièrent en général plus de cohésion que les saccharoses et les rendements totaux de compression sont très influencés par le coefficient d'efficacité.

III.1.3. Choix des excipients

III.1.3.1. Critères de choix des celluloses

Les conséquences des propriétés physico-chimiques (degré de polymérisation moyen, masse volumique pycnométrique) et physico-technologiques (taille, forme, porosité, distribution de ces grandeurs, masse volumique apparente) ont été évaluées sur le plan de l'aptitude à l'écoulement et à la compression. L'ensemble des performances est estimé à l'aide d'une vingtaine d'indices et de grandeurs physiques groupés en quatre domaines :

1. Ecoulement : I_C , I_H , $V_{10} - V_{500}$, C_T , $R_1 \dots$
2. Densification : R_2 , R_3 , $I.L$, $V_2 \dots$
3. Ejection : PRG, PE...
4. Cohésion : $C_{eff} \dots$

Nous pouvons proposer le récapitulatif suivant en forme d'aide au choix pour le formulateur :

- ✓ pour une meilleure coulabilité et une plus grande compressibilité, G250, A302 et A102 sont indiqués,
- ✓ pour limiter la dissipation d'énergie sous forme de friction au cours de la compression, l'utilisation de G250, A302 et A301 est préconisée,
- ✓ pour diminuer les frictions entre le comprimé et les parois de la matrice et prévenir ainsi tout risque d'échauffement et de décalottage, P100 et F150 conviennent,
- ✓ pour améliorer la cohésion, le choix se fera entre A101, A102, A301 et P100.

Quand l'écoulement et la cohésion doivent être améliorés simultanément, A102 propose le meilleur compromis. Il convient néanmoins d'apporter une réserve à ces conclusions dans la mesure où les aptitudes au mélange et à la dissolution n'ont pas été abordées dans ce travail.

III.1.3.2. Critères à prendre en compte pour le développement d'un saccharose pour compression directe

Les différences entre les produits ont été observées essentiellement à partir des rendements intermédiaires R_1 et C_{eff} qui caractérisent l'aptitude à se réarranger et la cohésion. L'aptitude à s'écouler est favorisée par les masses volumiques apparentes et les diamètres moyens de particules les plus élevés induits par le procédé de fabrication sur tour industrielle. L'effet défavorable d'une teneur en sucre inverti supérieure à 1 % sur l'efficacité de compression est minoré quand le produit est fabriqué sur tour industrielle.

D'après les observations réalisées au cours de ce travail, les conditions optimales pour préparer un saccharose pour compression directe sont :

- ✓ une teneur en sucre inverti de 1 %,
- ✓ une température de maturation de 30°C.

III.2. Méthodologie de caractérisation

III.2.1. Capacité des deux dispositifs de compression à caractériser les produits

La relation mise en évidence entre le coefficient de tassement et l'indice de Carr confirme les résultats de Gabaude [61] et Pontier [152] et valide le coefficient de tassement en tant qu'indice rhéologique.

Les coefficients de tassement déterminés sur presse uniaxiale et machine à comprimer alternative permettent d'établir un classement identique des produits. Cependant pour les produits s'écoulant bien, la discrimination est moins importante avec C_{TA} qui est affecté par les conditions de mise en œuvre. L'aptitude à s'écouler des produits est modifiée par le mode d'alimentation de la matrice en poudre. En effet sur la machine à comprimer alternative, la masse de poudre à comprimer n'est plus calculée à partir de la masse volumique apparente et versée manuellement mais dépend de la capacité du produit à s'écouler du sabot d'alimentation dans la matrice. Ainsi le coefficient de tassement (C_{TA}) ou le rendement R_{1A} sont améliorés par rapport à la presse uniaxiale quand, sous l'effet des vibrations, la masse volumique de mise en place est supérieure à la masse volumique apparente vrac. C'est le cas pour les saccharoses. Dans le cas contraire les produits se densifient dans le sabot d'alimentation et remplissent plus difficilement la matrice de compression. La masse volumique de l'édifice à comprimer est plus faible que sur la presse uniaxiale et le déplacement du poinçon pour appliquer une pression de 0,5 MPa est plus important d'où une phase de tassement plus longue.

Dans le cas de notre étude, C_T (ou C_{TA}) et R_1 (ou R_{1A}) sont deux expressions d'un même phénomène et sont liés par une relation de linéarité. Ainsi si le travail vise à étudier l'écoulement et le réarrangement des poudres dans la matrice, le coefficient de tassement est plus simple à déterminer. En revanche dans le cadre d'une étude de comprimabilité approfondie la détermination de R_1 sera préférée au coefficient de tassement.

Le rendement R_2 , qu'il soit déterminé sur presse uniaxiale ou machine à comprimer alternative, donne un classement équivalent des produits. Cependant la dissipation de l'énergie sous forme de frictions, qu'elle concerne les celluloses ou les saccharoses, est moins importante sur la machine à comprimer alternative que sur la presse uniaxiale. La cadence de la compression et la vitesse d'enfoncement du poinçon participent probablement à cette baisse de perte d'énergie due aux frictions.

Les rendements R_3 et R_{3A} , calculés à partir du rapport entre l'énergie nette de compression et l'énergie totale de compression, sont d'autant plus faibles que la perte d'énergie lors du retour élastique est importante. La perte d'énergie lors du retour élastique des saccharoses et des celluloses microcristallines est peu sensible aux cadences de compression ou à la vitesse d'enfoncement du poinçon dans les conditions de l'étude. En revanche le changement de mode de compression modifie l'aptitude des celluloses pulvérulentes à utiliser l'énergie de densification. Ce paramètre ne permet pas d'effectuer une discrimination technologique probante ni parmi les celluloses ni parmi les saccharoses.

Bien que le coefficient d'efficacité permette une caractérisation complémentaire de la résistance diamétrale, seule cette dernière a été exploitée sur les deux dispositifs de compression. L'influence de la cadence de compression ou du temps de contact du poinçon avec la poudre dépend de la nature chimique du produit. Ainsi la résistance diamétrale des saccharoses et des celluloses pulvérulentes est plus importante sur la machine à comprimer alternative que sur la presse uniaxiale. Les celluloses microcristallines ne sont pas sensibles au changement du mode d'application de la pression.

L'évaluation du domaine de validité de différents dispositifs de compression est nécessaire pour appréhender la maîtrise des conditions de fabrication et aider à la transposition d'échelle. Ce travail entrepris sur presse uniaxiale et machine à comprimer alternative nécessitera une investigation approfondie dans des conditions de simulation « réelles » d'où l'intérêt de développer l'instrumentation en force et déplacement d'une machine à comprimer rotative.

III.2.2. Intérêt d'une lubrification

En raison du collage des comprimés de saccharose sur les parois de la matrice et sur le poinçon inférieur et donc des difficultés rencontrées pour obtenir des comprimés intacts après l'éjection, il apparaît nécessaire d'effectuer une lubrification du matériel de compression ou des poudres à étudier.

Le mode de fonctionnement de la presse uniaxiale ne permet la réalisation que d'un comprimé à la fois et la cellule de compression doit être démontée après chaque cycle de compression. Aussi une lubrification externe, lorsque cela est nécessaire, semble la plus indiquée afin de garantir l'intégrité des comprimés lors de l'éjection et de minimiser l'effet du lubrifiant sur les caractéristiques de compression des produits. En revanche en raison du fonctionnement automatique de la machine à comprimer alternative, une lubrification externe identique pour tous les comprimés n'est pas envisageable. La presse uniaxiale présente l'avantage de pouvoir étudier les produits plus facilement sans ajout de lubrifiant.

III.2.3. Domaines d'application des deux dispositifs de compression

L'expérimentation sur presse uniaxiale est plus longue à réaliser que sur machine à comprimer alternative. En effet elle ne permet la réalisation que d'un comprimé à la fois. La masse de poudre à comprimer doit être pesée pour chaque compact et versée manuellement. La mise en œuvre d'une mesure sur la presse uniaxiale nécessite en outre le montage et le démontage de la cellule de compression à chaque nouveau cycle de compression, ce qui inclut une opération « longue et délicate » de recentrage du poinçon supérieur dans la matrice. Elle est de ce fait plus éloignée des conditions industrielles d'autant plus qu'elle ne permet pas de travailler à des cadences très élevées.

La presse uniaxiale est beaucoup moins consommatrice de produit que la machine à comprimer alternative. Les conclusions tirées de la compression sur presse uniaxiale sont plus « sévères » pour les matériaux et vont dans le sens de la sécurité. Un produit présentant des caractéristiques de compression médiocres sur presse uniaxiale ne voit pas forcément son utilisation sur machine à comprimer alternative condamnée. En revanche certains produits ne peuvent pas être étudiés sur machine à comprimer alternative en raison du collage important alors que tout les produit, même ceux possédant de mauvaises propriétés d'écoulement, peuvent être caractérisés sur presse uniaxiale.

La presse uniaxiale, pour tous ces avantages, est un outil très précieux dans le cadre d'une aide au développement d'un nouveau produit. Elle permet de réunir des informations technologiques fiables à un stade où les choix de procédé de cristallisation et de finition ne sont pas encore irréversibles. La machine à comprimer alternative permet de travailler plus rapidement qu'avec la presse uniaxiale et dans des conditions se rapprochant des conditions industrielles. Contrairement à la presse uniaxiale, la machine à comprimer alternative donne accès aux paramètres qui caractérisent les phénomènes apparaissant immédiatement après la phase de compression et pendant l'éjection tels que le collage des comprimés sur le poinçon inférieur ou les parois de la matrice. Aussi elle semble plus appropriée pour le développement d'une formulation et complémentaire de l'approche sur presse sous réserve de la capacité d'extrapolation sur machine rotative.

III.3. Excipients et tests de fonctionnalité

Dans la plupart des formulations pharmaceutiques, la part des excipients, en quantité et en nombre, est de loin supérieure à celle des substances actives. Leur qualité joue, dans toute production industrielle de routine, un rôle important pour l'obtention de produits finis de qualité et d'efficacité reproductibles. Les spécifications de qualités traditionnelles relatives aux excipients remplissent pleinement leur rôle de protection de la santé publique, mais le besoin s'est également fait jour de spécifications orientées vers la mise en œuvre industrielle des excipients dans les procédés de fabrication modernes. Aussi une tendance s'est dégagée en faveur de la création dans les monographies d'une nouvelle section regroupant les essais dits de fonctionnalité. Les essais de fonctionnalité n'ont pas vocation à constituer des exigences d'application obligatoire, mais plutôt à apporter un avis autorisé des pharmacopées s'appuyant sur des méthodes d'essai robustes qui serviront de langage commun entre fabricant et utilisateurs d'excipients (annexe 4).

Jusqu'à présent les pharmacopées ne donnent que des spécifications analytiques et de nombreux excipients tels que les celluloses microcristallines restent sous une même rubrique sans aucune spécification physico-chimique (granulométrie, surface spécifique...). C'est la cause de certains incidents de fabrication car la reproductibilité n'est pas assurée. Aussi de nombreux laboratoires essaient de maîtriser la qualité en interne et sont demandeurs de tests permettant de comparer de manière objective et précise leurs différents produits et également les produits concurrents de manière à pouvoir justifier une gamme plus large de produits pour répondre à des besoins particuliers. Les formulateurs doivent souvent faire face à des problèmes de variabilité dans les lots ou entre produits. Aussi ils sont également demandeurs de tests capables de mettre en évidence les propriétés impliquées dans l'opération de compression.

L'approche de la caractérisation des propriétés physico-technologiques des excipients, développée dans ce travail, permet de faire un choix selon leur coulabilité, leur compressibilité, leur aptitude à la fragmentation ou aux déformations plastiques ou leur capacité à développer de la cohésion et peut être préconisée en tant que test de fonctionnalité. Elle permet ainsi de mettre en œuvre des matériaux fonctionnalisés en vue de leur usage, d'étayer le choix des excipients et des procédés de mise en forme.... Cependant cette méthode ne prétend pas résoudre tous les problèmes posés par la fabrication industrielle des comprimés. Ces tests sont limités par l'effet de dose ou le mélange de différent produit dans la formule. Ils nécessitent donc d'être confortés par des essais de mise au point conventionnels. Les tests de fonctionnalité sécurisent et rationalisent la démarche mais ne prétendent pas être totalement prédictifs et extrapolables.

