

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2003

THESE N° 336 1A

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 113790 3

**COMPRESSION DU PARACETAMOL :
ETUDE DE DIFFERENTS PARAMETRES DE COMPRESSION**

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 20 Octobre 2003

par

Audrey BARRAUD

née le 13 Mars 1978
à Saint-Jean d'Angély

EXAMINATEURS DE LA THESE

- Mme le Professeur CHULIA D.Président
- Mme FALK V., Maître de ConférencesDirecteur de thèse
- Mme VIANA, Maître de Conférences.....Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOSGIRAUD Claudine

BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE - PARASITOLOGIE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE GALENIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE – CHIMIE MINERALE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

GHESTEM Axel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE – HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

LOUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES

ADMINISTRATIFS

Madame **ROCHE** Doriane

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
EA KIM Leng	PHARMACODYNAMIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUE ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
VIGNOLES Philippe	INFORMATIQUE

ASSISTANT

FAURE Monique

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel

ATER

BELLET Virginie

DUCHIRON Cécile

REMERCIEMENTS

Mes remerciements les plus sincères vont Mme V. FALK, Maître de conférences à l'ENSIC de Nancy, pour sa disponibilité et pour m'avoir guidée tout au long de mon travail.

Je tiens tout particulièrement à remercier Mme D. CHULIA, Professeur à la faculté de Pharmacie de Limoges et Président du jury, qui a su me conseiller au cours de mes études de Pharmacie et qui me fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Je remercie également Mme M. VIANA, Maître de conférences à la faculté de Pharmacie de Limoges, pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Mes remerciements vont aussi au Laboratoire des Sciences du Génie Chimique de l'ENSIC, et notamment le groupe du Génie des Séparations en Milieux Poreux, pour m'avoir accueillie durant ces quelques mois, avec une attention particulière à J.F. REMY pour les analyses qu'il a réalisées.

Enfin, je remercie M. J. CAVEZZAN des Laboratoires Rhodia, pour avoir mis les poudres de paracétamol à disposition.

PLAN

REMERCIEMENTS

NOMENCLATURE

INTRODUCTION

PARTIE THEORIQUE

1 Le Paracétamol

- 1.1 Formule chimique
- 1.2 Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action
- 1.3 Indications Thérapeutiques
- 1.4 Effets secondaires
- 1.5 Précautions d'emploi et Contre-indications

2 Les poudres

- 2.1 Qu'est-ce qu'une poudre ?
- 2.2 Propriétés des poudres
 - 2.2.1 Taille et distribution de taille des particules
 - 2.2.2 Morphologie des particules
 - 2.2.3 Propriétés de la poudre libre
 - 2.2.4 Perte à la dessiccation
 - 2.2.5 Propriétés rhéologiques de la poudre

3 La compression des poudres

- 3.1 Remplissage de la matrice de compression
- 3.2 Compression du lit de poudre
 - 3.2.1 Phase de réarrangement et de tassement
 - 3.2.2 Phase de compression
 - 3.2.3 Phase de décompression
- 3.3 Suivi de la compression
 - 3.3.1 Cycle de compression
 - 3.3.2 Suivi de la compression : modèles proposés
- 3.4 Analyses des comprimés finaux

PARTIE EXPERIMENTALE

1 Les poudres étudiées

2 Méthodes de caractérisation des poudres

- 2.1 Diamètre et distribution granulométrique des particules
 - 2.1.1 Matériel et Méthodes

- 2.1.2 Résultats
- 2.2 Analyse au microscope électronique à balayage
 - 2.2.1 Matériel et Méthodes
 - 2.2.2 Résultats
- 2.3 Perte à la dessiccation de la poudre
 - 2.3.1 Matériel et Méthodes
 - 2.3.2 Résultats
- 2.4 Masse volumique pycnométrique de la poudre
 - 2.4.1 Matériel et Méthodes
 - 2.4.2 Résultats
- 2.5 Propriétés d'écoulement
 - 2.5.1 Matériel et Méthodes
 - 2.5.2 Résultats des analyses réalisées sur le combiné Hosokawa
 - 2.5.3 Tableau récapitulatif et analyse des résultats
- 3 Compression**
 - 3.1 Matériel et Méthodes
 - 3.1.1 Matériel utilisé : la machine à comprimer
 - 3.1.2 Méthodes mises en œuvre
 - 3.1.3 Présentation des essais de compression
 - 3.2 Résultats
 - 3.2.1 Essais à vide
 - 3.2.2 Cycles de compression des six poudres.
 - 3.2.3 Contrôles visuels des comprimés
 - 3.2.4 Epaisseur des comprimés
 - 3.2.5 Résultats de la compression et modèles de Heckel et de Kawakita
 - 3.2.6 Test de résistance mécanique des comprimés
 - 3.2.7 Test de friabilité

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

NOMENCLATURE

a,b	Constantes de l'équation de Kawakita	[-]
C	Compressibilité	[%]
C _i	Constantes (i allant de 1 à 21)	[-]
C _f	Facteur de compressibilité de l'équation de Smith	[-]
C _o	Cohésion	[%]
C _{rv}	Coefficient de réduction volumique	[-]
C _{rv∞}	Coefficient de réduction volumique à pression infinie	[-]
d	Compacité	[-]
d ₀	Compacité à pression nulle	[-]
d _v	Diamètre équivalent en volume	[m]
d _{pe}	Diamètre équivalent en périmètre	[m]
d _s	Diamètre équivalent en surface	[m]
d _{sp}	Diamètre équivalent en surface projetée	[m]
d _{sv}	Diamètre équivalent en surface spécifique	[m]
D	Dispersibilité	[%]
D _{nt}	Densité apparente non tassée	[-]
D _t	Densité apparente tassée	[-]
d ₁₀	Diamètre pour lequel 10% des particules ont un diamètre inférieur à celui-ci	[m]
d ₅₀	Diamètre pour lequel 50% des particules ont un diamètre inférieur à celui-ci	[m]
d ₉₀	Diamètre pour lequel 90% des particules ont un diamètre inférieur à celui-ci	[m]
e	Epaisseur	[m]
E _i	Energie rapportée aux différentes phases de la compression (i varie de 1 à 3)	[J]
H _r	Indice d'Hausner	[-]
I	Indice de Carr	[%]
l	Largeur	[m]
L	Longueur	[m]
m _i	Fraction massique de poudre récupérée sur le tamis i (i variant 1 à 3)	[-]
P	Pression	[Pa]
P _{part}	Périmètre des particules	[m]
S _{part}	Surface de la particule considérée	[m ²]
S _{proj}	Surface projetée de la particule considérée	[m ²]
V	Volume du lit de poudre sous la pression P	[m ³]
V _a	Volume additionnel	[m ³]

V_{air}	Volume d'air dans un lit de particules	$[m^3]$
V_c	Volume de la cellule du pycnomètre à Hélium	$[m^3]$
V_f	Volume final du lit de poudre	$[m^3]$
V_{part}	Volume de la particule considérée	$[m^3]$
$V_{\text{particules}}$	Volume réel occupé par les particules	$[m^3]$
$V_{\text{tassé}}$	Volume occupé par la poudre après des chocs de tassement	$[m^3]$
V_{total}	Volume total occupé par la poudre	$[m^3]$
V_{∞}	Volume du lit de poudre à pression infinie	$[m^3]$
V_0	Volume initial du lit de poudre	$[m^3]$
X	Fraction solide dans un lit de poudre	$[-]$

