

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 1999



THESE N° 331

**THESE**

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

Présentée et soutenue publiquement le 05 juillet 1999

Par

**Estelle CARAMIGEAS**

Née le 07 Août 1974 à Limoges

**COMPRESSION DE MATERIAUX PHARMACEUTIQUES :**

**INFLUENCE DE LA TECHNOLOGIE**

**CONSEQUENCES SUR LA DISSOLUTION**



EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme le Professeur CHULIA Dominique .....Président

M. CORDOLIANI Jean-François ..... Juge

Mme VIANA Marylène ..... Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE

---

<b>Doyen de la Faculté :</b>	Monsieur le Professeur GHESTEM Axel
<b>Assesseurs :</b>	Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard Monsieur DREYFUSS Gilles – Maître de Conférences
<b>Professeurs :</b>	
BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie - Biologie Moléculaire
BERNARD Michel	Physique - Biophysique
BOSGIRAUD Claudine	Bactériologie – Virologie - Parasitologie
BROSSARD Claude	Pharmacotechnie
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique - Chimie Thérapeutique
CARDOT Philippe	Chimie Analytique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie générale – Chimie minérale
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
HABRIOUX Gérard	Biochimie – Biologie Moléculaire
LACHATRE Gérard	Toxicologie
MOESCH Christian	Hygiène – Hydrologie – Environnement
OUDART Nicole	Pharmacodynamie
<b>Secrétaire général de la faculté – Chef des services administratifs :</b>	
POMMARET Maryse	

## REMERCIEMENTS

---

A Madame le professeur Dominique CHULIA :

Vous m'avez fait découvrir et aimer notre métier. Tout au long de ces années vos conseils m'ont guidée dans l'élaboration de mes projets et m'ont permis de maîtriser au mieux ma discipline. J'ai été sensible à votre enthousiasme, à votre disponibilité et à votre soutien moral dans les moments difficiles.

C'est un honneur que vous me faites en présidant cette thèse.

A Monsieur Jean-François CORDOLIANI :

Vous m'avez donné la possibilité d'accomplir ce travail en m'accordant une grande liberté de décision et de réflexion. Cette expérience au sein du monde professionnel a enrichi mes connaissances et développé mes compétences. A votre contact j'ai réalisé combien était nécessaire un travail rigoureux et méthodique.

Je vous remercie de vos conseils et encouragements.

A Madame Marylène VIANA :

Je vous suis reconnaissante de l'aide précieuse et de la disponibilité que vous m'avez accordées pour la réalisation de mes projets. J'ai apprécié votre sympathie et votre soutien amical.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Je dédie ce travail à Marc, mon compagnon et ami

à mes parents

et à mon frère.

En témoignage d'amour et de reconnaissance pour votre affection, votre patience et votre soutien tout le long de ces années. Vous m'avez donné toutes les chances pour réussir mes études et atteindre mes objectifs.

*Les passions sont la source de tous les plaisirs...*

# PLAN

---

## INTRODUCTION

### PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

#### *I HISTORIQUE*

#### *II PRINCIPAUX TYPES DE MACHINES A COMPRIMER*

#### *III COMPORTEMENT DES POUDRES SOUS LA CONTRAINTE ET PROPRIETES DES COMPRIMES*

#### *IV INFLUENCE DES PARAMETRES TECHNIQUES DE LA COMPRESSION SUR LE COMPORTEMENT DES POUDRES ET LES PROPRIETES DES COMPRIMES*

#### *V CONCLUSION*

### DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

#### *I MACHINES ROTATIVES ET PRESSE UNIAXIALE*

#### *II PROTOCOLES EXPERIMENTAUX*

#### *III PROPRIETES DES MATERIAUX*

#### *IV COMPRESSION SUR LES MACHINES ROTATIVES*

#### *V SIMULATION SUR LA PRESSE UNIAXIALE*

## CONCLUSION

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## TABLE DES MATIERES

## TABLE DES FIGURES

## TABLE DES TABLEAUX

## INTRODUCTION

---

Les poudres sont des matériaux complexes associant les caractéristiques des solides et des liquides. En effet une poudre est constituée de particules élémentaires dispersées dans l'air, donc d'un milieu solide dans un milieu gazeux. Elle peut être assimilée alors à une masse fluide qui s'écoule comme un liquide et qui présente la rigidité d'un corps solide après l'application d'une pression (1).

La maîtrise des poudres est difficile et la formulation des comprimés nécessite différentes étapes. La phase de pré-formulation est essentielle à la connaissance des principes actifs et des excipients. L'étape de la formulation permet de préciser, en fonction du principe actif, les excipients à associer et leur proportion. En parallèle, s'établissent les conditions de compression optimales (force de compression, vitesse...), afin d'obtenir les propriétés désirées des comprimés au niveau de la mécanique, de la désintégration et de la dissolution.

Les principes de fonctionnement des machines à comprimer n'ont pas changé depuis des années. Cependant les machines ont évolué sur le plan des cadences de production et de leur instrumentation, qui permet un suivi constant des fabrications et une application rigoureuse des bonnes pratiques de fabrication. Chaque modèle a sa particularité et ses performances. De part les formulations complexes du domaine pharmaceutique, une compression « standard », sur n'importe quelle machine, ne peut être envisageable. La diversité des machines et des matériaux fait de la compression une étape difficile à maîtriser.

Il est évident qu'avant la phase de production, une étape « post-formulation » est nécessaire : l'étape de transposition industrielle. Les différences technologiques entre les machines de laboratoire, de recherche-développement et de production peuvent modifier le comportement des matériaux pharmaceutiques et les caractéristiques des comprimés résultants telles que les propriétés mécaniques ou la cinétique de dissolution du principe actif.

Divers travaux traitent de ces problèmes d'échelle (2, 3, 4). Les solutions envisagées pour y remédier sont essentiellement basées sur le développement de systèmes instrumentés, aussi bien pour le développement des comprimés que pour leur production. Par une meilleure connaissance du comportement sous la contrainte des matériaux, pour différentes technologies de machine, ces dispositifs permettraient d'optimiser la compression, en définissant la machine adaptée au produit à comprimer.

Ce mémoire se compose de deux grandes parties :

❖ La première, théorique et bibliographique, présente les notions utiles à la mise en place des essais expérimentaux. Elle s'articule autour des trois éléments principaux de la compression : la machine à comprimer, la matière première et le résultat de la compression, le comprimé.

❖ La deuxième, expérimentale, a pour but de comparer la compression de deux matériaux pharmaceutiques sur quatre modèles de machine à comprimer : une presse uniaxiale de laboratoire, deux machines rotatives de développement et une machine rotative de production. Les conclusions apportées nous permettront d'évaluer l'incidence des différences technologiques sur les propriétés des comprimés et de proposer une méthode d'approche pour anticiper, à l'aide de la presse, les comportements des matériaux sur chacune des machines rotatives.

## PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

---

La compression des poudres est permise par l'interaction de deux types de facteurs :

❖ les facteurs liés à la technologie des machines à comprimer : géométrie des poinçons, force, durée et modalités d'application de la force...

❖ les facteurs propres au matériau : propriétés mécaniques, physico-chimiques des composants qui vont définir le comportement du matériau au cours de la compression et finalement les caractéristiques des comprimés (résistance et aptitude à libérer le principe actif).

Chacun de ces points va être développé successivement. Puis nous nous intéresserons à quelques paramètres de compression (système d'alimentation, vitesse de rotation, force de compression) et à leur influence sur le comportement des poudres et les propriétés des comprimés.

## I HISTORIQUE

La forme "comprimé" constitue à l'heure actuelle la forme pharmaceutique solide la plus courante (5). Elle est principalement destinée à l'administration par voie orale de grandes variétés de principes actifs à des dosages définis. Les comprimés se présentent sous diverses formes (sécables, dragéifiés ou effervescents) et peuvent être avalés, croqués, dissous ou désagrégés dans de l'eau. Ils sont aussi à la base de la préparation d'autres formes pharmaceutiques, telles que des solutions buvables, des solutions à usage externe, des collyres, des inhalations... Des comprimés pour implantations (les pellets) et des comprimés gynécologiques sont également disponibles.

Cette forme pharmaceutique, en tant que telle, ne date que du XIX<sup>ième</sup> siècle. Pourtant les préparations solides médicinales, ayant la forme de comprimé, sont utilisées depuis l'Antiquité (6, 7). Leurs noms ont évolué, « troches » puis « pastils » en latin et « lozenges » en anglais. La forme solide la plus répandue fut la pilule que l'on retrouve la première fois mentionnée dans l'encyclopédie d'histoire naturelle de Plin L'Ancien (naturaliste 50 après J.C.).

C'est dans la littérature arabe que la première référence à une forme solide comparable au comprimé est retrouvée : les tablettes. Cette forme est constituée d'une drogue dont les particules sont comprimées entre les extrémités de tiges d'ébène gravées, la force étant appliquée à l'aide d'un marteau.

Au XIX<sup>ième</sup> siècle le procédé de fabrication des comprimés suit le même principe mais avec des outils plus élaborés. Pendant longtemps le mérite de cette forme pharmaceutique a été

attribué à S. Rosenthal, un professeur de l'université d'Erlangen en Bavières (8). En 1872, ce professeur a fabriqué des comprimés de poudres végétales en utilisant une machine à main, sorte de presse à balancier dont la tige se mouvait dans une cavité cylindrique de façon à recevoir des séries de comprimé.

En réalité c'est en 1843 que l'anglais William Brockedon fit breveter la première presse à comprimer (Brevet anglais n°9977) sous le titre « shaping pills, lozenges and black lead by pressure in dies », traduit par « préparation des pilules, des pastilles et de la mine de plomb, par pression entre des poinçons ». En fait, Brockedon a eu l'idée d'appliquer à la pharmacie une technique que des français, Mollerat puis Marsais et Ferrand, avaient utilisée au début du XIX<sup>ième</sup> siècle dans des domaines industriels différents. A l'aide d'une machine de son invention, il fabriqua les premiers comprimés de bicarbonate de potassium.

En 1869, Dunton perfectionne l'appareil de Brockedon et prend un brevet en 1876. Cette nouvelle machine comporte un levier pour augmenter la force et un excentrique permettant l'expulsion automatique du comprimé terminé. En 1872 les frères Wyeth construisent la première machine rotative à plusieurs poinçons à laquelle ils ne cesseront d'apporter des perfectionnements.

En 1874, J. Young prend un brevet pour une machine verticale à deux poinçons. A cette époque coexistaient machines rotatives et alternatives, en constante évolution du fait des améliorations apportées entre autre par Remington, Gill, Killgore, Jones... La figure 1 présente quelques modèles de machines à comprimer des années 1890 à 1920.

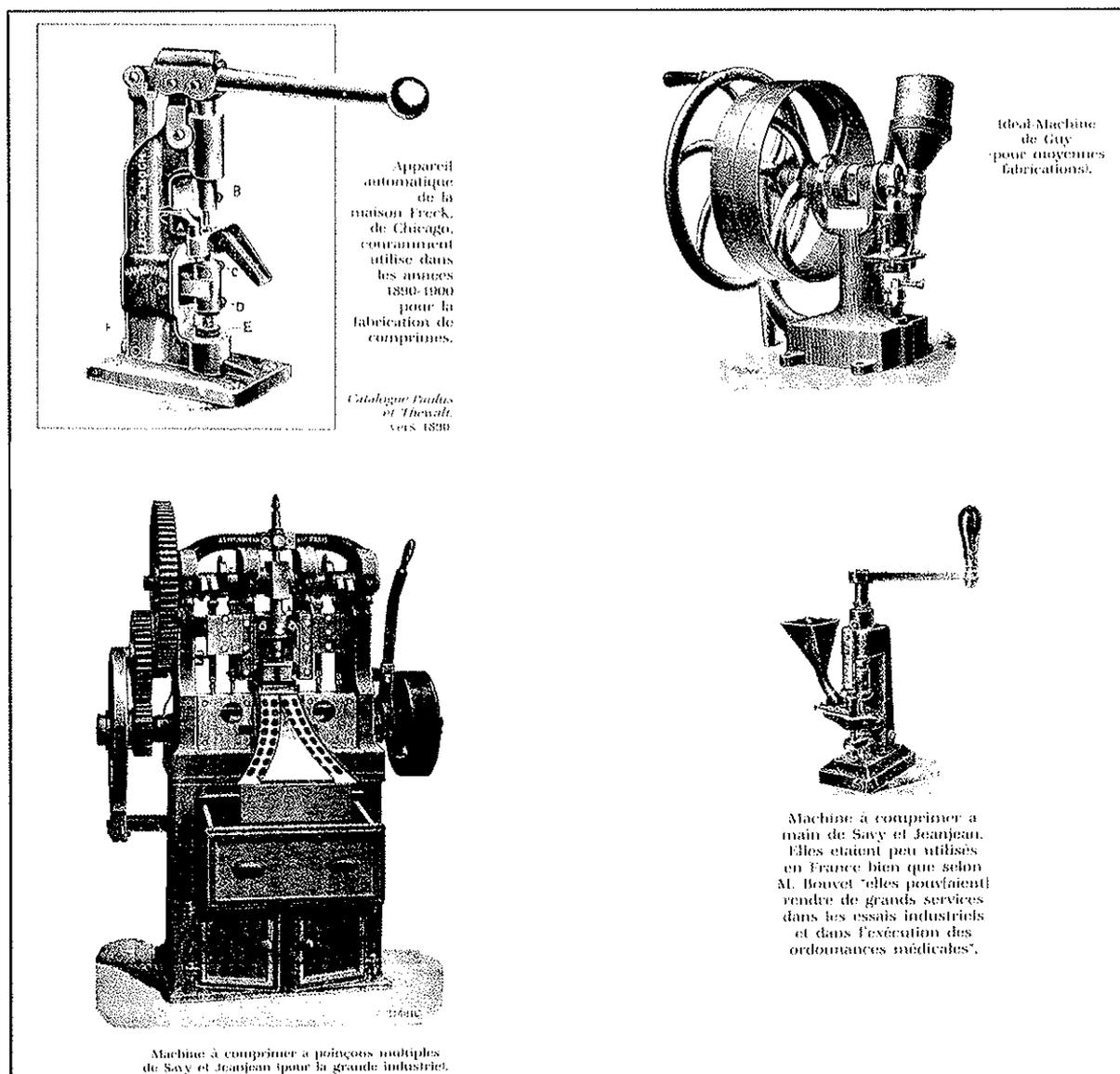


Figure 1 : Machines à comprimer des années 1890 – 1920 (8)

Au XX<sup>ème</sup> siècle, le développement de l'industrie pharmaceutique demande une adaptation des machines sur le plan de la productivité. De nouvelles modifications technologiques sont réalisées pour pouvoir produire davantage en un minimum de temps. Ainsi l'augmentation du diamètre de la tourelle, la réduction de l'espace entre les matrices,

l'installation de deux stations de compression, les vitesses de rotation plus rapides... permettent de réduire à 8-15 ms le temps nécessaire pour former un comprimé. Les cadences de production peuvent atteindre alors sur certain modèle un million de comprimés par heure.

L'étape suivante fut le développement des procédés de contrôle de la compression à l'aide d'instruments. Dans les années 1930 l'instrumentation, constituée de jauges mécaniques ou de jauges de pression hydraulique, équipe les machines à comprimer. Les systèmes instrumentés ont réellement vu leur essor avec le développement de l'industrie électronique dans les années 1950. Ainsi furent développés des capteurs de déplacement, des jauges de contrainte et des amplificateurs linéaires. 40 ans plus tard, l'ère de l'informatique permet de perfectionner l'instrumentation des machines par le biais de microprocesseur et de micro-ordinateur permettant le stockage et l'analyse rapide des données.

L'avenir de la compression va dépendre de l'évolution parallèle de l'équipement des machines et de la compréhension des phénomènes mis en jeu lors de la compression de poudre, pouvant amener à une nouvelle approche de la formulation des comprimés.

## II PRINCIPAUX TYPES DE MACHINES A COMPRIMER

Depuis le siècle dernier, les machines alternatives et rotatives n'ont cessé d'évoluer. Les rotatives ont supplanté les alternatives dans le domaine de la production du fait de leur rendement supérieur, leur perfectionnement est permanent et a conduit en 1992 à l'apparition d'une nouvelle génération de machines rotatives (Comprima). Les alternatives sont le plus souvent employées dans le secteur de la recherche et du développement, associées à des dispositifs adaptés aux études sur une petite échelle : presse uniaxiale instrumentée, simulateur de compression.

Ainsi quatre catégories de machines sont présentées avec un descriptif de leur architecture et de leurs cycles de compression.

### II.1 Machines alternatives (Courtoy, Frogerais, Korsch, Stroke...)

Elles sont mécaniquement construites sur le modèle du marteau pilon (5, 9). Un robuste bâti supporte un système bielle manivelle entraînée par un lourd volant qui permet de transférer l'énergie cinétique nécessaire à la compression de poudre (Fig.2).

*Les principaux constituants sont :*

- une matrice : elle est fixe, percée d'un ou de plusieurs trous cylindriques verticaux.
- deux poinçons mobiles : un supérieur et un inférieur dont l'amplitude des déplacements verticaux est réglée par un système de disques et de vis ; le porte poinçon supérieur étant monté en bout de la bielle piston de la machine et animé d'un mouvement vertical alternatif, il transmet la force de compression.

- un distributeur ou sabot : il est animé d'un mouvement de va et vient synchronisé assurant l'alimentation en poudre de la matrice ; à l'intérieur un système de râteaux rotatifs permet le détassage ou démottage de la poudre pour un remplissage homogène.

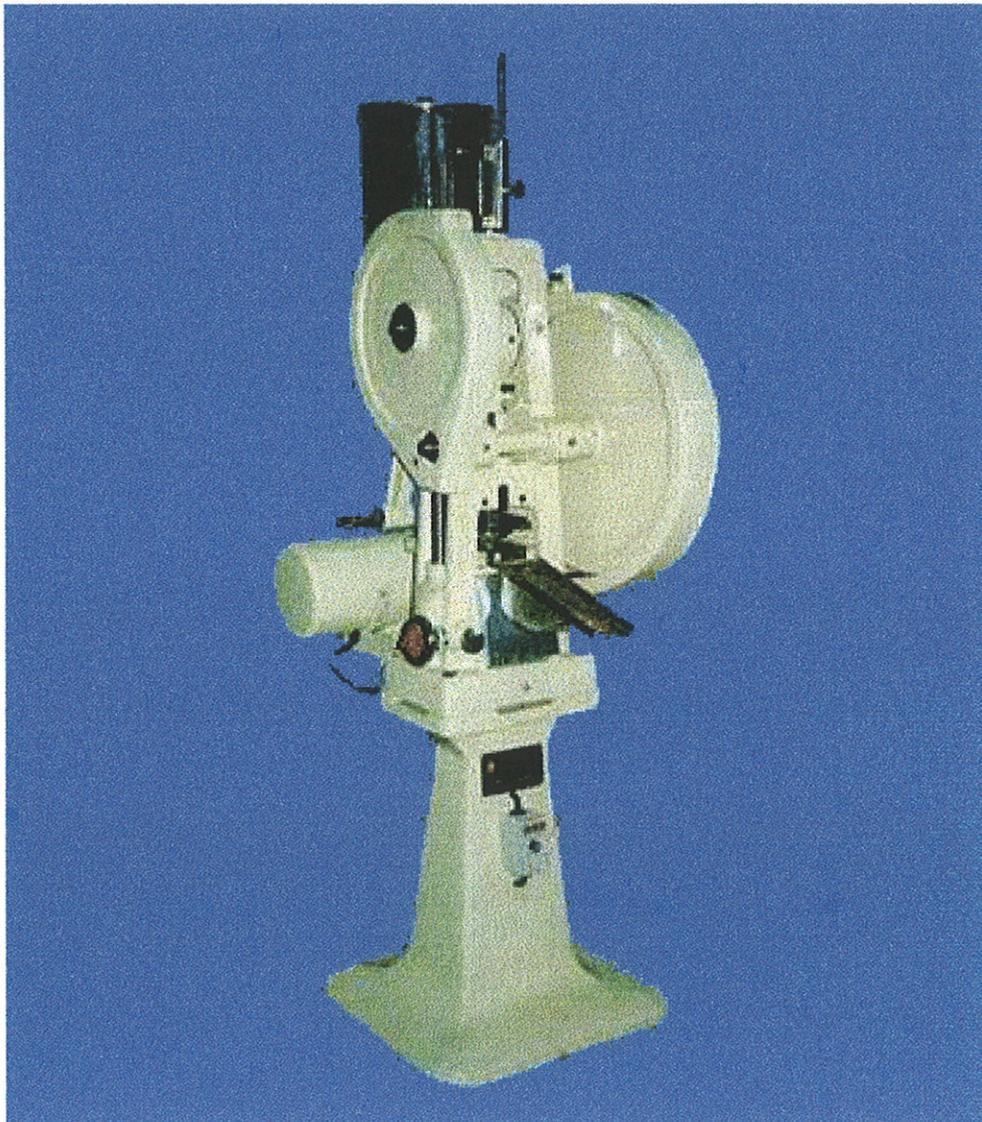


Figure 2 : Machine à comprimer alternative (Stroke)

*La compression se déroule en quatre étapes (Fig.3) :*

➤ ***Distribution du mélange :***

- le poinçon supérieur est en position haute,
- le poinçon inférieur est abaissé, laissant libre un volume déterminé, dit chambre de compression,
- le sabot placé au-dessus de la chambre de compression laisse s'écouler la poudre.

➤ ***Elimination du surplus de poudre par arasage :*** le sabot se déplace en arasant la poudre au niveau supérieur de la matrice.

➤ ***Compression :***

- le poinçon inférieur reste fixe,
- le poinçon supérieur descend brutalement et comprime la poudre.

➤ ***Ejection :***

- le poinçon supérieur revient à sa position initiale,
- le poinçon inférieur s'élève et entraîne le comprimé au niveau supérieur de la matrice,
- le sabot s'avance pour alimenter la matrice et en même temps pousse le comprimé en dehors de la surface de compression.

*Les réglages de la masse et de la dureté sont fonction des positions des poinçons inférieur et supérieur :*

- Le volume de la chambre de compression, qui détermine la masse de poudre à comprimer, est réglé par ajustement de la position basse du poinçon inférieur,
- La dureté varie selon la profondeur d'enfoncement du poinçon supérieur dans la matrice.

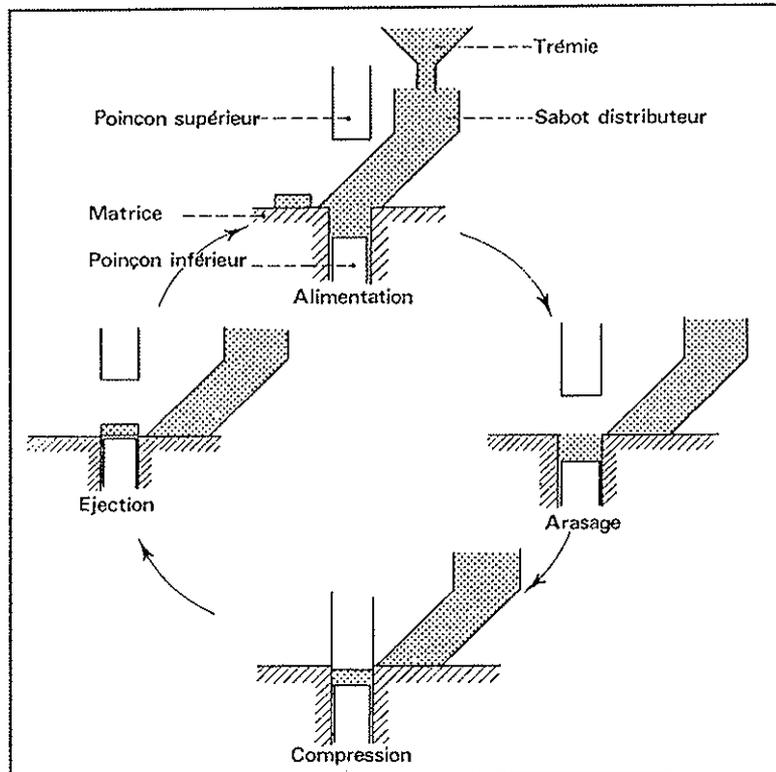


Figure 3 : Cycle de compression sur une machine alternative (5)

Le rendement horaire de ces machines est de 1500 à 6000 comprimés / heure, ce nombre peut être multiplié par le nombre de jeux de poinçons. Ces machines sont utilisées en développement ou en production pour les petites séries. Dans le secteur de la recherche et du développement elles sont le plus souvent instrumentées et permettent des études des cycles de compression comme les presses et simulateurs de compression (§ II.4).

## II.2 Machines rotatives (Courtoy, Fette, Kilian, Korsch, Frogerais, Manesty, Stokes...)

Elles sont bâties autour d'un axe central sur lequel tourne une tourelle porte-outil. Dans les parties supérieure et inférieure se situent tous les systèmes de guidage des poinçons (5, 9) :

- La partie supérieure comprend un galet de compression supérieur et un galet de pré compression. Ces galets sont asservis par un système hydraulique et sont réglables mécaniquement.

Les poinçons supérieurs sont guidés par des cames de guidage toujours fixes.

- La partie inférieure, appelée embase, présente la même architecture. Les cames de guidage des poinçons inférieurs sont fixes ou réglables (came de réglage de la masse, came d'éjection).

*La tourelle porte-outil est constituée de trois parties :*

- la partie supérieure recevant les corps des poinçons supérieurs,
- la partie centrale comportant les logements destinés à recevoir les matrices,
- la partie inférieure est similaire à celle supérieure et reçoit les poinçons inférieurs.

A chaque matrice correspond un jeu de poinçons inférieur et supérieur qui tournent en même temps qu'elle. Ainsi au cours de chaque révolution chaque système matrice - poinçons passe devant différents postes fixes.

*Le principe de compression comprend cinq ou six étapes (Fig.4) :*

➤ **Remplissage :**

- la came de guidage fait descendre le poinçon inférieur à sa position la plus basse,
- le remplissage de la chambre de compression s'effectue par passage sous le distributeur.

➤ **Dosage :** variation de la position du poinçon inférieur déterminant le volume de poudre à comprimer.

➤ **Arasage :**

- le poinçon inférieur passe sur la came de réglage de la masse et avance vers la fin du distributeur où se situe un racleur qui réalise l'arasage.

➤ **Pré compression (poste optionnel) :**

- elle est réalisée par passage des poinçons entre deux galets.

➤ **Compression :**

- elle est réalisée par passage entre deux galets qui provoquent le rapprochement des deux poinçons et l'application d'une forte pression sur la poudre.

➤ **Ejection :**

- le poinçon supérieur entre dans la came de relevage et atteint sa position haute,
- le poinçon inférieur passe sur la came d'éjection, sa remontée provoque la sortie du comprimé de la matrice, qui est éliminé de la tourelle par une barrette d'éjection.