Chapitre IV : Instrumentation de la machine à comprimer rotative

L'objet de ce chapitre est de présenter un système développé en complément des moyens précédemment mis en œuvre pour l'étude de la comprimabilité des poudres sur une machine à compimer rotative. L'instrumentation en force et déplacement de cette machine a été réalisé en collaboration avec le laboratoire Informatique et Automatique de l'Ecole Nationale Supérieure de l'Aéronautique et de l'Espace de Toulouse.

I - La machine de base : contraintes et objectifs

La machine de base utilisée, de marque KILIAN type Eifel, est équipée à l'origine de 20 paires de poinçons plats de 1 cm² de surface. Sur un robuste bâti de forme carrée est monté un axe central sur lequel tourne une tourelle porte-outils. La tourelle quoique monobloc est constituée de trois parties distinctes :

- ✓ la partie supérieure comporte les alésages recevant le corps cylindrique des poinçons supérieurs,
- ✓ la partie centrale comporte les logements destinés à recevoir les matrices,
- ✓ la partie inférieure est similaire à la partie supérieure et reçoit les poinçons inférieurs.

Le but du travail entrepris consiste à mettre au point un système permettant de prélever directement sur un jeu de poinçons supérieur et inférieur les informations de force et déplacement. La tourelle porte-outils étant en rotation, la transmission des signaux ne peut pas s'effectuer par l'intermédiaire de fils. Aussi nous avons utilisé une liaison infrarouge pour transmettre les données qui sont alors traitées par un micro-ordinateur. Ceci permet l'étude du cycle complet de fabrication d'un comprimé : de la compression jusqu'à l'éjection. L'équipement nécessaire à la réalisation de ce projet étant très encombrant, nous ne pouvons travailler qu'avec un seul jeu de poinçons. Tous les emplacements destinés aux autres jeux de poinçons sont occupés par les composants électroniques.

II - Vue d'ensemble de l'équipement

II.1. Description globale de l'instrumentation

L'ensemble des fonctions réalisées pour l'instrumentation sont représentées sur la figure 1.

II.1.1. Partie mobile en rotation

Les équipements, en rotation sur la machine, sont groupés dans la partie encadrée en pointillé de la figure IV.1. Un appareillage similaire est installé pour les poinçons supérieur et inférieur. Chacun d'eux est doté d'un pont de jauge pour mesurer la force appliquée par le poinçon et entraîne dans son déplacement un potentiomètre linéaire, de précision, permettant de donner la position absolue du bout du poinçon par rapport à la surface supérieure de la matrice de compression. Cet équipement étant en rotation sur la machine, les informations recueillies sont transmises par liaison infrarouge par des émetteurs (2 par poinçon) associés à chaque poinçon.

Les deux émetteurs associés à chaque poinçon sont alimentés séparément car aucune communication électrique n'est possible entre les deux parties en rotation. Chaque circuit d'alimentation est constitué d'un lot de 2 batteries rechargeables générant l'énergie à un module électronique de distribution des tensions nécessaires aux émetteurs.

II.1.2. Partie fixe sur la machine

Chaque émetteur dispose en vis à vis d'un récepteur. Le signal infrarouge issu de l'émetteur parvient à son récepteur associé. Une carte d'interface analogique permet au micro-ordinateur d'enregistrer les données mesurées sur la machine. La partie critique sur un tour de plateau est de 94° environ, cet angle incluant largement les phases de compression et d'éjection du comprimé. En revanche lors du remplissage de la matrice, l'émetteur et le récepteur de déplacement du poinçon inférieur ne sont plus en regard ce qui a nécessité l'installation d'un nouveau récepteur. Un sixième récepteur mesure la force exercée par le comprimé sur le doigt éjecteur.

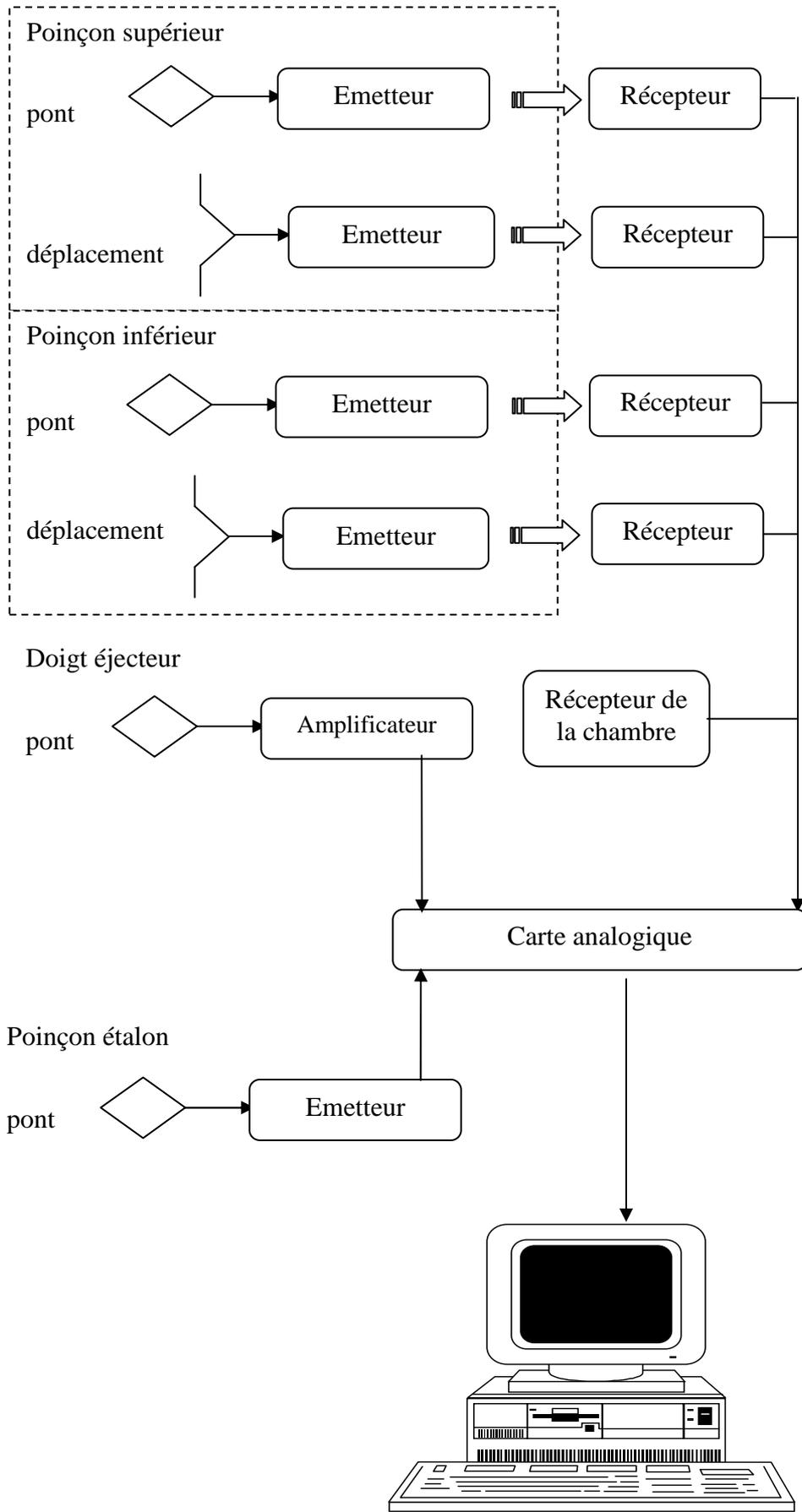


Figure IV.1 : Vue globale de l'instrumentation de la machine à comprimer rotative

II.2. Instrumentation des poinçons

II.2.1. Capteur de force

C'est un pont de jauge, placé sur une partie amincie du corps du poinçon. Ce pont constitué de quatre jauges regroupées sur le cylindre d'acier du corps du poinçon permet des mesures très précises, aussi bien en statique qu'en dynamique (figure IV.2).

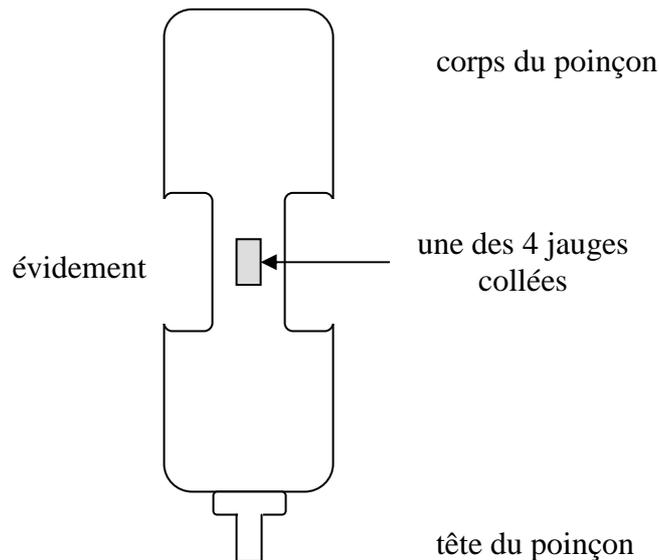


Figure IV.2 : Implantation des jauges sur le corps du poinçon

Les 4 jauges de type CEA de 350 ohms (VISHAY) sont collées et protégées par une résine en polyuréthane, l'évidement étant ensuite rempli par un revêtement en silicone. Les connexions du pont sont également protégées et arrivent à un connecteur avec un fil blindé.

II.2.2. Capteur de déplacement

Chaque poinçon entraîne dans son déplacement un potentiomètre linéaire de précision (MCB Recti-P12 – 4,7 K Ω – linéarité : $\pm 0,5$ %), permettant de donner la position absolue du bout du poinçon par rapport à la surface supérieure de la matrice de compression. Les informations recueillies par le potentiomètre sont envoyées à un émetteur infrarouge différent de l'émetteur relié au pont de jauge. Comme précédemment, les connexions aux émetteurs se font par des fils blindés.

II.2.3. Implantation des équipements

La figure IV.3 représente l'ensemble de l'équipement des 2 poinçons situés sur la partie en rotation de la machine. La fixation de l'axe du potentiomètre linéaire est différente sur les deux poinçons. Le poinçon supérieur dispose à l'origine d'une clavette interdisant sa

rotation sur l'axe, alors que celle-ci n'existe pas sur le poinçon inférieur. La rotation du poinçon inférieur a été interdite par une bague de serrage reliée au bras d'entraînement du potentiomètre. Ce bras coulisse dans une glissière interdisant la rotation propre du poinçon. La bague une fois desserrée, autorise un positionnement en rotation quelconque du poinçon inférieur, permettant d'utiliser des formes différentes de poinçon.