SYMBOLES GRECS

α_C	Angle de chute	$[^\circ]$
α_D	Angle de différence	$[^\circ]$
α_T	Angle de talus (ou de repos)	$[^\circ]$
ε	Porosité	$[-]$
ε_0	Porosité sous pression nulle	$[-]$
ρ_{compact}	Masse volumique du compact	$[kg.m^{-3}]$
$\rho_{\text{granulaire}}$	Masse volumique de particules	$[kg.m^{-3}]$
ρ_{nt}	Masse volumique non tassée	$[kg.m^{-3}]$
$\rho_{\text{remplissage}}$	Masse volumique de remplissage	$[kg.m^{-3}]$
ρ_t	Masse volumique tassée	$[kg.m^{-3}]$
ρ_{vraie}	Masse volumique vraie	$[kg.m^{-3}]$
Ψ_v	Facteur de forme relatif au volume	$[-]$
Ψ_s	Facteur de forme relatif à la surface	$[-]$
Ψ_a	Facteur de forme relatif à la surface spécifique	$[-]$

INTRODUCTION

Au cours de ce travail, diverses propriétés du paracétamol, telles que l'aptitude à l'écoulement, la morphologie des particules ou l'aptitude à la compression, sont analysées. Six poudres sont plus particulièrement étudiées. Celles-ci, fournies par le laboratoire Rhodia, sont différentes notamment par leur granulométrie et leur procédé d'obtention.

Avant la partie expérimentale permettant de mettre en évidence la comprimabilité et les conditions de la compression de chacune de ces poudres, une partie théorique préalable présente les caractéristiques d'une poudre, les différentes phases d'un cycle de compression, ainsi que les équations pouvant être utilisées pour modéliser les cycles de compression.

La partie expérimentale comprend deux chapitres principaux. Le premier présente les propriétés de chacune des poudres libres (aptitude à l'écoulement, aptitude à la compression, ...) et le second étudie plus particulièrement la compression de celles-ci. Enfin, l'application de deux modèles théoriques à partir des résultats des comprimés finaux, puis plus particulièrement sur un cycle de compression d'une des six poudres permettra de savoir si la modélisation et l'extrapolation de la compression sont pertinentes.

Les comprimés obtenus sont ensuite analysés suivant différents tests tels que la résistance à l'écrasement ou la friabilité de façon à mettre en évidence l'influence de différents paramètres de la compression et des différents types de poudres sur la qualité des comprimés finaux.

PARTIE THEORIQUE

1 LE PARACETAMOL

1.1 FORMULE CHIMIQUE

[46, 48]

Chimiquement, le paracétamol est du N-4(hydroxyphényl)acétamide ou aussi appelé hydroxy-4'acétanilide, dont la formule est représentée sur la figure suivante (figure 1) :

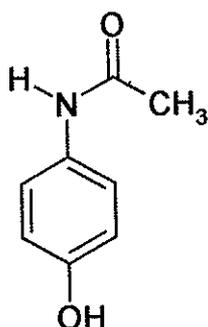


Figure 1 : Paracétamol ou N-4(hydroxyphényl)acétamide

1.2 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET MECANISME D'ACTION

[47, 48]

Le paracétamol présente trois propriétés pharmacologiques importantes : l'effet analgésique est l'effet principal et celui-ci est accompagné d'un effet antipyrétique. Enfin, il a été démontré que le paracétamol peut aussi être utilisé comme substrat du cytochrome P450.

Cette molécule agit suivant différents mécanismes d'action :

- Métabolite actif de la phénacétine, il a une action analgésique, à la fois centrale et périphérique
- L'action antipyrétique est due à une activité sur le centre thermorégulateur hypothalamique, par inhibition de l'action des pyrogènes endogènes et la synthèse des prostaglandines. Il agit aussi directement sur l'hypothalamus, provoquant ainsi une augmentation des pertes caloriques.

En ce qui concerne la pharmacocinétique, le paracétamol présente une demi-vie comprise entre une et trois heures ; l'absorption, rapide et presque totale, s'effectue au niveau de l'intestin grêle.

Dans l'organisme, la paracétamol présente une liaison aux protéines plasmatiques de l'ordre de 20%. Enfin, l'élimination est rapide et se fait par voie rénale.

1.3 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

[47, 48]

Le paracétamol, très connu du grand public, possède diverses indications dont les principales sont citées ci-dessous.

- La douleur : douleurs d'intensité moyenne (algies post-traumatiques ou post-opératoires, odontalgies, céphalées, dysménorrhées, arthralgies, myalgies)
- La fièvre
- La migraine : traitement de la crise mais cette propriété reste encore à confirmer : il ne serait efficace qu'à la dose de 1 g, surtout dans des migraines sévères.

1.4 EFFETS SECONDAIRES

[47, 48]

Bien que très prescrit et très utilisé, le paracétamol présente un grand nombre d'effets secondaires dont les principaux sont :

- Hypersensibilité (rare) : éruption cutanée, thrombopénie allergique
- Hépatotoxicité possible à doses supra-thérapeutiques (> 3 g/jour chez l'adulte), en cas de jeûne ou d'atteinte hépatique préalable, chez l'alcoolique et en cas de déficit en glutathion – synthétase
- En cas de surdosage aigu : cytolysse hépatique apparaissant dans les premières 24 heures et hypophosphorémie par atteinte tubulaire rénale (dans ces cas là, il est nécessaire de faire un lavage gastrique et d'administrer de l'acétylcystéine).

1.5 PRECAUTIONS D'EMPLOI ET CONTRE-INDICATIONS

[47, 48]

Lors de la prescription de paracétamol, un certain nombre de précautions doivent être prises. En effet, l'administration de paracétamol doit être surveillée en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatocellulaire, d'alcoolisme chronique et en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

D'autre part, dans certains cas le paracétamol est totalement contre-indiqué, comme dans le cas d'insuffisance rénale sévère ou de porphyrie hépatique.

2 LES POUDRES

2.1 QU'EST-CE QU'UNE POUDRE ?

La poudre libre correspond à un assemblage plus ou moins concentré de particules solides dans l'air, entre lesquelles s'exercent différents types d'interactions. Il peut aussi exister une troisième phase dans ce système : en effet, lors d'une granulation humide par exemple, il y a de l'eau entre les particules, permettant alors à l'aide d'excipients tels que des liants de les agglomérer entre elles.

Les propriétés des poudres (propriétés d'écoulement, aptitude à la compression, etc...) dépendent en particulier du mode d'obtention de celles-ci (atomisation, agglomération, granulation, etc...). Il a été montré qu'une étape de granulation permet d'obtenir, à partir d'une poudre libre et fine, des agglomérats de taille plus importante, ce qui modifie les propriétés mécaniques du système granulaire : le granulé s'écoule alors plus facilement, facilitant ainsi le dosage et la manipulation de la poudre concernée.