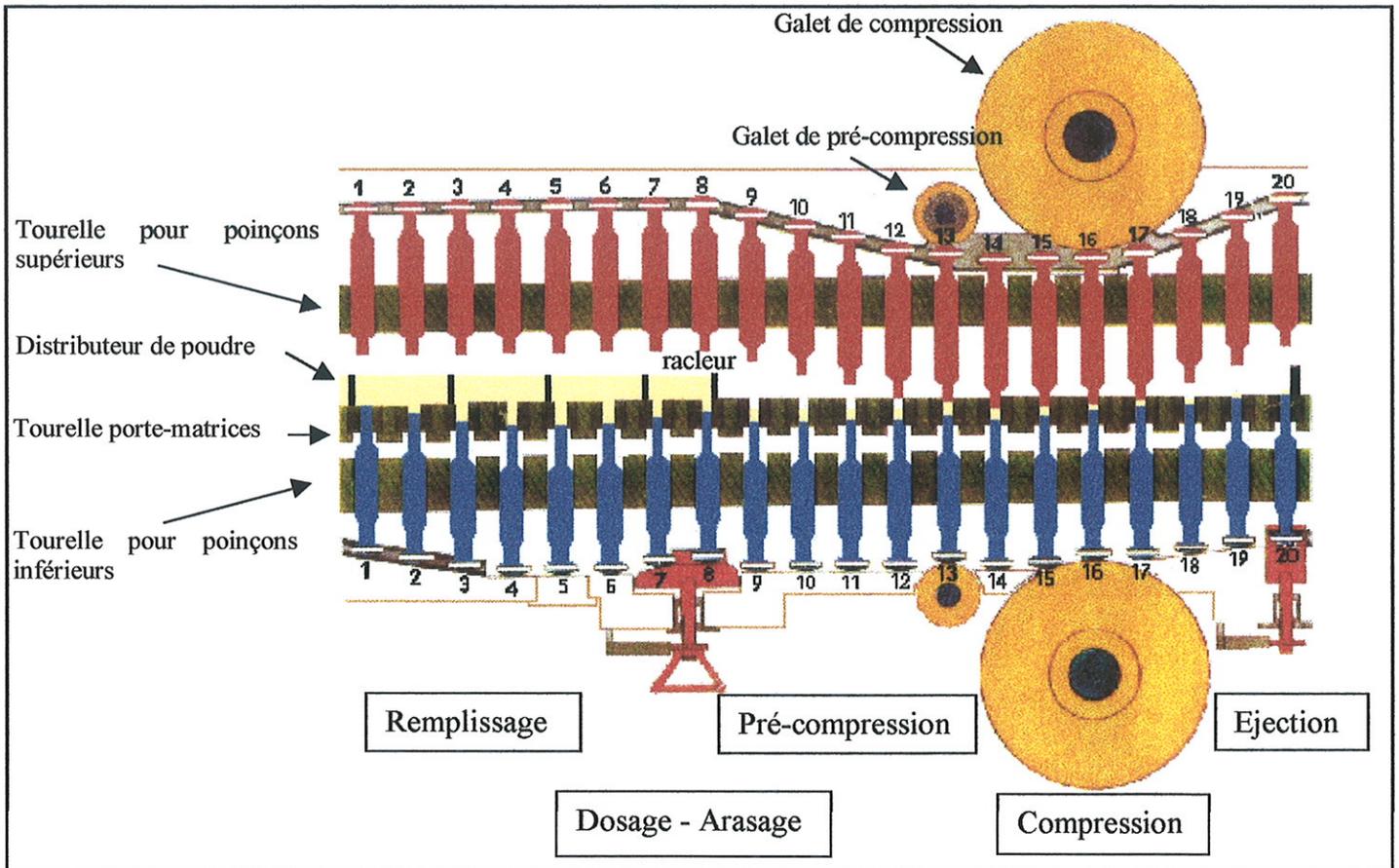


Figure 4 : Etapes de la compression sur une machine rotative

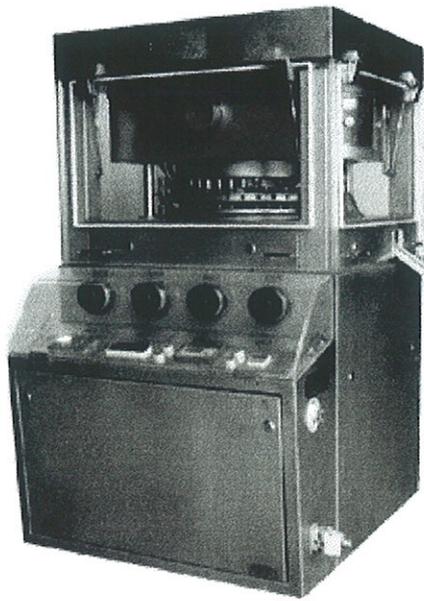
Les cycles de compression (évolution de la force de compression en fonction du temps) seront détaillés ultérieurement (§ IV.2).

*Les principaux réglages accessibles sur ces machines :*

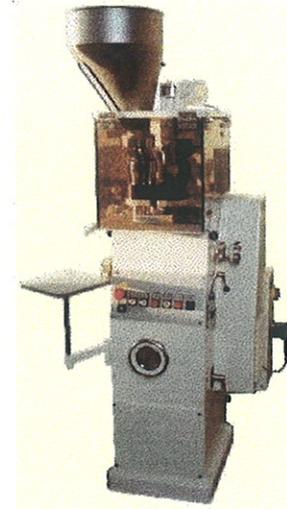
- le réglage de la masse des comprimés est réalisé par ajustement de la position de la rampe de guidage inférieure,
- le réglage de la dureté est fonction de l'écartement entre les deux galets de compression,

- les galets supérieurs et inférieurs de pré-compression sont réglables par rapport aux galets de compression. La différence de hauteur est indiquée sur un cadran gradué,
- le réglage de la position du lit de poudre dans la matrice est possible en faisant varier la position des galets de pression inférieurs et supérieurs. Ce décalage de la zone de compression est envisagé lorsque le degré d'usure des matrices est relativement avancé, il permet aussi d'éviter les problèmes de dissémination de la poudre ou de grippage.

Ces machines sont utilisées en production pour les grandes séries du fait d'un rendement supérieur à celui des alternatives. Le rendement horaire est de 20000 à 50000 comprimés / heure pour les machines les plus simples, il peut être accru en augmentant le diamètre de la couronne et en multipliant le nombre de postes d'alimentation et de compression jusqu'à 100000 et même 1000000 comprimés / heure. La figure 5 présente différents modèles de machines rotatives.



(A)



(B)



(C)

Figure 5 : Machines à comprimer rotatives

(A) TBCB ZP35A, (B) Korsch Pharmapress PH 100/DMS, (C) Korsch Pharmapress PH 800

## II.3 Machines rotatives à alimentation centrifuge : Comprima 250 / 300<sup>1</sup>

La société italienne Ima a développé une nouvelle génération de machine à comprimer avec un mécanisme d'alimentation et un cycle de compression différents des rotatives classiques (10).

### I.1.1 Système d'alimentation par force centrifuge

La particularité de ce système se situe au niveau des matrices qui présentent des conduits radiaux. Le lit de poudre étant au centre du rotor, la force centrifuge générée par la rotation de la tourelle induit le remplissage des matrices latéralement (Fig. 6).

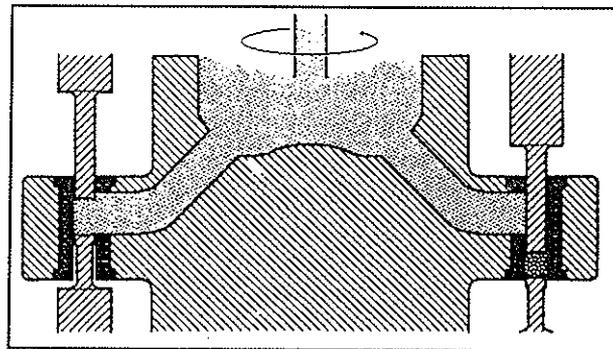


Figure 6 : Schéma du trajet de la poudre de la trémie jusqu'aux matrices sous l'action de la force centrifuge (11)

*Les différentes étapes de la compression sont présentées dans la figure 7 :*

- 1 : les deux poinçons sont en contact,

---

<sup>1</sup> Ima spa, Ozzano Emilia, BO, Italie

- 2 : séparation des deux poinçons et création d'une zone de remplissage où la poudre peut s'écouler par l'ouverture des matrices,
- 3 : les deux poinçons se déplacent simultanément et amènent le lit de poudre dans une partie close de la matrice,
- 4 : compression de la poudre,
- 5 : éjection du comprimé par le bas de la matrice, par la descente du poinçon inférieur,
- 6 : les deux poinçons retrouvent leur position initiale.

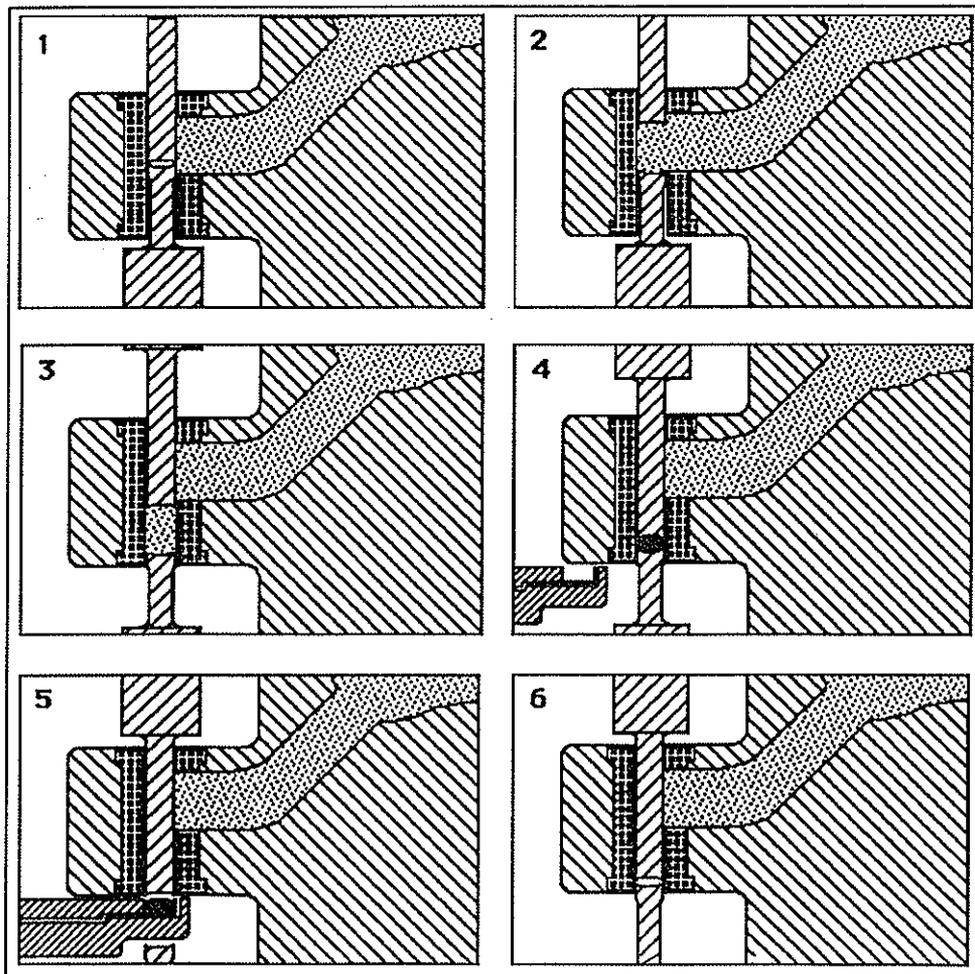


Figure 7 : Les principales étapes de la compression sur une machine rotative à alimentation centrifuge (11)

Ainsi le remplissage des matrices est provoqué par deux forces : la force centrifuge liée à la rotation de la tourelle et la force de dépression causée par la séparation rapide des poinçons au cours de la seconde phase du cycle.

La quantité de poudre devant être comprimée est déterminée par la position relative des poinçons inférieur et supérieur dans la matrice.

De récents travaux (11) ont montré l'intérêt de ce système d'alimentation pour des formules « à problèmes ». Par exemple la compression de produits présentant de mauvaises qualités d'écoulement est réalisable alors qu'elle était impossible sur des machines rotatives traditionnelles. De plus la tendance à la ségrégation des particules pour des produits avec de bonnes qualités d'écoulement est réduite du fait de ce système d'alimentation.

### **II.3.1 Système de compression**

Le second intérêt de ces machines est le système de compression qui permet des durée d'application de la force, pouvant réduire les phénomènes de clivage et de laminage, et favoriser la résistance des comprimés (12).

*Entre les étapes de remplissage et de compression précédemment décrites, différents stades sont à observer (Fig.8) :*

- **Chargement ou remplissage** : entrée de poudre dans la matrice sous l'action de la force centrifuge.
- **Dosage** : la poudre se trouvant dans la matrice est dosée grâce à l'action du poinçon supérieur qui s'abaisse.
- **Transfert** : les deux poinçons assurent le transfert de la poudre dans la partie inférieure de la matrice.

- **Compactage** : la poudre est compactée par abaissement du poinçon supérieur (force maximale applicable 10 kN).
- **Pré-compression** : elle est induite par le passage des têtes des deux poinçons entre deux galets (force maximale applicable 10 kN).
- **Maintien de la pré-compression** : deux secteurs de came inférieure et supérieure, liés aux roues de pré-compression, permettent le maintien de la charge appliquée aux roues de pré-compression jusqu'à la phase de compression.
- **Compression** : le procédé est identique à celui de la pré-compression (force maximale applicable 80 kN).

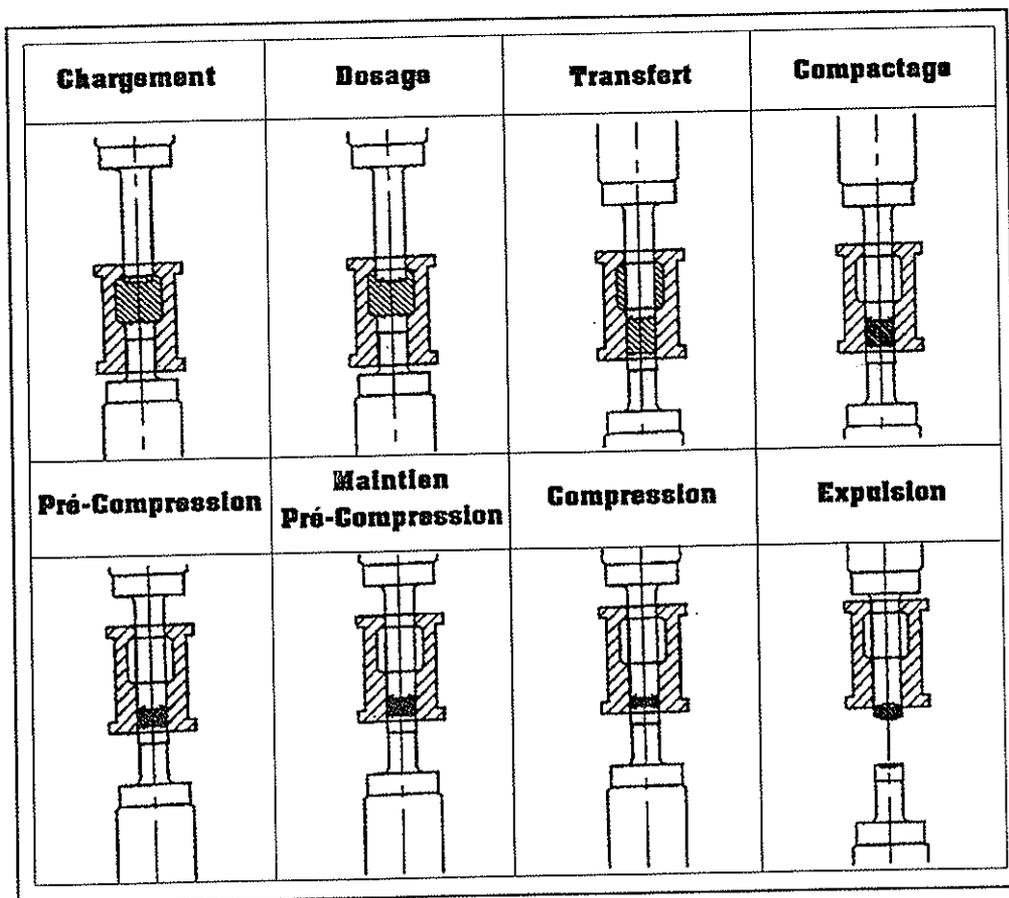


Figure 8 : Les différentes étapes de la compression sur Comprima 250/300

Le cycle de compression peut être ainsi schématisé :

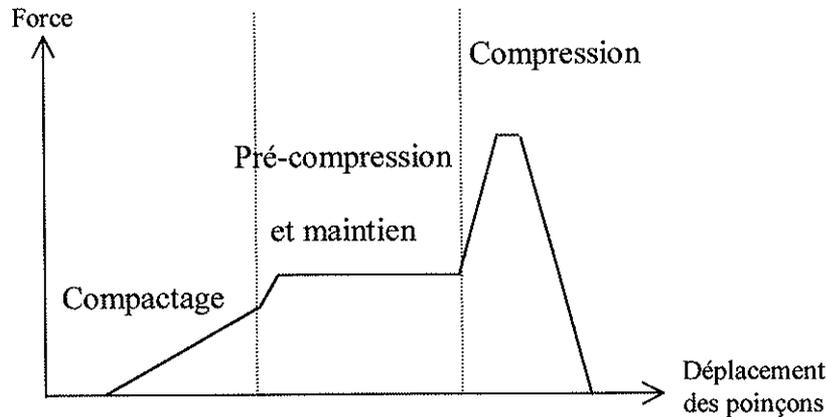


Figure 9 : Schéma du cycle de compression sur Comprima 2 50/300

Ainsi cette technologie se distingue nettement des machines rotatives traditionnelles. Elle est entièrement pilotée par un logiciel. La course des poinçons est réglée électriquement (13). Chaque étape de la compression est associée à un axe machine (Fig.10) dont la position peut être programmée, la machine optimisant ensuite les valeurs saisies (Fig.11).

<b>AXE 1</b> CHARGEMENT		COURSE TOTALE DU POINÇON SUPERIEUR = 13,5 mm (STANDARD)
<b>AXE 2</b> DOBAGE		COURSE TOTALE DU POINÇON SUPERIEUR = 12,5 mm (STANDARD)
<b>AXE 3</b> COMPACTAGE		COURSE TOTALE DU POINÇON SUPERIEUR = 13,5 mm (STANDARD)
<b>AXE 4</b> PRECOMPRESSION SUPERIEURE		COURSE TOTALE DU POINÇON SUPERIEUR = 13,5 mm (STANDARD)
<b>AXE 5</b> COMPRESSION SUPERIEURE		COURSE TOTALE DU POINÇON SUPERIEUR = 30,5 mm (POUR CHANAL DE FORMAT) 11,5 mm (EN COURS DE PRODUIT) (STANDARD)
<b>AXE 6</b> VARIATION DE LA POSITION DE PRECOMPRESSION DANS LA MATRICE		PENETRATION MAXI = 2 mm (OPTION)
<b>AXE 7</b> VARIATION DE LA POSITION DE COMPRESSION DANS LA MATRICE		PENETRATION MAXI = 4 mm si machine fournie avec axe 6 PENETRATION MAXI = 2 mm si machine fournie avec axe 8 (OPTION)

Figure 10 : Courses de réglage des poinçons selon les axes

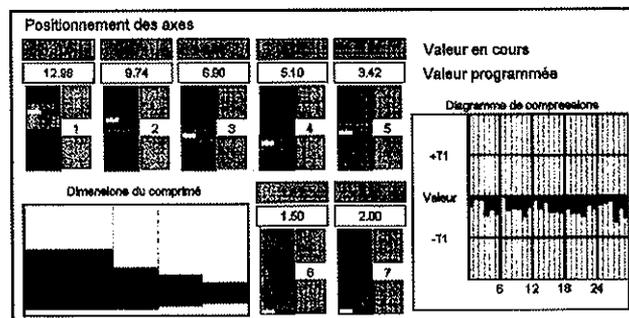


Figure 11 : Tableau de commande de positionnement des axes

## **II.4 Presse uniaxiale instrumentée, simulateur de compression**

Ces dispositifs de compression sont destinés à l'étude du comportement des matériaux sous une contrainte. Ils nécessitent de petites quantités de poudre et permettent d'obtenir de nombreux renseignements sur les processus de compression. En effet ce sont des systèmes instrumentés, équipés de jauges de contrainte et de capteurs de déplacement qui peuvent mesurer un ou plusieurs des paramètres suivants (14, 15) :

- force appliquée par le poinçon supérieur,
- force transmise axialement au poinçon inférieur,
- force transmise radialement à la paroi de la matrice,
- force résiduelle au niveau du poinçon inférieur après disparition de la force appliquée,
- déplacements des poinçons supérieur et inférieur.

Ces mesures permettent notamment le tracé du diagramme des forces en fonction du déplacement du poinçon supérieur.

Ces dispositifs de compression s'imposent donc dans le domaine de la recherche et du développement galénique des comprimés.

### **II.4.1 Presses uniaxiales instrumentées (Lloyd, Andilog...)**

Elles sont constituées d'une traverse horizontale mise en mouvement par un système hydraulique ou à vis sans fin. La compression uniaxiale est provoquée par l'abaissement de la traverse sous laquelle est placé le poinçon supérieur. Ce mouvement est contrôlé très précisément. Il est déterminé pour atteindre une force ou un déplacement donnés à une vitesse

constante. La force et la position du poinçon supérieur sont mesurées au cours de la compression au moyen de capteurs. Sur certain modèle la force peut être maintenue pendant une durée déterminée.

Les vitesses de compression sont faibles par rapport aux autres machines à comprimer : 0 à 200 mm/min. Ces presses nécessitent une matrice démontable pour faciliter l'éjection. L'alimentation en poudre est manuelle.

#### **II.4.2 Simulateurs de compression (MCC, Mand, ESH, Keelavite...)**

Ces simulateurs sont destinés à reproduire les processus de compression de n'importe quelle machine (16, 17). Ils peuvent associer une pré-compression, une compression et un maintien de la pression. Ce sont des systèmes hydrauliques contrôlés par ordinateur. Dans ce cas la compression est induite par les déplacements des poinçons supérieur et inférieur.

L'alimentation en poudre est manuelle ou réalisée par gravité. Les vitesses de compression vont de 400 à 3000 mm/s, supérieures à celles des presses uniaxiales. Le nombre de stations est variable.

Il existe à l'heure actuelle de nombreux simulateurs avec des spécifications différentes (18). Comparés aux presses instrumentées uniaxiales, ils permettent de s'approcher des processus de compression des machines à comprimer rotatives et sont donc plus préconisés pour anticiper les problèmes de transposition industrielle.

## **III COMPORTEMENT DES POUDRES SOUS LA CONTRAINTE ET PROPRIETES DES COMPRIMES**

### **III.1 Comportement des poudres sous la contrainte**

Le comportement des matériaux pulvérulents sous l'action d'une contrainte met en jeu trois propriétés : son écoulement, sa compressibilité et sa comprimabilité.

#### **III.1.1 Ecoulement**

L'écoulement d'une poudre conditionne la première étape de la compression : le remplissage des matrices. Sa régularité assure une répartition homogène du principe actif en doses unitaires et évite les variations de masse, de dureté, de friabilité des comprimés et de mise à disposition du principe actif.

Cet écoulement est fonction de facteurs extérieurs :

- humidité et température,
- électricité statique,
- géométrie du système d'alimentation de la machine
- matière des parois.

Mais il est influencé aussi par la coulabilité propre du matériau :

- forme des particules,
- répartition granulométrique,

- états de surface,
- densité,
- porosité.

Ce paramètre est évalué par des tests directs d'écoulement à travers un orifice et par des méthodes angulaires. Des méthodes indirectes permettent d'apprécier la coulabilité du matériau (aptitude intrinsèque à s'écouler) ou l'aptitude des particules à se réarranger dans des conditions de sollicitations données (19, 20).

➤ *Écoulement à travers un orifice : Test d'écoulement*

Cet essai évalue l'aptitude du matériau à s'écouler gravitairement dans des conditions définies (Pharmacopée Européenne § 2.9.16 (21)). Le temps d'écoulement moyen permet de classer le matériau suivant ces capacités à s'écouler ou non.

➤ *Méthodes angulaires :*

Elles permettent de mesurer l'angle formé par un tas de poudre au repos après écoulement à travers un entonnoir, après chute ou roulement dans des conditions variées. Cette méthode conduit à une approche globale de l'écoulement, regroupant tous les facteurs influençant l'écoulement des poudres, et ne rend pas compte des qualités intrinsèques du matériau.

➤ *Aptitude au tassement : volumétrie*

La coulabilité est corrélée à la variation de volume apparent en fonction d'une contrainte. La volumétrie permet d'évaluer ces variations : elle consiste à soumettre un échantillon de

poudre, placé dans une éprouvette, à des chocs successifs d'amplitude et de fréquence déterminées, et à suivre l'évolution du volume apparent du lit de poudre (Pharmacopée Européenne § 2.9.15).

La différence entre les volumes «tassé et non tassé » dépend du rapport entre les forces de frottements et les forces de pesanteur. Ainsi un arrangement spontanément compact traduit une mobilité optimale des particules. Par contre une variation importante du volume apparent traduit des difficultés d'organisation des particules sous le seul effet de la pesanteur, l'apport d'énergie supplémentaire permettant de densifier plus ou moins rapidement cet ensemble.

Cet essai renseigne sur la compressibilité de la poudre et rend compte indirectement des modalités d'écoulement.

Trois indices caractérisent l'écoulement de la poudre à partir de son aptitude au tassement :

- **V10-V500** : permet d'exprimer la réduction de volume subie par le matériau après 500 chocs, une différence supérieure à 20 mL traduit la persistance d'air entre les particules et une compressibilité importante, altérant les propriétés d'écoulement,

- **Indice d'Hausner** =  $\frac{\text{densité} \cdot \text{tassée}}{\text{densité} \cdot \text{non} \cdot \text{tassée}}$ , il est toujours supérieur à 1 et augmente avec les frictions interparticulaires, néfastes à l'écoulement correct de la poudre,

- **Indice de Carr** =  $100 \times \frac{(\text{densité} \cdot \text{tassée} - \text{densité} \cdot \text{non} \cdot \text{tassée})}{\text{densité} \cdot \text{tassée}}$ , encore appelé

pourcentage de compressibilité, il est directement corrélé à l'aptitude d'écoulement (Tab.1) (19).

Indice de Carr	Aptitude à l'écoulement
5 - 15 %	Excellente
12 - 16 %	Bonne
18 - 21 %	Moyenne
23 - 28 %	Passable
28 - 35 %	Mauvaise
33 - 38 %	Très mauvaise
> 40 %	Très, très mauvaise

Tableau 1 : Corrélation entre l'Indice de Carr (pourcentage de compressibilité) et l'aptitude à l'écoulement

➤ *Essais de cisaillement : cellule de Jenike*

Cette méthode mesure la cohésion des poudres pour différents états de consolidation.

Plusieurs dispositifs sont employés pour déterminer la résistance au cisaillement ; la cellule de Jenike est la plus utilisée. Elle permet de réaliser des consolidations allant de 0 à 15 kPa en appliquant une force  $\sigma$  normale à la surface de la cellule, le cisaillement ayant lieu à une vitesse de déplacement constante. Un indice de coulabilité est déterminé et permet de classer les produits suivant leur capacité à s'écouler : écoulement libre, aisé, difficile ou écoulement gravitaire impossible.

Cette mesure est très sensible aux différents paramètres influençant l'écoulement et présente l'avantage de prendre en compte l'effet de la consolidation sur le comportement du matériau.

### III.1.2 Compressibilité

La compressibilité ou encore la densification sous contrainte est l'aptitude d'un matériau à réduire son volume sous l'action d'une contrainte. Cette propriété dépend de l'écoulement des poudres et détermine les modalités d'alimentation volumique des matrices et les conditions de réarrangement des particules sous l'effet de la pression.

Lors de l'application d'une pression, différentes étapes peuvent être décrites (19, 22, 23) :

- Réduction du volume par réarrangement (glissement) des particules conduisant à un empilement plus ou moins résistant qui va s'opposer au phénomène de densification,
- Diminution de la porosité interparticulaire avec l'augmentation de pression par fragmentation des particules ou déformation au niveau des points de contacts,
- La fragmentation conduit à la formation de fines particules qui vont elles-mêmes se réarranger, au-delà d'une certaine pression la déformation du lit de poudre n'est plus que plastique,
- Pour des pressions élevées la porosité est faible, la structure devient très résistante et sa déformation est élastique.