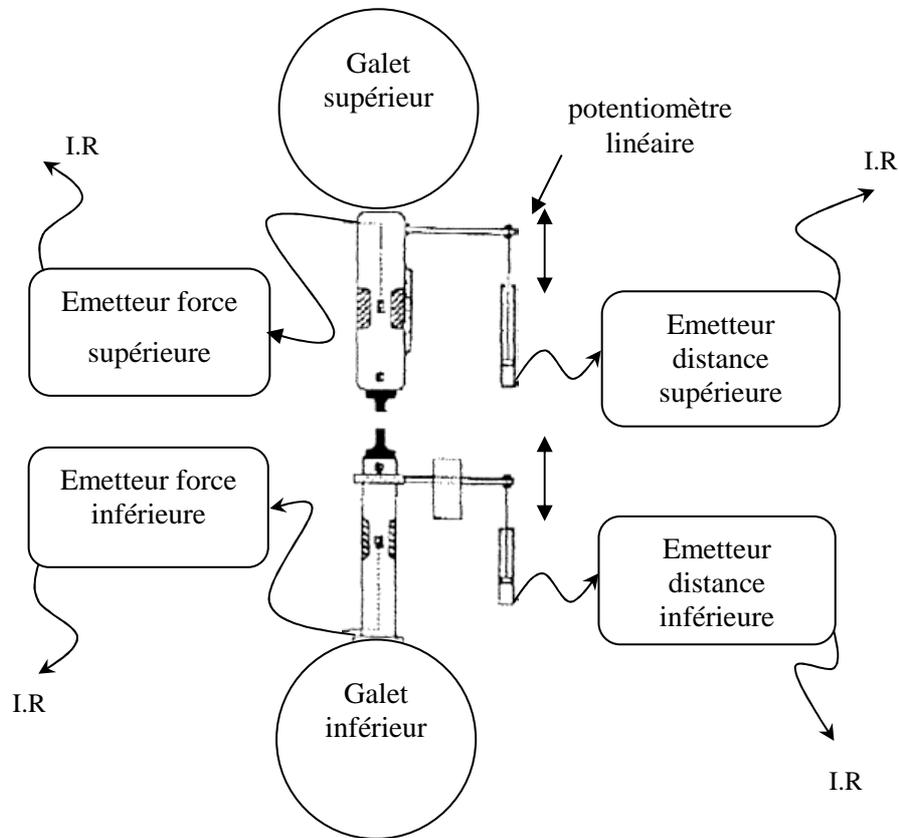


Figure IV.3 : Vue de l'implantation des équipements sur la partie mobile de la machine rotative

II.3. Modules électroniques

II.3.1. Emetteur infrarouge

II.3.1.1. Emetteur du pont de jauge

L'émetteur du pont de jauge (figure IV.4) permet de transformer le signal issu du pont de jauge en un signal infrarouge modulé en fréquence et reçu par un récepteur situé sur la partie fixe de la machine. Cet émetteur est logé dans un tube en aluminium situé dans les emplacements réservés aux poinçons de la machine. Le haut du tube avec ses trois diodes apparaît hors du plateau tournant pour être en regard avec la photodiode de détection du récepteur correspondant.

L'émetteur assure les fonctions suivantes :

- ✓ polarisation du pont de jauge à partir d'une tension issue d'un régulateur de 5 volts, très stable,
- ✓ amplification du signal issu du pont : cette amplification est réalisée par un circuit intégré (amplificateur d'instrumentation) très performant (non linéarité < 0,001 %). Cet amplificateur permet de bénéficier d'une grande plage de gain de 1 à 1000 par de simples connexions de résistances intégrées dans l'amplificateur,
- ✓ conversion de la tension en fréquence : une variation de fréquence Δf proportionnelle à la variation de tension de sortie de l'amplificateur est ainsi obtenue. Un circuit intégré appelé VCO réalise cette modulation de fréquence autour d'une fréquence centrale (non linéarité < 0,005 %),
- ✓ émission d'un signal infrarouge : le signal modulé en fréquence est amplifié par un transistor et attaque trois diodes d'émission infrarouge.

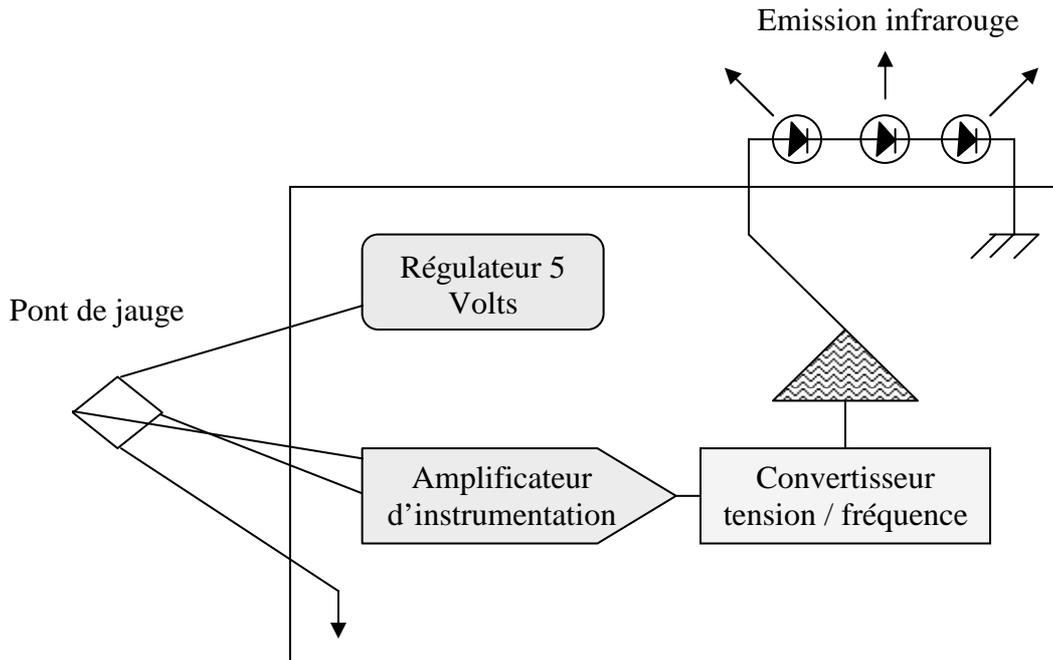


Figure IV.4 : Schéma de l'émetteur du pont de jauge situé sur le corps des poinçons

II.3.1.2. Emetteur du potentiomètre linéaire

Cet émetteur (figure IV.5) est basé sur le même principe que l'émetteur du pont de jauge. L'étage d'entrée n'est plus un amplificateur d'instrumentation mais un amplificateur opérationnel classique permettant l'adaptation d'impédance entre la sortie du potentiomètre et l'entrée du convertisseur tension fréquence (VCO).

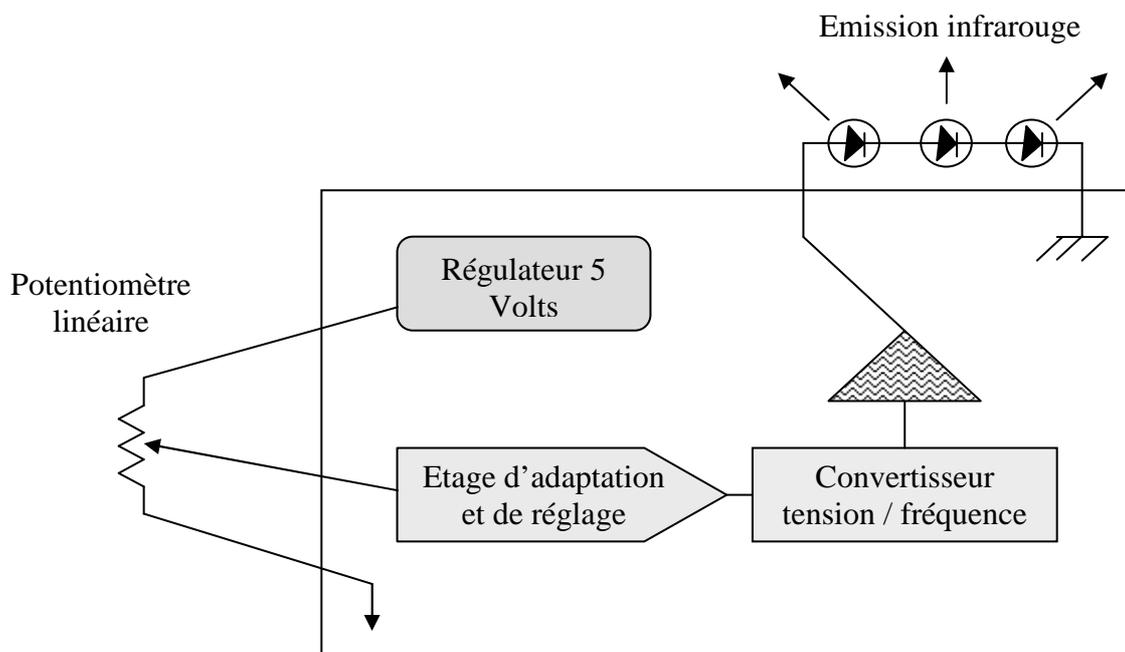


Figure IV.5 : Schéma de l'émetteur du potentiomètre linéaire

II.3.2. Récepteur infrarouge

Les récepteurs des ponts de jauge et des potentiomètres linéaires sont identiques (figure IV.6).

II.3.2.1. Etage de réception infrarouge

Le signal infrarouge est reçu par une photodiode, placée dans un circuit accordé sur la fréquence centrale d'émission. Un étage d'amplification et d'écrêtage permet d'adapter le signal au niveau d'un signal logique.

II.3.2.2. Boucle à asservissement de phase : P.L.L.

Cette boucle est constituée d'un comparateur de phase, d'un filtre actif passe bas dont la sortie attaque un VCO, afin de ramener sa fréquence sur la fréquence incidente avec une erreur relative inférieure à 0,1 %.

II.3.2.3. Filtre passe bas

Afin d'atténuer le bruit généré par le comparateur, un filtre actif du 2^{ème} ordre permet de ramener l'amplitude (crête à crête) du bruit, à mieux que 0,1 % de la plage du signal de sortie du récepteur.

II.3.2.4. Amplificateur de sortie

Cet étage d'amplification, sur lequel le gain et le zéro peuvent être réglés, permet de délivrer un signal dont la dynamique est de ± 10 Volts.

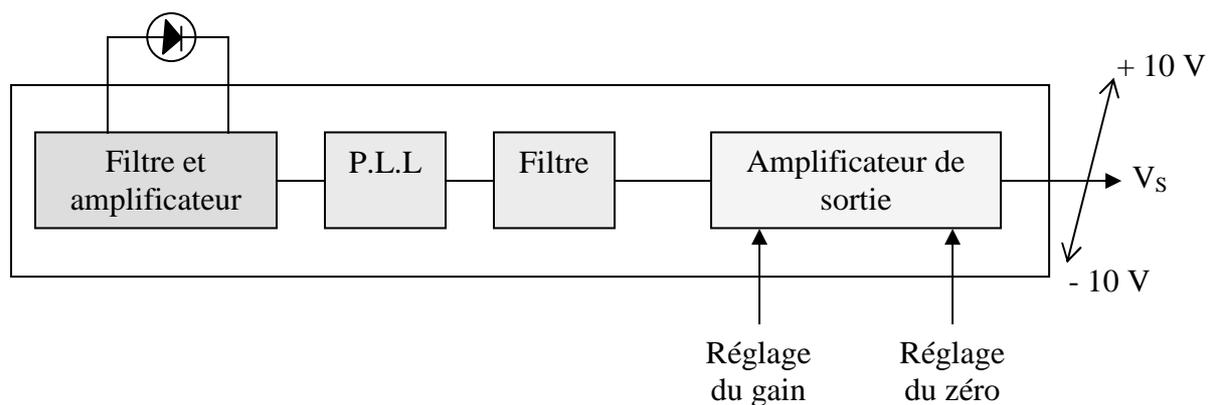


Figure IV.6 : Récepteur des ponts de jauge et des potentiomètres linéaires

III - La liaison infrarouge

III.1. Angle d'émission de l'émetteur

La figure IV.7 représente l'émetteur I.R., en vue de dessus, avec ses trois diodes d'émission I.R. (pastilles noires).

Deux diodes voisines sont écartées d'un angle de 60° par rapport au centre de l'émetteur. Les 2 diodes situées sur les côtés sont donc séparées d'un angle de 120° . Chaque diode émet dans un cône d'angle solide de 120° (valeur constructeur). Cependant nous représenterons son émission dans un plan suivant un angle plus réel de 100° . Les trois surfaces couvertes par chaque diode d'émission sont colorées différemment. Ainsi l'angle de rayonnement global de l'émetteur associé aux trois diodes est supérieur à 180° .