2.2 PROPRIETES DES POUDRES

2.2.1 Taille et distribution de taille des particules

Cette caractéristique de la poudre est très importante. Pour la détermination de la taille des particules, il faut choisir une grandeur représentative pour tout type de particules et notamment pour toutes les formes de particules : les poudres sont donc le plus souvent caractérisées par un diamètre. Différents types de diamètres peuvent être définis en fonction de la propriété de la particule à laquelle ils font référence (volume, surface, etc...). Les plus couramment utilisés sont les diamètres de sphère équivalente ou de cercle équivalent, ou enfin, les diamètres statistiques. Quelques exemples de ces diamètres sont regroupés dans le tableau suivant (tableau I).

Tableau I : Différents types de diamètres de particules.

TYPE DE DIAMÈTRE	DEFINITION	FORMULE
Diamètre équivalent en volume	Diamètre de la sphère ayant le même volume que la particule considérée	$d_v = \left(\frac{6V_{part}}{\pi} \right)^{1/3}$ (Equation 1)
Diamètre équivalent en surface	Diamètre de la sphère ayant la même surface que la particule considérée	$d_s = \left(\frac{S_{part}}{\pi} \right)^{1/2}$ (Equation 2)
Diamètre équivalent en surface spécifique	Diamètre de la sphère ayant la même surface spécifique que la particule considérée	$d_{sv} = \left(\frac{Sp_{part}}{\pi} \right)^{1/2}$ (Equation 3)
Diamètre équivalent en surface projetée	Diamètre du cercle ayant la même surface que la surface projetée de la particule dans une direction choisie	$d_{sproj} = \left(\frac{4S_{proj}}{\pi} \right)^{1/2}$ (Equation 4)
Diamètre équivalent en périmètre	Diamètre du cercle ayant le même périmètre que la surface projetée de la particule dans une direction choisie	$d_{pe} = \left(\frac{P_{part}}{\pi} \right)$ (Equation 5)
Diamètre de Feret	Distance comprise entre les deux tangentes à la surface projetée pour une direction choisie	

[20]

Outre l'analyse granulométrique de particules isolées, il est aussi nécessaire d'étudier la distribution granulométrique de l'ensemble des particules. Celle-ci peut être exprimée en masse, en nombre et permet d'avoir différentes informations telles que les diamètres d_{10} , d_{50} et d_{90} (exemple : d_{10} : 10% des particules ont un diamètre inférieur à ce diamètre considéré).

2.2.2 Morphologie des particules

2.2.2.1 Microscopie électronique

La forme des particules est analysée par microscopie électronique à balayage. Cette technique permet d'observer les matériaux étudiés de façon plus ou moins précise. En effet, celle-ci peut

fournir une vue d'ensemble des échantillons, mais aussi et surtout, des vues de particules prises quasiment individuellement.

De plus, outre la forme globale, la microscopie électronique permet de caractériser plus particulièrement trois types de morphologie :

- *Macromorphologie* : elle décrit la "silhouette" des particules, révélant ainsi l'anisotropie mais aussi les risques d'imbrication qui peuvent se produire lors de la manipulation de la poudre
- *Mésomorphologie* : elle caractérise les structures et la rugosité des particules
- *Micromorphologie* : ce troisième type de morphologie permet d'expliquer le comportement des poudres par l'étude de la géométrie des contacts et de la déformabilité.

Ces caractéristiques morphologiques sont importantes puisqu'elles ont une influence sur le comportement de la poudre considérée lors de diverses sollicitations.

L'étude morphologique, par microscopie électronique et après analyse d'image, permet de déterminer des indices caractérisant les particules. Ces indices sont calculés à partir des dimensions mesurées :

[17]

$$\text{Indice d'allongement} = \frac{\text{longueur}}{\text{largeur}} = \frac{L}{l} \quad (\text{Equation 6})$$

$$\text{Indice d'aplatissement} = \frac{\text{épaisseur}}{\text{largeur}} = \frac{e}{l} \quad (\text{Equation 7})$$

2.2.2.2 Facteurs de forme

[17]

Pour caractériser des particules, il existe des facteurs de forme correspondant à l'écart entre la forme réelle de la particule et une forme de référence choisie. Les facteurs de forme classiques sont obtenus grâce à des analyses plus complètes permettant de calculer les volumes des particules. Le Coulter Counter peut être utilisé pour déterminer le volume des particules, ainsi que la distribution en nombre de particules.

Il existe différents facteurs de forme en fonction de la forme de référence choisie :

$$\Psi_v = \frac{\text{Surface de la sphère ayant le même volume que la particule}}{\text{Surface de la particule}} = \left(\frac{d_v}{d_s}\right)^2 \quad (\text{Equation 8})$$

$$\Psi_s = \frac{\text{Volume de la sphère ayant la même surface que la particule}}{\text{Volume de la particule}} = \left(\frac{d_s}{d_v}\right)^3 \quad (\text{Equation 9})$$

$$\Psi_{va} = \frac{\text{Surface de la sphère de même surface spécifique que la particule}}{\text{Surface de la particule}} = \left(\frac{d_{sv}}{d_s}\right)^2 \quad (\text{Equation 10})$$

$$\Psi_{sa} = \frac{\text{Volume de la sphère de même surface spécifique que la particule}}{\text{Volume de la particule}} = \left(\frac{d_{sv}}{d_s}\right)^3 \quad (\text{Equation 11})$$

2.2.3 Propriétés de la poudre libre

2.2.3.1 Porosité

[3]

La porosité, notée ε , quantifie la présence de vide dans un lit de poudre. En effet, lors de l'empilement des particules, l'arrangement de celles-ci induit la formation d'espaces interparticulaires. De plus, les particules elles-mêmes présentent des lacunes participant aussi au volume de vide considéré dans le calcul de la porosité, définie par l'équation suivante et représentée sur la figure 2 :

$$\varepsilon = \frac{V_{air}}{V_{total}} = \frac{V_{air}}{V_{air} + V_{particules}} \quad (\text{Equation 12})$$

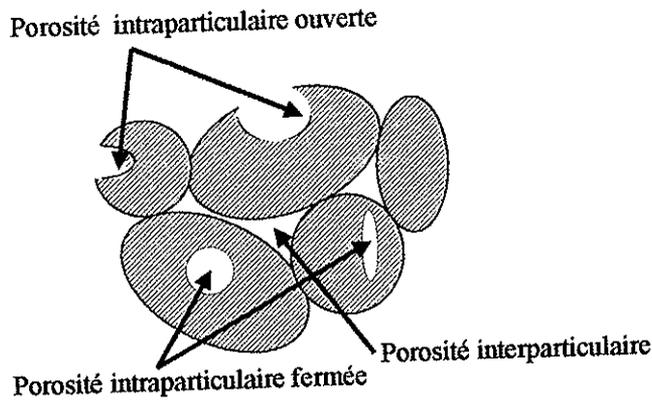


Figure 2 : Porosité au sein d'un lit de particules.