Lors de la densification réarrangement, fragmentation, plasticité, élasticité et viscoélasticité peuvent coexister :

- Fragmentation : les particules se broient sous l'effet de la contrainte ce qui contribue à la densification. Les nouvelles particules générées sont à l'origine d'une augmentation transitoire de la surface particulaire et des zones de contacts par unité de volume. L'augmentation des liaisons entre les particules favorise la comprimabilité quand la cohésion intrinsèque est suffisante, mais elle peut aussi l'affaiblir car la multiplication des contacts peut diluer la pression et réduire la pression locale.
- Plasticité : déformation irréversible des particules, qualité nécessaire aux matériaux destinés à la compression.
- Élasticité : déformation réversible, le solide se déforme sous la pression et retrouve sa forme initiale. Ce phénomène est à éviter car il est la cause fréquente de rupture à la relaxation.

- Déformation visco-élastique : le solide se comporte à la fois comme un liquide visqueux et un corps élastique. Pour une force constante, le matériau se déforme en fonction de la durée d'application.

Ces différentes étapes de densification sont largement décrites dans la littérature (19, 22, 23). Leur étude repose sur le suivi des déplacements des poinçons sur le lit de poudre en fonction de la pression appliquée, réalisé par exemple sur des presses uniaxiales ou des machines alternatives instrumentées.

Les cycles de compression (contrainte en fonction de la déformation) sont ainsi obtenus (Fig.12). Ils présentent une phase ascendante correspondant à l'enfoncement du poinçon supérieur dans le lit de poudre (tassement -1- et compression -2-) et une phase descendante -3- correspondant à la remontée de ce poinçon.

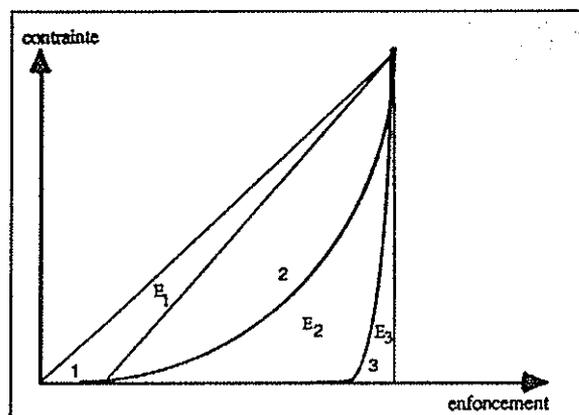


Figure 12 : Cycle de compression (8)

A partir de ce cycle peut être déterminé le coefficient de tassement ( $C_T$ ) (24) :

$$C_T = 100 \times H_m / H_0$$

$H_m$  : enfoncement du poinçon dès que la pression augmente de manière significative,

$H_0$  : hauteur initiale du lit de poudre.

Il représente l'aptitude au réarrangement de la poudre dans la matrice. Ce paramètre est fortement lié à la granulométrie des particules et à leur aptitude à l'écoulement. Il peut être considéré comme une expression de l'écoulement.

Ce cycle permet de mettre en évidence aussi les différentes énergies de densification :

- E1 : énergie perdue au cours de la montée en pression par frottements des particules,
- E2 : énergie réellement utile à la formation du comprimé,
- E3 : énergie perdue sous forme de déformation élastique ou d'énergie d'expansion.

Le cycle de compression est à la base aussi de nombreux modèles mathématiques de densification. Ces modèles expriment la variation du volume des comprimés en fonction de la pression appliquée. Les plus couramment utilisés sont les modèles de Heckel, de Kawakita-Lüdde et de Cooper-Eaton (Tab.2).

Modèle de densification	Equation	Symboles
Heckel	$\ln[1/(1 - \rho_r)] = KP + A$	$\rho_r$ : densité relative K, A : constantes P : pression appliquée
Kawakita-Lüdde	$\frac{(E_0 - E)}{E_0(1 - E)} = a_1 e^{-\frac{k_1}{P}} + a_2 e^{-\frac{k_2}{P}}$	$E_0$ : porosité initiale E : porosité du compact $A_1, k_1, k_2$ : constantes
Cooper-Eaton	$\frac{P}{C} = \frac{(P \times V_0)}{(V_0 - V)} = \frac{1}{ab} + \frac{P}{a}$	C : porosité $V_0$ : volume initial de la poudre V : volume de la poudre après compression A, b : constantes

Tableau 2 : Exemples de modèles de densification (19, 25)

L'objectif de toutes ces études est de tenter de chiffrer les mécanismes de densification que ce soit en terme d'énergie, de volume ou de densité. Cependant chacun des modèles présente des limites du fait de la complexité des phénomènes : écoulement, fragmentation, déformations

plastique, élastique et viscoélastique sont concomitants. Nous nous intéressons plus particulièrement au modèle de Heckel.

➤ *Modèle de Heckel*

Ce modèle a été conçu à l'origine pour les poudres métalliques qui se déforment de manière plastique, mais il est applicable aux poudres pharmaceutiques dans le domaine des hautes pressions ( $10^2$  MPa) (26).

Nous rappelons l'équation de Heckel :  $\ln[1/(1 - \rho_r)] = KP + A$  (Fig.13)

$\rho_r$  : densité relative du compact

P : pression de compression au cours du cycle de compression

A : seuil de densification critique à partir duquel la déformation nécessite de l'énergie,

K : aptitude à combler la porosité qui est reliée à la pression d'écoulement plastique  $P_y$  par la relation suivante :  $K = 1/P_y$ .

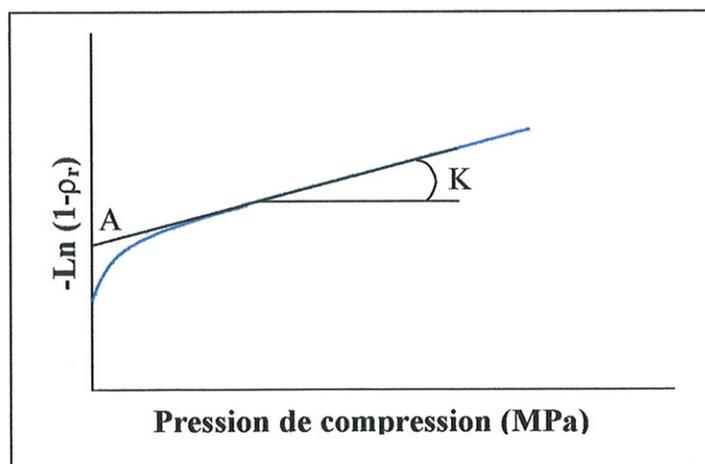


Figure 13 : Profil de Heckel

La pression d'écoulement plastique donne une information sur la plasticité, propriété intrinsèque du matériau. Les matériaux peuvent être classés suivant  $P_y$  (Tab.3) mais les limites de  $P_y$  sont fonction des paramètres de compression et sont donc à vérifier pour chaque machine à comprimer.

$P_y$ (MPa)	Type de densification
$P_y \leq 50$	Densification par plasticité
$50 \leq P_y \leq 100$	Densification par des mécanismes intermédiaires
$P_y \geq 100$	Densification par des mécanismes de fragmentation

Tableau 3 : Classification des matériaux selon  $P_y$  (27)

### III.1.3 Comprimabilité

La comprimabilité est l'aptitude d'une poudre à former un compact ou un comprimé ayant une résistance suffisante (1), créant de la cohésion entre les particules sous l'action de la pression. Le processus de densification met en contact des particules et plus précisément des surfaces, par des phénomènes de rapprochement, de fragmentation et de déformation. L'adhésion de ces surfaces peut induire l'établissement de liaisons et, suivant l'énergie disponible, la formation de cohésion. La solidité des liaisons est le plus couramment évaluée par des tests directs conduits sur les comprimés telle la mesure de la résistance à la compression diamétrale, très utilisée dans le domaine pharmaceutique.

### III.2 Propriétés des comprimés

Lors du passage de l'état pulvérulent à celui de compact ou de comprimé, de nombreuses caractéristiques évoluent : augmentation de la densité apparente, diminution simultanée de la porosité, variation de la surface spécifique, augmentation de la résistance. Chacune de ces propriétés peut être mesurée à partir des comprimés. De même l'aptitude à la libération du

principe actif peut être évaluée par des essais de dissolution, elle est liée directement aux propriétés précédentes.

### III.2.1 Densité apparente et porosité

L'application d'une contrainte densifie le lit de poudre et en contre partie réduit la porosité interparticulaire. La mesure de la densité apparente des comprimés permet de rendre compte de ces deux phénomènes.

Le taux de compaction caractérise la densification du produit. Il correspond au rapport entre la densité apparente du comprimé et la densité vraie du matériau, soit 100% de compaction, ou 0% de porosité.

La porosité exprime le pourcentage des vides dans la poudre, pourcentage complémentaire au taux de compaction :

$$T = \frac{\rho_{app}}{\rho_v} \times 100$$

$$T = 100 - n$$

T : taux de compaction (%)

n : porosité (%)

$\rho_{app}$  : densité apparente du comprimé ( $\text{g.cm}^{-3}$ )

$\rho_v$  : densité vraie du solide ( $\text{g.cm}^{-3}$ )

La porosité joue un rôle important en compression : elle détermine la dureté, la désintégration des comprimés.

### III.2.2 Résistance à la rupture

L'augmentation de la contrainte sur le lit de poudre favorise sa comprimabilité et ainsi la formation de cohésion au sein de la structure.

L'évaluation de cette cohésion se fait par la détermination de la résistance des comprimés. Différentes techniques existent : mesure de la résistance à la compression, à la

flexion, mesure de la ténacité, test de traction, mesure de la résistance à la compression diamétrale (test brésilien). Le test brésilien (19, 28, 29, 30) est le plus communément employé en pharmacie et consiste à appliquer une force perpendiculairement à la direction de la contrainte de compression jusqu'à rupture du comprimé (Pharmacopée Européenne § 2.9.8).

Fell et Newton (29) ont quantifié cette cohésion par la résistance en tension (résistance à la rupture  $R$  (MPa)) qui dépend de la force  $F$  (N) nécessaire à la rupture du comprimé et des dimensions du comprimé :

$$R = \frac{2F}{\pi Dt}$$

$D$  : diamètre (mm)

$t$  : épaisseur (mm)

Pitt et Al. (31, 32) ont développé une équation adaptée aux comprimés convexes :

$$R = \frac{10F}{\pi D^2} \left( 2,84 \frac{t}{D} - 0,126 \frac{t}{w} + 3,15 \frac{w}{D} + 0,01 \right)^{-1}$$

$w$  : épaisseur du cylindre central (mm)

### III.2.3 Surface spécifique

La surface spécifique est une aire massique définie comme étant le rapport entre la surface et la masse d'une quantité de poudre. Elle est liée à la forme, à la taille des particules et à la porosité présente à leurs surfaces.

L'évolution de ce paramètre en fonction de la pression permet d'apprécier l'aptitude à la fragmentation des produits (augmentation de la surface spécifique), de déterminer la pression critique d'adhésion particulaire (maximum de la courbe).

Elle est déterminée le plus souvent par une méthode d'adsorption d'un gaz inerte (azote, krypton, hélium ...) à basse température, type B.E.T. (Brunauer, Emmet, Teller). Cette technique

donne la surface totale, c'est à dire la surface géométrique des particules associée à la surface des pores ouverts des particules.

### III.2.4 Aptitude à la dissolution

La dissolution correspond à la division à l'état moléculaire ou ionique d'une substance solide dans un solvant qui assure la libération du principe actif à partir du compact. Les essais de dissolution sont destinés à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des formes orales solides. Ils sont décrits dans la Pharmacopée Européenne (§ 2.9.3).

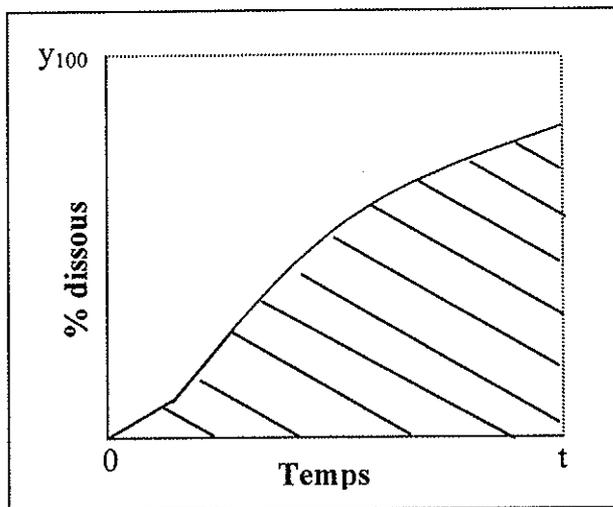
La cinétique de dissolution dépend de nombreux paramètres (33) :

- des caractéristiques physico-chimiques de la substance : densité, taille et forme des particules, solubilité, état d'hydratation, polymorphisme, constante diélectrique, pH....
- des facteurs de formulation : emploi de diluants, liants ou délitants, leur concentration...
- des facteurs technologiques : force de compression, méthodes de fabrication (compression directe, granulations) (34)...
- des facteurs expérimentaux :
  - milieu de dissolution : pH, viscosité, force ionique...
  - appareillage : agitation, température, volume du bain...

La libération du principe actif à partir d'un comprimé est liée directement à la surface d'échange entre la substance et le milieu de dissolution. Le procédé de compression réduit cette surface d'échange : il modifie la distribution poreuse, la texture des grains, la perméabilité de l'édifice et provoque l'adhésion des particules entre elles, à l'origine de liaisons. Par définition la

cohésion des comprimés s'oppose à la dissolution, puisque la libération d'un principe actif suppose la rupture des liaisons entre les particules.

Les cinétiques de dissolution résultant de ces essais permettent d'évaluer les quantités de principe actif libérées en fonction du temps. Il existe différentes méthodes pour exprimer les résultats expérimentaux. Elles font souvent appel à des méthodes de linéarisation (Wagner, Higuchi, Hixon et Crowell...) (35). Une méthode très utilisée est l'efficacité de dissolution (ED). Elle est égale à la valeur du rapport entre l'aire sous la courbe de dissolution mesurée à un temps  $t$  donné et l'aire du rectangle délimité par l'ordonnée 100% du produit dissous et l'abscisse  $t$  (Fig.14) :



$$ED_t (\%) = \frac{\int_0^t y dt}{y_{100} \cdot t} \cdot 100$$

Figure 14 : Efficacité de dissolution

## **IV INFLUENCE DES PARAMETRES TECHNIQUES DE LA COMPRESSION SUR LE COMPORTEMENT DES POUDRES ET LES PROPRIETES DES COMPRIMES**

Le comprimé est le résultat de la compression d'un matériau dans des conditions données. Ses propriétés sont dépendantes des propriétés physiques et mécaniques du produit et peuvent être modulées en fonction des paramètres techniques de compression.

Ces paramètres techniques sont relatifs à la machine : son modèle (alternative, rotative), ses caractéristiques (vitesse, forces de pré-compression et de compression, système d'alimentation...). La nature et le format des poinçons jouent aussi un rôle important.

Tous ces paramètres influent sur le comportement des poudres et de ce fait sont à l'origine d'une variabilité des propriétés des comprimés. Trois d'entre eux vont être développées à titre d'exemple.

### **IV.1 Système d'alimentation en poudre**

Ce paramètre conditionne le remplissage régulier des matrices et permet, suivant son efficacité, une première densification de la poudre, optimisant ainsi le processus de compression.

L'alimentation des chambres de compression se fait selon trois méthodes (Fig.15) (9) :

- l'alimentation par gravité : elle dépend de la capacité d'écoulement des matériaux.
- l'alimentation forcée ou par marche forcée : elle correspond à un distributeur muni d'ailettes qui redistribue la poudre de manière mécanique dans les matrices. Cette technique permet de résoudre les problèmes dus à un mauvais écoulement et à l'avantage de désaérer la

poudre, diminuant le risque de clivage. La longueur, la vitesse de rotation des ailettes peuvent être changées en fonction des propriétés des produits (collant, hygroscopique...).

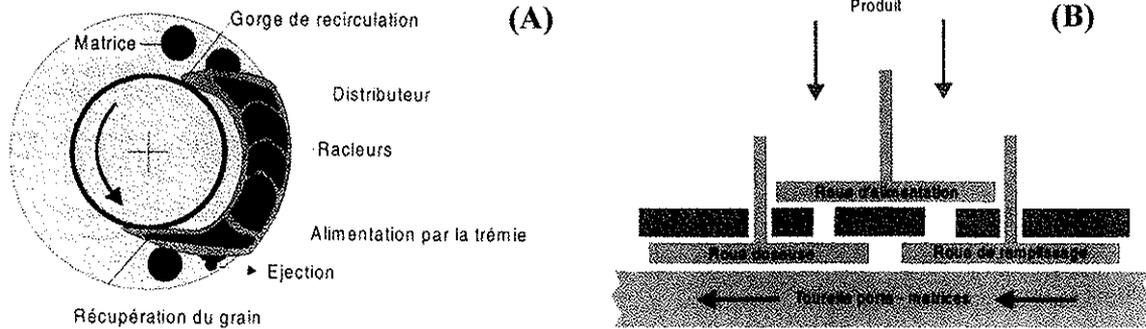


Figure 15 : Schéma des systèmes d'alimentation en poudre par gravité (A) et par marche forcée (B) (9)

- l'alimentation par force centrifuge (détaillée dans le chapitre II.3.1) : elle permet de s'affranchir des propriétés d'écoulement des matériaux et assure un remplissage homogène des matrices en évitant toute ségrégation des particules.

## IV.2 Vitesse de compression

La vitesse de compression correspond à la vitesse de déplacement des poinçons dans la matrice. Sur les machines rotatives cette vitesse dépend notamment de la vitesse de rotation de la tourelle et de la géométrie des différentes parties de la machine (dimensions de la tête du poinçon, diamètre du galet de compression, diamètre de la tourelle) (36, 37).

*Le cycle de compression peut être scindé en différentes périodes de temps (Fig.16) :*

- **temps de consolidation** : période au cours de laquelle la poudre subit l'augmentation de la force de compression,
- « **dwell time** » : période où les poinçons restent à l'état stationnaire, la force appliquée étant maximale,

- *temps de contact* : temps où il est possible de détecter une force au niveau du poinçon supérieur, ceci comprend la phase de compression et de décompression,
- *temps d'éjection* : période où le comprimé est éjecté de la matrice,
- *temps de résidence* : temps durant lequel le comprimé est dans la matrice.

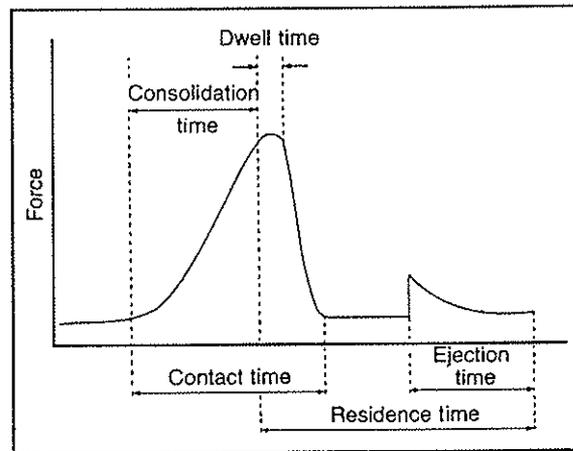


Figure 16 : Les périodes de temps d'un cycle de compression (36)

Dans le cas des machines rotatives le « dwell time » est extrêmement court. Pour les machines alternatives, il est inexistant : après avoir atteint une valeur maximale la force s'annule, du fait de la remontée immédiate du poinçon supérieur (36, 37).

Ainsi la variation de vitesse de compression induit des temps de contact différents, susceptibles de changer le comportement d'un matériau. La figure 17 présente les temps de compression de différents modèles de machines et montre les disparités existant entre les machines rotatives classiques et à grande vitesse.

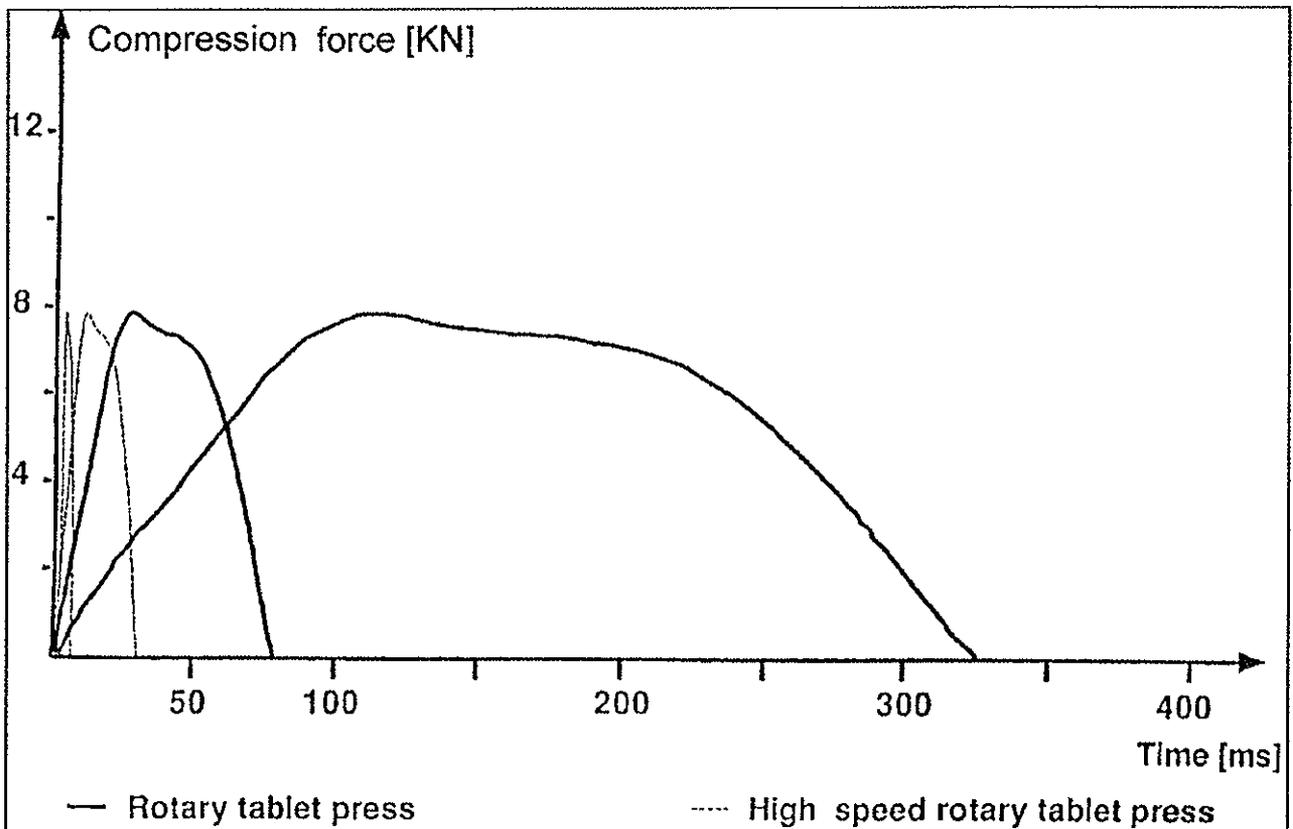


Figure 17 : Evolution de la force de compression en fonction du temps pour des machines rotatives de cadences différentes

De nombreuses études montrent que l'augmentation de la vitesse de compression diminue la résistance des comprimés (37, 38, 39). En effet si la vitesse de compression est supérieure à la vitesse à laquelle peut réagir le matériau, la résistance à la densification augmente. De ce fait la compressibilité et la comprimabilité du matériau sont réduites et une diminution de la résistance à la rupture est observée.

Cette action sur la résistance des comprimés est fonction des particularités des matériaux :

- le comportement d'un matériau fragmentaire est indépendant de la vitesse de compression : la fragmentation est un processus rapide, voire instantané, qui n'est pas dépendant du temps et donc de la vitesse de compression.

- les produits à composante plastique par contre sont sensibles à la variation de cette vitesse. Plus le mécanisme de consolidation demande une déformation de ces solides, plus la dépendance au temps et donc à la vitesse est grande (37, 38).

H. Drissi-Alami et *al.* (40) ont par ailleurs montré que le processus de fragmentation et le phénomène de réagglomération des particules qui suit dépendent de la déformation appliquée et de la vitesse du poinçon. Ils ont aussi montré la sensibilité aux cadences de production des matériaux dont la chaleur spécifique est faible, tels que l'Emcompress et l'Acide Acétylsalicylique. Pour ces produits une augmentation de la température peut provoquer la fusion des points de contacts entre les particules, induisant après solidification des liaisons entre ces particules, favorisant la résistance des comprimés.

Les matériaux sont donc plus ou moins sensibles aux variations des vitesses. Pour certain tout changement de machine et même toute variation de vitesse pour une machine donnée conduit à l'obtention de comprimés dont la résistance est modifiée.

### **IV.3 Pré-compression**

Plusieurs types de machines rotatives présentent avant les galets de compression des galets de pré-compression qui permettent d'appliquer une force préliminaire à la force de compression. L'apport de la pré-compression est d'optimiser le procédé de compression en améliorant les propriétés mécaniques des comprimés, c'est à dire en réduisant l'apparition de clivage, de laminage pour certaines formulations ou encore en augmentant la résistance des comprimés (41, 42).

Les principaux atouts de la pré-compression sont d'enlever l'air inclus dans la poudre avant la compression, d'augmenter le temps d'application de la force sur la poudre (dwell time) et ainsi d'augmenter les phénomènes de relaxation, de déformation plastique, favorisant les liaisons et en conséquence la résistance des comprimés. Cependant ces atouts dépendent des propriétés des matériaux et surtout de leur caractère viscoélastique et du format utilisé.

En effet des travaux ont montré que pour un produit subissant principalement une déformation plastique, il est préférable d'appliquer une faible pré-compression pour améliorer les propriétés des comprimés. Par contre pour un produit fragmentaire, l'application d'une pré-compression supérieure à la compression augmente leur résistance. L'explication proposée est que lors de la première phase de compression une force importante induit une augmentation de la température, ce qui favorise la déformation plastique du comprimé. L'application d'une seconde force, plus faible, induit la formation d'un plus grand nombre de liaisons entre les particules en réduisant les ruptures de liaisons (43, 44).

Dans le cas des machines rotatives classiques, soit l'étape de pré-compression n'existe pas, soit une seule force de pré-compression est appliquée et elle est égale ou inférieure à la force de compression (Tab.4). En ce qui concerne les machines rotatives à alimentation centrifuge, le cycle de compression fait intervenir différentes pré-compressions (compactage, pré-compression et maintien de la pré-compression), qui peuvent induire une force supérieure à la force de compression suivant les réglages (§ II.3.2).

	<b>Courtoy R 290/65</b>	<b>Fette PT 3090</b>	<b>Kilian T 400</b>	<b>Korsch PH 877</b>
<b>Force de pré-compression maximale (kN)</b>	10	100 (70)	35	20
<b>Force de compression maximale (kN)</b>	80	100 (70)	120	80

Tableau 4 : Forces maximales de pré-compression et de compression de quatre modèles de machines rotatives à haute cadence

## V CONCLUSION

Ainsi la diversité technologique des machines à comprimer implique des modalités de compression différentes. Suivant les matériaux, les propriétés des comprimés peuvent être modifiées en fonction de la machine utilisée. Ainsi il est évident que les différences existant entre les machines à l'échelle de laboratoire et celles à l'échelle de la production sont à l'origine de problème lors de la phase de transposition industrielle.

A l'heure actuelle, les machines de production sont de plus en plus instrumentées, permettant une identification plus poussée des modalités de compression sur ces machines. De plus, le perfectionnement des machines de laboratoire telles que les simulateurs de compression, permet de se rapprocher des conditions de compression en production et ainsi de prévoir les comportements des matériaux et d'optimiser les transferts d'une machine à l'autre (45, 46).

## DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

---

Entre le développement d'une forme pharmaceutique « comprimé » et sa production à grande échelle, une étape essentielle s'impose : la phase de transposition industrielle. En effet les différences technologiques des machines à comprimer à chaque échelle (rendement, vitesse, force) peuvent être importantes, et les paramètres de compression établis au cours de la phase de développement sont susceptibles de ne plus être valables en production.