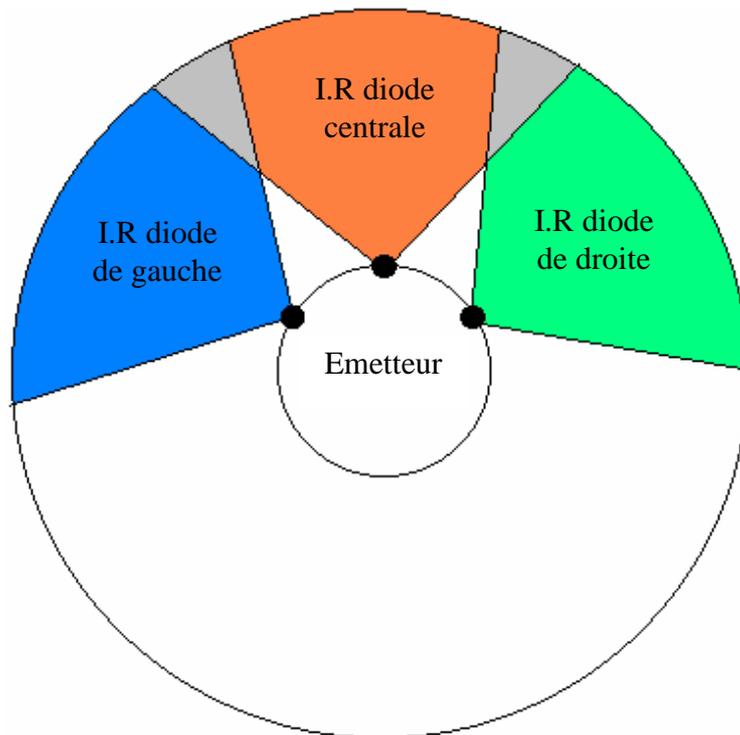


Figure IV.7 : Angle d'émission de la liaison infrarouge

III.2. Emplacement des récepteurs

La figure IV.8 montre que la position du récepteur permet de recevoir sans interruption le rayonnement infrarouge issu de l'émetteur correspondant. Les 2 pastilles noires représentent la position d'un même émetteur en début et en fin de compression. Nous avons représenté l'angle de rayonnement infrarouge de cet émetteur pour ces deux positions extrêmes, pour lesquelles les deux angles de rayonnement sont les plus disjoints. L'émetteur

placé en retrait de la tourelle de la machine perçoit toujours le rayonnement de l'émetteur pendant toute la durée de la compression (angle de 94°).

Compte tenu que le rayon du cercle sur lequel tourne l'émetteur est de 150 mm, la photodiode du récepteur est placée à environ 100 mm de l'émetteur sur la bissectrice de l'angle de déplacement de l'émetteur correspondant à la zone de compression.

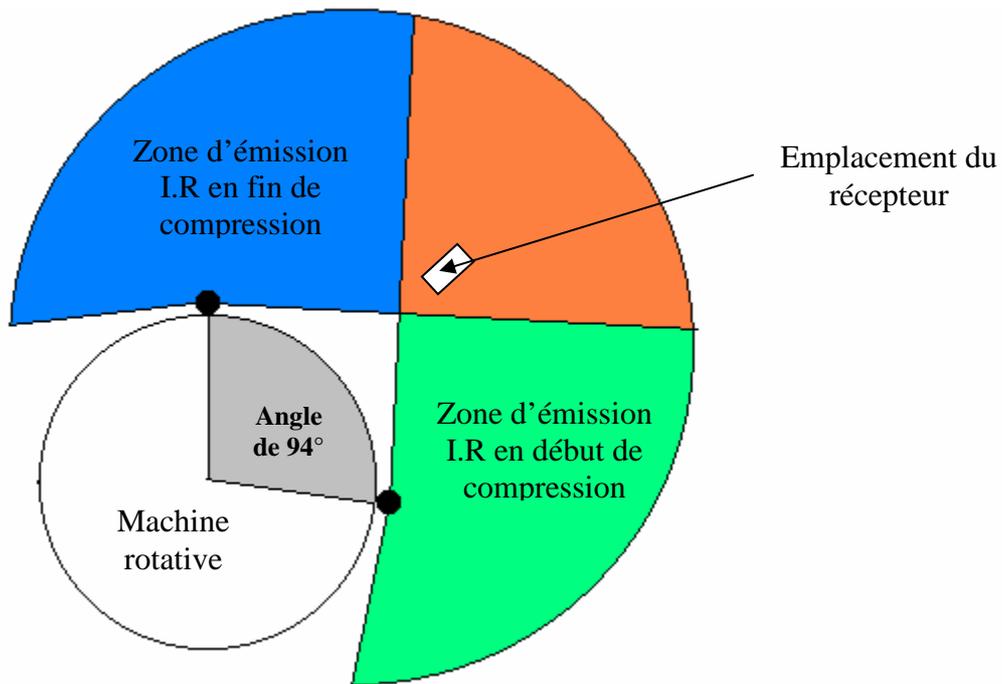


Figure IV.8 : Position du récepteur par rapport à l'émetteur

IV - Caractéristiques techniques

En revanche, les performances globales de la chaîne infrarouge, de l'entrée de l'émetteur à la sortie du récepteur, seront analysées.

IV.1. Réponse en fréquence

Une onde sinusoïdale est placée à l'entrée de l'émetteur. Le but de la manipulation est de mesurer, en sortie du récepteur, la fréquence pour laquelle une atténuation de moitié de cette onde est observée.

La réponse ne subit aucune atténuation de 0 à 5 kHz, l'atténuation de moitié en tension se situe autour de 10 kHz.

A 5 kHz la période de la sinusoïde est de 200 microsecondes, soit presque 1000 fois plus courte que la durée d'un cycle de compression.

IV.2. Temps de montée

La sinusoïde est remplacée par des signaux carrés afin de mesurer en sortie du récepteur la durée de la rampe de montée, positive ou négative. Cette rampe décrit toute la dynamique du signal de sortie soit 20 volts (de -10 V à $+10\text{ V}$).

La pente de cette rampe est de 20 volts en 50 microsecondes. La stabilisation du signal sur le palier (dépassement du plateau du créneau) ne dure pas plus de 100 microsecondes. Ces caractéristiques sont très au dessus des besoins.

IV.3. Linéarité de la réponse

La manipulation consiste à contrôler la stabilité du gain de la chaîne dans toute la plage du signal de sortie. La non linéarité maximum de la chaîne sera celle de l'erreur relative maximum de gain trouvée par rapport au gain moyen calculé. Cette mesure est très délicate et très longue car il faut appliquer à l'entrée de l'émetteur un grand nombre de paliers successifs de valeurs croissantes. Pour chaque palier appliqué, le niveau d'entrée et le niveau de sortie sont mesurés avec un voltmètre électronique de très grande précision. La non linéarité est inférieure à $\pm 1\%$.

IV.4. Bruit en sortie du récepteur

Le niveau de bruit en sortie du récepteur dépend fortement de la visibilité du signal I.R par le récepteur.

Lorsque l'émetteur et le récepteur sont en vis à vis sur la machine, le bruit est de 10 millivolts crête à crête. En fin de visibilité (au début ou à la fin du cycle de compression), le bruit est alors de 30 à 40 millivolts crête à crête.

IV.5. Stabilité en température et dans le temps

Pour les forces supérieures et inférieures, la dérive est intégralement compensée par l'ordinateur. Ce dernier prélève, à chaque tour de la machine, la valeur de sortie des 2 récepteurs des forces dans une zone à effort nul et assure un recalage du zéro automatique.

En ce qui concerne les distances, cette compensation n'est pas encore assurée.

V - Logiciel

V.1. Principe de l'acquisition des voies

Le début et la fin de la compression sont signalés à l'ordinateur par un contact de fin de course actionné par la machine en rotation. Le contact est placé à l'intérieur de la fenêtre de visibilité du récepteur, afin que les signaux reçus par celui-ci ne soient pas bruités par une perte de visibilité.

V.2. Description du logiciel

Le logiciel offre un ensemble de fonctionnalités permettant d'acquérir et d'analyser les propriétés des poudres. La tâche du manipulateur est particulièrement facilitée pour toutes les opérations de mise en œuvre et de maintenance de la machine.

Au niveau de la maintenance, les procédures d'étalonnage des forces et des déplacements sont en majeure partie automatisées ; ces dernières habituellement complexes se résument à une suite d'opérations simples guidées pas à pas par le logiciel. De plus ces opérations ne nécessitent qu'un appareillage simple : des cales et un poinçon étalon. Quelques minutes seulement sont nécessaires pour étalonner les capteurs de forces ou de déplacements.

La page de travail propose une zone d'affichage centrale et une barre de menu en haut. Pour lancer un travail, il suffit de cliquer sur l'option avec la touche gauche de la souris.

La barre de menu propose 7 options :

PRODUIT RESULTATS MESURE COURBES OPTIONS IMPRESSIONS QUITTER

V.2.1. Produit

Il offre des services permettant l'archivage des informations. A chaque cycle de compression, il est possible d'associer une fiche contenant les caractéristiques de la poudre utilisée. Cette fiche et les informations du cycle de compression associé constituent un *produit* qui peut être archivé dans un répertoire et peut être rappelé à tous moment. La gestion des répertoires est elle aussi incluse dans le logiciel.

V.2.2. Résultats

Cette option permet la sélection et la visualisation des résultats (annexe 5) calculés à partir des informations du cycle. Les valeurs accessibles concernent :

(1) les déplacements

- ✓ la course des poinçons supérieur et inférieur au cours de la compression,
- ✓ la distance de tassement de la poudre, distance que parcourt le poinçon inférieur dans la matrice sans que la poudre oppose une résistance supérieure au seuil de force utilisée,
- ✓ la distance de retour élastique qui représente la distance parcourue par le poinçon supérieur alors qu'il continue de mesurer une pression supérieure au seuil de pression utilisé. Cette distance est mesurée lorsque le poinçon supérieur se retire de sa position maximale dans la matrice,
- ✓ l'épaisseur relative du comprimé.

(2) les forces

- ✓ les forces de compression maximale des 2 poinçons,
- ✓ l'indice de lubrification,
- ✓ les forces résiduelle de grippage et d'éjection,
- ✓ la force exercée par le comprimé sur le doigt d'éjection.

V.2.3. Mesure

Avant toute acquisition, le logiciel offre un outil graphique permettant de fixer manuellement les conditions opératoires de la mesure (force de compression, profondeur de la matrice). Au cours de ce réglage préliminaire, une représentation des poinçons et les valeurs en temps réel des distances de déplacement et des forces sont affichées à l'écran. L'étape suivante est l'acquisition des cycles. Dans un premier temps, nous déterminons le nombre total de comprimés à réaliser. Puis nous indiquons les cycles qui doivent être enregistrés. En effet le logiciel ne peut acquérir qu'un maximum de 10 cycles.

Exemple :

Nombre de comprimé : 20

Echantillon n°1 \Rightarrow comprimé n°2
Echantillon n°2 \Rightarrow comprimé n°4
Echantillon n°3 \Rightarrow comprimé n°6
Echantillon n°4 \Rightarrow comprimé n°7
Echantillon n°5 \Rightarrow comprimé n°9
Echantillon n°6 \Rightarrow comprimé n°12
Echantillon n°7 \Rightarrow comprimé n°14
Echantillon n°8 \Rightarrow comprimé n°16
Echantillon n°9 \Rightarrow comprimé n°18
Echantillon n°10 \Rightarrow comprimé n°20

Dans cet exemple nous avons demandé la réalisation de 20 comprimés. Cependant sur ces 20 comprimés nous ne recueillerons que les données (déplacements et forces) des comprimés numéro 2, 4, 6, 7, 9, 12, 14, 16, 18, 20.

Après cette sélection, il suffit d'appuyer sur une touche pour démarrer la phase d'acquisition. Une fois celle-ci terminée, le logiciel calcule le cycle moyen, les résultats de ce cycle moyen et visualise l'évolution des forces (inférieures et supérieures) en fonction du temps.

V.2.4. Courbes

Cette onglet permet de choisir le type de courbe que l'on souhaite étudier parmi les suivantes : courbe des déplacements inférieur et supérieur en fonction du temps, courbe des forces inférieures et supérieures en fonction du temps, courbe de la force inférieure centrée sur l'instant d'éjection, courbe de la force inférieure en fonction du déplacement inférieur.

La figure IV.9 permet de visualiser toute la zone de compression pour les deux poinçons et la force d'éjection perçue par le poinçon inférieur. Le trait vertical en pointillé (figure IV.9) repère le temps correspondant au maximum de la force d'éjection, apprécié sur l'exemple présenté à environ 50 daN. Un agrandissement de cette zone d'éjection avec une échelle cadrée automatiquement permet de visualiser cette valeur avec plus de précision.