D'après la figure précédente, trois types de porosités peuvent être distingués :

- Porosité interparticulaire : elle prend en compte uniquement l'espace interparticulaire
- Porosité intraparticulaire ouverte : celle-ci comptabilise les pores ouverts
- Porosité intraparticulaire fermée : cette dernière tient compte des pores fermés au niveau des particules.

Pour être plus précis dans l'analyse de l'état de la poudre, les pores peuvent aussi être classés en fonction de deux caractéristiques principales : leur taille et leur forme.

D'une part, la taille des pores, et notamment leur diamètre, permet de distinguer trois types de pores : les micropores (diamètre inférieur à 2 nm), les mésopores (diamètre compris entre 2 nm et 0,2 μm), et enfin, les macropores (diamètre supérieur à 0,2 μm).

D'autre part, les pores peuvent aussi être distingués suivant leur forme. Les formes les plus courantes, représentées sur la figure 3, sont les formes d'encriers, cylindriques, coniques ou sphériques.

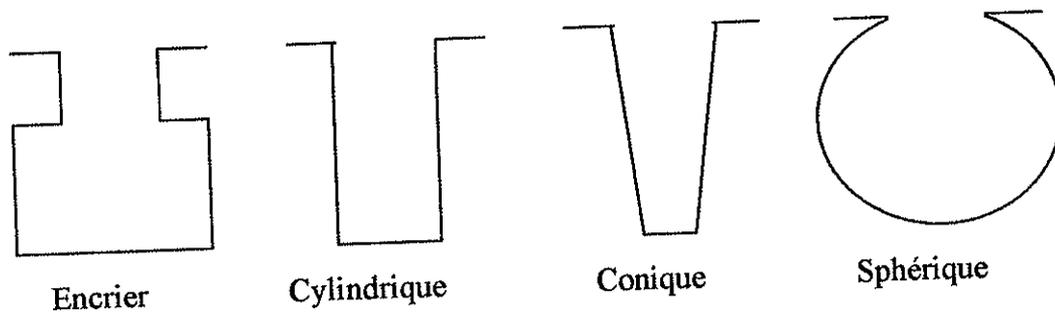


Figure 3 : Différentes formes de pores.

Les distributions de pores peuvent être déterminées grâce à des modèles de pores tels que le modèle de pores parallèles (Washburn), le modèle de réseau de pores cylindriques (Androustopoulos et Mann) ou encore le modèle de pores sphériques.

La mesure de la porosité peut être réalisée grâce à différentes techniques telles que la porosimétrie à mercure ou l'adsorption gazeuse (méthode BET). Il existe aussi une autre technique plus lourde : celle-ci permet de figer la poudre dans une résine, d'effectuer des coupes et d'analyser par tranche, grâce à une méthode photographique, les vides ainsi mis en évidence.

[34, 38]

2.2.3.2 Densités et masses volumiques

[21, 45]

La densité d'un lit de particules rend compte du rapport de masse de poudre sur le volume de poudre comparé à la masse volumique de l'air. Selon le volume considéré, les densités ou masses volumiques sont diverses et nombreuses, citons par exemple :

- *La densité effective du matériau ou "masse volumique effective"*

Cette masse volumique correspond à la masse volumique vraie de la poudre car elle prend uniquement en compte la fraction solide du produit. Elle correspond à une masse moyenne par unité de volume à l'exclusion de tout vide non constitutionnel de l'arrangement moléculaire et constitue une propriété intrinsèque de la substance devant être, à ce titre, indépendante de la méthode de détermination utilisée. La masse volumique effective est obtenue de deux façons différentes selon la Pharmacopée (§ 2.2.42) : par le calcul (à partir des données cristallographiques) ou bien par la mesure (suivant le rapport de la masse de poudre sur le volume obtenu, après mesure de la masse et du volume monocristal).

- *La masse volumique particulaire*

Elle rapporte la masse de poudre (m) au volume des particules : ce volume prend en compte à la fois la masse volumique cristalline et la porosité intraparticulaire (pores ouverts et fermés). La masse volumique déterminée dépend donc de la valeur de volume obtenue, qui est lui-même fonction de la méthode utilisée. Il est possible de différencier deux types de masses volumiques particulières (Pharmacopée § 2.2.42) :

- Masse volumique pycnométrique :

Elle correspond à la mesure du volume occupé par une masse connue de poudre par équivalence avec le volume de gaz déplacé par la poudre dans un pycnomètre à déplacement de gaz. Le volume déterminé comprend le volume occupé par les pores ouverts mais exclut le volume occupé par les pores fermés ou non accessibles au gaz. Si la poudre est très finement divisée, la masse volumique pycnométrique est peu différente de la masse volumique effective de cette poudre.

- Masse volumique granulaire par porosimétrie au mercure :

Dans ce cas-là, le volume déterminé exclut également le volume des pores fermés, mais comprend les pores ouverts de taille supérieure à une taille limite qui est fonction de la pression d'intrusion du mercure appliquée au cours de la mesure. Aux pressions de travail normales, le mercure ne pénètre pas dans les pores de petite taille, accessibles à l'hélium. Différentes valeurs peuvent alors être déterminées puisqu'elles dépendent de la pression maximale appliquée pour laquelle correspond un diamètre minimal d'accès au mercure.

$$\rho_{granulaire} = \frac{m}{V_{pores\ ouverts} + V_{particules}} \quad (\text{Equation 13})$$

• Masse volumique vrac (ρ_{vrac}) ou densité de remplissage ou densité non tassée (D_{nt})

Celle-ci inclut la contribution des espaces interparticulaires. Elle correspond à la masse volumique de remplissage qui est calculée suivant le rapport de la masse de poudre sur le volume de poudre versé, sans tassement préalable. Ce volume versé est le volume géométrique occupé par le lit de poudre, correspondant au volume de particules ajouté au volume de vide. Cette densité est également appelée densité de lit. Elle dépend donc de la masse volumique des particules et de leur arrangement spatial dans le lit de poudre. Cette masse volumique est difficile à mesurer, car la plus légère perturbation du lit de poudre peut entraîner une variation de la masse volumique.

$$\rho_{remplissage} = \frac{m}{V_{versé}} = \frac{m}{V_{air} + V_{particules}} = \rho_{vrac} \equiv D_{nt} \quad (\text{Equation 14})$$

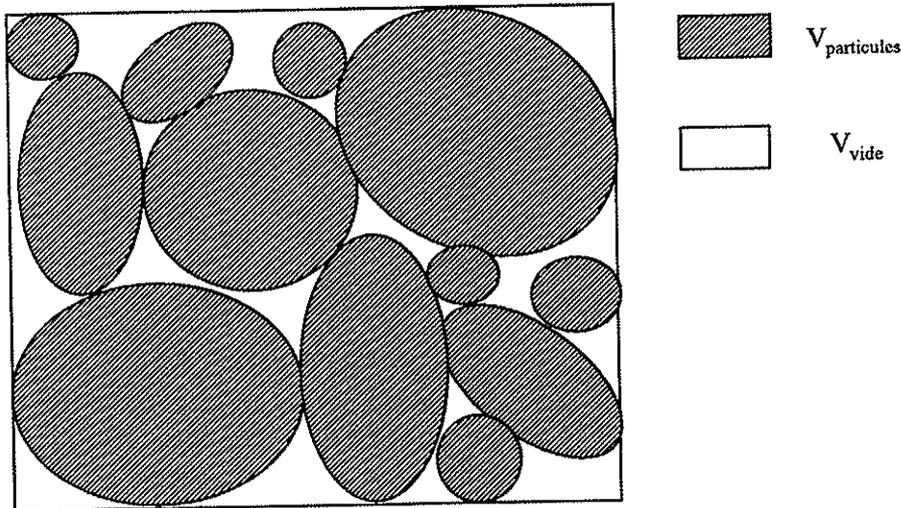


Figure 4 : Volumes des particules et de l'air.