Pour tenter d'optimiser ces changements d'échelle, une comparaison des compressions menées sur des machines de technologies distinctes est réalisée à partir de deux matériaux pharmaceutiques. Ces travaux ont été effectués au sein du service de développement galénique des Laboratoires UPSA à Agen. Une presse uniaxiale instrumentée Andilog et trois machines rotatives sont étudiées, dont deux appartiennent au service de développement galénique (Sviac PR6, Fette P1000) et la troisième au service de production (Comprima 250).

Sur chacune des machines, des compressions sont réalisées suivant différents paramètres (vitesse, force). Par l'analyse des caractéristiques physiques des comprimés obtenus et des conséquences sur la dissolution, nous allons tenter de résoudre deux problèmes :

- pour un produit donné, existe-il des différences de comportement sous la pression suivant le type de machine rotative, et les répercussions sur la dissolution sont-elles importantes ?
- est-il possible à l'aide de la presse instrumentée d'appréhender l'aptitude à la compression d'un matériau sur telle ou telle machine rotative ?

# I MACHINES ROTATIVES ET PRESSE UNIAXIALE

Les travaux reposent sur la compression de deux matériaux selon quatre technologies.

Nous détaillons dans ce chapitre les caractéristiques des machines employées.

Les critères distinctifs des machines rotatives reposent sur :

- le diamètre de la tourelle, le nombre de chambres de compression,
- le système d'alimentation en poudre,
- le processus de compression : avec ou sans pré-compression,
- les forces de compression maximales,
- les vitesses de rotation.

Les machines de développement sont dotées d'un système d'acquisition de données que nous présenterons en parallèle des principales caractéristiques des machines.

## I.1 Sviac PR6 (Sviac Shindler, Vitry, France)

Cette machine à comprimer rotative est caractérisée par :

- 6 chambres de compression,
- deux galets de compression,
- aucun galet de pré-compression,
- une résistance hydraulique maximale au poste de compression de 40 kN, mais il est recommandé de ne pas dépasser 25 kN,
- un système d'alimentation en poudre par gravité,
- une vitesse de rotation maximale de 80 rpm.

## I.2 Fette P1000 (Wilhelm Fette GmbH, Hambourg, Allemagne)

Cette machine à comprimer rotative est caractérisée par :

- 17 chambres de compression,
- deux galets de compression,
- deux galets de pré-compression,
- une résistance hydraulique maximale au poste de compression de 80 kN, mais il est recommandé de ne pas dépasser 60 kN,
- une résistance hydraulique maximale au poste de pré-compression de 20 kN, mais il est recommandé de ne pas dépasser 15 kN,
- un système d'alimentation par marche forcée (distributeur muni d'ailettes qui redistribue la poudre mécaniquement dans les matrices),
- des vitesses de rotation de 15 à 60 rpm.

## I.3 Systèmes d'acquisition de données équipant les machines

### Sviac et Fette

Les machines sont dotées de quatre capteurs de force situés au niveau :

- |                       |   |
|-----------------------|---|
| pour le modèle Sviac, | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ du galet de compression inférieur,</li> <li>✓ du galet de compression supérieur,</li> <li>✓ de la rampe d'éjection,</li> <li>✓ de la barrette d'éjection.</li> </ul>     |
| pour le modèle Fette, | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ du galet de pré-compression supérieur,</li> <li>✓ du galet de compression supérieur,</li> <li>✓ de la rampe d'éjection,</li> <li>✓ de la barrette d'éjection.</li> </ul> |

Les signaux électriques, émis par ces capteurs, sont amplifiés puis transférés et traités à l'aide d'une carte d'acquisition sur un logiciel spécifique. L'acquisition des données et la visualisation des courbes (force / temps) se font en temps réel lors des compressions. Ces données peuvent être enregistrées, le nombre de tourelles à prendre en compte doit être défini. Leur analyse permet d'extraire les forces maximales mesurées par les différents capteurs. Les données enregistrées (valeurs et courbes) sont stockées et peuvent être consultées à tout moment. La figure 18 présente les courbes obtenues sur Sviac et Fette par le biais de ce système d'acquisition.

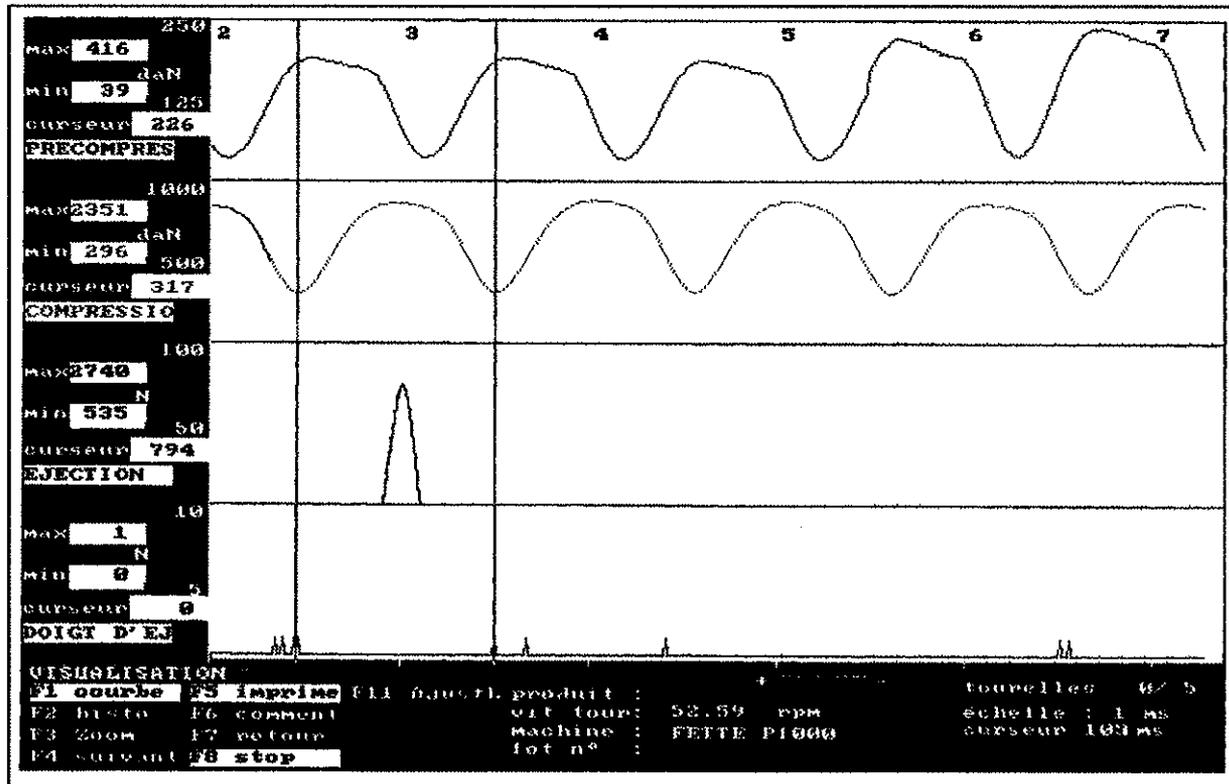
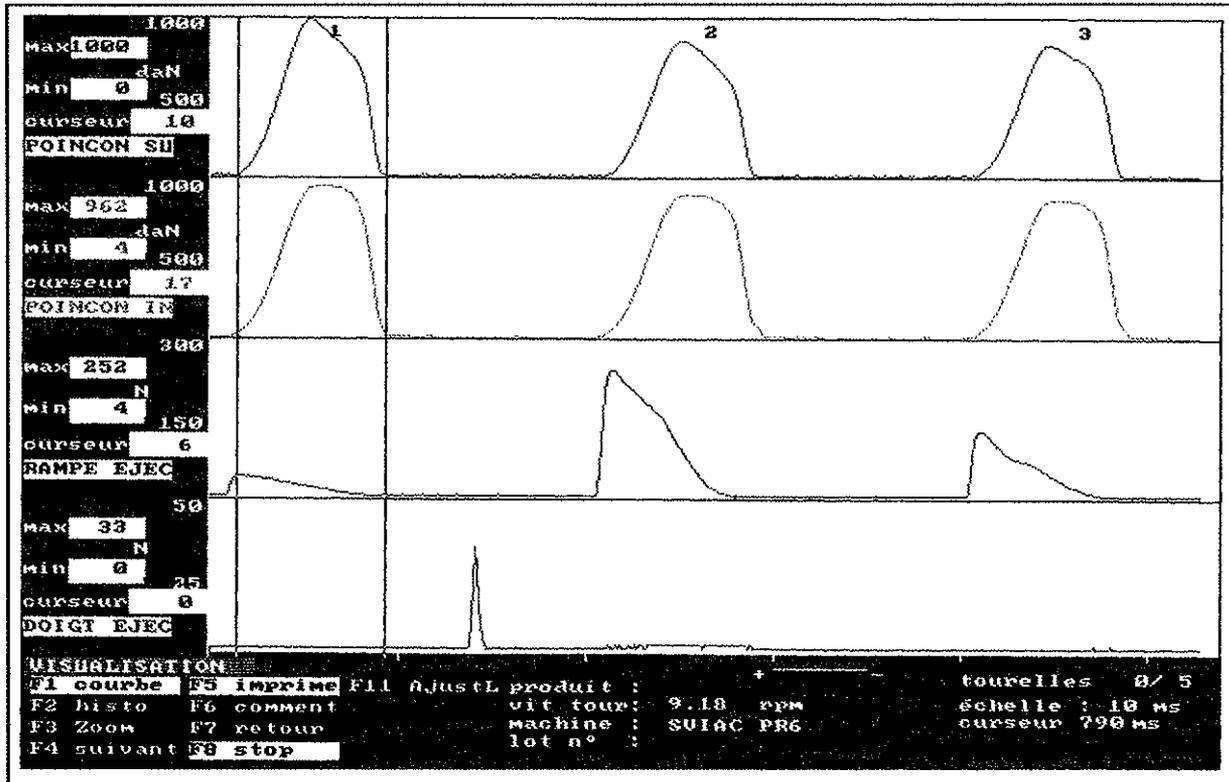


Figure 18 : Système d'acquisition de données sur Sviac et Fette - Evolution des forces mesurées par les différents capteurs en fonction du temps

## **I.4 Comprima 250 (Ima spa, Ozzano Emilia, BO, Italie)**

Cette machine a été largement présentée dans la première partie de ce travail. Ce modèle comporte 30 postes de compression. La force de compression maximale est de 80 kN et celle de pré-compression de 10 kN. La vitesse minimale de compression est fonction du remplissage des matrices. La vitesse maximale est de 140 rpm correspondant à une production horaire de 250000 comprimés.

Elle est pilotée par un logiciel. Tous les paramètres sont réglés par le manipulateur :

- la force de compression,
- les distances entre les poinçons, de la phase de remplissage à la phase de compression, qui déterminent le volume de poudre à comprimer et les forces appliquées du compactage à la compression (Fig.11). L'évolution de l'épaisseur du compact est visualisée graphiquement au cours de la compression, elle est de nature exponentielle.
- la vitesse en comprimés/heure.

La machine dispose de deux cellules de mesure des forces au niveau des galets inférieurs de pré-compression et de compression. Une analyse des données enregistrées permet d'extraire les valeurs moyennes, maximales et minimales des forces appliquées ainsi que le coefficient de variation.

## **I.5 Presse uniaxiale instrumentée (HMD, Andilog, Chaville, France)**

La presse uniaxiale instrumentée permet de réaliser des essais en traction et en compression. Elle comprend une traverse horizontale, mobile grâce à un système de vis sans fin,

et deux plateaux sur lesquels sont adaptés un capteur de force et les poinçons, identiques à ceux des machines à comprimer (Fig.19). Elle est dotée d'un capteur de force de capacité 100 kN et d'une règle optique pour la mesure des déplacements de la traverse. Les vitesses de compression, c'est à dire les vitesses de déplacement du poinçon supérieur dans la matrice, vont jusqu'à 200 mm/min.

La presse est connectée à un ordinateur. Un logiciel intégré permet de commander le mouvement de la traverse à une vitesse donnée pour obtenir une force ou un déplacement définis. Pour chaque compression le graphe (contrainte / déplacement du poinçon supérieur) est tracé simultanément. En fin de mesure il est possible de connaître la force maximale et le déplacement correspondant.

La matrice utilisée est démontable, mais une matrice classique de machine à comprimer peut être adaptée avec un système d'éjection extérieur. L'alimentation en poudre est manuelle.

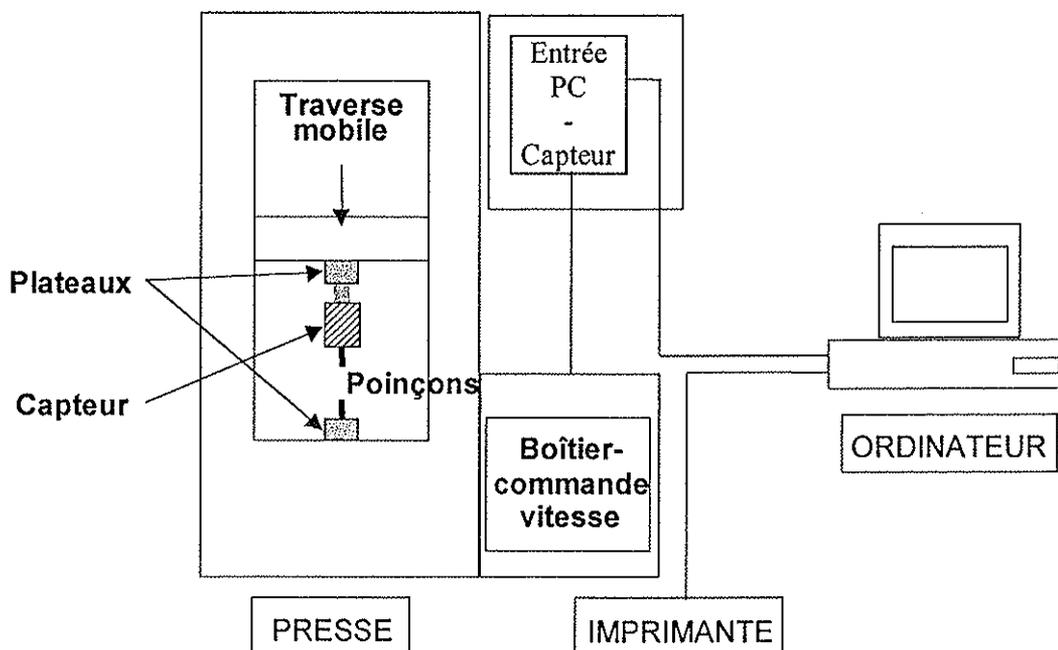


Figure 19 : Schéma de la presse uniaxiale instrumentée

## II PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

En raison de la diversité des machines de compression, il est important de définir précisément les paramètres technologiques à étudier : vitesse de compression, forces de compression et de pré-compression. L'influence de ces paramètres se répercute sur les propriétés physiques des comprimés ; ainsi la caractérisation de ces derniers permet d'évaluer la compressibilité et la comprimabilité des matériaux selon les conditions de compression retenues.

Ce travail nécessite donc trois types d'analyse :

↳ analyse des matériaux sous forme pulvérulente : la taille des particules, le type d'écoulement, les modalités de densification notamment, qui influencent les processus de compression,

↳ analyse des paramètres de compression,

↳ analyse des comprimés résultants.

### II.1 Caractérisation des matériaux

#### II.1.1 Analyse granulométrique par tamisage

Une analyse granulométrique des deux produits est réalisée par tamisage. Pour chacun 100 g de poudre sont tamisés sur sept tamis. Le pourcentage de refus cumulé est alors représenté graphiquement en fonction du logarithme de l'ouverture de mailles des tamis. Le diamètre médian ( $d_{50}$ ) de chaque matériau est déterminé.

### II.1.2 Aptitude au tassement

Cette propriété rend compte indirectement des modalités d'écoulement d'une poudre. Cette mesure est réalisée à l'aide d'un volumétre (JEL Stav 2003, Engelsmann, Allemagne) suivant le protocole décrit dans la Pharmacopée Européenne (§ 2.9.15) (21).

A partir de cet essai les densités apparentes des poudres avant et après tassement peuvent être déterminées, et les trois indices caractérisant leur aptitude à l'écoulement sont calculés :

- V10-V500
- Indice d'Hausner =  $\frac{\text{densité tassée}}{\text{densité non tassée}}$
- Indice de Carr =  $100 \times \frac{(\text{densité tassée} - \text{densité non tassée})}{\text{densité tassée}}$

### II.1.3 Humidité résiduelle

La détermination de l'humidité résiduelle contenue dans un matériau se fait sur une balance à détection infrarouge (LP 16 J, Mettler-Toledo-SA, Suisse). La perte de masse, exprimée en pourcentage, d'un échantillon de poudre placé pendant 30 minutes à une température de dessiccation de 85°C est calculée et correspond à l'humidité résiduelle du produit.

### II.1.4 Densité vraie

La densité vraie des mélanges est déterminée par la mesure de la masse d'un échantillon de poudre et par son volume à l'aide d'un pycnomètre à hélium (AccuPyc 1330, Micromeritics, USA). Cette mesure représente le volume réel du solide, excluant les vides inter- et intra-particulaires.

### II.1.5 Consolidation sur presse uniaxiale

A l'aide de la presse instrumentée Andilog, il est possible d'évaluer le comportement d'un mélange sous une contrainte.

Les poudres sont comprimées à une pression supérieure à 600 MPa. L'essai est réalisé avec la masse de poudre et le format des poinçons utilisés pour toutes les études de compression ultérieures. Les cycles de compression se font à une vitesse de 50 mm/min. L'éjection du comprimé est manuelle.

Ainsi pour chaque formule, la courbe (force en fonction du déplacement du poinçon supérieur) est tracée. A partir de ce tracé le coefficient de tassement ( $C_T$ ) est évalué et une analyse de la densification à l'aide du modèle de Heckel (calcul de la pression d'écoulement plastique  $P_y$ ) est réalisée.

## II.2 Paramètres de compression

Les comprimés sont réalisés pour chaque formule à masse constante :

Matériau 1 (**M1**) : 0,630 g,

Matériau 2 (**M2**) : 0,700 g.

Les dimensions des comprimés sont 11 mm de diamètre et 9 mm de rayon de courbure.

## II.2.1 Vitesses de rotation et de compression

### ➤ *Cas des machines rotatives :*

Il s'agit d'une vitesse de rotation de la tourelle. Deux vitesses sont étudiées, une vitesse minimale et maximale, fonction du mélange et des capacités des machines.

### ➤ *Cas de la presse instrumentée :*

La vitesse de compression est établie à 50 mm/min. Le choix de cette vitesse fait suite à une étude préliminaire de l'action de la vitesse (de 5 à 200 mm/min) sur les caractéristiques des comprimés pour un des matériaux dont les résultats ne sont pas présentés ici. Le choix de 50 mm/min a pris en compte deux critères :

- la vitesse conduisant aux duretés maximales,
- la vitesse induisant une bonne reproductibilité des mesures, c'est à dire une variabilité réduite de la pression appliquée et des caractéristiques des comprimés.

## II.2.2 Forces de compression

### ➤ *Cas des machines rotatives :*

Quatre forces sont retenues : 5000, 10000, 15000 et 20000 N correspondant pour le format étudié à des pressions de 49, 98, 147 et 196 MPa. Ces quatre forces sont appliquées à vitesse maximale, seuls les points extrêmes sont étudiés à vitesse minimale. Cependant suivant le comportement d'une formule sur telle ou telle machine, cette gamme peut éventuellement ne pas être applicable. En effet nous avons observé pour M2, lors de compression à 5000 N, la rupture des

comprimés à l'éjection. Dans ce cas la gamme de force peut être décalée vers des valeurs plus élevées, de 10000 à 25000 N (246 MPa).

Il est intéressant aussi de se placer dans les conditions extrêmes pour chacune des machines, c'est à dire à une force de compression maximale, pour noter d'éventuelle modification du comportement des matériaux pour des contraintes élevées.

Ainsi nous tenterons d'atteindre le point de force maximale recommandée sur chaque machine (25 kN sur Sviac et Comprima et 60 kN sur Fette) à une seule vitesse de compression (vitesse maximale). En réalité, seules les compressions sur Fette permettent d'exercer des forces bien supérieures à celles envisagées au départ (jusqu'à 60 kN).

➤ ***Cas de la presse instrumentée :***

Pour englober tous les cas d'étude sur rotatives, les essais sur presse sont réalisés à cinq forces : 5000, 10000, 15000, 20000 et 25000 N. Trois types d'essais sont entrepris :

- ***compression simple (SPC)*** : principe similaire à celui de la Sviac.

Une seule pression est exercée sur le lit de poudre.

- ***pré-compression, compression (PC)*** : destinées à reproduire le cycle de compression obtenu sur la Fette.

Dans ce cas une première force est appliquée (force de pré-compression) par la descente du poinçon supérieur, sa position est maintenue constante et une seconde force (force de compression) est appliquée. Le rapport entre les deux forces (force de pré-compression / force de compression) est identique à celui obtenu sur Fette pour une formule donnée.

— *compactage, pré-compression, compression (CPC)* : ces trois étapes tentent de simuler l'évolution de la compression sur Comprima.

A partir de la position des différents axes, déterminant le déplacement du ou des poinçons (Etude bibliographique, II.3.), il est possible d'évaluer :

- le déplacement du poinçon supérieur des phases de remplissage au compactage,
- le déplacement des deux poinçons au cours de la pré-compression et de la compression.

Nous simplifions les cinq étapes de compression sur Comprima en trois étapes : remplissage-compactage, pré-compression et compression. Nous utilisons les valeurs de déplacement du poinçon supérieur pour évaluer les forces appliquées sur le lit de poudre pour les phases de compactage et de pré-compression (la cellule de mesure de force ne fonctionnant pas pour cette série d'expériences). La force appliquée lors de la compression est estimée à l'aide de la cellule de mesure.

Au niveau de la simulation sur presse, la force de compactage est appliquée suivie de la force de pré-compression et de compression, sans remontée du poinçon supérieur entre chaque étape. Les rapports entre les différentes forces sont variables. En effet les réglages sur Comprima sont effectués de façon à obtenir une évolution exponentielle de l'épaisseur du comprimé au cours des différentes étapes de la compression (§ I.4). Les forces appliquées évoluent de la même manière.

### II.3 Tableau synthétique des paramètres de compression

Machine	Vitesse	Forces de compression	Compactage/pré-compression
Sviac	<i>Vitesse de rotation :</i> Minimale-Maximale Adaptation suivant les mélanges	4 forces de 5000 à 20000 N (ou 10000 à 25000 N) Approche du point de force maximale	Sans pré-compression
Fette			Pré-compression
Comprima			Compactage et pré-compression
Presse	<i>Vitesse de compression :</i> 50 mm/min	5 forces de 5000 à 25000 N	sans pré-compression (SPC) avec une pré-compression (PC) avec un compactage et une pré- compression (CPC)

Tableau 5 : Paramètres de compression sur les machines rotatives et la presse uniaxiale

### II.4 Caractérisation des comprimés

Pour chaque série, les comprimés sont étudiés 48 heures après éjection afin de dépasser la phase de relaxation. Sont alors mesurées la masse, les épaisseurs et la dureté des comprimés. A partir de ces mesures, deux grandeurs peuvent être calculées : le taux de compaction et la résistance à la rupture des comprimés.

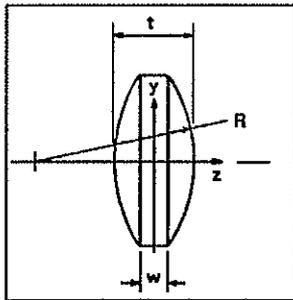
Dans le domaine pharmaceutique l'incidence de ces propriétés sur la libération du principe actif est importante. Ainsi nous réalisons des essais de dissolution d'un composant X commun à M1 et M2 pour chaque série de comprimés. Dans la suite de ce travail nous nommerons ce composé « PAX ».

## II.4.1 Contrôles physiques des comprimés

➤ **Masse moyenne** : cette mesure est réalisée sur 20 comprimés pour les séries sur rotatives et sur 6 comprimés pour les séries sur presse. La précision des mesures est le milligramme.

➤ **Épaisseurs moyennes** : vu le format des comprimés deux épaisseurs sont à considérer :

t et w



t : épaisseur globale

w : épaisseur du cylindre central

R : rayon de courbure

Figure 20 : Principales dimensions d'un comprimé convexe

Ces épaisseurs sont mesurées à l'aide d'un micromètre précis au  $1/100^{\text{ième}}$  de millimètre, sur 10 comprimés pour les séries sur rotatives et sur 6 comprimés pour les séries sur presse.

➤ **Dureté moyenne** : la force de rupture des comprimés est mesurée par compression diamétrale sur un duromètre (Tablet tester 6D, Schleuniger, Suisse), dont la précision est de 1% de la valeur affichée. Elle est réalisée sur 20 comprimés pour les séries sur rotatives et sur 3 comprimés pour les séries sur presse. Il est possible, lors de ces essais, qu'apparaissent des phénomènes de clivage. Nous préciserons ces phénomènes en grisant les valeurs correspondantes.

## II.4.2 Taux de compaction T(%)

Ce paramètre permet d'évaluer la réduction de volume engendrée par la pression et donc la compressibilité de la poudre. La densité apparente résultante est rapportée à la densité vraie du matériau correspondant à 100% de compaction.

$$T = \frac{\rho_{app}}{\rho_v} \times 100$$

$\rho_{app}$  : densité apparente du comprimé ( $\text{g.cm}^{-3}$ )

$\rho_v$  : densité vraie du solide ( $\text{g.cm}^{-3}$ )

$$\rho_{app} = \frac{m}{V_{app}}$$

$m$  : masse du comprimé (g)

$V_{app}$  : volume apparent du comprimé ( $\text{cm}^3$ )

$$V_{app} = 2 \times \frac{\pi h}{6} \times (3r^2 + h^2) + \pi r^2 w$$

$r$  : rayon (cm)

$t$  : épaisseur globale (cm)

$$h = (t - w)/2$$

$w$  : épaisseur du cylindre central (cm)

## II.4.3 Résistance à la rupture R (MPa)

Cette propriété permet de caractériser la cohésion des comprimés en fonction de la force de rupture (F en N) et de leurs dimensions. Pitt et Al. (30, 31) ont développé une équation adaptée aux comprimés convexes :

$$R = \frac{10F}{\pi D^2} \left( 2,84 \frac{t}{D} - 0,126 \frac{t}{w} + 3,15 \frac{w}{D} + 0,01 \right)^{-1}$$

D : diamètre (mm)

t : épaisseur globale (mm)

w : épaisseur du cylindre central (mm)

## II.4.4 Essais de dissolution de PAX

Ces essais permettent de déterminer la cinétique de dissolution de PAX (composant commun à M1 et M2) à partir des comprimés. Ils sont réalisés sur un dissolutest (Sotax AT7, Sotax, Suisse),

associé à un système de prélèvement automatique, relié à un spectromètre (Lambda 20, Perkin Elmer, Allemagne). Les conditions opératoires sont les suivantes :

- ↳ appareil à palette tournante réglé à 75 tours/min,
- ↳ milieu : 900 mL de tampon pH 1.2 à  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ,
- ↳ analyse réalisée sur trois comprimés,
- ↳ prélèvements automatiques toutes les cinq minutes pendant trente minutes,
- ↳ mesure de l'absorbance à  $\lambda$  max.

Les résultats expérimentaux sont exprimés en pourcentage dissous en fonction du temps. Nous calculons alors l'efficacité de dissolution au temps quinze minutes ( $ED_{15}$ ). Nous rappelons que l'efficacité de dissolution (Etude bibliographique - III.2.4) est le rapport entre l'aire sous la courbe de dissolution mesurée au temps 15 minutes, que nous évaluons par la méthode des trapèzes, et l'aire du rectangle délimité par l'ordonnée 100% de produit dissous et l'abscisse quinze minutes.