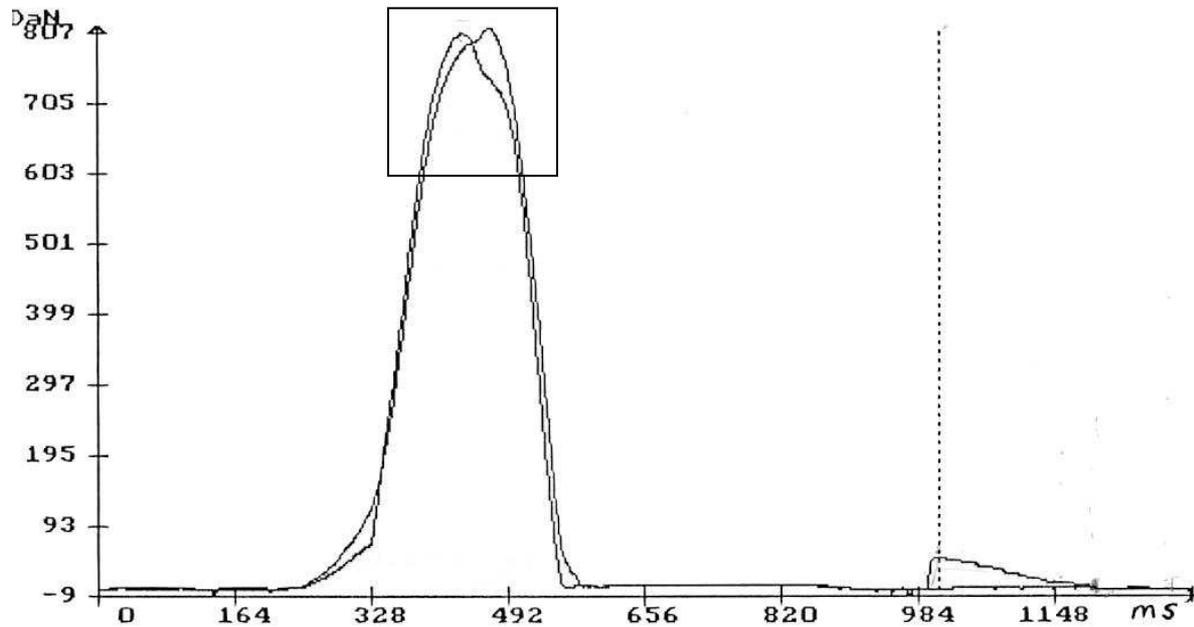


Figure IV.9 : Courbe des forces en fonction du temps enregistrée avec la machine à compresseur rotative

V.2.5. Options

Cet onglet permet de réaliser des agrandissements sur les courbes ou encore de connaître à tout instant la valeur en x et en y du point désigné par la souris.

Pour faire un grossissement, nous sélectionnons la zone à agrandir en enfonçant la touche gauche, en déplaçant la souris et en relâchant la touche. La figure IV.10 est un agrandissement de la zone encadrée sur la figure IV.9 et permet ainsi d'apprécier, avec précision, le maximum des deux forces au moment de la compression.

Le vernier permet de lire, directement sur le graphique, les valeurs en x et en y du point de la courbe désigné par la souris. Nous pouvons également placer deux points fixes de manière à connaître la différence entre deux points de la courbe.



Figure IV.10 : Agrandissement de la figure IV.9

VI - Conclusion

L'originalité de ce système est du au fait que les informations sont directement prélevées sur un jeu de poinçon et transmises à un outil informatique par l'intermédiaire d'une liaison infrarouge.

La fabrication industrielle de comprimés est presque exclusivement réalisée sur les machines à comprimer rotatives, du fait de leur cadence de production élevée. Alors que les machines à comprimer alternatives et les presses uniaxiales sont éloignées des contraintes de fabrication, cet équipement permettra l'étude de la comprimabilité des formulations à des vitesses qui s'apparentent à celles utilisées en production et devrait ainsi limiter les problèmes de transposition d'échelle.

Cependant la machine à comprimer rotative n'est pas aussi simple à instrumenter que les machines à comprimer alternative. En effet le système décrit est très encombrant. Seul un jeu de poinçon sur les vingt emplacements existant reste opérationnel. Les autres postes destinés normalement aux poinçons sont occupés par l'électronique embarquée sur la tourelle ce qui interdit l'utilisation de cet équipement en production. D'autre part les émetteurs infrarouge, alimentés par des piles étant donné l'impossibilité d'établir un lien matériel entre la tourelle et une prise d'électricité, disposent d'une faible autonomie.

Les difficultés rencontrées au cours du développement de ce système n'ont pas permis d'effectuer, dans le cadre de cette thèse, un travail analogue à celui entrepris sur machine à comprimer alternative et presse uniaxiale. Cependant il sera enrichissant de comparer les apports de cet équipement de mesure avec ceux des deux précédentes machines afin de valider les indices technologiques développés et d'étudier les problèmes de transposition d'échelle liés aux :

- ✓ Système d'alimentation ,
- ✓ cadences de production,
- ✓ modes d'application de la pression.

Conclusion

Dans ce travail, nous avons tenté de mettre en évidence les paramètres impliqués dans la comprimabilité des celluloses et des saccharoses. Dans un premier temps, nous avons cherché à évaluer les fonctionnalités des celluloses sélectionnées dans une démarche d'aide au choix pour le formulateur. La deuxième partie de l'étude a consisté à examiner la contribution de la formule et du procédé de mise en forme sur les qualités d'usages de saccharoses pour compression directe en cours de développement. Dans les deux cas, les propriétés physiques des matériaux (granulométrie, porosité...) sont explorées. Les propriétés d'écoulement et de compression sont étudiées suivant une même méthodologie sur deux dispositifs de compression différents : presse uniaxiale et machine à comprimer alternative. Les propriétés mécaniques sont déterminées par le test de rupture diamétrale. Ces deux parties présentent également les objectifs communs suivants : établissement de relations entre les propriétés physiques des matériaux et le comportement technologique sous la pression, détermination de l'influence du dispositif de compression sur l'évaluation du comportement des produits.

Dans ce but, une méthodologie de caractérisation technologique, développée au sein de l'équipe GEFSOD, permet d'étudier la coulabilité, la compressibilité, l'aptitude à développer de la cohésion au travers des transformations énergétiques successives se produisant au cours du cycle de compression et se décompose en quatre phases :

- ✓ la première phase (pression < 0,5 MPa), qui correspond au réarrangement du lit de poudre sous la pression, est caractérisée par le coefficient de tassement dont l'aptitude à caractériser l'écoulement est confirmée dans ce travail. Le rendement R_1 rend compte du même phénomène en terme énergétique,
- ✓ la deuxième phase, caractérisée par les rendements R_2 et R'_2 , correspond à la dissipation de l'énergie sous forme de frictions,
- ✓ la troisième phase, relative à la perte d'énergie lors du retour élastique, est évaluée à l'aide des rendements R_3 et R'_3 ,
- ✓ la dernière étape, caractérisée par le coefficient d'efficacité, rend compte de l'aptitude à acquérir de la cohésion.

La connaissance de ces rendements indique l'étape limitante à optimiser pour améliorer la comprimabilité. Ils permettent un contrôle de la qualité des matériaux mais aussi une expression de leur fonctionnalité. Ce sont des repères quantitatifs pour évaluer l'influence d'un changement de procédé ou de conditions opératoires sur la qualité finale d'un produit. ils constituent également un critère de choix pertinent des excipients.

Le produit de ces rendements intermédiaires, ou rendement total de compression, établit le classement des matériaux en fonction de leur aptitude à la compression.

Les apports méthodologiques de ce travail se résument de la façon suivante, sur la base de la comparaison des mesures et du recoupement de leur information :

- ✓ il faut se garder des analyses mal restituées ou des informations appauvries par une expression inadéquate des résultats : c'est le cas du diamètre moyen des pores pour une analyse de porosimétrie mercure, du diamètre moyen des particules pour une analyse granulométrique,
- ✓ il faut éviter les investigations redondantes et recommander l'utilisation de paramètres complémentaires comme c'est le cas des analyses granulométrique et porosimétrie.

L'étude des celluloses et des saccharoses a montré que la perte d'énergie lors du retour élastique (R_3) et à un degré moindre la dissipation de l'énergie sous forme de frictions (R_2) sont peu différentes d'un produit à l'autre. En revanche la discrimination est importante suivant R_1 et le coefficient d'efficacité. L'optimisation des propriétés d'usage de ces produits pourra se faire par :

- ✓ augmentation de la masse volumique apparente afin d'améliorer les propriétés d'écoulement,
- ✓ augmentation du coefficient d'efficacité des saccharoses par une formulation avec au plus 1 % de sucre inverti. L'effet négatif du sucre inverti sur la cohésion peut être compensé par une granulométrie élevée,
- ✓ augmentation du coefficient d'efficacité des celluloses en choisissant les produits de faible degré de polymérisation moyen. Cependant pour des degrés de polymérisation moyen inférieurs à 122, la diminution de ce paramètre possède un effet négatif sur la cohésion qui semble pouvoir être attribué à la diminution de la porosité induite par le traitement chimique,
- ✓ diminution des frictions par le choix de produits de plus faible porosité.

Le caractère fragmentaire des saccharoses étudiés à l'aide du seuil d'écoulement plastique est très fortement influencé par la composition du produit et essentiellement par la présence de sucre inverti. En revanche la nature des celluloses (microcristalline ou pulvérulente) n'affecte pas ou peu leur mode de déformation plastique.

Les classements des produits en fonction des rendements R_1 , R_2 , R_3 , C_{eff} ne sont globalement pas modifiés par le changement de système de compression. Seules les valeurs de ces rendements sont affectées. En effet le réarrangement du lit de poudre dans la matrice est influencé par l'alimentation automatique en poudre et les vibrations de la machine à comprimer alternative. Le changement de mode de compression entre la presse uniaxiale et la machine à comprimer alternative se traduit par la diminution de la dissipation d'énergie sous forme de frictions sous l'effet de l'accroissement de la cadence de compression et / ou de la vitesse d'enfoncement du poinçon. En revanche la perte d'énergie lors du retour élastique en décompression est peu sensible au mode de compression. L'influence des conditions de compression sur la cohésion dépend de la nature chimique des produits.

La machine à comprimer alternative présente l'avantage de pouvoir caractériser le collage des comprimés au niveau du poinçon inférieur ou des parois de la matrice. Ce collage est responsable d'incident de fabrication tels que le clivage ou l'accroissement de la température du matériel qui risque d'induire la dégradation de certains principes actifs. La complémentarité de la machine à comprimer alternative dans le cadre du développement d'une formulation est ainsi mise en évidence.

Nous proposons enfin quelques pistes pour la suite de ce travail :

- ✓ l'étude des mélanges et de la valeur prévisionnelle des rendements technologiques des constituants,
- ✓ l'étude de l'influence de la vitesse de descente du poinçon et de la cadence de production sur les rendements technologiques développés,
- ✓ la poursuite de ce travail sur machine à comprimer rotative pour faciliter la transposition d'échelle et valider l'intérêt des dispositifs précédents comme moyens de caractérisation de la fonctionnalité.

Bibliographie

- [1] Ahlneck C., Alderborn G.
Moisture adsorption and tableting. I. Effect on volume reduction properties and tablet strength for some crystalline materials.
Int. J. Pharm., 54, 131 – 141, 1989.
- [2] Alderborn G., Börjesson E., Glazer M., Nyström C.
Studies on direct compression of tablets. XIX The effect of particle size and shape on the mechanical strength of sodium bicarbonate tablets.
Acta Pharm. Suec., 25, 31 – 40, 1988.
- [3] Alderborn G., Nyström C.
Studies on direct compression of tablets. IV. The effect of particle size on the mechanical strength of tablets.
Acta Pharm. Suec., 19, 381 – 390, 1982.
- [4] Alderborn G., Nyström C.
Studies on direct compression of tablets. III. The effect on tablet strength of changes in particle shape and texture obtained by milling.
Acta Pharm. Suec., 19, 147 – 156, 1982.
- [5] Alpar O., Hersey J.A., Shotton E.
The compression properties of lactose.
J. Pharm. Pharmacol., 22 suppl., 1S – 7S, 1970.
- [6] Amidon G.E., Houghton M.E.
The effect of moisture on the mechanical and powder flow properties of microcrystalline cellulose.
Pharm. Res., 12, 923 – 929, 1995.
- [7] Amstrong N.A.
Considerations of compression speed in tablet manufacture.
Pharm. Techn. Int., May, 19 – 26, 1990.
- [8] Antikainen O.K., Ylirusi J.K.
New parameters derived from tablet compression curves. Part II: Force displacement curve.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 23, 81 – 93, 1997.
- [9] Armstrong N.A.
Time dependent factors involved in powder compression.
Int. J. Pharm., 49, 1 – 13, 1989.
- [10] Armstrong N.A., Haines-Nutt R.F.
Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems.
Powder Technol., 9, 287 – 290, 1974.
- [11] ASTM (American Standard Testing Methods). The American Society for Testing and Materials, Part 15, 1795 – 1862, 1965.