- Masse volumique après tassement (ρ_t) ou densité apparente tassée (D_t)

Elle est déterminée en provoquant le tassement d'un échantillon de poudre versée dans un cylindre gradué. Un fois le volume initial noté, le cylindre est soumis à des chocs mécaniques et des lectures sont faites jusqu'à ce que les variations de volume soient minimales. Cela correspond donc à la masse volumique du lit de poudre ayant subi un certain nombre de tassements calibrés et elle est utilisée afin de quantifier l'aptitude au tassement de la poudre par différence avec la masse volumique non tassée.

$$\rho_t = \frac{m}{V_{\text{tassé}}} \equiv D_t \quad (\text{Equation 15})$$

Ces diverses masses volumiques (densités) peuvent être résumées sur la figure suivante :

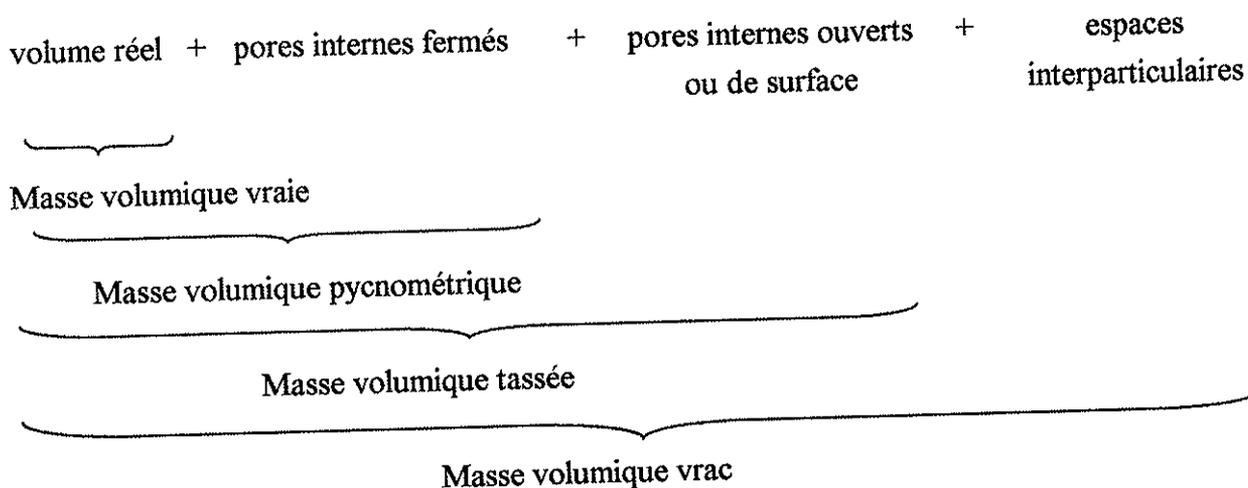


Figure 5 : Différentes masses volumiques en fonction du volume pris en compte.
(d'après Gayot A. et Traisnel M.)

[21]

2.2.3.3 Surface spécifique

[10, 16]

La surface spécifique d'une poudre correspond à la surface développée par les particules constituant le lit de poudre et elle est égale à la surface convexe des particules, dans le cas où la poudre ne présente pas de porosité ouverte. Elle est mesurée par la méthode BET, le plus souvent, ou bien par adsorption de gaz.

2.2.4 Perte à la dessiccation

[45]

Cette autre caractéristique est aussi très importante à prendre en considération dans l'analyse d'une poudre. En effet, elle va influencer l'écoulement de la poudre mais aussi les conditions de compression de cette dernière.

Ce test consiste en la mesure quantitative de l'eau contenue dans le produit et est réalisé grâce à une balance à infrarouge dont le rayonnement permet l'élimination par évaporation de l'eau d'adsorption.

2.2.5 Propriétés rhéologiques de la poudre

L'analyse rhéologique des poudres correspond à l'étude de la capacité de celles-ci à s'écouler librement. Cette aptitude à l'écoulement de la poudre est très importante : en effet, dans l'industrie pharmaceutique, un bon écoulement du mélange à comprimer garantit la masse finale du comprimé et donc son dosage en principe actif.

Ces propriétés rhéologiques sont caractérisées par un certain nombre de tests dont les principaux sont développés ci-dessous.

2.2.5.1 Caractéristiques angulaires de la poudre

[29]

Différents types d'angles peuvent être mesurés. Les mesures de ces angles peuvent être réalisées de deux manières différentes : statique ou dynamique.

Certains, mesurés de façon statique, tels que l'angle de repos (ou angle de talus, α_T) renseignent sur la fluidité de la poudre, alors que d'autres (mesure par une technique dynamique), tels que l'angle de chute (α_C), permettent d'étudier la cinétique de glissement de la poudre, ainsi que le comportement de cette dernière dans les machines.

La taille, la forme ainsi que le taux d'humidité de la poudre ont une influence sur ces caractéristiques angulaires de la poudre.

2.2.5.2 Aptitude à l'écoulement de la poudre

[45]

Le test le plus souvent utilisé pour caractériser cette propriété est un test Pharmacopée (2.9.16) : il consiste en la mesure du temps d'écoulement d'une masse m de poudre ($m = 100\text{g}$) à travers un orifice calibré (entonnoir normalisé : angle 60° et diamètre d'ouverture de 9 mm). Les résultats exprimés en kg de poudre s'écoulant par minute permettent de classer les poudres suivant leur aptitude à l'écoulement.

Cette aptitude à l'écoulement de la poudre est conditionnée par la compétition entre les forces de gravité et les forces d'adhésion interparticulaires, compétition caractérisée par l'indice de

coulabilité. En effet, l'écoulement de la poudre sera d'autant plus facile que les forces d'adhésion seront faibles devant les forces de pesanteur.

Comme dans le cas précédent, la taille, la forme, la rugosité, mais aussi la friabilité des particules, ou la densité de la poudre vont avoir une influence importante sur l'écoulement de la poudre.

2.2.5.3 Caractéristiques de tassement de la poudre

[29]

L'étude de l'aptitude au tassement d'une poudre permet de quantifier la compressibilité de celle-ci. La compressibilité est calculée à partir des masses volumiques tassée et non tassée. Ces caractéristiques d'aptitude au tassement d'une poudre mettent en évidence les phénomènes de glissement et de réarrangement des particules existant entre elles. Le test le plus souvent réalisé est le test de la Pharmacopée Européenne (2.9.15). Divers indices peuvent être calculés pour caractériser l'aptitude au tassement d'une poudre. Les deux indices principalement utilisés sont les indices de Carr (I) ou d'Hausner (Hr).