Toutes les séries de comprimés sont analysées sauf celles relatives aux compressions réalisées sur les machines rotatives à la force maximale.

### III PROPRIETES DES MATERIAUX

#### III.1 Caractéristiques physiques et rhéologiques

Les deux matériaux étudiés sont des formules complexes du domaine pharmaceutique. Leurs formulations sont proches mais les quelques différences existantes ont une répercussion directe sur les propriétés rhéologiques des matériaux. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 6.

	M1	M2
<i>Analyse granulométrique</i> $d_{(50)}$ ( $\mu\text{m}$ )	88	92
<i>Aptitude au tassement</i>		
Densité vrac ( $d_0$ ) ( $\text{g.cm}^{-3}$ )	0,65	0,59
Densité tassée ( $d_{1500}$ ) ( $\text{g.cm}^{-3}$ )	0,77	0,75
$V_{10}-V_{500}$ (mL)	17	25
Indice d'Hausner	1,18	1,27
Indice de Carr (%)	15	21
<i>Densité vraie</i> ( $\text{g.cm}^{-3}$ )	1,32	1,34
<i>Humidité résiduelle</i> (%)	1,63	1,42

Tableau 6 : Propriétés physiques et rhéologiques des matériaux

La cinétique de tassement obtenue lors de l'essai au volumétre (Fig.21) montre un écoulement plus favorable pour M1. Les indices calculés confortent ce résultat :

- ↳ l'indice de Carr indique une bonne aptitude à l'écoulement pour M1,
- ↳ les valeurs des indices de M2 indiquent une aptitude à l'écoulement moyenne (indice de Carr) liée à une possible persistance d'air dans la poudre ( $V_{10}-V_{500}$ ) et la présence d'importantes frictions interparticulaires (indice d'Hausner).

Les densités vraies, propres à la chimie des constituants des matériaux sont distinctes, M2 étant le plus dense.

Les diamètres médians et la répartition granulométrique des particules de chacun des produits étant identiques (Fig.22), ce facteur ne peut expliquer les différences d'écoulement.

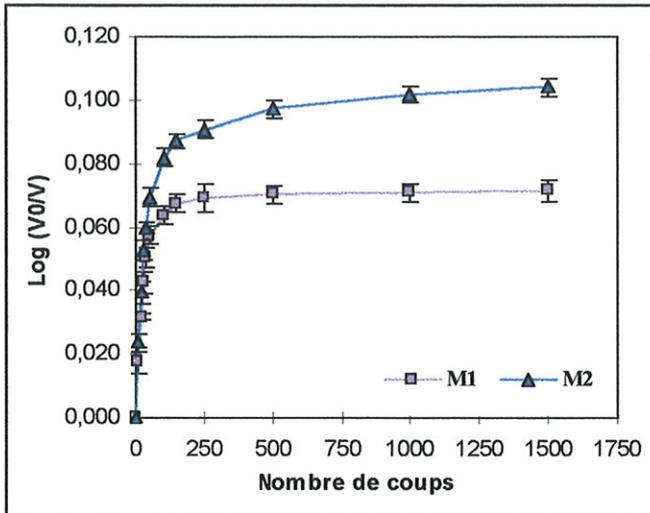


Figure 21 : Aptitude au tassement

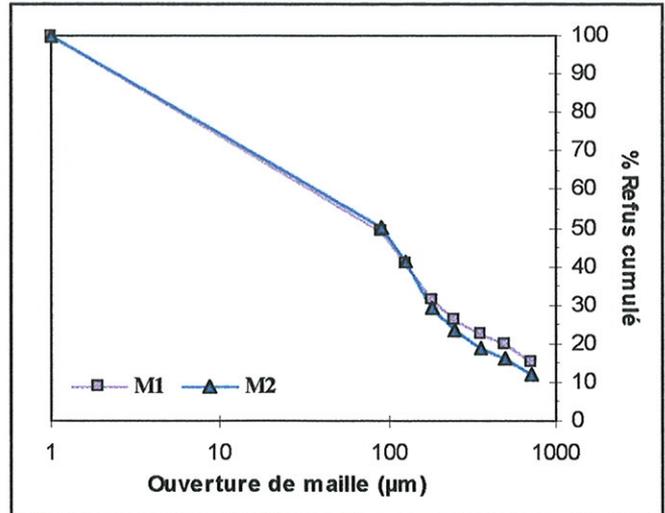


Figure 22 : Analyse granulométrique par tamisage

## III.2 Densification

### III.2.1 Cycles de compression et coefficient de tassement

Les matériaux sont comprimés sur la presse uniaxiale et les cycles de compression (pression appliquée en fonction du déplacement du poinçon supérieur) sont enregistrés. Etant donné que la compression de chaque produit nécessite une masse de poudre différente, nous rapportons le déplacement du poinçon au gramme de poudre mis en jeu. Nous nous permettons alors de comparer les cycles des deux matériaux présentés sur la figure 23.

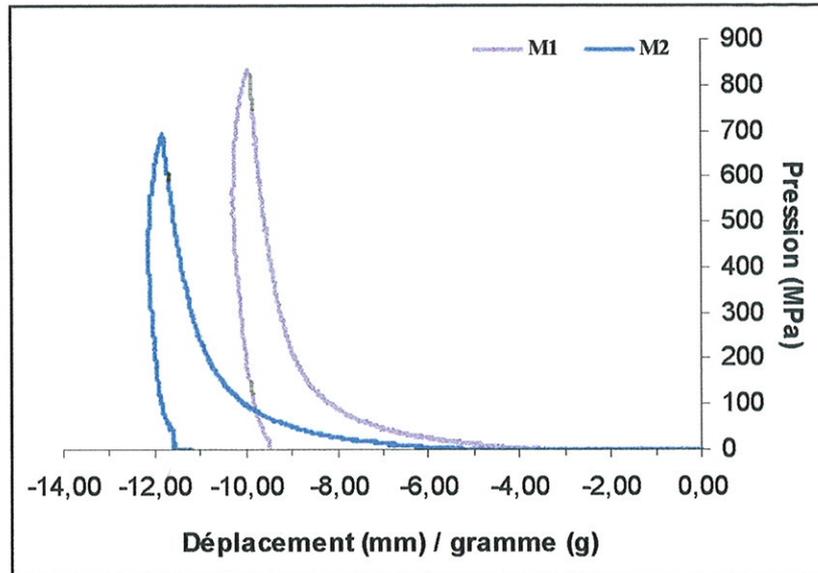


Figure 23 : Cycles de compression sur la presse uniaxiale

La densification de **M1** est plus précoce. Les coefficients de tassement sont évalués pour une pression supérieure à 100 N (seuil de précision des mesures) et sont de 17% pour **M1** et 24% pour **M2**. Ces valeurs sont du même ordre de grandeur que les  $V_{10}$ - $V_{500}$  et peuvent être considérées comme une expression de l'écoulement de **M1** et **M2** (24).

Ce coefficient rend compte de l'aptitude à l'écoulement d'une poudre sous faible contrainte, une faible valeur caractérise un lit de poudre au sein duquel les particules se réarrangent aisément. Cet essai indique donc un écoulement toujours plus favorable pour **M1** sous l'action d'une faible contrainte.

### III.2.2 Représentation de Heckel

La représentation de Heckel (Fig.24) permet d'analyser les matériaux selon leurs mécanismes de densification. Les pressions d'écoulement plastiques  $P_y$  de **M1** et **M2** sont respectivement de 303 MPa et 182 MPa. Les deux produits se densifient donc principalement par des mécanismes de fragmentation : les particules au cours de la compression vont se réarranger,

puis se déformer et se rompre sous l'effet de la pression. De plus **M2** peut présenter une composante plastique du fait de son  $P_y$  inférieur à celui de **M1**.

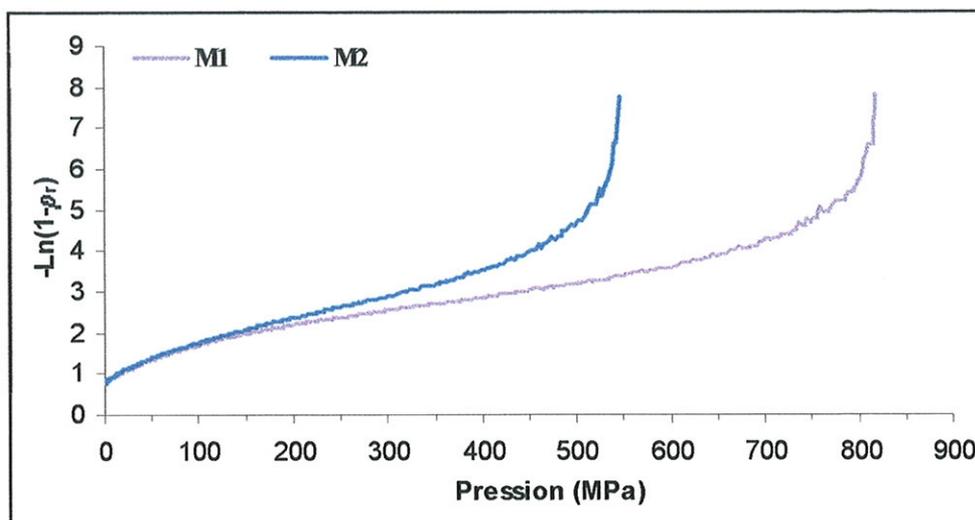


Figure 24 : Représentations de Heckel

La courbe de Heckel des deux produits devient à partir d'une certaine pression asymptotique. Dans ce cas la densité relative ( $\rho_r$ ) tend vers l'unité et donc l'expression  $(-\text{Ln}(1-\rho_r))$  de l'équation de Heckel tend vers l'infini. Cette expression n'est plus valide pour décrire les processus de densification à ces pressions. Cette limite apparaît aux environs de 800 MPa pour **M1** et 530 MPa pour **M2** aux erreurs d'approximation près. Ces phénomènes ont été observés par de nombreux auteurs dont G. Ponchel et D. Duchêne (47) qui ont travaillé sur des systèmes polymériques et des matériaux cristallins. Ils attribuent ce phénomène à une compressibilité intrinsèque des particules quand la porosité du compact devient très faible, cette compressibilité étant réversible dès que la contrainte cesse. La détermination exacte des pressions à l'origine de ce phénomène demande une grande précision dans les mesures des hauteurs du lit de poudre, des déplacements et des densités vraies des matériaux, qui sont quelque fois difficiles à maîtriser.

## IV COMPRESSION SUR LES MACHINES ROTATIVES

### IV.1 Cas du matériau M1

Les résultats des caractérisations des comprimés fabriqués sur les machines rotatives sont présentés dans le tableau 7.

	Vitesse (rpm)	Pression (MPa)	Taux de compaction (%)		Résistance (MPa)		Efficience de dissolution (%)	
			Moy	Et	Moy	Et	Moy	Et
SVIAC	10	49	74,04	0,99	0,22	0,02	77,15	3,27
		196	92,10	1,20	2,46	0,37	19,79	0,22
	23	49	79,98	1,66	0,51	0,13	71,13	2,99
		98	85,48	1,40	1,08	0,13	73,40	1,53
		147	89,30	1,26	1,64	0,32	52,61	6,92
		196	91,00	0,63	1,60	0,15	39,42	1,30
		246	92,19	1,14	1,61	0,20		

	Vitesse (rpm)	Pression (MPa)	Taux de compaction (%)		Résistance (MPa)		Efficience de dissolution (%)	
			Moy	Et	Moy	Et	Moy	Et
FETTE	15	52	74,14	0,66	0,15	0,02	80,15	1,30
		209	91,09	0,59	2,08	0,14	28,45	4,57
	57	49	76,11	0,88	0,27	0,02	77,41	3,30
		99	84,19	0,96	0,91	0,12	77,40	1,17
		147	88,45	0,88	1,71	0,10	56,06	6,52
		217	90,88	0,95	2,54	0,11	29,08	4,78
		460	94,67	0,92	3,78	0,22		

	Vitesse (rpm)	Pression (MPa)	Taux de compaction (%)		Résistance (MPa)		Efficience de dissolution (%)	
			Moy	Et	Moy	Et	Moy	Et
COMPRIMA	110	34	74,04	0,53	0,24	0,03	77,25	3,22
		180	90,05	1,00	2,48	0,20	27,47	4,22
	138	36	72,53	0,68	0,15	0,01	77,09	2,65
		88	82,78	0,89	1,03	0,08	76,39	1,79
		142	87,01	0,82	1,92	0,17	65,55	2,32
		191	90,03	0,88	2,48	0,21	24,56	5,89
		224	91,82	1,33	3,05	0,21		

Tableau 7 : Caractéristiques des comprimés de M1 réalisés sur les trois machines rotatives

Rappel : les cases grisées indiquent la présence d'un phénomène de clivage observé lors des mesures de dureté.

#### IV.1.1 Influence sur la densification et la comprimabilité de M1

##### *Evolution de la densification sous une contrainte*

Le processus de densification de M1 sur les trois machines dépend des modalités d'écoulement de la poudre dans les matrices et de la contrainte exercée sur le lit de poudre. Ainsi nous différencions deux étapes dans ce processus :

- *Influence du système d'alimentation des matrices* : pour chaque machine il est possible de connaître la hauteur de la chambre de compression et alors de calculer la densité apparente et donc le taux de compaction du lit de poudre avant la phase de compression,
- *Influence des modalités de compression* : fonction de la présence ou non de compactage et de pré-compression, et de la valeur de la pression principale de compression.

La figure 25 présente l'évolution des taux de compaction en fonction de la pression appliquée à une vitesse de rotation maximale, les valeurs à 0 MPa correspondant aux taux de compaction avant toute compression.

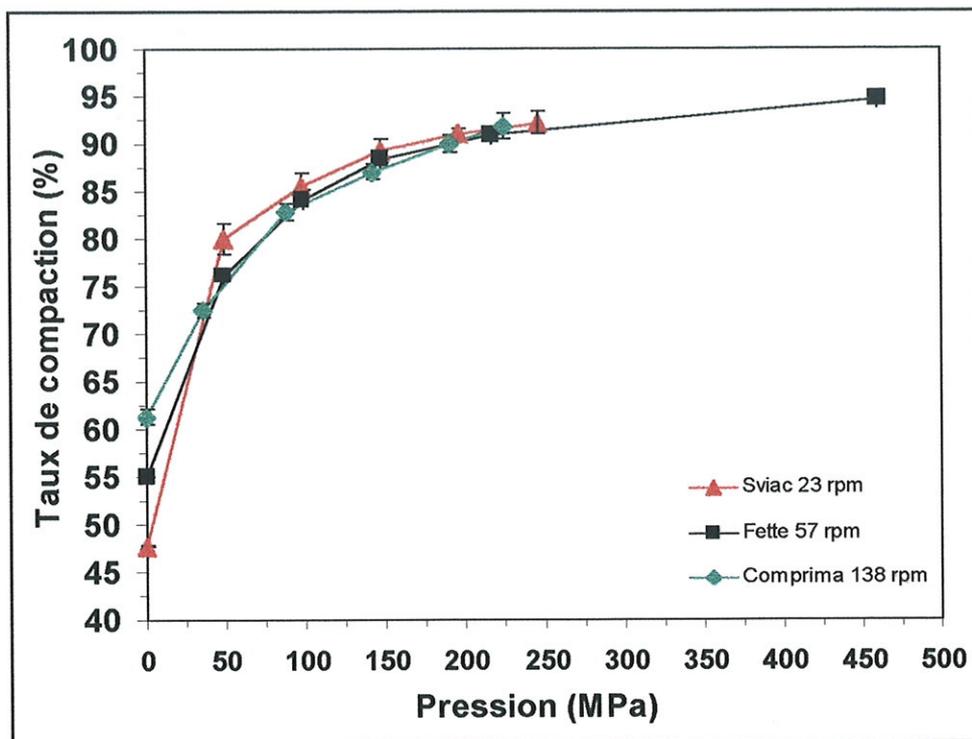


Figure 25 : Evolution du taux de compaction de M1 en fonction de la pression (machines rotatives)

Les systèmes d'alimentation en poudre des matrices provoquent une densification variable du matériau. Ainsi le système par force centrifuge sur Comprima est le plus efficace car il permet une densification de 61%, le taux de compaction induit par le système de marche forcée sur Fette étant de 55% et celui sur Sviac (remplissage gravitaire) de 48%.

L'application d'une pression principale peu élevée (50 MPa) provoque une densification plus importante sur Sviac que sur Fette et Comprima. Pourtant, sur cette machine, la densification après la phase de remplissage est la plus faible et la contrainte exercée résulte de l'action d'une seule pression de compression.

L'application de pressions croissantes densifie davantage les compacts. Pour des pressions élevées les différences entre les machines s'estompent.

Nous pouvons supposer que les résultats obtenus à 50 MPa sur Sviac sont liés à la faible vitesse de rotation (23 rpm). A cette vitesse de rotation les durées de compression sont supérieures pouvant favoriser la phase de réarrangement des particules et donc la densification.

Cependant l'analyse des résultats obtenus aux deux vitesses de rotation pour chaque machine (Fig.26) conduit à la conclusion inverse.

Une réduction de la vitesse sur Sviac n'est pas favorable à la compressibilité de M1 pour une faible pression. Pour une pression élevée les taux de compaction sont identiques quelle que soit la vitesse. Les valeurs approximatives des temps de compression sont de 680 ms à 9 rpm et 200 ms à 23 rpm (pour une compression d'environ 50 MPa).

Sur Fette la même tendance est observée mais la différence entre les deux vitesses est moins grande. Les valeurs approximatives des temps de compression sont de 220 ms à 15 rpm et 100 ms à 57 rpm.

Sur Comprima les différences entre les deux vitesses ne sont pas significatives. Un calcul approximatif des temps pour la phase de compression (en fonction des cadences) donne des valeurs de 18 et 14,4 ms pour respectivement 110 et 138 rpm. La différence n'est pas majeure expliquant la similitude des résultats.

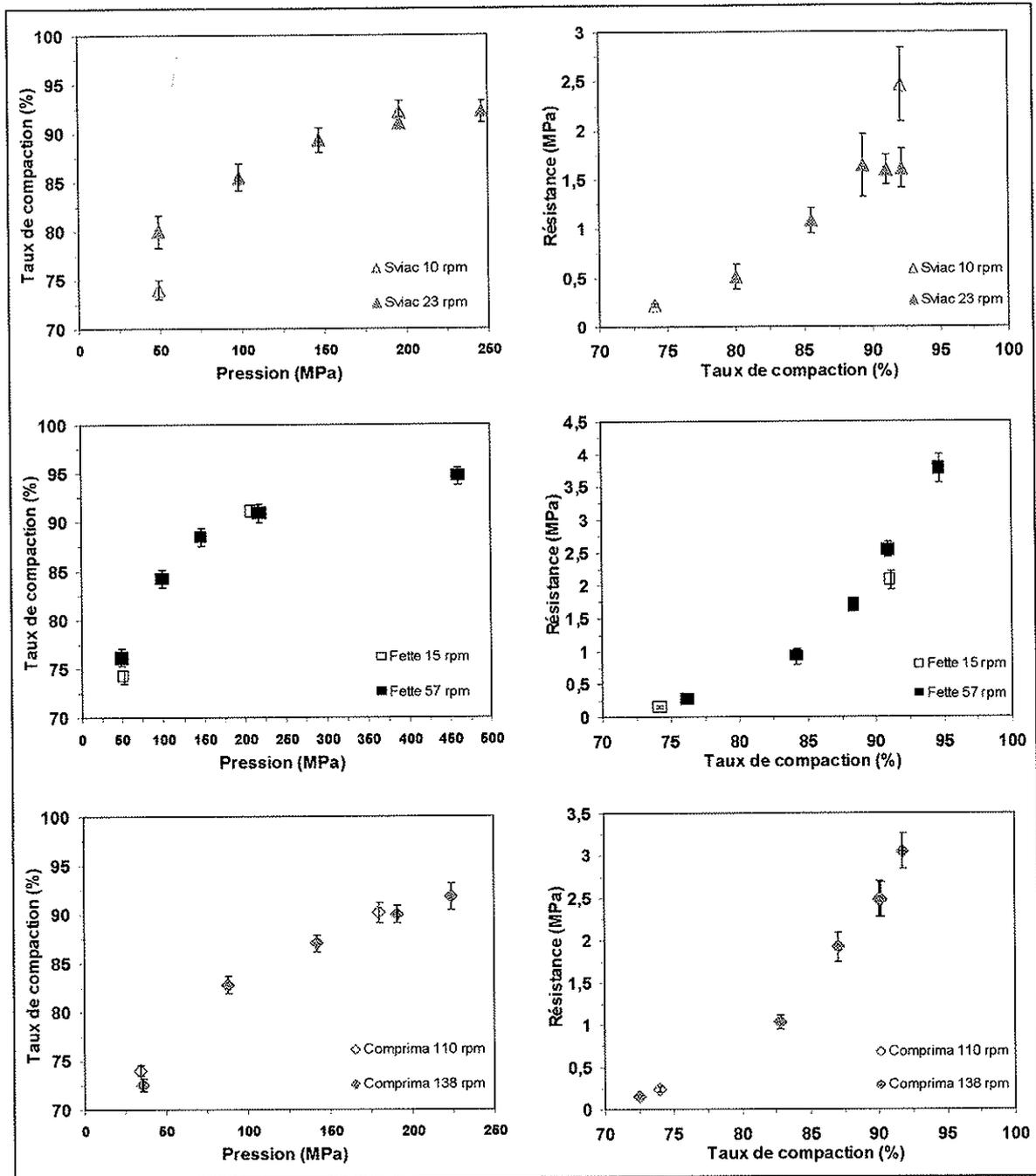


Figure 26 : Evolution de la compressibilité et de la comprimabilité de **M1** en fonction de la vitesse de rotation pour les trois machines rotatives

### *Evolution de la comprimabilité de M1*

La comprimabilité d'un matériau correspond à sa réduction de volume associée à l'apparition de cohésion entre les particules. La représentation des résistances en fonction du taux de compaction traduit l'évolution de la comprimabilité de **M1** sur les trois machines.

Les tracés obtenus pour les machines Comprima et Fette sont de type exponentiel : nous avons représenté sur la figure 27 les courbes de régression exponentielle. Il en ressort que les processus de compression sur Comprima assurent une meilleure comprimabilité de M1. Ainsi associer une force centrifuge pour le remplissage des matrices, un compactage, une pré-compression, un maintien de la pré-compression et une compression assure un apport efficace d'énergie propice à la formation de cohésion. Le processus de compression sur Fette est plus simple, regroupant un remplissage par marche forcée, une pré-compression et une compression, mais donne aussi des résultats satisfaisants.

Le tracé relatif au modèle Sviac se caractérise par un plateau à partir de 90% de compaction. L'apparition de clivage peut expliquer ces faibles résistances pour des pressions de compression élevées. Nous avons représenté la courbe de régression exponentielle sans prendre en compte ce plateau.

La compression réalisée à une plus faible vitesse (9 rpm) induit, pour une pression élevée, des valeurs de résistance et de taux de compaction qui suivent l'évolution exponentielle notée à 23 rpm. Dans ce cas une réduction de la vitesse de rotation est favorable à la cohésion, ce phénomène n'étant observé ni sur Fette ni sur Comprima.

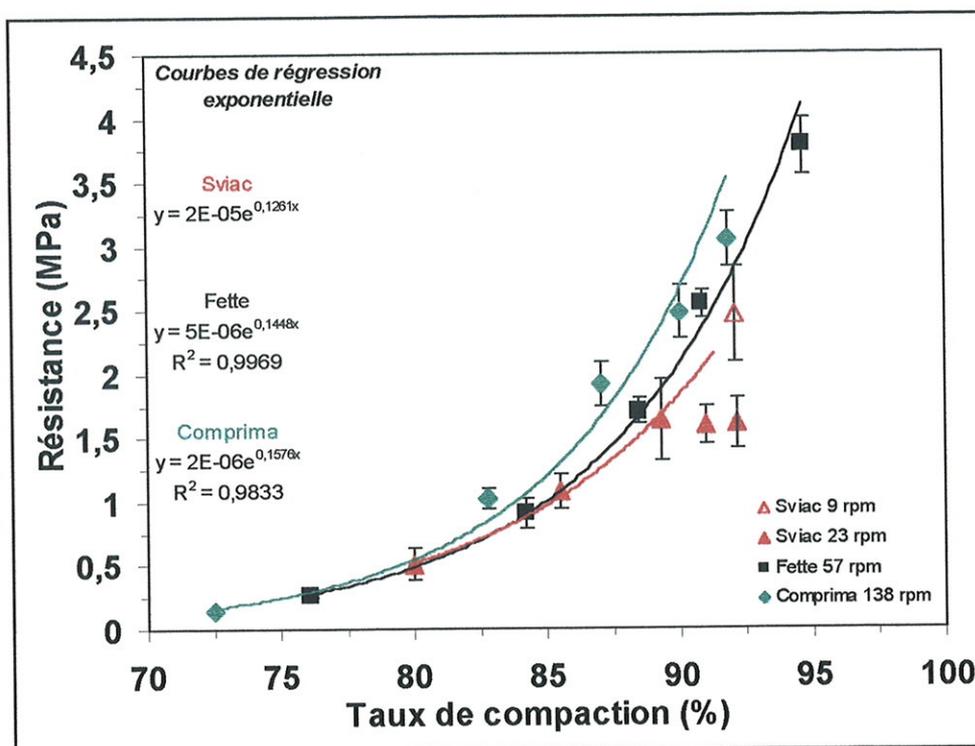


Figure 27 : Résistance à la rupture en fonction du taux de compaction de M1 (machines rotatives)

Nous pouvons noter que la variabilité des résistances augmente pour des taux de compaction se rapprochant de 90%, voir 94% sur Fette. Ces variabilités sont le plus souvent à corrélérer aux phénomènes de clivage apparaissant lors des mesures de dureté et traduisent une limite de comprimabilité de M1.

#### IV.1.2 Les répercussions sur l'aptitude à la libération de PAX

Les essais de dissolution entrepris sur chaque série de comprimés ne permettent pas de mettre en évidence de différences entre les machines. Le caractère soluble de PAX est un paramètre qui favorise sa dissolution et qui ne permet peut être pas aux propriétés mécaniques des comprimés de s'exprimer.

L'augmentation de la pression conduit à une diminution de la libération de PAX (Fig.28) du fait d'une diminution de la porosité (Fig.29) et d'une augmentation de la cohésion des comprimés (Fig.30).

Les représentations de l'efficacité de dissolution en fonction du volume poreux calculé ( $100 - \text{taux de compaction}$ ) montre une diminution continue de la dissolution avec la réduction du volume poreux indépendamment de la machine. Nous remarquons que cette diminution apparaît pour un volume poreux inférieur à 14%. Cette évolution est très régulière, tous les points suivent un même tracé. En comparaison l'évolution de la dissolution en fonction de la résistance est plus dispersée. La porosité des comprimés semble avoir un impact direct sur les modalités de libération de PAX.