- [12] Baehr M., Führer C., Puls J.
Molecular weight distribution, hemicellulose content and batch conformity of pharmaceutical cellulose powders.
Eur. J. Pharm. Biopharm., 37 (3), 136 – 141, 1991.
- [13] Bateman S.D.
High speed compaction simulators in tableting research.
Pharm. J., 240, 632 – 633, 1988.
- [14] Bateman S.D., Rubinstein M.H., Rowe R.C., Roberts R.J., Drew P., Ho A.Y.K.
A comparative investigation on compression simulators.
Int. J. Pharm., 49, 209 – 212, 1989.
- [15] Battista O.A., Smith P.A.
Level off D.P cellulose products.
U.S. Patent 2978, 446, 4 april 1961.
- [16] Blaschek W.
Cellulose, ein interessanter Grundstoff für die pharmazeutische Nutzung.
Pharm. Unserer Zeit., 19, 73 – 81, 1990.
- [17] Bolhuis G., Reichmann C., Lerk C., Van Kamp H., Zurnman K.
Evaluation of anhydrous alpha lactose, a new excipient in direct compression.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 11, 1657, 1985.
- [18] Bolhuis G.K.
Evaluation of anhydrous α lactose, a new excipient in direct compression.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 11 (8), 1657 – 1681, 1985.
- [19] Bolhuis G.K., Chowhan Z.T.
Chapter 14: Materials for direct compaction, In: Pharmaceutical powder compaction technology, Alderborn G., Nyström C., Editor Marcel Dekker, New-York, 419 – 500, 1996.
- [20] Bolhuis G.K., Lerk C.F.
Comparative evaluation of excipients for direct compression, I.
Pharm. Weekbl., 108, 469 – 481, 1973.
- [21] Bowe K.E.
Recent advances in sugar based excipients.
Pharm. Sci. Technol. Today., 1 (4), 1998.
- [22] Brown W.F., Srawley J.E.
The indentation test, a new approach.
ASTM Special Tech. Publ., 410 – 416, 1966.
- [23] Byrn S.R.
Solid state chemistry of drugs.
Academic press, London, 10, 1982.

- [24] Carless J.E., Leigh S.
Compression characteristics of powder: radial die wall pressure transmission and density changes.
J. Pharm. Pharmacol., 26, 289 – 297, 1974.
- [25] Carr R.L.
Evaluating flow properties of solids.
Chem. Eng., 18, 163 – 168, 1965.
- [26] Carr R.L.
Particle behaviour storage and flow.
Chem. Eng., 15, 1541 – 1549, 1975.
- [27] Castellani P.L., Santi P., Gasperini E., Ciceri S., Dondi G., Colombo P.
Centrifugal die filling system in a new rotary tablet machine.
Int. J. Pharm., 88, 285 – 291, 1992.
- [28] Celik M.
Overview of compaction data analysis techniques.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 18, 767 – 810, 1992.
- [29] Celik M., Driscoll C.E.
A overview of the effect of some physico-chemical and mechanical characteristics of particulates on the compaction and the post-compaction properties of compacts.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 19 (17 & 18), 2119 – 2141, 1993.
- [30] Celik M., Marshall K.
Use of a compaction simulator system in tableting research. I. Introduction to and initial experiments with the system.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 15 (5), 759-800, 1989.
- [31] Celik M., Travers D.N.
The use of elastic recovery index as a criterion of compactional behaviour of some direct compression bases.
Drug Dev. Ind. Pharm., 11 (2&3), 299 – 314, 1985.
- [32] Chulia D.
Rhéologie des poudres et préformulation. Un modèle d'étude: l'acide acétylsalicylique.
Thèse de Doctorat d'Etat ès Sciences Pharmaceutiques, Grenoble I, 1981.
- [33] Cooper A.R., Eaton L.E.
Compaction behaviour of several ceramic powders.
J. Am. Ceram. Soc., 45, 97 – 101, 1962.
- [34] Danjo K., Ertell C., Carstensen J.T.
Effect of compaction speed and die diameter on Athy-Heckel and hardness parameters of compressed tablets.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 15 (1), 1 – 10, 1989.

- [35] Dassonville P.
Introduction à l'analyse factorielle : l'analyse en composantes principales normées.
Cahier pédagogique E.S.C.P., n°93-10, 100, 1998.
- [36] David S.T., Augsburger L.L.
Plastic flow during compression of directly compressible fillers and its effects on tablet strength.
J. Pharm. Sci., 66, 155 – 159, 1977.
- [37] Dawoodbhai S., Rhodes C.T.
The effect of moisture on compaction and physical stability of tablets.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 15 (10), 1577 – 1600, 1989.
- [38] De Blaey C.J., Poelderman J.
The quantitative interpretation of force displacement curves.
Pharm. Weekblad, 105, 241 – 251, 1970.
- [39] De Blaey C.J., Weekers-Andersen A.B., Poelderman J.
Formulation development of a new compound with the aid of quantitative force displacement measurements.
Pharm. Weekblad, 106, 893 – 903, 1971.
- [40] Doelker E.
Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 19 (17 & 18), 2399 – 2471, 1993.
- [41] Doelker E.
Assessment of powder compaction.
Handbook of powder technology, 9, 403 – 471, Chulia D., Deleuil M., Pourcelot Y., (Eds)
Elsevier, Amsterdam, 1994.
- [42] Doelker E., Gurny R., Schurz J., Janosi A., Matin N.
Degrees of crystallinity and polymerisation of modified cellulose powders for direct tableting.
Powder Technol., 52, 207 – 213, 1987.
- [43] Doelker E., Mordier D., Iten H., Humbert-Droz P.
Comparative tableting properties of sixteen microcrystalline cellulose.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 13 (9-11), 1847 – 1875, 1987.
- [44] Duberg M., Nyström C.
Studies on direct compression of tablets. XVII. Porosity-pressure curves for the characterization of volume reduction mechanisms in powder compression.
Powder Technol., 46, 67 – 75, 1986.
- [45] 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.

- [46] 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.
- [47] Ek R., Wormald P., Östelius J., Iversen T., Nyström C.
Crystallinity index of microcrystalline cellulose particles compressed into tablets.
Int. J. Pharm., 125, 257 – 264, 1995.
- [48] Enezian G.M.
Direct compression of tablets using microcrystalline cellulose.
Pharm. Acta. Helv., 47, 321 – 363, 1972.
- [49] Eriksson M., Alderborn G.
The effect of fragmentation and deformation on the interparticulate bond formation process during powder compaction.
Pharm. Res., 12 (7), 1031 – 1039, 1995.
- [50] Escofier B., Pagès J.
Initiation aux traitements statistiques, méthodes, méthodologies.
Dida Stat, PUR, Paris, 1997.
- [51] Escofier B., Pagès J.
Analyses factorielles simples et multiples. Objectifs, méthodes et interprétation.
Dunod (ed.), Paris, 1998.
- [52] Fell J.
Recent research into tableting.
Labo-Pharma-Probl. Tech., 31, 353 – 358, 1983.
- [53] Fell J.T., Newton J.M.
Determination of tablet strength by the diametral compression test.
J. Pharm. Sci., 59, 688 - 691, 1970.
- [54] Fenger D.
Fascinated by a chain molecule.
Macromolecular chemie, macromolecular symposium, 83, 311 – 323, 1994.
- [55] Fiche technique EMCOCEL
- [56] Fiche technique.
Vivapur. Rettenmaier & shone GMBH+CO.
- [57] Fiches techniques DEGUSSA
- [58] Führer C.
Interparticulate attraction mechanisms.
In: Alderborn G., Nyström C. (Eds.), Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Marcel Dekker, New York.

- [59] Führer C., Hanssen D., Schäfer B.
Messung and Interpretation von Rest und Ausstossdruck bei der Tablettierung.
Pharm. Ind., 32, 17 – 21, 1970.
- [60] Gabaude C.M.D.
De la poudre au comprimé: une stratégie de caractérisation pour un développement rationnel.
Thèse d'Etat de Limoges, 1999.
- [61] 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.
- [62] Gabaude C.M.D., Guillot M., Gautier J.C., Saudemon P., Chulia D.
Effects of true density, compacted mass, compression speed, and punch deformation on the mean yield pressure.
J. Pharm. Sci., 88 (7), 1999.
- [63] Galves F., Rodriguez J., Sanchez V.
Tensile strength measurements of ceramic materials at high rates of strain.
J. Phys. IV. 7(C3), 151 – 156, 1997.
- [64] Garboczi E.J
Mercury porosimetry and effective networks for permeability calculations in porous materials.
Powder Technol., 67, 121 – 125, 1991.
- [65] Gilbert R.D.
Making strong cellulose fibers.
Chemtech, 44 – 48, 1995.
- [66] Gonthier Y.
Contribution à l'étude du comportement mécanique des poudres pharmaceutiques sous pression.
Thèse de Doctorat d'Etat ès Sciences Pharmaceutiques., Grenoble I, 1984.
- [67] Gravitis J., Kokorevics A., Teeäär R., Zharov A., Lippmaa E.
Structural changes of wood and its components initiated by the simultaneous action of shear deformation and high pressure.
J. Pulp Paper Sci., 17, 119 – 123, 1991.
- [68] Gu Z.H., Arnold P.C., McLean A.G.
Consolidation related bulk density and permeability models for bulk solids.
Powder Technol., 72, 39 – 44, 1992.
- [69] Guerin E., Tchoreloff P., Leclerc B., Tanguy D., Deleuil M., Couarraze G.
Rheological characterization of pharmaceutical powders using tap testing, shear cell and mercury porosimeter.
Int. J. Pharm., 189 (1), 91 – 103, 1999.

- [70] Guyot J.C.
Critères technologiques de choix des excipients de compression directe.
Sci. Techn. Pharm., 7 (10), 1978.
- [71] Guyot J.C., Delacourte A., Bleuse P., Leterme P.
Instrumentation des machines à comprimer. Application en mise au point et suivi de fabrication.
Sci. Tech. Pharm., 11, 427 – 432, 1982.
- [72] 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.
- [73] Guyot J.C., Delacourte A., Devise B., Traisnel M.
Optimisation en technologie de compression.
Labo-Pharma-Probl. Tech., 25, 209 – 214, 1977.
- [74] Guyot J.C., Joiris E., Sergent E.
Les sucres en compression : qualités requises et évaluation.
International Symposia, 4th symposium : Which sugar for which application ?
March 27, 1997, Reims.
- [75] 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.
- [76] Hasegawa M.
Direct compression: microcrystalline cellulose grade 12 versus “classic grade” 102.
Pharm. Technol. Eur., November 2001.
- [77] Hausner H.H.
Friction condition in a mass of metal powder.
Int. J. Powder Metal., 3, 7 – 13, 1967.
- [78] Heckel R.W.
An analysis of powder compaction phenomena.
Trans. Metal. Soc. A.I.M.E, 221, 671 – 675, 1961.
- [79] Heckel R.W.
Density pressure relationships in powder compaction.
Trans. Metall. Soc. of AIME, 221, 1001 – 1008, 1961.
- [80] Hermans P.H.
Contribution à l'étude physique des fibres cellulosiques.
Dunod (eds), Paris, 1952.