2.2.5.4 Propriétés cohésives de la poudre

[6, 29]

Cette étude permet de mettre en évidence l'aptitude d'une poudre à transformer des contraintes en forces d'attraction interparticulaire. Ces propriétés cohésives dépendent de la répartition des contraintes dans un empilement des particules.

Le taux de fines, ainsi que l'intensité du tassement, l'humidité et la température ont une large influence sur les propriétés cohésives de la poudre, et notamment par l'influence sur le nombre de contacts entre les particules.

Ces propriétés cohésives peuvent être déterminées par une analyse dans la cellule de Jenike, en appliquant la méthode des cercles de Mohr.

Remarque : cette étude n'a pu être réalisée au cours de ce travail car il n'y avait pas de cellule de Jenike à disposition.

Lors de la compression des poudres toutes ces mesures préalables de coulabilité, de compressibilité et de cohésion sont très importantes. En effet, elles déterminent la comprimabilité d'une poudre c'est à dire son aptitude à former des compacts ou comprimés cohésifs.

3 LA COMPRESSION DES POUDRES

[6, 37]

La compression des poudres est une technologie qui consiste à transformer une poudre en comprimés par réduction du volume de lit de poudre et agglomération des particules entre elles sous l'effet d'une pression.

Une poudre est considérée comme une dispersion de particules solides dans l'air, avec le plus souvent une troisième phase qui, dans l'industrie pharmaceutique, est généralement de l'eau ou de la vapeur d'eau. Les comprimés sont alors obtenus par réduction du volume du lit de poudre, produisant ainsi l'élimination de l'air interparticulaire, ce qui a pour conséquence d'augmenter les surfaces de contact entre les particules et de faciliter les liaisons interparticulaires.

La compression des poudres, permettant donc d'obtenir un comprimé ou compact, est très couramment utilisée dans l'industrie pharmaceutique, mais aussi dans divers domaines tels que la cosmétique ou les détergents.

Le procédé de compression se décompose en trois étapes principales :

- Le remplissage de la matrice de compression par la poudre. Le volume de la chambre de compression détermine la masse du comprimé final.
- L'application d'une pression sur le lit de poudre par l'intermédiaire d'un système de poinçon supérieur mobile parfois associé à un poinçon inférieur mobile lui aussi. Cette étape consiste en la densification de la poudre, entraînant alors une diminution du volume du lit de poudre et une agglomération des particules entre elles, de façon à former ce comprimé ou compact.
- L'éjection du comprimé formé hors de la matrice de compression.

3.1 REMPLISSAGE DE LA MATRICE DE COMPRESSION

Cette étape, trop souvent négligée, peut avoir une grande influence sur le processus de compression et sur la qualité du comprimé final. Outre son importance lors du réglage de la masse du comprimé voulue, elle conditionne aussi la structure initiale du lit de poudre et ainsi l'arrangement des particules entre elles lors de l'application de la pression sur le lit de poudre.

La configuration initiale des particules au sein de la matrice de compression dépend fortement de l'aptitude à l'écoulement de la poudre, de la géométrie des matrices et de la technique d'alimentation utilisée (par gravité, par distributeur à étoiles...). L'écoulement d'une poudre résulte essentiellement de la compétition entre les forces d'inertie et de pesanteur et les forces d'interaction moléculaire entre particules (forces élastiques, forces de Van der Waals). Ceci permet donc de se rendre compte que la taille, la forme, la rugosité, la friabilité des particules, mais aussi le taux d'humidité ambiant, peuvent avoir une influence sur l'aptitude de la poudre à s'écouler. Dans le cas d'une poudre constituée de fines particules ($\approx 100 \mu\text{m}$), l'écoulement s'avère d'autant plus difficile que les forces d'interaction entre particules sont supérieures aux forces de pesanteur. Une telle poudre est alors qualifiée de poudre cohésive. Lors du remplissage de la matrice, une fine particule atteignant le lit de poudre ne peut aller combler les espaces vacants sous l'unique effet de la gravité étant donné que sa mobilité est restreinte par les forces d'interaction qu'elle développe avec les particules voisines.

Pour avoir un meilleur écoulement, une phase préliminaire de granulation peut être envisagée pour former des granulés plus gros et souvent plus sphériques qui s'écoulent mieux. En vue de la compression, il est important de déterminer une taille optimale des grains : en effet, une bonne cohésion nécessite la présence de fines alors que le bon écoulement, indispensable lui aussi à la qualité du produit final, est conditionné par la présence de particules plus grosses qui peuvent aussi être favorables à la compression si ces dernières sont déformables.

De plus, l'ajout d'excipients tels qu'un lubrifiant peut aussi améliorer le déplacement des particules les unes par rapport aux autres en réduisant les frottements interparticulaires et les frottements de la poudre sur la paroi.

3.2 COMPRESSION DU LIT DE POUDRE

Le processus de compression de poudre se fait par application d'une force sur un lit de poudre contenu dans une matrice. Cette étape de densification du lit de poudre peut être divisée en trois phases. Elle est ensuite suivie d'une étape d'éjection du comprimé obtenu.

3.2.1 Phase de réarrangement et de tassement

Le déplacement du poinçon dans la matrice induit une diminution du volume du lit de poudre, ce qui conduit les particules à se réorganiser de façon à occuper une place moindre. Les plus fines viennent occuper les espaces interparticulaires disponibles, de façon à ce que le lit de poudre s'adapte pour mieux résister à la pression croissante imposée par le poinçon. Cette étape de réarrangement est d'autant plus longue que la poudre s'écoule mal et la géométrie des particules influence beaucoup cette durée : en effet, une poudre constituée de particules sphériques permet un réarrangement rapide par glissement des particules les une sur les autres, glissement facilité par leur géométrie. Parfois, localement, le réarrangement des particules peut entraîner la formation d'arches capables de supporter la charge imposée (jusqu'à une valeur seuil), créant ainsi des zones moins denses au sein du lit avec un volume d'air plus important à évacuer et donc un temps de réarrangement plus long. La densification de ce lit de poudre se poursuit jusqu'à ce que le mouvement des particules entre elles deviennent impossible. La diminution du volume de poudre varie suivant différents paramètres tels que la nature des produits, la taille moyenne de leurs particules et leur distribution granulométrique, leur masse volumique et leur forme. A la fin de cette phase de réarrangement et de tassement, la structure est "bloquée" et seule la déformation des particules peut alors permettre une réduction supplémentaire du volume du lit.

3.2.2 Phase de compression

A la fin de la phase précédente, les particules ne peuvent plus se déplacer dans le lit de poudre et des points de contact se sont formés entre elles permettant ainsi de transmettre, de proche en proche, la pression appliquée par le poinçon supérieur. Les particules ressentent alors l'effet de la compression. Ces particules réagissent aux contraintes de pression appliquées par trois types de déformations : élastique, plastique et fragmentaire. Cette phase est ensuite suivie de la phase d'adhésion des particules entre elles.