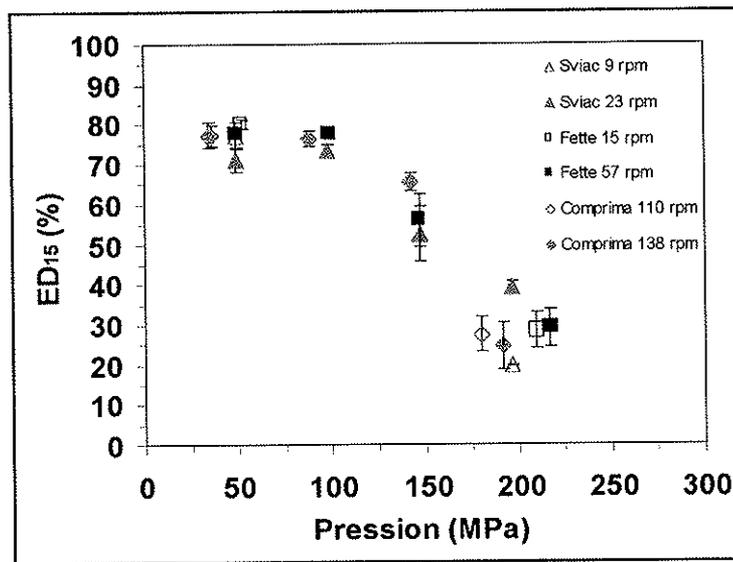


Figure 28 : Efficacité de dissolution de M1 à 15 minutes en fonction de la pression de compression (machines rotatives)

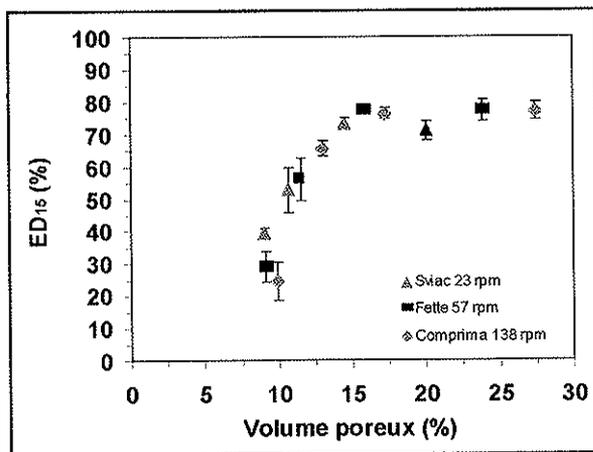


Figure 29 : Efficacité de dissolution de M1 en fonction du volume poreux calculé (machines rotatives)

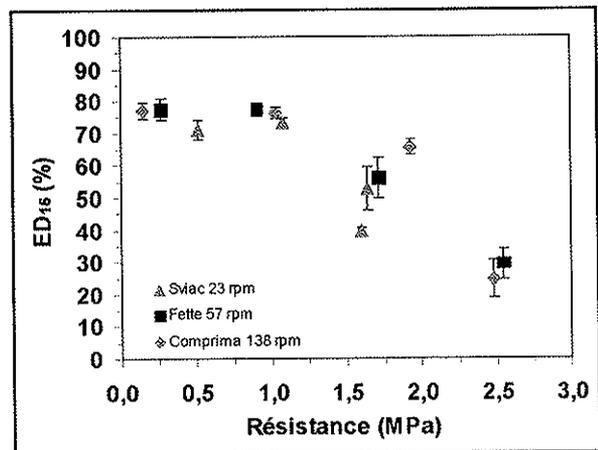


Figure 30 : Efficacité de dissolution de M1 en fonction de la résistance (machines rotatives)

### IV.1.3 Synthèse

Les différences technologiques entre les trois machines influent sur les propriétés physiques des comprimés élaborés à partir de **M1**. Cependant même si les porosités et les résistances des comprimés fabriqués sur chaque machine sont différentes, la dissolution du composé PAX est identique dans chacun des cas. Une étude avec un composé peu soluble pourrait être intéressante pour confirmer cette observation.

➤ les comprimés fabriqués sur Comprima sont plus denses et plus résistants pour une même force de compression. Le système d'alimentation en poudre par force centrifuge assure une bonne densification de la poudre avant la compression. Le processus de compression (du compactage à la compression) permet une densification rapide et une cohésion optimale des compacts.

➤ L'évolution des caractéristiques des comprimés fabriqués sur Fette est similaire à celle obtenue sur Comprima. En comparaison le système d'alimentation par marche forcée densifie moins la poudre et la présence d'une seule pré-compression limite la cohésion de **M1**.

➤ Les modalités de compression présentées par Sviac (vitesse de rotation, système d'alimentation, une seule force appliquée) sont très éloignées de celles des deux autres machines. Les évolutions de la densification et de la cohésion des comprimés sont-elles aussi différentes. La vitesse de rotation paraît avoir une influence sur ces caractéristiques :

- à 50 MPa la compressibilité diminue avec la vitesse,
- pour une forte pression la cohésion est d'autant plus grande que la vitesse est faible.

Cependant les travaux (37, 38) concernant l'influence de la vitesse de compression sur les propriétés des compacts indiquent que les produits fragmentaires sont insensibles aux variations des vitesses. De plus cette particularité n'est observée que sur Sviac. Sur les autres machines, l'association de pré-compression permet de favoriser la densification et la cohésion malgré les vitesses de rotation rapides.

Ainsi d'autres paramètres que la vitesse sont à prendre en compte pour expliquer ces différences de densification, paramètres liés à la technologie de chacune des machines ou au matériau.

## IV.2 Cas du matériau M2

Les résultats des caractérisations des comprimés fabriqués sur les machines rotatives sont présentés dans le tableau 8. La compression de ce matériau a présenté certaines particularités :

↳ sur ces trois machines les compressions à 5000 N (50 MPa) n'ont pu être réalisées, les comprimés présentaient un manque de cohésion provoquant leur rupture à l'éjection.

↳ sur Sviac la vitesse maximale retenue est faible, pour de plus grandes vitesses il est apparu des variations de masse importantes liées à l'écoulement difficile de la poudre. De plus un phénomène de grippage était présent, pouvant ralentir la cadence de production. Ce grippage se caractérise par des forces élevées, au niveau de la rampe d'éjection, s'échelonnant de 1230 à 2000 N à faible vitesse et de 2560 à 2750 N à vitesse maximale.

↳ la compression sur Comprima a été délicate. Les comprimés, pour des pressions supérieures à 90 MPa, présentent une ligne de clivage horizontale située au niveau du cylindre central. Cette ligne provoque une fragilisation des comprimés d'autant plus grande que les

pressions de compression sont importantes, ceci pouvant aller jusqu'à une rupture manuelle des comprimés.

	Vitesse (rpm)	Pression (MPa)	Taux de compaction (%)		Résistance (MPa)		Efficience de dissolution (%)	
			Moy	Et	Moy	Et	Moy	Et
SVIAC	9	88	82,47	1,51	0,95	0,10	73,68	3,73
		206	90,29	1,02	2,02	0,38	34,71	4,03
	16	83	82,20	0,81	0,78	0,07	72,06	2,59
		130	86,44	1,67	1,45	0,19	64,14	3,77
		176	87,79	0,66	1,81	0,24	49,96	2,54
		217	90,39	1,13	2,23	0,26	31,85	2,72

	Vitesse (rpm)	Pression (MPa)	Taux de compaction (%)		Résistance (MPa)		Efficience de dissolution (%)	
			Moy	Et	Moy	Et	Moy	Et
FETTE	15	90	79,89	1,09	0,55	0,09	66,65	8,65
		229	90,74	1,39	2,28	0,23	50,12	11,74
	53	84	79,85	0,69	0,63	0,05	63,64	6,66
		129	85,72	0,92	1,24	0,11	65,49	5,99
		174	89,47	0,58	1,83	0,13	46,41	1,14
		220	89,95	0,75	2,35	0,32	36,64	8,86
		554	94,84	1,32	3,13	0,55		

	Vitesse (rpm)	Pression (MPa)	Taux de compaction (%)		Résistance (MPa)		Efficience de dissolution (%)	
			Moy	Et	Moy	Et	Moy	Et
COMPRIMA	110	84	81,26	0,61	0,73	0,06	72,23	2,37
		228	89,86	0,74	1,83	0,15	51,60	0,12
	138	85	80,89	0,47	0,67	0,05	76,54	2,00
		139	86,10	0,81	1,23	0,11	62,47	7,42
		185	87,91	0,84	1,58	0,14	57,07	1,67
		217	89,41	0,69	1,65	0,17	54,14	2,65

Tableau 8 : Caractéristiques des comprimés de M2 réalisés sur les trois machines rotatives

Rappel : les cases grisées indiquent la présence d'un phénomène de clivage observé lors des mesures de dureté.

## IV.2.1 Influence sur la densification et la comprimabilité de M2

### *Evolution de la densification sous une contrainte*

Comme dans le cas de M1 nous différencions la densification réalisée par le système d'alimentation en poudre et celle engendrée par les modalités de compression.

La figure 31 présente l'évolution des taux de compaction en fonction de la pression de compression, les valeurs à 0 MPa correspondent aux taux de compaction avant la phase de compression.

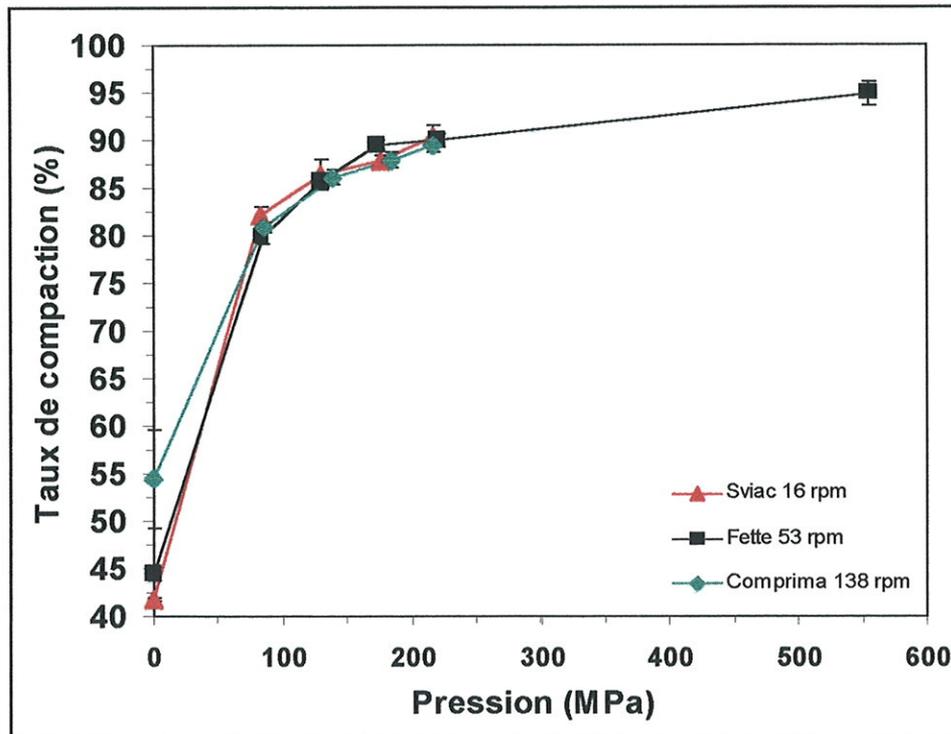


Figure 31 : Evolution du taux de compaction de M2 en fonction de la pression (machines rotatives)

Les systèmes d'alimentation en poudre permettent une première densification de M2. Le système par force centrifuge provoque une densification de 55%, les systèmes par marche forcée et par gravité induisent respectivement une densification de 44 et 42%.

La densification, créée par les différentes étapes de compression, évolue de la même manière quelle que soit la machine. Elle ne dépend pas de la vitesse de compression (Fig.32).

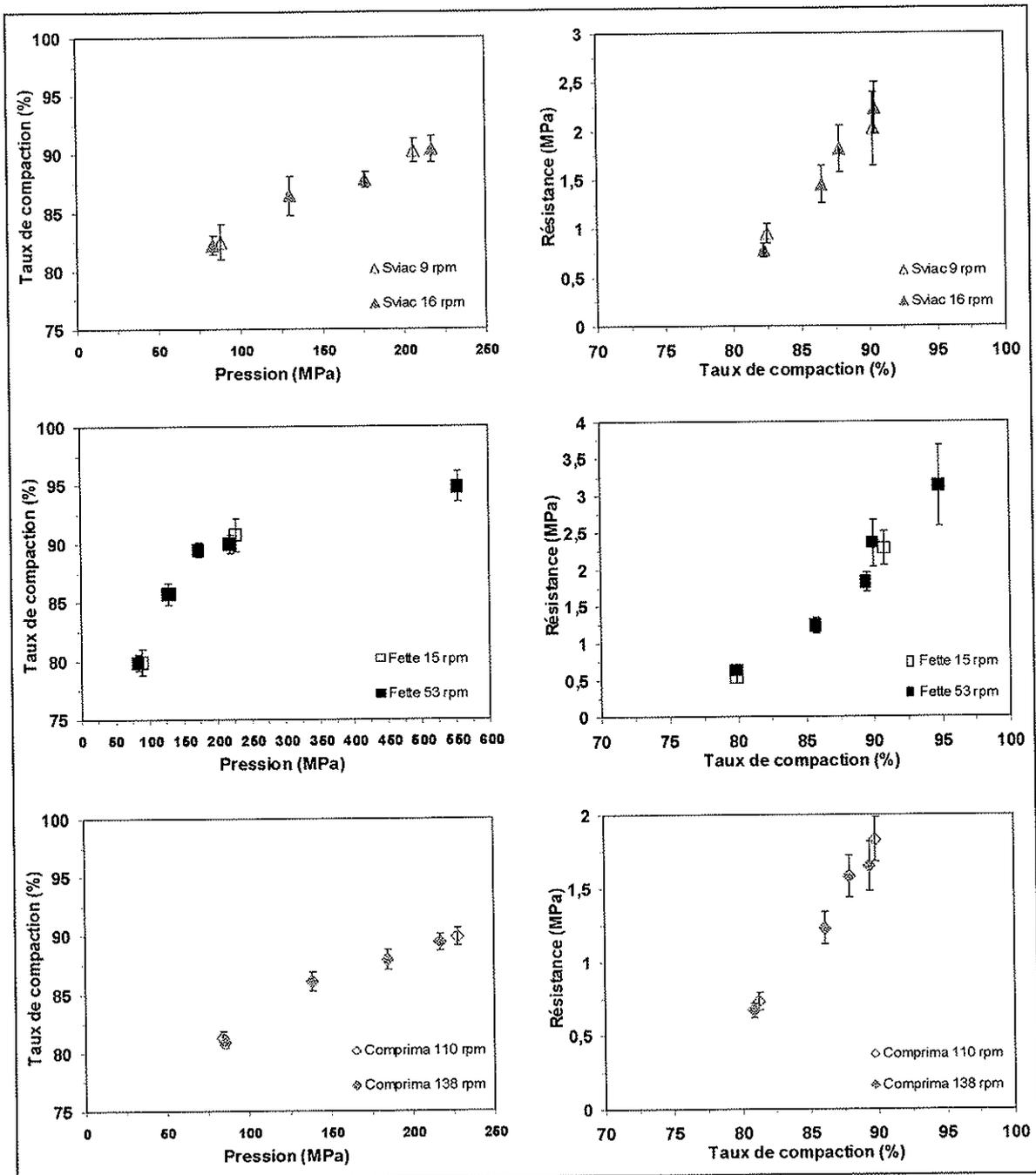


Figure 32 : Evolution de la compressibilité et de la comprimabilité de M2 en fonction de la vitesse de rotation pour les trois machines

### Evolution de la comprimabilité de M2

L'évolution de la comprimabilité de M2 sur Fette et Sviac est identique (Fig.33). La relation entre les résistances et les taux de compaction est de type exponentiel pour les trois machines. Du clivage apparaît lors des essais de dureté, avec des taux de compaction approchant 90%, traduisant une limite de la formule.

Les résultats relatifs à la machine Comprima sont difficilement exploitables du fait des problèmes de clivage rencontrés au cours de la compression, qui fragilisent les comprimés. Les résistances des comprimés sont donc modifiées. Les conséquences des caractéristiques rhéologiques de M2 sur sa compressibilité, telles que la désaération difficile de la poudre, les frictions entre les particules, peuvent altérer la formation de cohésion sur cette machine. De plus, M2 étant un composé fragmentaire, nous pouvons supposer que, pour de fortes contraintes, il présente une cohésion interne insuffisante et la multiplication des contacts en réduisant la pression locale défavorise la formation de cohésion.

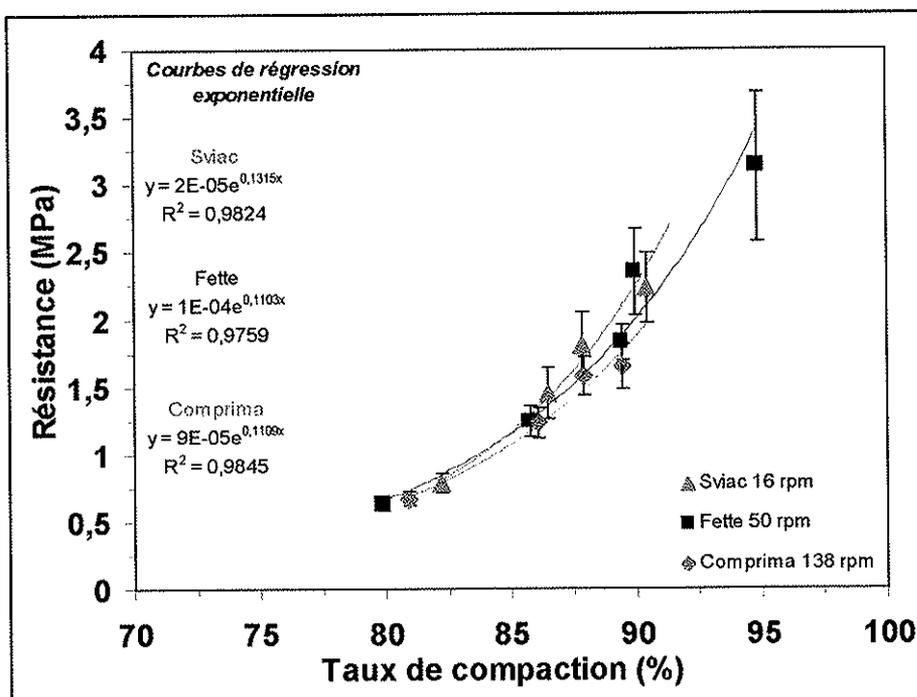


Figure 33 : Résistance à la rupture en fonction du taux de compaction de M2 (machines rotatives)

## IV.2.2 Les répercussions sur l'aptitude à la libération de PAX

Les résultats relatifs à la Comprima sont indiqués mais ils doivent être considérés avec précaution du fait de la présence de la ligne de clivage qui ainsi augmente la surface d'échange avec le milieu de dissolution et modifie donc les cinétiques de libération de PAX.

L'évolution de l'efficacité de dissolution est identique quelle que soit la machine. La dissolution décroît régulièrement avec le volume poreux et l'augmentation de cohésion (Fig.34-35-36). Comme dans le cas de **M1**, la solubilité de PAX peut masquer l'influence des autres paramètres sur la dissolution.

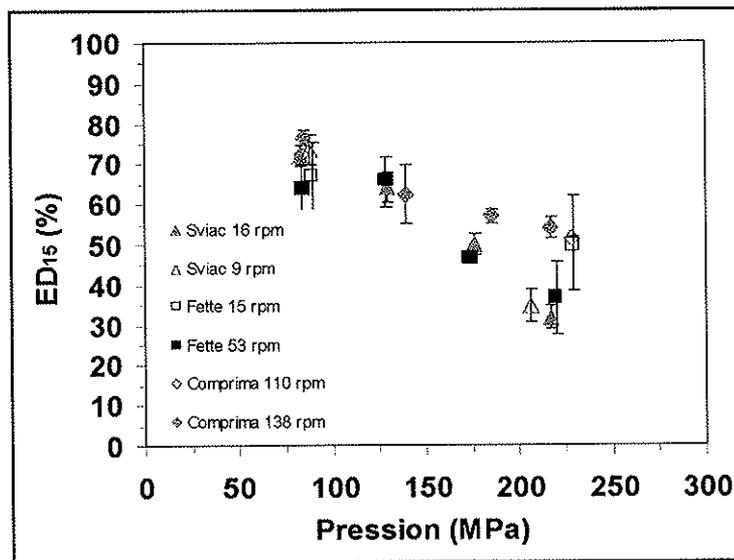


Figure 34 : Efficacité de dissolution de **M2** à 15 minutes en fonction de la pression (machines rotatives)

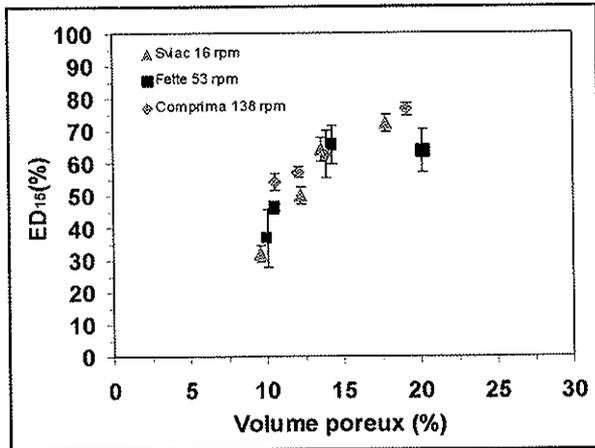


Figure 35 : Efficacité de dissolution de **M2** en fonction du volume poreux calculé (machines rotatives)

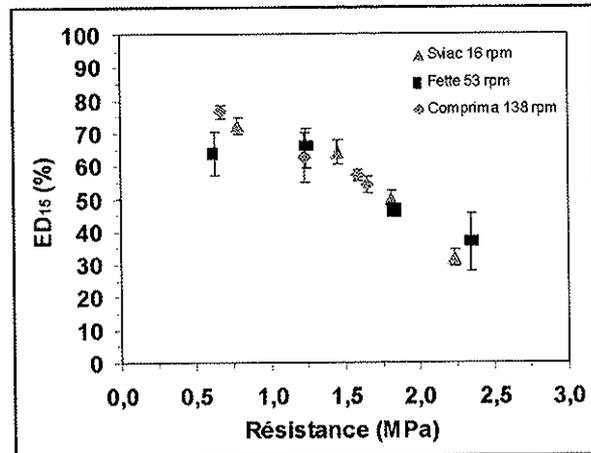


Figure 36 : Efficacité de dissolution de **M2** en fonction de la résistance (machines rotatives)

### IV.2.3 Synthèse

La compression de cette formule est singulière puisque les comprimés fabriqués sur Sviac et Fette présentent les mêmes caractéristiques alors que ceux obtenus sur Comprima ne sont pas utilisables.

Dans le cas de **M2** les différences de technologie des machines ne se reflètent pas seulement sur les propriétés des comprimés, mais apparaissent aussi sur les conditions de compression.

↳ La compression sur Sviac a montré des problèmes de grippage et a nécessité des vitesses faibles de rotation de la tourelle.

↳ La compression sur Fette n'a posé aucun problème. Son système d'alimentation par marche forcée provoque une densification de la poudre identique au système par gravité présent sur Sviac. Le processus de compression et d'autres paramètres annexes, tels que le décalage de la zone de compression dans la matrice, permettent également d'éviter les phénomènes de grippage et assurent une bonne compressibilité et comprimabilité de **M2**.

↳ Dans le cas de la machine Comprima, l'alimentation en poudre des matrices, générée par la force centrifuge, est la plus efficace. Le processus de compression qui suit est par contre un facteur limitant. L'origine du clivage des comprimés est liée aux caractéristiques mêmes du matériau. Ainsi un problème de désaération de la poudre, conditionné par des modalités d'écoulement réduites ou une cohésion intrinsèque insuffisante du matériau aux fortes contraintes, peuvent induire ce phénomène de clivage.

### IV.3 Conclusion

La sensibilité d'une formule à la technologie de compression dépend de ses caractéristiques rhéologiques et physico-chimiques. Ces propriétés se répercutent sur les conditions de compression et sur les caractéristiques des comprimés fabriqués. Mais dans les deux cas étudiés, les répercussions sur la dissolution de PAX sont identiques sur les trois machines.

Nous rappelons que **M1** et **M2** se distinguent par leurs propriétés rhéologiques : l'aptitude à l'écoulement sans contrainte ou sous l'action d'une faible contrainte est meilleure pour **M1**. Les deux produits présentent le même type de déformation sous une contrainte élevée, déformation essentiellement fragmentaire.

Les principales différences entre les machines se situent au niveau du système d'alimentation en poudre, du processus de compression et des vitesses de rotation.

↳ Les systèmes d'alimentation en poudre sont à l'origine d'une première densification du matériau. Pour **M1** et **M2** le remplissage des matrices est plus efficace avec l'application

d'une force centrifuge. Néanmoins tous les systèmes restent tributaires de l'aptitude à l'écoulement des matériaux : les taux de compaction initiaux sont inférieurs pour **M2**.

↳ Le processus de compression sur Comprima permet de créer à partir de **M1** des comprimés plus denses et plus résistants. La contrainte exercée est favorable à la cohésion de **M1**, mais n'est pas adaptée à **M2**.

Dans le cas de **M1** nous pouvons supposer que la cohésion intrinsèque est suffisante et donc l'augmentation des liaisons entre les particules favorise la résistance.

Par contre pour **M2** la cohésion intrinsèque est insuffisante et la technique de compression ne permet pas de compenser ce manque. Il est possible aussi que la désaération initiale de **M2** soit plus difficile sur Comprima, limitant les contacts entre les particules et favorisant le clivage. En effet la géométrie particulière de cette machine (fins conduits de la trémie aux matrices) ne permettrait pas à l'air de s'évacuer.

↳ Le Fette est une machine adaptée aux deux types de matériaux. Dans le cas de **M1** elle permet d'approcher la résistance engendrée par la Comprima. Dans le cas de **M2** elle assure une compression efficace de la poudre sans aucun problème, à la différence des deux autres machines.

↳ La Sviac est une machine peu évoluée mais avec laquelle toutes les compressions sont envisageables avec plus ou moins de difficultés suivant les caractéristiques des matériaux.

Ainsi avec **M1** les compressions sont moins performantes que sur les autres machines pour des pressions élevées. La vitesse de compression semble jouer un rôle, une étude plus poussée permettrait d'évaluer plus précisément l'influence de ce paramètre.

A partir de **M2**, moyennant des conditions de compression difficiles, les résultats sont proches de ceux obtenus sur Fette.

## V SIMULATION SUR LA PRESSE UNIAXIALE

### V.1 Cas du matériau M1

Le tableau 9 regroupe les résultats des caractérisations des comprimés fabriqués sur la presse selon les trois simulations envisagées :

- SPC : sans pré-compression,
- PC : avec une pré-compression, correspondant à 20% de la force de compression,
- CPC : avec un compactage et une pré-compression.

	Pression (MPa)	Taux de compaction (%)		Résistance (MPa)		Efficience de dissolution (%)	
		Moy	Et	Moy	Et	Moy	Et
SPC	52	76,01	0,38	0,21	0,03	75,04	1,55
	103	84,38	0,71	0,75	0,09	77,45	0,85
	154	88,82	0,76	1,41	0,10	63,96	1,20
	205	91,6	0,44	1,66	0,28	41,71	6,22
	255	93,89	1,07	2,23	0,20	31,65	4,15

	Pression (MPa)	Taux de compaction (%)		Résistance (MPa)		Efficience de dissolution (%)	
		Moy	Et	Moy	Et	Moy	Et
PC	53	78,65	0,42	0,33	0,05	76,96	3,38
	105	86,15	0,54	0,95	0,07	76,53	1,05
	156	91,63	0,83	1,63	0,14	55,42	3,66
	206	93,82	0,98	2,08	0,11	39,75	2,27
	256	94,58	1,11	1,61	0,51	25,36	2,23

	Pression (MPa)	Taux de compaction (%)		Résistance (MPa)		Efficacité de dissolution (%)	
		Moy	Et	Moy	Et	Moy	Et
CPC	39	79,45	0,85	0,32	0,05	73,12	1,95
	192	93,11	1	1,98	0,57	24,07	5,74

Tableau 9 : Caractéristiques des comprimés de M1 réalisés sur la presse uniaxiale

Rappel : les cases grisées indiquent la présence d'un phénomène de clivage observé lors des mesures de dureté.

### V.1.1 Influence sur la densification et la comprimabilité de M1

#### *Evolution de la densification sous une contrainte*

L'alimentation en poudre de la matrice est manuelle mais identique pour les trois simulations ; de même la hauteur de la chambre de compression est maintenue constante. La densification de M1, résultant de cette étape de remplissage, est de 48%.