- [81] Hersey J.A., Rees J.E.
Particle size analysis conference.
Bradford, England, 1970.
- [82] Hervieu P., Dehont F., Jerome E., Delacourte A., Guyot J.C.
Granulation and pharmaceutical powders by compaction an experimental study.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 20 (1), 65 – 74, 1994.
- [83] Hiestand E.N.
Tablet bond. I. A theoretical model.
Int. J. Pharm., 67, 217 – 229, 1991.
- [84] Hiestand E.N., Smith D.P.
Indices of tableting performance.
Powder Technol., 38, 145 – 159, 1984.
- [85] 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.
- [86] Holman L.E., Marshall K.
Calibration of compaction simulator for the calibration of tablet thickness during compression.
Pharm. Res., 10, 816 – 822, 1993.
- [87] Hölzer A.W., Sjögren J.
Comparison of methods for evaluation of friction during tableting.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 3, 23 – 37, 1977.
- [88] Hüttenrauch R., Fricke S.
The influence of lattice defects on the course and rate of drying of particulate solids.
Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 2 (1), 35 – 37, 1981.
- [89] Hüttenrauch R., Keiner I.
Strahleninduzierte Phasenänderung in Cellulosepulvern.
Pharmazie, 43, 513 – 514, 1988.
- [90] Hwang R.C., Peck G.R.
A systematic evaluation of the compression and tablet characteristics of various types of microcrystalline cellulose.
Pharm. Techn., 112 – 132, 2001.
- [91] Iida K., Aoki A., Danjo K., Otsuka A., Chen C.Y., Horisawa E.
A comparative evaluation of the mechanical properties of various celluloses.
Chem. Pharm. Bull., 45, 217 – 220, 1997.
- [92] Ilkka J., Paronen P.
Prediction of the compression behaviour of powder mixtures by the Heckel equation.
Int. J. Pharm., 94 (1 & 3), 181 – 187, 1993.

- [93] Irwin G.R., Washington D.C.
Analysis of stresses and strains near the end of a crack traversing a plate.
J. Appl. Mech., 24, 361 – 364, 1957.
- [94] Jarosz P.J., Parrott L.E.
Effect of tablet lubricants on axial and radial work of failure.
Drug Dev. Ind. Pharm., 8 (3), 445 – 453, 1982.
- [95] Jarosz P.J., Parrott E.L.
Factors influencing axial and radial tensile strengths of tablets.
J. Pharm. Sci., 71, 607 – 614, 1982.
- [96] 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.
- [97] 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.
- [98] Katsuyuki O., Hiroshi S.
Changes in morphology with milling of the commercial microcrystalline cellulose.
J. Appl. Polym. Sci., 14, 1390 – 1393, 1970.
- [99] Kawakita K., Lüdde K.H.
Some considerations on powder compression equations.
Powder Technol., 4, 61 – 68, 1970/71.
- [100] Kawakita K., Tsutsumi Y.
An empirical equation of state for powder compression.
Jap. J. Appl. Phys., 4, 56 – 63, 1965.
- [101] Kendall K.
Significance of interparticle forces to powder behaviour.
Powder and grains 93, Thornton C (Ed.), Rotterdam, 1993.
- [102] Kibbe A.H.
Handbook of pharmaceutical excipients. Third edition.
American pharmaceutical association, Washington, 2000.
- [103] Kotelnikova N.E., Petropaulovsky G.A.
Preparation of microcrystalline cellulose from cellulose of deciduous wood species and its properties.
In Kennedy J.F., Phillips G.O. and Williams P.A. (Eds), cellulose sources and exploitation. Industrial utilization, biotechnology and physicochemical properties, Ellis Horwood, U.K., 21 – 31, 1990.
- [104] Kristensen G., Schaefer T.
Granulation: A review on pharmaceutical wet granulation.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 13, 803 – 872, 1987.

- [105] Krycer I., Pope D.G., Hersey J.A.
The prediction of paracetamol capping tendencies.
J. Pharm. Pharmacol., 34, 802 – 804, 1982.
- [106] Kumar V., Kothari S.H.
Effect of compressional force on the crystallinity of directly compressible cellulose excipients.
Int. J. Pharm., 177, 173 – 182, 1999.
- [107] Lamaison J., Rouffiac R., Rodriguez F.
Computerization of a tablet machine : Data entering and processing.
Chimicaoggi, 27-31, 1991.
- [108] Landin M., Martinez – Pacheco R., Gomez – Amoza J.L., Souto C., Concheiro A., Rowe R.C.
Effect of batch variation and source of pulp on the properties of microcrystalline cellulose.
Int. J. Pharm., 91, 133 – 141, 1993.
- [109] Le Hir A.
Abrégé de Pharmacie Galénique.
8^{ème} edition, Masson (Ed.), Paris, 2001.
- [110] Le sucre : mieux comprendre l'extraction du sucre.
www.lesucre.com/html2/comprendre/contenu2.htm
- [111] Leuenberger H.
Moist agglomeration of pharmaceutical powders (size enlargement of particulate material). The production of granules by moist agglomeration of powders in mixers/kneaders.
Handbook of powder technology, 9, 403 – 471, Chulia D., Deleuil M., Pourcelot Y., (Eds) Elsevier, Amsterdam, 1994.
- [112] Leuenberger H., Rohera B.D.
Fundamentals of powder compression. I. The compactability and compressibility of pharmaceutical powders.
Pharm. Res., 3 (1), 12 – 22, 1986.
- [113] Lewis A., Simpkin G.
Tabletting – An industrial Viewpoint.
Handbook of powder technology, 9, 403 – 471, Chulia D., Deleuil M., Pourcelot Y., (Eds) Elsevier, Amsterdam, 1994.
- [114] 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.
- [115] Madson M.A., Feather M.S.
The acid-catalyzed decarboxylation of D-xyluronic, D-galacturonic and D-glycero-D-gulo-hepturonic acid.
Carbohydrate Research, 70, 307 – 311, 1979.

- [116] Malamataris S., Bin Baie S., Pilpel N.
Plasto-elasticity and tableting of paracetamol, Avicel and other powders.
J. Pharm. Pharmacol., 36, 616 – 617, 1984.
- [117] Malamataris S., Goidas P., Dimitriou A.
Moisture sorption and tensile strength of some tablet direct compression excipients.
Int. J. Pharm., 68, 51 – 60, 1991.
- [118] Maurandi V., Mantovani G., Vaccari G.
Kinetic studies on low grade boiling.
Sugar Technol. Rev., 14, 29 – 118, 1988.
- [119] Maurandi V., Mantovani G., Vaccari G.
Sucrose crystal growth activation energies from pure and impure solutions.
Zuckerindustrie, 109, 734 – 739, 1984.
- [120] Mbali-Pemba C., Chulia D.
Analysis of the comprimability of particulate materials, physical and mechanical characterization of different grades of lactose.
6th Int. Conf. Pharm. Technol., Vol I, 410 – 420, Paris, 1992.
- [121] Michels C., Kramer H.
Beitrag zur loslichkeit von Cellulose in Aminoxiden.
Das Papier, 48 (3), 107 – 110, 1994.
- [122] Monedero Perales M.C., Munoz Ruiz A., Velasco Antequera M.V., Munoz Munoz N., Jiménez-Castellanos M.R.
Analysis comparative of methods to evaluate consolidation mechanisms in plastic and viscoelastic materials used as direct compression excipients.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 20 (3), 327 – 342, 1994.
- [123] Monedero Perales M.D., Munoz-Ruiz A., Velasco Antequera M.V., Jimenez-Castellanos Ballesteros M.R.
Study of the compaction mechanisms of lactose based direct compression excipients using indentation hardness and Heckel plots.
J. Pharm. Pharmacol., 46, 177 – 181, 1994.
- [124] Morehead W.T.
Viscoelastic behavior of pharmaceutical materials during compaction.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 18, 659 – 675, 1992.
- [125] 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.
- [126] Nevell T.P., Zeronian S.H.
Cellulose chemistry and its applications.
New York, Ellis Horwood Limited, 1985.

- [127] Newton J.M., Ingham S., Onabajo O.
The effect of strain rate on mechanical strength of tablets.
Acta Pharm. Technol., 32 (2), 61 – 62, 1986.
- [128] Nicolas V., Chambin O., Andrès C., Rochat – Gonthier M.H., Pourcelot Y.
Preformulation: Effect of moisture content on microcrystalline cellulose (Avicel PH 302) and its consequence on packing performances.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 25 (10), 1137 – 1142, 1999.
- [129] Détermination de l'indice de viscosité limite de la cellulose en solution diluée.
Norme NFT 12-005-oct 1981
- [130] 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.
- [131] Oates R.J., Mitchell A.G.
Calculation of punch displacement and work of powder compaction on a rotary tablet press.
J. Pharm. Pharmacol., 41, 517 – 523, 1989.
- [132] Oates R.J., Mitchell A.G.
Comparison of calculated and experimentally determined punch displacement on a rotary tablet press using both Manesty and IPT punches.
Ibid., 42, 388 – 396, 1990.
- [133] Obae K., Iijima H., Imada K.
Morphological effect of microcrystalline cellulose particles on tablet tensile strength.
Int. J. Pharm., 182, 155 – 164, 1999.
- [134] Okore V.C., Udeala O.K.
Preliminary evaluation of bone powder in direct compression tableting. Powder properties and strength of bone powder based compact.
STP Pharma Sci., 1(3), 178 – 182, 1991.
- [135] Omray A., Omray P.
Evaluation of microcrystalline cellulose as a glidant.
Indian J. Pharm. Sci., 48, 20 – 22, 1986.
- [136] Ondari C.O., Kean C.E., Rhodes C.T.
Comparative evaluation of several direct compression sugars.
Drug Dev. Ind. Pharm., 9 (8), 1555 – 1572, 1983.
- [137] Ormós Z.D.
Granulation and coating.
Handbook of powder technology, 9, 403 – 471, Chulia D., Deleuil M., Pourcelot Y., (Eds)
Elsevier, Amsterdam, 1994.

[138] Padmadisastra Y., Gonda I.
Preliminary studies of the development of a direct compression cellulose excipient from bagasse.
J. Pharm. Sci., 78, 508 – 514, 1989.

[139] Parker M.D., Rowe R.C.
Source variation in the wet massing (granulation) of some microcrystalline celluloses.
Powder Technol., 65, 273 – 281, 1991.

[140] Parker M.D., York P., Rowe R.C.
Effect of excipient source variation on the wet massing behaviour of microcrystalline cellulose with polymer binders.
J. Pharm. Pharmacol., 40, suppl 71P, 1988.

[141] Patel C.I., Staniforth J.N.
Determination of the apparent failure viscosity of tablets.
J. Pharm. Pharmacol., 39, 647 – 650, 1987.

[142] Pedersen S., Kristensen H.G.
Change in crystal density of acetylsalicylic acid during compaction.
S.T.P. Pharma Sci., 4 (3), 201 – 206, 1994.

[143] Pesonen T., Paronen P.
Evaluation of a new cellulose materials as binding agent for direct compression of tablets.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 12, 2091 – 2111, 1986.

[144] Pesonen T., Paronen P.
The effect of particle and powder properties on the mechanical properties of directly compressed cellulose tablets.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 16, 31 – 54, 1990.

[145] Pharmacopée Américaine USP 24, NF 19, 2000
United States Pharmacopeial Convention, INC
12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852

[146] Pharmacopée Européenne 4^{eme} édition
Conseil de l'Europe, Strasbourg, 2001.

[147] Picker K.M., Hoag S.W.
Characterization of the thermal properties of microcrystalline cellulose by modulated temperature differential scanning calorimetry.
J. Pharm. Sci., 91 (2), 143 – 145, 2002.

[148] Podczeck F., Newton J.M.
Powder filling into hard gelatine capsules on a tamp filling machine.
Int. J. Pharm., 185, 237 – 254, 1999.

[149] Podczeck F., Révész P.
Evaluation of the properties of microcrystalline and microfine cellulose powders.
Int. J. Pharm., 91, 183 – 193, 1993.