- *Déformation élastique* : celle-ci se manifeste par une contraction de volume de la particule qui est totalement réversible lorsque la contrainte est relâchée. Cette déformation possède un seuil limite maximal (ou limite d'élasticité) : tout matériau solide soumis à une contrainte présente un domaine où l'application de cette contrainte n'entraîne qu'une réponse

élastique. Pour des valeurs de contrainte supérieures à la valeur seuil, le matériau peut alors subir une déformation plastique ou se fracturer.

- *Déformation plastique* : c'est une déformation permanente qui se produit sans variation de volume. Celle-ci permet aux poudres d'établir de larges surfaces de contact entre les particules déformées et elle est souvent attribuée à la présence de défauts au sein de la particule "élémentaire" (dislocations, arêtes cristallines, impuretés, ...) et aux possibilités de glissements des plans cristallins éventuels les uns par rapport aux autres. L'aptitude à la déformation plastique d'un matériau sera par conséquent très sensible à la nature de la poudre mais aussi aux conditions d'obtention de celle-ci (conditions de cristallisation, de séchage, de broyage, ...). L'amplitude de la déformation plastique dépend directement de la valeur de la contrainte appliquée.

- *La fragmentation* : ce processus est également irréversible. Il favorise la densification du lit de poudre, en divisant le solide initial (les particules fragmentées vont combler les vides interparticulaires), et génère de nouvelles surfaces disponibles pour la formation de liaisons interparticulaires. Dans la plupart des cas, cette fragmentation est due à la propagation spontanée de microfissures internes ou superficielles pré-existantes. En fonction du moment où la fragmentation apparaît, il est possible de distinguer les matériaux ductiles résistant à des déformations importantes et les matériaux fragiles se fragmentant rapidement.

- *Adhésion des particules* : au cours de cette phase, les particules sont quasiment immobiles et vont se lier les unes aux autres sous l'effet de la pression pour former les liaisons interparticulaires. Ces liaisons permettent une augmentation de la cohésion du compact, et donc une augmentation de la résistance de ce compact.

Lors de l'étape de compression du lit de poudre, les phases précédentes de réarrangement, de déformation et fragmentation ont pour conséquence une augmentation des surfaces de contact susceptibles d'établir des liaisons interparticulaires, de trois types :

- Les liaisons intermoléculaires, regroupant les liaisons de Van der Waals et les liaisons hydrogène
- Les ponts solides (ceux-ci sont essentiellement dus à des phénomènes locaux de fusion - recristallisation entre particules)
- Les enchevêtrements mécaniques (ou liaisons stériques) dépendant de la forme particulière des particules : ces liaisons d'ordre macroscopique sont des accrochages entre aspérités, rugosités, arêtes des particules, formant ainsi des forces à plus faible portée, que les deux autres types de liaisons.

3.2.3 Phase de décompression

La phase de décompression correspond à la fin d'un cycle de compression. Le poinçon supérieur remonte dans la matrice, la pression est alors relâchée et la poudre peut éventuellement subir dans certains cas une expansion. Ce processus est une déformation élastique ou encore appelé retour élastique. Cette déformation élastique est due à l'air emprisonné dans le comprimé. Ce phénomène de retour élastique apparaît surtout lors de la compression à faibles forces et induit alors un risque de clivage des comprimés finaux si la cohésion au sein du compact n'est pas suffisante. Ce risque est d'autant plus important lors de la production industrielle, lorsque la vitesse de compression est élevée.

Après l'étape de compression, il y a la phase d'éjection du comprimé. Lors de cette phase, la force nécessaire à l'éjection du comprimé doit être suffisante pour lutter contre l'adhésion du comprimé sur les parois de la matrice et pour faire remonter le comprimé malgré les forces de friction paroi / particules. Lors de la formulation, l'ajout d'un lubrifiant dans la formule permet de faciliter l'éjection des comprimés.

3.3 SUIVI DE LA COMPRESSION

Lors de la compression, il est possible de suivre différents paramètres tels que la force appliquée sur la poudre. La mesure qui est réalisée correspond en fait à la résistance qu'oppose la poudre à la réduction de volume qu'on lui impose. [10]

3.3.1 Cycle de compression

[42]

La représentation de ce cycle de compression permet de mettre en évidence les différentes phases lors de la compression des poudres. Le cycle de compression correspond au suivi de la force de compression appliquée en fonction du déplacement du poinçon supérieur. La figure suivante (figure 6) permet de voir, sur le cycle de compression, les trois phases précédemment décrites (§ 3.2.).

- Phase 1 : phase de réarrangement et de tassement de la poudre
- Phase 2 : phase de déformation des particules (2a), associée à la phase d'adhésion des particules entre elles (2b)
- Phase 3 : phase de décompression, où il est possible de voir s'il existe un retour élastique

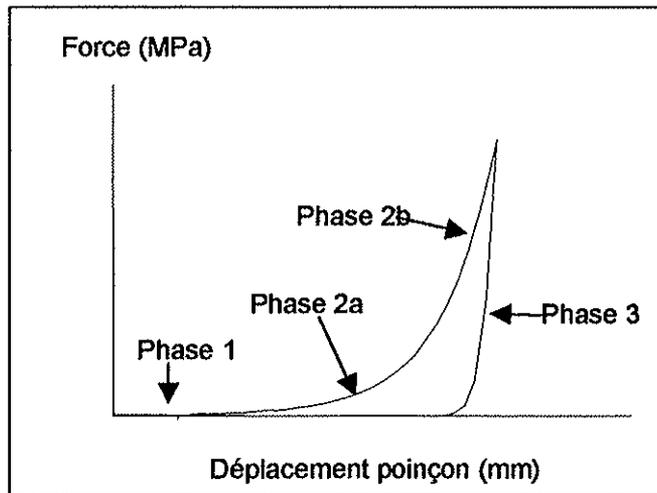


Figure 6 : Schéma du cycle de compression

L'allure des cycles de compression varie en fonction de la nature et du comportement de la poudre lors de sa compression.