La figure 37 montre l'évolution des taux de compaction en fonction de la pression à partir de cette étape de remplissage (0 MPa). Deux comportements sont observés selon l'association ou non d'une pré-compression à la pression principale : les taux de compaction sont supérieurs pour des compressions réalisées avec le protocole PC 20% et CPC. Ainsi le fait d'associer une ou plusieurs pré-compressions permet de favoriser la compressibilité de la poudre.

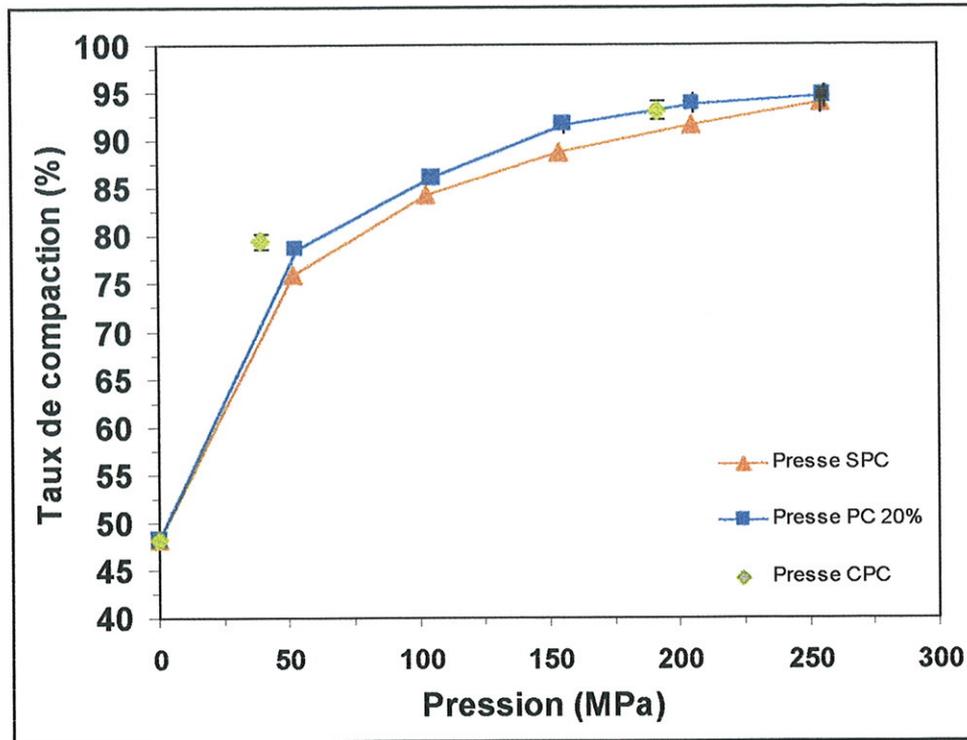


Figure 37 : Evolution du taux de compaction de M1 en fonction de la pression (presse)

Pour des pressions de l'ordre de 200 MPa, les différences se réduisent : les résultats PC 20% et CPC sont équivalents (taux de compaction proche de 93%) et à 255 MPa les taux de compaction sont identiques avec ou sans pré-compression.

Donc la formule présente une limite de compressibilité que nous pouvons évaluer à 94% de compaction, cette limite étant plus rapidement atteinte en associant à la pression principale un compactage et une pré-compression.

### *Evolution de la comprimabilité de M1*

L'évolution des résistances en fonction des taux de compaction (Fig.38) est similaire pour les trois essais jusqu'à 93% de compaction. Au-delà, est observée une chute de la résistance pour la presse PC.

Donc la comprimabilité de **M1** n'est pas influencée par les différents protocoles de compression. Ces derniers permettent de mettre en évidence des conditions de compression difficiles quand la densification de la poudre est quasi maximale. En effet sont observées une diminution et/ou une grande variabilité des résistances, liées à la présence de plans de clivage.

Le caractère fragmentaire du matériau et les conditions de compression aux fortes contraintes peuvent expliquer ce phénomène.

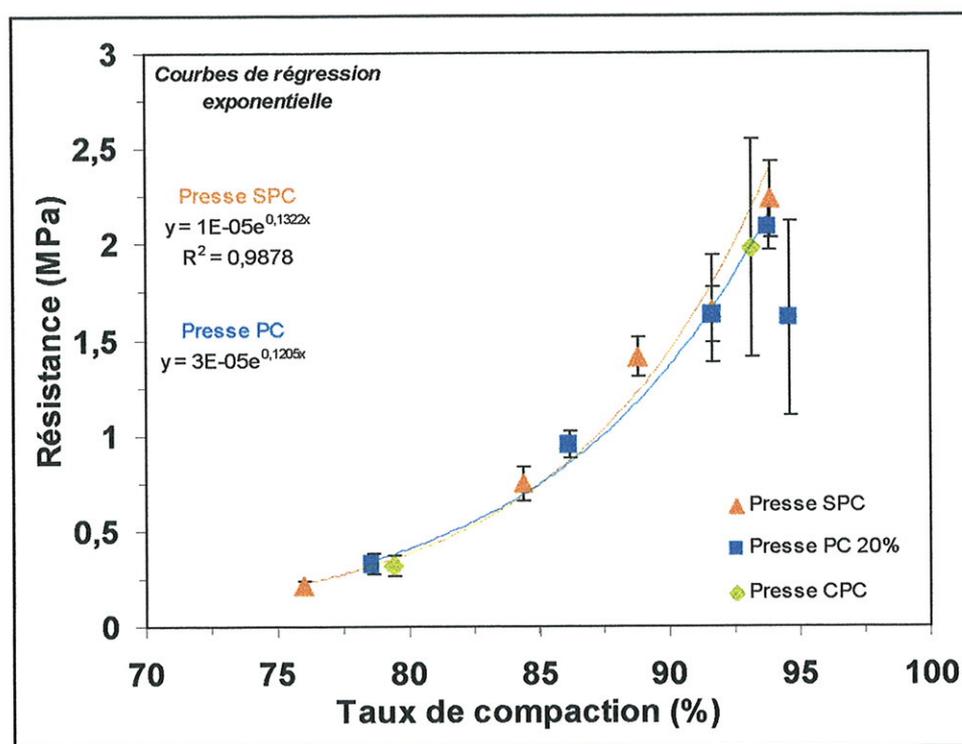


Figure 38 : Résistance à la rupture en fonction du taux de compaction de **M1** (presse)

### V.1.2 Les répercussions sur l'aptitude à la libération de PAX

Les évolutions de l'efficacité de dissolution en fonction de la pression, du volume poreux calculé ( $100 - \text{taux de compaction}$ ) et de la résistance (Fig.39-40-41) suivent un même tracé pour les trois simulations. Elles mettent en évidence une limite de pression (100 MPa), de volume poreux (13%) et de résistance (1 MPa) au-delà de laquelle la dissolution décroît de manière continue.

En raison de la similitude des résultats de la comprimabilité de **M1** pour les trois protocoles, il paraît évident que les évolutions de la dissolution soient-elles aussi identiques.

Quelques points, relatifs à la presse PC et CPC, se distinguent de ce tracé. En effet, pour les pressions de compression élevées (256 et 192 MPa) et donc des volumes poreux faibles (6,89 et 5,42%), les résistances affaiblies (1,61 et 1,98 MPa) n'avantagent pas l'aptitude à la libération de PAX (Fig.39). Ainsi les éventuels plans de clivage à l'origine d'une diminution des résistances n'altèrent pas totalement la cohésion des comprimés, qui s'oppose à la dissolution.

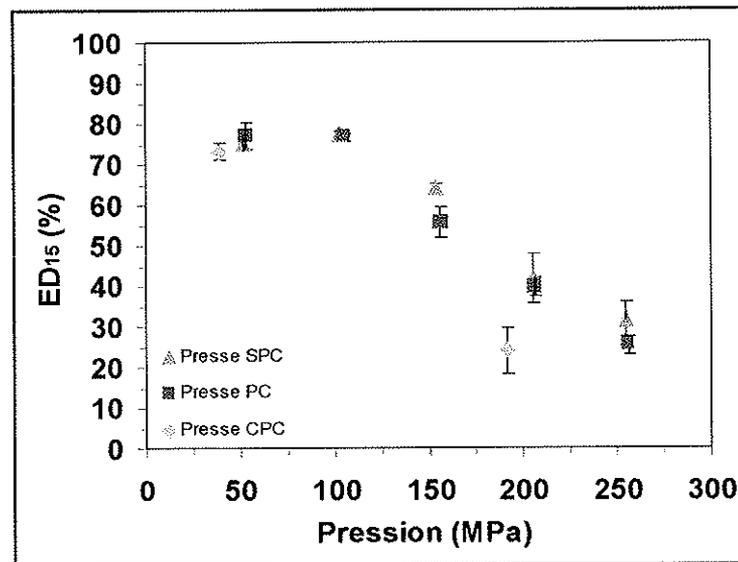


Figure 39 : Efficacité de dissolution de **M1** à 15 minutes en fonction de la pression de compression (presse)

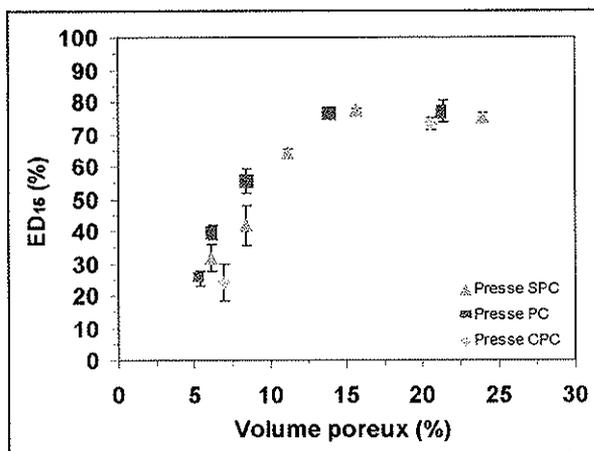


Figure 40 : Efficacité de dissolution de **M1** en fonction du volume poreux calculé (presse)

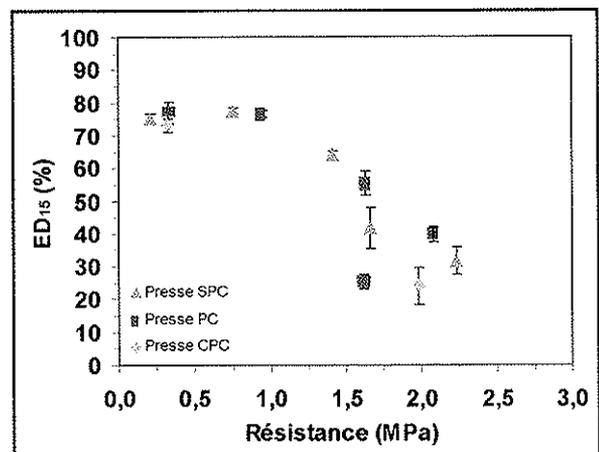


Figure 41 : Efficacité de dissolution de **M1** en fonction de la résistance (presse)

### V.1.3 Synthèse

A partir de ces essais **M1** apparaît être un matériau qui se comprime correctement jusqu'à une limite de compressibilité de l'ordre de 94%. En effet la densification de la poudre augmente avec l'application de contrainte plus importante. Ainsi associer un compactage et une pré-compression densifie davantage **M1** qu'une seule pré-compression ou aucune, pour les faibles pressions de compression. Les différences se réduisent avec l'augmentation de la pression du fait de la limite de compressibilité de la poudre.

Si nous nous plaçons vers les fortes contraintes nous notons une densification identique quelle que soit la simulation, et dans ce cas les propriétés des comprimés sont altérées : diminution et grande variabilité des résistances. Cependant cette diminution de la cohésion n'affecte pas pour autant la dissolution de PAX.

Nous observons, par rapport aux essais de dissolution, la présence d'un seuil au-delà duquel la libération de PAX diminue régulièrement. Ce seuil se situe à 100 MPa pour des comprimés ayant un volume poreux de 13% et une résistance de 1 MPa.

De ce fait nous supposons que **M1** présente une limite de densification qui est atteinte avec une pression de 255 MPa (presse SPC). Quand les contraintes appliquées sont supérieures (du fait de l'association d'un compactage, d'une pré-compression) la cohésion résultante peut être altérée.

## V.2 Cas du matériau M2

Les résultats des caractérisations des comprimés fabriqués sur la presse à partir de M2 sont présentés dans le tableau 10. Pour la simulation PC le rapport entre la pré-compression et la pression principale est de 20%.

	Pression (MPa)	Taux de compaction (%)		Résistance (MPa)		Efficience de dissolution (%)	
		Moy	Et	Moy	Et	Moy	Et
SPC	52	75,27	0,64	0,27	0,02	78,72	2,49
	103	82,55	1,31	0,79	0,06	71,60	1,98
	153	86,49	0,5	1,43	0,05	66,41	4,00
	204	89,66	1,37	2,03	0,12	48,06	2,20
	254	90,17	1,06	2,58	0,08	36,29	4,97

	Pression (MPa)	Taux de compaction (%)		Résistance (MPa)		Efficience de dissolution (%)	
		Moy	Et	Moy	Et	Moy	Et
PC	52	74,22	2,32	0,33	0,03	74,50	2,00
	104	82,11	1,82	0,9	0,07	72,16	2,74
	154	86,67	1,15	1,57	0,06	53,87	0,87
	205	89,97	0,74	2,3	0,04	39,76	2,14
	255	92,55	1,03	2,56	0,29	34,08	0,62

	Pression (MPa)	Taux de compaction (%)		Résistance (MPa)		Efficience de dissolution (%)	
		Moy	Et	Moy	Et	Moy	Et
CPC	87	87,22	1,25	1,34	0,07	75,15	2,02
	217	93,04	0,74	2,25	0,09	72,58	2,75

Tableau 10 : Caractéristiques des comprimés de M2 réalisés sur la presse uniaxiale

Rappel : les cases grisées indiquent la présence d'un phénomène de clivage observé lors des mesures de dureté.

## V.2.1 Influence sur la densification et la compressibilité de M2

### *Evolution de la densification sous une contrainte*

La figure 42 présente l'évolution des taux de compaction en fonction de la pression ; à 0 MPa le taux de compaction correspond à la densification induite par le remplissage manuel de la matrice, il est de 43%.

Les taux de compaction de la presse PC 20% et SPC sont identiques jusqu'à 200 MPa. Ainsi le protocole PC ne permet pas de densifier davantage la poudre par rapport au protocole SPC. Des contraintes plus grandes sont nécessaires pour augmenter significativement la compressibilité de M2. En effet la simulation avec un compactage et une pré-compression (simulation CPC) donne des taux de compaction supérieurs aux autres simulations. Les différences se réduisent vers les pressions élevées, la limite de compressibilité de M2 étant proche.

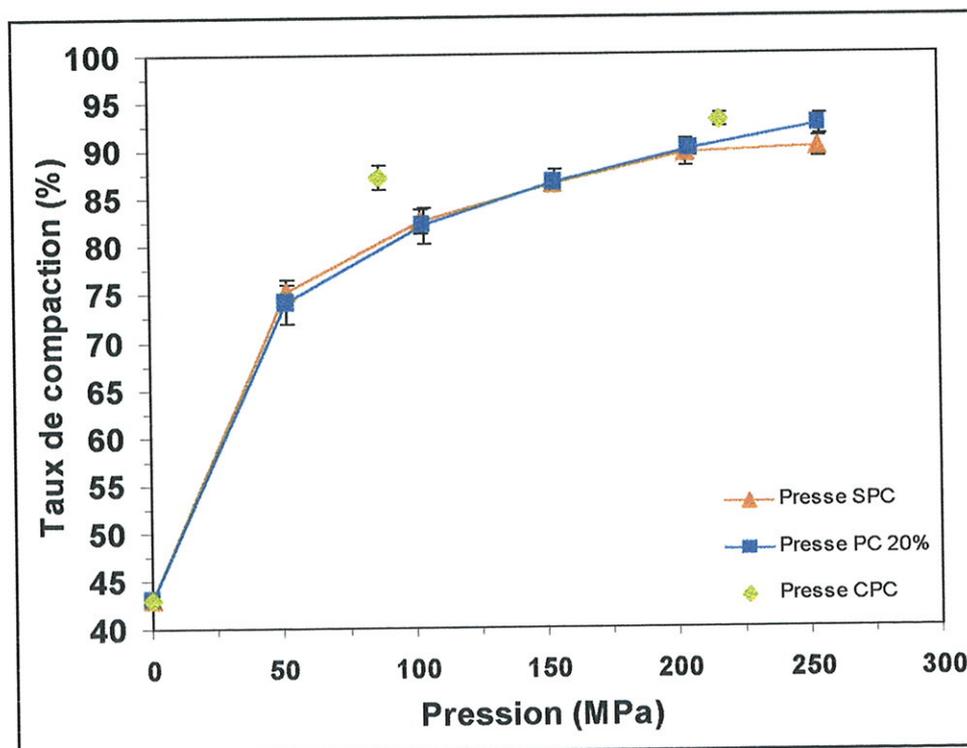


Figure 42 : Evolution des taux de compaction de M2 en fonction de la pression (presse)

Ainsi réaliser plusieurs compressions permet d'optimiser la densification, dès les faibles pressions pour la presse CPC et seulement à partir de 256 MPa pour la presse PC 20%. Cette particularité peut être liée aux propriétés rhéologiques de **M2** : les problèmes de désaération, de frictions entre les particules demandent des niveaux de compression supérieurs pour que la densification de la poudre soit optimale

### *Evolution de la comprimabilité de M2*

Les résistances induites par la simulation presse PC 20% (Fig.43) sont supérieures à celles résultantes d'une seule compression (presse SPC) jusqu'à 90% de compaction. Donc l'apport d'énergie générée par la pré-compression favorise la cohésion. Par contre au-delà de 90% de compaction le phénomène s'inverse : la presse PC conduit à des résistances identiques à celles de la presse SPC pour des comprimés moins denses. A ce niveau les écarts types sont importants. Ce point peut apparaître comme une limite de comprimabilité de **M2**.

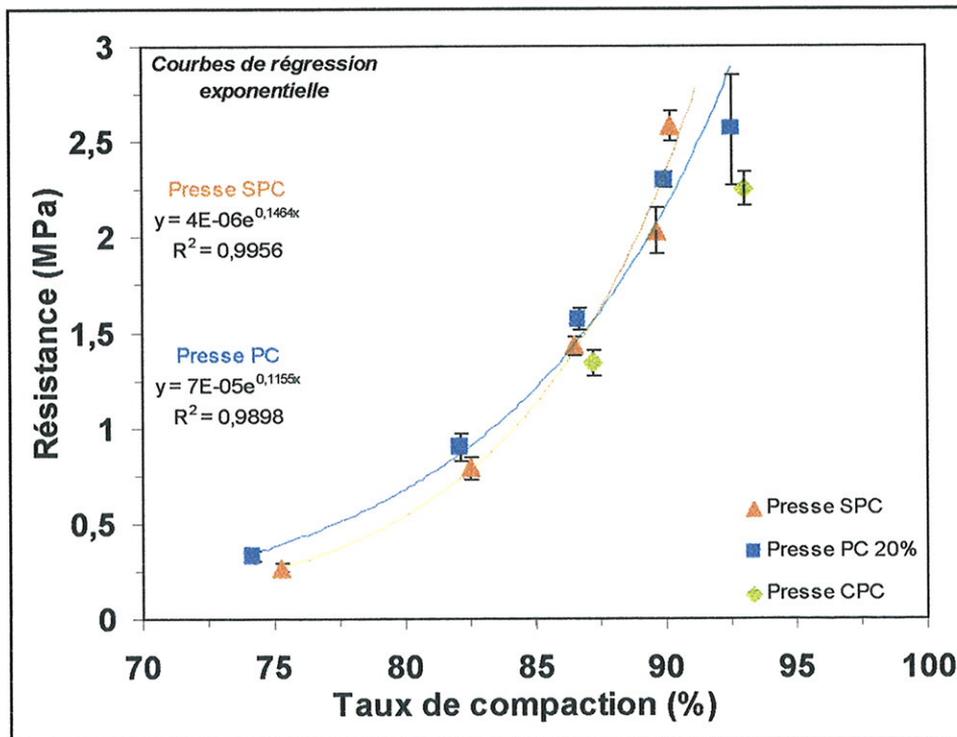


Figure 43 : Résistance à la rupture en fonction du taux de compaction de **M2** (presse)

De plus la simulation CPC conduit à l'obtention de comprimés plus denses mais moins cohésifs. Pour de fortes contraintes nous observons donc une diminution de la cohésion.

## V.2.2 Les répercussions sur l'aptitude à la libération de PAX

Les efficacités de dissolution diminuent de manière continue suivant les différents paramètres étudiés (Fig.44-45-46). Les simulations presse SPC et PC mènent à la même cinétique de dissolution.

Les résultats relatifs à la presse CPC se différencient nettement, surtout au-delà de 200 MPa. Pour de fortes contraintes, les volumes poreux sont très faibles mais la cohésion est diminuée et conduit à une libération plus rapide de PAX. Ainsi la structure des comprimés est altérée. Le clivage des comprimés peut expliquer de tels résultats, celui-ci n'apparaissant pas à l'œil nu mais il est mis en évidence lors des mesures de dureté.

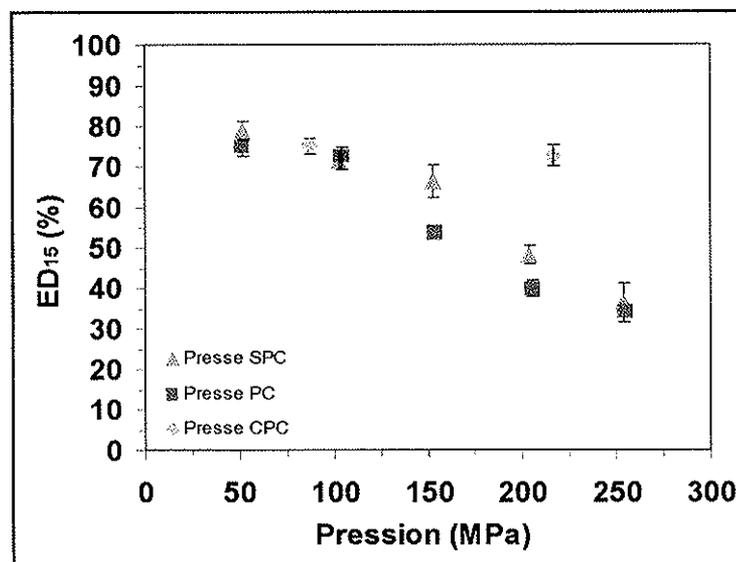


Figure 44 : Efficacité de dissolution de M2 à 15 minutes en fonction de la pression de compression (presse)

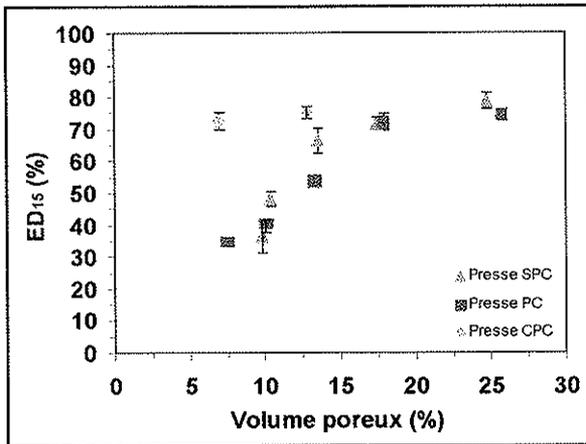


Figure 45 : Efficacité de dissolution de **M2** en fonction du volume poreux calculé (presse)

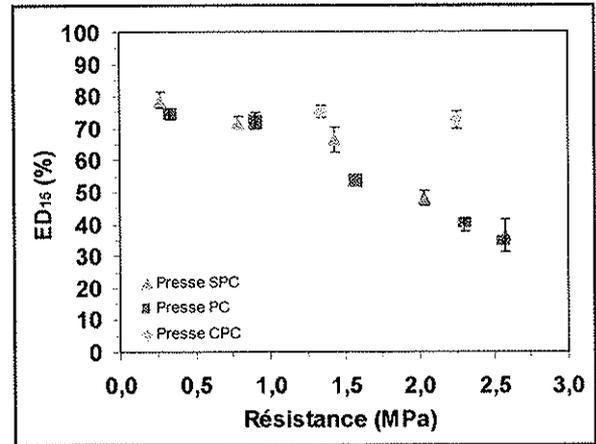


Figure 46 : Efficacité de dissolution de **M2** en fonction de la résistance (presse)

### V.2.3 Synthèse

Dans le cas de ce matériau l'application de plusieurs contraintes est nécessaire pour favoriser la densification. Des pressions doivent être importantes pour vaincre les problèmes de désaération, de frictions entre les particules, et pour augmenter de manière significative la compressibilité de **M2** (87 MPa pour la compression associée à un compactage et une pré-compression, et 256 MPa associée à une seule pré-compression).

Mais les conséquences sur la comprimabilité de **M2** sont négatives, puisqu'une réduction maximale de volume de poudre induit une cohésion plus faible. D'ailleurs les essais de dissolution relatifs à la presse CPC confirment cette particularité car la dissolution est améliorée.

Ainsi **M2** est un matériau fragmentaire qui se comprime difficilement et qui présente des défauts de cohésion quand sa densification est importante (lors de l'application de fortes contraintes).

### V.3 Conclusion

Ces essais sur la presse uniaxiale permettent d'étudier le comportement des poudres sous une contrainte. Appliquer différents niveaux de pression exerce sur la poudre des contraintes variées. D'ailleurs il est intéressant d'observer les conséquences de fortes contraintes sur les caractéristiques des comprimés. Elles agissent sur la compressibilité de la poudre et mettent en évidence les modalités de densification et des limites de déformations, traduisant des variations de cohésion et donc des variations de résistance à la rupture.

↳ **M1** présente une bonne aptitude à la compression jusqu'à 255 MPa. Pour des contraintes supérieures une limite de densification est atteinte et la comprimabilité résultante peut être altérée.

↳ **M2** se comprime difficilement (densification identique sans ou avec une pré-compression) et pour des densifications maximales il présente des défauts de cohésion.

Les propriétés rhéologiques distinctes des deux produits peuvent expliquer ces différences de densification : **M1** ayant une meilleure aptitude à l'écoulement sans contrainte ou sous l'action d'une faible contrainte.

Pour de fortes pressions une diminution de la cohésion est observée pour **M1** et **M2**. Les répercussions sur la dissolution sont tout de même différentes puisque avec **M1** la libération de PAX est limitée alors que pour **M2** la dissolution est avantagée. Pour **M2** la structure des comprimés est altérée (plans de clivage...) et leur rupture sous l'action du solvant est facilitée, tandis que pour **M1** les comprimés sont assez résistants pour limiter la libération de PAX.

## V.4 PARALLELE AVEC LES COMPRESSIONS REALISEES SUR LES MACHINES ROTATIVES

Nous avons étudié séparément les compressions réalisées sur les machines rotatives et la presse uniaxiale. La presse est un instrument de recherche, dont la technologie est très éloignée des machines rotatives de développement ou de production. Elle permet une approche des processus de la densification, de la comprimabilité des matériaux sous différents modes de contrainte. Il est intéressant maintenant de noter si les propriétés mises en avant à l'aide de la presse permettent d'expliquer les modes de compression observés sur les machines rotatives.

### ➤ *Cas de MI :*

Ce matériau se comprime bien. La densification est favorisée par l'association d'une ou plusieurs pré-compressions à la pression principale. Une limite de densification est apparue pour laquelle la cohésion des comprimés peut être altérée.

Sur les machines rotatives ce comportement se traduit par :

- une cohésion favorisée par les processus de compression des machines Comprima et Fette,
- sur Sviac à partir de 90% de compaction les résistances n'ont pas évolué.