- [150] Pontier C.
Les phosphates de calcium apatitiques en compression. De la chimie aux qualités d'usage.
Thèse d'Etat de Paris XI, 2001.
- [151] Pontier C., Champion E., Viana M., Chulia D.
Use of cycles of compression to characterize powder behavior. Application to apatitic calcium phosphates.
J. Eur. Ceram. Soc., 22 (8), 171 – 182, 2002.
- [152] Pontier C., Viana M., Champion E., Bernache-Assollant D., Chulia D.
Apatitic calcium phosphates used in compression : rationalization of end-use properties.
In : 7th International Symposium on Agglomération. Albi, 2001.
- [153] Ragnarsson G., Sjogren J.
The influence of die wall friction on the tablet porosity: compaction load relationship.
Acta. Pharm. Suec., 21, 141 – 144, 1984.
- [154] Ragnarsson G., Sjögren J.
Force displacement measurements in tableting.
J. Pharm. Pharmacol., 37 (3), 145 - 150, 1985.
- [155] Rees J.E.
Formulation and compaction behaviour of direct compression materials.
In: Proceedings of the post graduate School on Theory and Practice of solid dosage form and manufacture. Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 196 – 213, 1980.
- [156] Rees J.E., Hersey J.A., Cole E.T.
The effect of rate of loading on the strength of tablets.
J. Pharm. Pharmacol., 22 (suppl.), 65 – 69, 1970.
- [157] Rees J.E., Rue P.J.
Work required to cause failure of tablets in diametral compression.
Drug Dev. Ind. Pharm., 4 (2), 131 – 156, 1978.
- [158] Ringard J., Guyot Hermann A.M.
Calculation of disintegrant critical concentration in order to optimise tablets disintegration.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 14, 2321 – 2339, 1988.
- [159] Ritter A., Sucker H.
Methods of measuring tablet capping.
Pharm. Technol., 4 (9), 109 – 114, 1980.
- [160] Robert O. Williams III, Mongkol Sriwongjanya, Melisa K. Barron.
Compaction properties of microcrystalline cellulose using tableting indices.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 23 (7), 695 – 704, 1997.
- [161] Roberts R.J., Rowe R.C, York P.
The relationship between Young's modulus of elasticity of organic solids and their molecular structure.
Powder Technol., 65, 139 – 146, 1991.

- [162] 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.
- [163] Roberts R.J., Rowe R.C.
Brittle/ductile behaviour in pharmaceutical materials used in tableting.
Int. J. Pharm., 36, 205 – 209, 1987.
- [164] Roberts R.J., Rowe R.C., York P.
The measurement of the critical stress intensity factor (K_{IC}) of pharmaceutical powders using three point single edge notched beam testing.
Int. J. Pharm., 91, 173 – 182, 1993.
- [165] Rodriguez F., Michaud P.
Méthodologie expérimentale et optimisation. Formes pharmaceutiques pour application locale.
Lavoisier (ed.), 236 – 260, 1996.
- [166] Rosseto Y.
ø41 - Pharmacotechnie industrielle
IMT(ed.), 1998.
- [167] Rubinstein M.H.
Applications of compaction simulators.
Pharm. Manufact. Int., 177 – 182, 1992.
- [168] Rue P.J., Rees J.E.
Limitations of the Heckel relation for predicting powder compaction mechanism.
J. Pharm. Pharmacol., 30, 642 – 643, 1978.
- [169] Rumpf H.
Grundlagen und Methoden des Granulalierns.
Chem. Ing. Techn., 3, 144 – 158, 1958.
- [170] Ryshkewistch E.
Compression strength of porous sintered alumina and zirconia.
J. Am. Chem. Soc., 36, 65 – 68, 1953.
- [171] Saint-Raymond O.
Etude de l'influence de la texture et de la structure des produits pharmaceutiques sur leur comprimabilité.
Thèse d'Etat de Saint-Etienne, 1995.
- [172] Schmidt P.C., Vogel P.J.
Force-time curves of a modern rotary tablet machine. I. Evaluation techniques and characterization of deformation behaviour of pharmaceutical substances.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 20 (5), 921 – 934, 1994.

- [173] 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.
- [174] Shangraw R.F., Demarest D.A.
A survey of current industrial practices in the formulation and manufacture of tablets and capsules.
Pharm. Technol., 17, 32 – 38, 1993.
- [175] Sheikh – Salem M., Fell J.T.
The influence of magnesium stearate on the time dependent strength changes in tablets.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 7, 669 – 674, 1981.
- [176] Shlanta S., Milosovich G.
Compression of pharmaceutical powders. I. Theory and instrumentation.
J. Pharm. Sci., 53, 562 – 564, 1964.
- [177] Shotton E.
The compression of powders.
Pharma. Ind., 34 (4), 256 – 261, 1972.
- [178] Shotton E., Ganderton D.
The strength of compressed tablets. III. The relation of particle size, bonding and capping in tablets of sodium chloride, aspirin and hexamine.
J. Pharm. Pharmacol., 13 suppl., 144T – 152T, 1961.
- [179] Shotton E., Ganderton D.
The strength of compressed tablets. I. The measurement of tablet strength and its relation to compression forces.
J. Pharm. Pharmacol., 12 suppl., 87T – 92T, 1960.
- [180] Sjostrom E.
Wood chemistry: fundamentals and applications.
San Diego, Academic press, Inc, 1993.
- [181] Stamm A.
Contribution à la mise au point de comprimés par compression directe.
Thèse de Doctorat d'Etat ès Sciences Pharmaceutiques, Strasbourg, 1975.
- [182] Sundararajan P.R., Marchessault R.H.
Bibliography of crystal structures of polysaccharides.
Adv. Carbohydr. Chem. Biochem, 36, 315 – 332, 1979.
- [183] Suzuki T., Nakagami H.
Effect of crystallinity of microcrystalline cellulose on the compactability and dissolution of tablets.
Eur. J. Pharm. Biopharm., 47, 225 – 230, 1999.

- [184] Tan S.B., Newton J.M.
Powder flowability as an indication of capsule filling performance.
Int. J. Pharm., 61, 145 – 155, 1990.
- [185] Thomas C., Pourcelot Y.
Preformulation of five commercial celluloses in drug development: Rheological and mechanical behaviour.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 19 (15), 1947 – 1964, 1993.
- [186] Train D.
An investigation into the compaction of powder.
J. Pharm. Pharmacol., 8, 745 – 761, 1956.
- [187] Traisnel M.
La technologie des poudres.
Sci. Techn. Therm., 7 (3), 129 – 133, 1978.
- [188] Trouve G., Leborgne C., Brancq B.
Étude d'un nouvel amidon directement compressible.
S.T.P. Pharma., 6 (2), 80 – 87, 1990.
- [189] Unkel H.
Vorgänge beim Pressen von Metallpulvern.
Arch. Eisenhuettenwesen., 18, 161 – 167, 1945.
- [190] Vaccari G., Mantovani G.
La cristallisation du saccharose. Le saccharose : propriétés et applications.
Mathlouthi M., Reiser P, (ed.), Polytechnica.
- [191] Vachon M.G., Chulia D.
The use of energy indices in estimating powder compaction functionality of mixtures in pharmaceutical tableting.
Int. J. Pharm., 177, 183 – 200, 1999.
- [192] Van Hook A.
Habit modifications of sucrose crystal.
J. Am. Soc. Sugar beet Technol., 22, 60 – 72, 1983.
- [193] Van Hook A.
A note on the hemimorphism of sucrose.
Industria Saccharifera Italiana, 81, 1 – 4, 1988.
- [194] Vavrincz G.
The formation and composition of beet molasses.
Sugar Technol. Rev., 6, 117 – 306, 1978 – 79.

[195] Viana M., Pontier C., Gabaude-Renou C.M.D., Ribet J., Chulia D.
Rheological and mechanical properties of particulate materials: characterisation and functionalisation strategies.
In: 4th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics, Pharmaceutical Technology.
Florence, 2002.

[196] Voigt R., Bornschein M.
Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie.
Auflage, Verlag Volk und Gesundheit, 6, 155, 1987.

[197] Walker E.E.
The properties of powder. Part VI. The compressibility of powders.
Trans. Faraday, 19, 73 – 82, 1923.

[198] Wallace J.W., Capozzi J.T., Shangraw R.F.
Performance of pharmaceutical filler / binders as related to methods of powder characterization.
Pharm. Technol., 7 (9), 94 – 104, 1983.

[199] Whiteman M., Yarwood R.J.
Variations in the properties of microcrystalline cellulose from different sources.
Powder Technol., 54, 71 – 74, 1988.

[200] Wilson J.D., Hamilton J.K.
Wood cellulose as a chemical feedstock for the cellulose esters industry.
J. Chem. Educ., 63 (1), 49 – 53, 1986.

[201] Wray P.E.
The physics of tablet compaction revisited.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 18, 627 – 658, 1992.

[202] Wu J.S., Ho H.O., Sheu M.T.
A statistical design to evaluate the influence of manufacturing factors on the material properties and functionalities of microcrystalline cellulose.
Eur. J. Pharm. Sci, 12, 417 – 425, 2001.

[203] La cellulose
www.tartas-sa.fr

[204] Yliruusi J.K, Merkkü P., Hellén L., Antikainen O.
A new method to evaluate the elastic behaviour of tablets during compression.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 23, 63 – 68, 1997.

[205] York P.
Crystal engineering and particle design for the powder compaction process.
Drug. Dev. Ind. Pharm., 18, 677 – 722, 1992.

[206] York P.
A consideration of experimental variables in the analysis of powder compaction behaviour.
J. Pharm. Pharmacol., 31, 244 – 246, 1979.

[207] York P., Baily E.D.
Dimensional changes of compacts after compression.
J. Pharm. Pharmacol., 29, 70 – 74, 1977.

Ouvrages imprimés

NOM, Prénom ou Initiales. *Titre en italique*. Lieu d'édition : Editeur, Date de publication, nombre de pages p.

Ouvrages électroniques

NOM, Prénom ou Initiales. *Titre en italique*. [en ligne ou cédérom ou bande magnétique ou disquette], Lieu d'édition : Editeur, Date de publication recommandée, [référence du JJ mois AAAA (date à laquelle le document a été consulté)]. renseignements nécessaires pour localiser ou identifier le document cité (ex. URL)

Chapitre dans un ouvrage imprimé

NOM, Prénom ou Initiales. Titre du chapitre. In : NOM, Prénom ou Initiales (éd.), *Titre de l'ouvrage en italique*. Lieu d'édition : Editeur, Date de publication, nombre de pages p.

Rapports imprimés

NOM, Prénom ou Initiales. *Titre en italique*. Lieu de publication, Date de publication

Travaux universitaires

NOM, Prénom ou Initiales. *Titre du mémoire ou de la thèse en italique*. Nature de la thèse ou du mémoire, Université de soutenance, Date de soutenance, Nombre de pages p.

Articles de périodiques imprimés

NOM, Prénom ou Initiales. Titre de l'article. *Titre du périodique en italique*, Année, volume et/ou numéro, pagination

Articles de périodiques électroniques

NOM, Prénom ou Initiales. Titre de l'article. *Titre du périodique en italique*, [en ligne ou cédérom ou bande magnétique ou disquette], Année, volume et/ou numéro, [référence du JJ mois AAAA (date à laquelle le site a été consulté)]. renseignements nécessaires pour localiser ou identifier le document cité (ex. URL)

Communication dans un congrès

NOM, Prénom ou Initiales. Titre de la communication. In : NOM, Prénom ou Initiales (éd.), *Titre du congrès*, *Lieu du congrès*, *Date du congrès*. Lieu d'édition : Editeur, Date de publication, pagination

Sites web consultés

Nom du site. [référence du JJ mois AAAA (date à laquelle le site a été consulté)], URL du site

Annexes

Annexe 1 : Monographie « compressible sugar » Pharmacopée

Américaine

Annexe 2 : Fiches techniques des celluloses

Annexe 3 : Rapport de viscosité

Annexe 4 : The purpose and content of Pharmacopeial
Monographs for excipients an IPEC Position Paper

Annexe 5 : Feuille de résultats de la machine à comprimer rotative

RESULTATS

(seuil de force utilisé = 15.00 DaN

DIVERS

Vitesse de rotation ... 18.81 t/mn
Seuil de force 15.00 DaN
Profondeur matrice ... 24.00 mm

DEPLACEMENTS

Course poinçon supérieur ...	2.5 mm (+/- 0.1)
Course poinçon inférieur ...	2.6 mm (+/- 0.0)
Distance tassement	23.1 mm
Distance retour élastique ..	4.9 mm
Epaisseur relative comprimé	5.1 mm

FORCES

Force maximale supérieure ...	1111.45 DaN (+/-105.13)
Force maximale inférieure ...	1183.13 DaN (+/-107.53)
F max.inf./F max.sup.	1.06
Force grippage résiduelle ...	9.25 DaN
Force inf maximale d'éjection	13.42 DaN
Force maximale sur doigt ejecteur	0.09 DaN

TRAVAUX

Travail cycle poinçon inf. ...	2.24 J
Travail retour élastique.....	0.63 J