Ainsi les problèmes de comprimabilité pour de fortes contraintes observés sur la presse peuvent être identiques à ceux rencontrés sur Sviac. L'augmentation de la vitesse de compression ou les différences de technologies permettent de résoudre ce problème, puisqu'il n'est présent ni sur Comprima, ni sur Fette.

Il est intéressant de noter que pour toutes les compressions réalisées à partir de **M1** que les essais de dissolution ont mis en évidence un seuil de dissolution : la libération de PAX étant avantagée avec un volume poreux calculé supérieur à 14% et une résistance inférieure à 1 MPa. De ce fait même si les simulations ne permettent pas de reproduire précisément les profils de compression des machines rotatives, la structure des comprimés est similaire.

Pour ce composé les simulations réalisées sur la presse permettent d'appréhender les compressions sur les machines rotatives selon la technologie mise en jeu. Dans ce cas l'influence de la technologie se reflète essentiellement sur les propriétés mécaniques des comprimés.

➤ *Cas de M2 :*

Ce matériau se déforme difficilement et des défauts de cohésion apparaissent pour des contraintes importantes (densification maximale).

Sur les machines rotatives ce comportement explique :

- des résultats similaires sur la Fette et la Sviac,
- une compression difficile sur la Comprima : les contraintes exercées sont trop grandes et s'accompagnent de clivage (défaut de cohésion).

Le comportement de **M2** sur la presse permet de se rendre compte de la difficulté à compresser ce produit du fait de ces particularités rhéologiques (désaération de la poudre difficile, frictions entre les particules). Les compressions sont aussi difficiles sur les machines rotatives. L'influence de la technologie dans ce cas se manifeste plus sur les modalités de compression de **M2**. Le cas le plus intéressant est la compression sur Comprima qui est

impossible du fait des particularités rhéologiques et mécaniques de ce produit. Les contraintes exercées sur cette machine sont supérieures aux autres et ne peuvent s'appliquer à de tels produits.

A partir de ces deux matériaux, nous nous rendons compte de l'intérêt de la presse uniaxiale. Les comportements mis en évidence sur la presse, associés aux caractéristiques physiques et rhéologiques des matériaux, permettent d'appréhender les processus de compression sur les rotatives. Cependant il est important de connaître précisément les performances de chacune des machines pour évaluer les modalités de compression.

## CONCLUSION

---

Comme nous l'avons précisé au début de cette étude, la diversité des machines à comprimer et des matériaux fait de la compression une étape difficile à maîtriser. De nombreux facteurs sont à prendre en compte.

Toute étude de compression demande une connaissance précise des technologies des machines utilisées :

- les cycles de compression du remplissage en poudre à l'éjection du comprimé,
- les gammes de pression exercées,
- les vitesses de rotation conditionnant les temps de compression,
- les outils annexes : système d'alimentation,  
réglage de la position du lit de poudre dans la matrice,
- le format et la structure des poinçons,
- ...

Ces paramètres techniques conditionnent les niveaux de contraintes exercés sur la poudre mais leur influence sur les propriétés des comprimés est directement liée aux caractéristiques propres du matériau. Les propriétés physico-chimiques, rhéologiques et mécaniques déterminent le comportement du matériau sous la ou les contraintes. C'est donc par une connaissance des caractéristiques du matériau et des performances de chacune des machines qu'il est possible d'évaluer les modalités de compression.

Nous avons montré dans cette étude la similitude de comportement des produits sur la presse et les machines rotatives. La presse présente une technologie très éloignée des machines rotatives de développement ou de production. Cependant c'est un outil indispensable pour une étude approfondie de la densification et de la comprimabilité des matériaux à différentes pressions. L'exploitation des résultats par des modèles mathématiques de densification apporte des renseignements importants sur les types de déformation subis par le matériau et permet d'amener des hypothèses concernant son comportement sous la contrainte.

Dans une démarche prévisionnelle, si nous voulons anticiper les modalités de compression sur les machines de développement et de production, nous suggérons de :

- déterminer les propriétés rhéologiques des matériaux :

- aptitude au tassement (essai au volumétre),
- détermination du coefficient de tassement sur presse.

↳ pour évaluer notamment les modalités d'écoulement dans les systèmes d'alimentation, les problèmes de frictions entre les particules et donc de grippage.

- suivre sur la presse uniaxiale :

- les modalités de densification (courbe de Heckel), évolution en fonction de la contrainte,
- les résistances en fonction des taux de compaction selon le domaine de contrainte.

↳ pour évaluer le bénéfice apporté par l'application d'une ou plusieurs pré-compressions et déterminer les comportements des poudres à des contraintes élevées.

Deux matériaux pharmaceutiques ont été étudiés sur trois machines rotatives de technologie variable. Les résultats obtenus ont permis de montrer que :

- la compression sur Comprima ne peut s'appliquer à n'importe quel produit ; sa géométrie particulière et les contraintes exercées, différentes des autres machines, nécessitent des matériaux ayant des propriétés rhéologiques et mécaniques adaptées,
- la machine Fette assure la compression des deux produits dans des conditions optimales,
- la machine Sviac permet toutes les compressions mais les conditions peuvent être délicates en fonction des propriétés des produits (grippage).

Ainsi les possibilités de compression sur les machines sont à définir en fonction des propriétés des matériaux. L'étape de formulation paraît donc primordiale pour tenter d'élaborer des formules ayant des caractéristiques optimales à la compression.

La phase de transposition industrielle peut donc être favorisée en comparant les technologies des machines utilisées en développement et en production pour ainsi se rendre compte des différences de contraintes appliquées et aussi anticiper les possibles variations des caractéristiques des comprimés suivant la formule.

Il serait tout de même intéressant d'approfondir cette étude, entre autre en développant des systèmes instrumentés identiques à celui de la presse sur toutes les machines rotatives. Le comportement des matériaux pourrait être évalué sur chaque machine et ainsi une cartographie des formules aptes à être comprimées pourrait être élaborée pour chacune.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- 1 - M. Delor-Delalonde  
Etude physico-chimique et rhéologique de solides divisés : méthodologie et exploitation adaptées à l'extrusion/sphéronisation de celluloses microcristallines  
Thèse d'université, Université de Montpellier I, Unité de Formation et de Recherche Pharmaceutiques, 1998.
  
- 2 - K. Marshall  
Monitoring punch forces and punch movements as an aid to developing robust tablet formulations  
Drug Dev. Ind. Pharm., 15(13), 2153-2176, 1989.
  
- 3 - A. Lewis, G. Simpkin  
Tableting - An industrial Viewpoint  
Handbook of powder technology- Powder technology and pharmaceutical processes  
Vol. 9, 473-492  
D. Chulia, M. Deleuil, Y. Pourcelot ed.  
Elsevier, Amsterdam, 1994.
  
- 4 - J.T. Cartensen  
Tableting and Compression  
Solid Pharmaceutics : Mechanical Properties and Rate Phenomena, 173-216  
Academic Press, New York, 1980.
  
- 5 - A. Le Hir, 3<sup>ième</sup> Edition  
Abrégé de Pharmacie Galénique - Bonnes pratiques de fabrication des médicaments  
Masson, Paris, 1997.
  
- 6 - M. Celik  
The past, present, and future of tableting technology  
Drug Dev. Ind. Pharm., 22(1), 1-10, 1996.
  
- 7 - R. Fabre, G. Dillemann  
Histoire de la Pharmacie  
"Que sais-je?" - Le point des connaissances actuelles, N°1035,  
Presses Universitaires de France, Paris, 1963.

- 8 - L. Pariente  
Naissance et évolution de quinze formes pharmaceutiques  
Louis Pariente, Paris, 1996.
  
- 9 - Y. Rosseto  
Pharmacotechnie industrielle  
Glatt Pharmatech s.a.r.l. ed.  
ImT, Tours, 1998.
  
- 10 - IMA, Industria macchine automatiche  
Rotary Tablet Press Comprima 250-300, Système de production de comprimés haute performance.
  
- 11 - P.L. Catellani, P. Santi, E. Gasperini, S. Ciceri, G. Dondi, P. Colombo  
Centrifugal die filling system in a new rotary tablet machine  
Int. J. Pharm., 88, 285-291, 1992.
  
- 12 - P.L. Catellani, P. Santi, G. Massimo, P. Colombo  
New rotary machine equipped with centrifugal die filling device  
Twelfth Pharmaceutical Conference, Elsinore, DK, 1, 235-245, 1993.
  
- 13 - IMA, Industria macchine automatiche  
Documentation technique.
  
- 14 - E. Doelker  
Physique de la compression. Intérêt et limite des machines instrumentées pour l'optimisation de la formulation  
Pharm. Acta Helv., 53(6), 182-188, 1978.
  
- 15 - P.R. Watt  
Tablet machine instrumentation in pharmaceuticals : principles and practice, 19-25  
Ellis Horwood Limited, Chischester, 1988.
  
- 16 - F.X. Muller, L.L. Augsburger  
The role of the displacement-time waveform in the determination of Heckel behaviour under dynamic conditions in a compaction simulator and a fully-instrumented rotary tablet machine  
J. Pharm. Pharmacol., 46, 468-475, 1994.

- 17 - S.D. Bateman, M.H. Rubinstein, R.C. Rowe, R.J. Roberts, P. Drew, A.Y.K. Ho  
A comparative investigation of compression simulators  
Int. J. Pharm., 49, 209-212, 1989.
- 18 - J.E. Rees, J.A. Hersey, E.T. Cole  
Simulation device for preliminary tablet compression studies  
J. Pharm. Sci., 61(8), 1313-1315, 1972.
- 19 - C. M'Bali-Pemba  
Fonctionnalité des matériaux particuliers : application à la comprimabilité des lactoses  
Thèse d'université, Université de Limoges, Faculté de pharmacie, 1994.
- 20 - D. Pretre  
Formulation de comprimés de Kétoprofène produits par compression directe : fondements  
pour une méthodologie de développement galénique plus générale  
Thèse d'exercice, Université de Lille II, Faculté de pharmacie, 1993.
- 21 - European Pharmacopoeia 1997, 3<sup>rd</sup> Edition  
Council of Europe, Strasbourg, 1996.
- 22 - P.E. Wray  
The physics of tablet compaction revisited  
Drug Dev. Ind. Pharm., 18(6&7), 627-658, 1992.
- 23 - J. Van Der Zwan, C.A.M. Siskens  
The compaction and mechanical properties of agglomerated materials  
Powder Tech., 33, 43-54, 1982.
- 24 - C. Gabaude, J.C. Gautier, J.L. Dubois, P. Saudemon, D. Chulia  
Comprimabilité : matériaux, stratégies de formulation et choix de procédé  
Interchimie, Génie pharmaceutique et mise en forme des solides, 31-33  
Paris, 1999.
- 25 - M. Celik  
Overview of compaction data analysis techniques  
Drug & Ind. Pharm., 18 (6-7), 767-810, 1992.

- 26 - P. Paronen, J. Ilkka  
Porosity, Pressure functions  
Pharmaceutical powder compaction technology, Vol. 71, 419-500  
G. Alderborn, C. Nyström ed.  
Marcel Dekker, Inc., New York, 1996.
- 27 - Handbook of Pharmaceuticals Excipients, 2<sup>nd</sup> Edition  
A. Wade and P.J. Weller ed.  
Pharmaceutical Press, London, 1994.
- 28 - P.N. Davies, J.M. Newton  
Mechanical strength  
Pharmaceutical powder compaction technology, Vol. 71, 165-189  
G. Alderborn, C. Nyström ed.  
Marcel Dekker, Inc., New York, 1996.
- 29 - J. Fell, J. Newton  
Determination of tablet strength by diametral compression test  
J. Pharm. Sci., 59, 688-691, 1970.
- 30 - P.J. Jarosz, E.L. Parrot  
Factors influencing axial and radial tensile strengths of tablets  
J. Pharm. Sci., 71, 607-614, 1982.
- 31 - K.G. Pitt, J.M. Newton, R. Richardson, P. Stanley  
The material tensile strength of convex-faced Aspirin tablets  
J. Pharm. Pharmacol., 41, 289-292, 1989.
- 32 - K.G. Pitt, J.M. Newton, P. Stanley  
Effects of compaction variables on porosity and material tensile strength of convex-faced Aspirin tablets  
J. Pharm. Pharmacol., 42, 219-225, 1990.
- 33 - Galenica 2 Biopharmacie, 2<sup>ième</sup> Edition  
Technique et Documentation, Paris, 1982.
- 34 - M.G. Vachon, M. Viana, E. Caramigeas, B. N'Dri, D. Chulia  
Effet de différents procédés de granulation sur les propriétés physiques, rhéologiques et mécaniques d'un mélange ternaire  
Les cahiers de Rhéologie, 15(4), 475-484  
Nantes, 1997.

- 35 - C. Brossard, D. Wouessidjewe  
Contrôle de dissolution des formes pharmaceutiques orales solides à libération ralentie  
S.T.P. Pharma, 6(10), 728-741, 1990.
- 36 - N.A. Armstrong  
Time dependent factors involved in powder compression and tablet manufacture  
Int. J. Pharm., 49, 1-13, 1989.
- 37 - N.A. Armstrong  
Considerations of compression speed in tablet manufacture  
Pharm. Tech., 106-116, 1990.
- 38 - N.A. Armstrong, L.P. Palfrey  
The effect on machine speed on the consolidation of four directly compressible tablet diluents  
J. Pharm. Pharmacol., 41, 149-151, 1989.
- 39 - J.S.M. Garr, M.H. Rubinstein  
The effect of rate of force application on the properties of microcrystalline cellulose and dibasic calcium phosphate mixtures  
Int. J. Pharm., 73, 75-80, 1991.
- 40 - H. Drissi-Alami, M. Aroztegui, G. Lemagnen, D. Larrouture, L. Casahoursat  
The effects of the tableting machine speed on physical characteristics of pharmaceutical powders  
J. Pharm. Belg., 48, 43-52, 1993.
- 41 - O.F. Akande, J.L. Ford, P.H. Rowe, M.H. Rubinstein  
The effects of lag-time and dwell-time on the compaction properties of 1:1 Paracetamol/microcrystalline Cellulose tablets prepared by pre-compression and main compression  
J. Pharm. Pharmacol., 50, 19-28, 1998.
- 42 - O.F. Akande, M.H. Rubinstein, J.L. Ford  
Examination of compaction properties of a 1:1 Acetaminophen:Microcrystalline cellulose mixture using precompression and main compression  
J. Pharm. Sci., 86(8), 900-907, 1997.

- 43 - M.J. Bogda  
Relative effects of precompression versus main compression during tablet compression  
Korsch Pressen, Compression Research Symposium, March 15-16  
Berlin, 1993.
- 44 - W.R. Vezin, H.M. Pang, K.A. Khan, S. Malkowska  
The effect of precompression in a rotary machine on tablet strength  
Drug Dev. Ind. Pharm., 9(8), 1465-1474, 1983.
- 45 - T.M. Jones, A.Y.K. Ho, J.F. Barker  
The use of instrumentation in tablet research, development and production  
Pharm. Tech., 42-47, 1985.
- 46 - F.J. Murray  
Tablet Press Automation : A modular approach to fully integrated Production  
Drug Dev. Ind. Pharm., 22(1), 35-43, 1996.
- 47 - G. Ponchel, D. Duchêne  
Intrinsic compressibility of particles during compression of pharmaceutical substances –  
A phenomenon related to the mechanical strength of tablets  
Powders and Grains, 177-182  
Biarez & Gourvès ed.  
Balkema, Rotterdam, 1989.

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b>	<b>6</b>
<b>PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	<b>8</b>
<b>I HISTORIQUE</b>	<b>9</b>
<b>II PRINCIPAUX TYPES DE MACHINES A COMPRIMER</b>	<b>13</b>
II.1 Machines alternatives (Courtoy, Frogerais, Korsch, Stroke...)	13
II.2 Machines rotatives (Courtoy, Fette, Kilian, Korsch, Frogerais, Manesty, Stokes)	17
II.3 Machines rotatives à alimentation centrifuge : Comprima 250 / 300	22
II.3.1 Système d'alimentation par force centrifuge	22
II.3.2 Système de compression	24
II.4 Presse uniaxiale instrumentée, simulateur de compression	27
II.4.1 Presses uniaxiales instrumentées (Lloyd, Andilog...)	27
II.4.2 Simulateurs de compression (MCC, Mand, ESH, Keelavite...)	28
<b>III COMPORTEMENT DES POUDRES SOUS LA CONTRAINTE ET PROPRIETES DES COMPRIMES</b>	<b>29</b>
III.1 Comportement des poudres sous la contrainte	29
III.1.1 Ecoulement	29
III.1.2 Compressibilité	32
III.1.3 Comprimabilité	37
III.2 Propriétés des comprimés	37
III.2.1 Densité apparente et porosité	38
III.2.2 Résistance à la rupture	38
III.2.3 Surface spécifique	39
III.2.4 Aptitude à la dissolution	40
<b>IV INFLUENCE DES PARAMETRES TECHNIQUES DE LA COMPRESSION SUR LE COMPORTEMENT DES POUDRES ET LES PROPRIETES DES COMPRIMES</b>	<b>42</b>
IV.1 Système d'alimentation en poudre	42
IV.2 Vitesse de compression	43
IV.3 Pré-compression	46
<b>V CONCLUSION</b>	<b>48</b>

<b>DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE</b>	<b>49</b>
<b>I MACHINES ROTATIVES ET PRESSE UNIAXIALE</b>	<b>50</b>
I.1 Sviac PR6 (Sviac Shindler, Vitry, France)	50
I.2 Fette P1000 (Wilhelm Fette GmbH, Hambourg, Allemagne)	51
I.3 Systèmes d'acquisition de données équipant les machines Sviac et Fette	51
I.4 Comprima 250 (Ima spa, Ozzano Emilia, BO, Italie)	54
I.5 Presse uniaxiale instrumentée (HMD, Andilog, Chaville, France)	54
<b>II PROTOCOLES EXPERIMENTAUX</b>	<b>56</b>
II.1 Caractérisation des matériaux	56
II.1.1 Analyse granulométrique par tamisage	56
II.1.2 Aptitude au tassement	57
II.1.3 Humidité résiduelle	57
II.1.4 Densité vraie	57
II.1.5 Consolidation sur presse uniaxiale	58
II.2 Paramètres de compression	58
II.2.1 Vitesses de rotation et de compression	59
II.2.2 Forces de compression	59
II.3 Tableau synthétique des paramètres de compression	62
II.4 Caractérisation des comprimés	62
II.4.1 Contrôles physiques des comprimés	63
II.4.2 Taux de compaction T(%)	64
II.4.3 Résistance à la rupture R (MPa)	64
II.4.4 Essais de dissolution de PAX	64
<b>III PROPRIETES DES MATERIAUX</b>	<b>66</b>
III.1 Caractéristiques physiques et rhéologiques	66
III.2 Densification	67
III.2.1 Cycles de compression et coefficient de tassement	67
III.2.2 Représentation de Heckel	68
<b>IV COMPRESSION SUR LES MACHINES ROTATIVES</b>	<b>70</b>
IV.1 Cas du matériau M1	70
IV.1.1 Influence sur la densification et la comprimabilité de M1	71
IV.1.2 Les répercussions sur l'aptitude à la libération de PAX	76
IV.1.3 Synthèse	78
IV.2 Cas du matériau M2	79
IV.2.1 Influence sur la densification et la comprimabilité de M2	81
IV.2.2 Les répercussions sur l'aptitude à la libération de PAX	84
IV.2.3 Synthèse	85
IV.3 Conclusion	86

<b>V SIMULATION SUR LA PRESSE UNIAXIALE</b>	<b>88</b>
<b>V.1 Cas du matériau M1</b>	<b>88</b>
V.1.1 Influence sur la densification et la comprimabilité de M1	89
V.1.2 Les répercussions sur l'aptitude à la libération de P <sub>Ax</sub>	91
V.1.3 Synthèse	93
<b>V.2 Cas du matériau M2</b>	<b>94</b>
V.2.1 Influence sur la densification et la comprimabilité de M2	95
V.2.2 Les répercussions sur l'aptitude à la libération de P <sub>Ax</sub>	97
V.2.3 Synthèse	98
<b>V.3 Conclusion</b>	<b>99</b>
<b>V.4 Parallèle avec les compressions réalisées sur les machines rotatives</b>	<b>100</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>103</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>106</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>112</b>
<b>TABLE DES FIGURES</b>	<b>115</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX</b>	<b>117</b>

## TABLE DES FIGURES

---

<b>Figure 1</b> : Machines à comprimer des années 1890 – 1920	11
<b>Figure 2</b> : Machine à comprimer alternative (Stroke)	14
<b>Figure 3</b> : Cycle de compression sur une machine alternative	16
<b>Figure 4</b> : Etapes de la compression sur une machine rotative	19
<b>Figure 5</b> : Machines à comprimer rotatives – (A) TBCB ZP3 5 A, (B) Korsch Pharmapress PH 100/DMS, (C) Korsch Pharmapress PH 800	21
<b>Figure 6</b> : Schéma du trajet de la poudre de la trémie jusqu'aux matrices sous l'action de la force centrifuge	22
<b>Figure 7</b> : Les principales étapes de la compression sur une machine rotative à alimentation centrifuge	23
<b>Figure 8</b> : Les différentes étapes de la compression sur Comprima 250/300	25
<b>Figure 9</b> : Schéma du cycle de compression sur Comprima 250/300	26
<b>Figure 10</b> : Courses de réglage des poinçons selon les axes	26
<b>Figure 11</b> : Tableau de commande de positionnement des axes	26
<b>Figure 12</b> : Cycle de compression	34
<b>Figure 13</b> : Profil de Heckel	36
<b>Figure 14</b> : Efficience de dissolution	41
<b>Figure 15</b> : Schéma des systèmes d'alimentation en poudre par gravité (A) et par marche forcée (B)	43
<b>Figure 16</b> : Les périodes de temps d'un cycle de compression	44
<b>Figure 17</b> : Evolution de la force de compression en fonction du temps pour des machines rotatives de cadences différentes	45
<b>Figure 18</b> : Système d'acquisition de données sur Sviac et Fette - Evolution des forces mesurées par les différents capteurs en fonction du temps	53
<b>Figure 19</b> : Schéma de la presse uniaxiale instrumentée	55

<b>Figure 20</b> : Principales dimensions d'un comprimé convexe	63
<b>Figure 21</b> : Aptitude au tassement	67
<b>Figure 22</b> : Analyse granulométrique par tamisage	67
<b>Figure 23</b> : Cycles de compression sur la presse uniaxiale	68
<b>Figure 24</b> : Représentations de Heckel	69
<b>Figure 25</b> : Evolution du taux de compaction de M1 en fonction de la pression (machines rotatives)	72
<b>Figure 26</b> : Evolution de la compressibilité et de la comprimabilité de M1 en fonction de la vitesse de rotation pour les trois machines rotatives	74
<b>Figure 27</b> : Résistance à la rupture en fonction du taux de compaction de M1 (machines rotatives)	76
<b>Figure 28</b> : Efficience de dissolution de M1 à 15 minutes en fonction de la pression de compression (machines rotatives)	77
<b>Figure 29</b> : Efficience de dissolution de M1 en fonction du volume poreux calculé (machines rotatives)	77
<b>Figure 30</b> : Efficience de dissolution de M1 en fonction de la résistance (machines rotatives)	77
<b>Figure 31</b> : Evolution du taux de compaction de M2 en fonction de la pression (machines rotatives)	81
<b>Figure 32</b> : Evolution de la compressibilité et de la comprimabilité de M2 en fonction de la vitesse de rotation pour les trois machines	82
<b>Figure 33</b> : Résistance à la rupture en fonction du taux de compaction de M2 (machines rotatives)	83
<b>Figure 34</b> : Efficience de dissolution de M2 à 15 minutes en fonction de la pression (machines rotatives)	84
<b>Figure 35</b> : Efficience de dissolution de M2 en fonction du volume poreux calculé (machines rotatives)	85
<b>Figure 36</b> : Efficience de dissolution de M2 en fonction de la résistance (machines rotatives)	85
<b>Figure 37</b> : Evolution du taux de compaction de M1 en fonction de la pression (presse)	90
<b>Figure 38</b> : Résistance à la rupture en fonction du taux de compaction de M1 (presse)	91
<b>Figure 39</b> : Efficience de dissolution de M1 à 15 minutes en fonction de la pression de compression (presse)	92
<b>Figure 40</b> : Efficience de dissolution de M1 en fonction du volume poreux calculé (presse)	92

<b>Figure 41</b> : Efficience de dissolution de M1 en fonction de la résistance (presse) _____	92
<b>Figure 42</b> : Evolution des taux de compaction de M2 en fonction de la pression (presse) _____	95
<b>Figure 43</b> : Résistance à la rupture en fonction du taux de compaction de M2 (presse) _____	96
<b>Figure 44</b> : Efficience de dissolution de M2 à 15 minutes en fonction de la pression de compression (presse) _____	97
<b>Figure 45</b> : Efficience de dissolution de M2 en fonction du volume poreux calculé (presse) _____	98
<b>Figure 46</b> : Efficience de dissolution de M2 en fonction de la résistance (presse) _____	98

## TABLE DES TABLEAUX

---

<b>Tableau 1</b> : Corrélation entre l'Indice de Carr (pourcentage de compressibilité) et l'aptitude à l'écoulement _____	32
<b>Tableau 2</b> : Exemples de modèles de densification _____	35
<b>Tableau 3</b> : Classification des matériaux selon $P_y$ _____	37
<b>Tableau 4</b> : Forces maximales de pré-compression et de compression de quatre modèles de machines rotatives à haute cadence _____	48
<b>Tableau 5</b> : Paramètres de compression sur les machines rotatives et la presse uniaxiale _____	62
<b>Tableau 6</b> : Propriétés physiques et rhéologiques des matériaux _____	66
<b>Tableau 7</b> : Caractéristiques des comprimés de M1 réalisés sur les trois machines rotatives _____	71
<b>Tableau 8</b> : Caractéristiques des comprimés de M2 réalisés sur les trois machines rotatives _____	80
<b>Tableau 9</b> : Caractéristiques des comprimés de M1 réalisés sur la presse uniaxiale _____	89
<b>Tableau 10</b> : Caractéristiques des comprimés de M2 réalisés sur la presse uniaxiale _____	94



COMPRESSION DE MATERIAUX PHARMACEUTIQUES :  
INFLUENCE DE LA TECHNOLOGIE  
CONSEQUENCES SUR LA DISSOLUTION

RESUME

Dans le domaine de la recherche, du développement et de la production, la diversité technologique des machines à comprimer est grande : elles diffèrent entre autre au niveau des forces de pré-compression et de compression, des systèmes d'alimentation et des cadences de production. Ces paramètres influencent le comportement des poudres et peuvent induire une variabilité des propriétés des comprimés fabriqués, elle-même fonction des caractéristiques des matériaux. De ce fait, il est souvent difficile d'apprécier les modalités de compression sur des machines de production d'une formule en développement.

L'objectif de ce travail est de rechercher des méthodes d'analyses technologiques des matériaux permettant de prévoir lors de la phase de développement les modalités de compression sur les machines rotatives.

Les compressions de deux matériaux pharmaceutiques sont étudiées sur une presse uniaxiale Andilog et trois machines rotatives (Sviac PR6, Fette P 1000 et Comprima 250). Les analyses ont porté d'une part sur les propriétés physiques, rhéologiques et mécaniques des matériaux pulvérulents et d'autre part sur les propriétés physiques et mécaniques des comprimés, ainsi que sur leur aptitude à la dissolution.

L'incidence des différences technologiques sur les propriétés des comprimés est mise en évidence et une méthode d'approche du comportement des matériaux sur les machines rotatives est proposée à l'aide de la presse uniaxiale.

MOTS CLES

Compressibilité	Presse uniaxiale
Comprimabilité	Comprima 250
Technologie de compression	Fette P1000
Dissolution	Sviac PR6

JURY

Président : Mme le Professeur CHULIA Dominique  
Juges : M. CORDOLIANI Jean-François, Pharmacien industriel (Laboratoires UPSA)  
Mme VIANA Marylène, Maître de Conférence