3.3.1.1 Étude de la compression d'un point de vue énergétique

[42]

Le cycle de compression d'une poudre peut être étudié d'un point de vue énergétique. En effet, en considérant que l'énergie totale est l'énergie nécessaire pour réaliser le cycle de compression, elle peut être représentée par l'aire du triangle rectangle contenant le cycle. Trois zones peuvent alors être distinguées sur le schéma de la figure 7 :

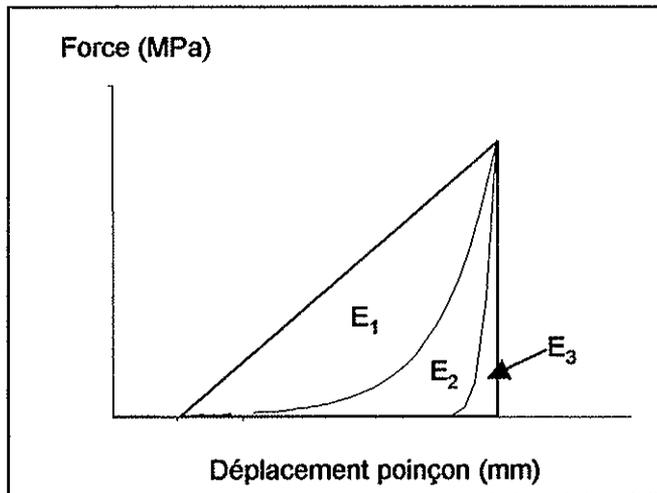


Figure 7 : Schéma du bilan énergétique de la compression

Le cycle de compression présente donc trois types d'énergies différentes :

- E_1 : cette énergie correspond à l'énergie perdue par les frottements entre particules ainsi qu'entre les particules et la paroi de la chambre de compression pendant la phase de tassement
- E_2 : cette énergie correspond à l'énergie nécessaire pour former les liaisons interparticulaires : c'est l'énergie réellement utilisée pour former le compact
- E_3 : ce dernier type d'énergie correspond à l'énergie perdue lors de la dernière phase du cycle de compression. Elle est due au retour élastique final du comprimé.

3.3.1.2 Cycle de compression idéal

L'optimisation des différentes phases du cycle de compression pour obtenir des comprimés suffisamment résistants montre que la compression des poudres est d'autant plus facile que le cycle se rapproche d'un triangle rectangle (figure 8) :

- la phase de tassement doit être la plus courte possible (phase 1)
- la phase de compression doit être la moins concave possible, mais elle dépend des poudres, et certaines poudres, telles que l'avicel par exemple, peuvent présenter une courbe assez concave tout en se comprimant très bien (phase 2)
- la phase de retour (ou décompression) doit être la plus verticale possible (phase 3)

- la contrainte maximale appliquée ne doit pas être trop élevée (point M)

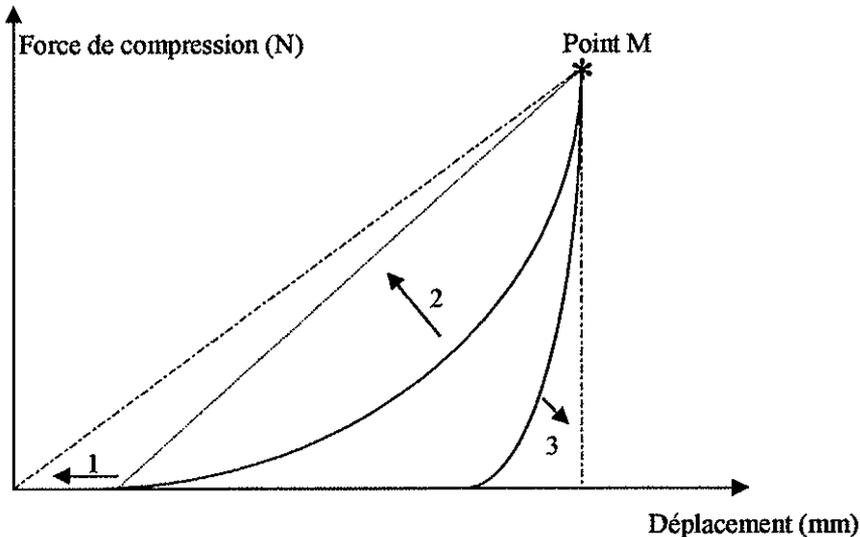


Figure 8 : Optimisation d'un cycle de compression (triangle rectangle (JC GUYOT)).

[42]

D'un point de vue énergétique, pour optimiser la compression, il faut donc tenter de minimiser les pertes énergétiques (E_1 et E_3) tout en augmentant la densification du lit de poudre ainsi que sa résistance. Les énergies du cycle de compression n'ont pas pu être déterminées puisque les mesures obtenues ne sont pas suffisamment fiables et précises pour pouvoir calculer précisément les déformations et donc les énergies perdues par frottements ou par le retour élastique.

3.3.2 Suivi de la compression : modèles proposés

[11, 19, 23, 25, 26, 35, 40, 41]

Le suivi de la compression, d'après divers auteurs, permet de mettre en évidence le comportement des poudres lors de la compression et comment un certain nombre de paramètres évoluent.

Un grand nombre d'équations empiriques sont utilisées pour représenter l'évolution de l'état du lit de poudre avec la pression appliquée sur la poudre. Ces diverses équations, décrites par

différents auteurs, sont regroupées dans le tableau II et s'intéressent pour la plupart au volume du compact V sous une pression P , ou bien à sa porosité ε , ou encore à sa compacité ($d = 1 - \varepsilon$).

Tableau II : Equations principalement utilisées pour le suivi de la compression des poudres.

NOM DE LA RELATION	EQUATION	
Athy	$\varepsilon = \varepsilon_0 \exp(-C_1 P)$	(Equation 16)
Balhausen	$\ln\left(\frac{d}{1-d}\right) = C_2 P + C_3$	(Equation 17)
Balshin	$\frac{1}{1-\varepsilon} = C_4 + C_5 \ln(P)$	(Equation 18)
Cooper et Eaton]	$\frac{V_0 - V}{V_0 - V_\infty} = C_6 \exp\left(\frac{-C_7}{P}\right) + C \exp\left(\frac{-C_8}{P}\right)$	(Equation 19)
Gonthier	$\varepsilon = C_9 \exp(-C_{10} P) + C_{11} \exp(-C_{12} P)$	(Equation 20)
Heckel	$\ln\left(\frac{1}{1-d}\right) = C_{13} P + C_{14} = -\ln \varepsilon$	(Equation 21)
Kawakita	$\frac{V_0 - V_f}{V_0} = \frac{C_{15} C_{16} P}{C_{16} P + 1}$	(Equation 22)
Konopicky	$\ln\left(\frac{1}{1-d}\right) = C_{17} P + C_{18} + \ln\left(\frac{1}{1-d_0}\right)$	(Equation 23)
Mackenzie-Schuttleworth	$\ln\left(\frac{1}{1-d}\right) + C_{19} \left(\frac{d}{1-d}\right)^{1/3} = C_{20} P + C_{21}$	(Equation 24)
Smith	$C_f = \frac{D_t - D_{nt}}{D_t^{1/C_{22}}}$	(Equation 25)

Les équations du tableau II correspondent au traitement de deux paramètres mesurés au cours de la compression : la pression appliquée et le déplacement du poinçon au niveau du lit de poudre, permettant de suivre la porosité de la poudre.

Dans ces équations, les notations V_0 , ε_0 et d_0 correspondent à un volume, une porosité et une compacité avec une pression appliquée nulle (ce qui devrait représenter l'état initial de la poudre versée dans la chambre de compression). Ces valeurs peuvent être déterminées à partir de la

masse de poudre et de la masse volumique vrac (ρ_{vrac}). V_{∞} correspond au volume qu'aurait le comprimé s'il était soumis à une pression infinie (comprimé de porosité nulle). En fait, la plupart des équations du tableau 2 ne représentent pas toujours très bien la réalité de ces caractéristiques aux conditions limites (à pression nulle et à pression infinie).

Les équations de Heckel, Kawakita ou Athy sont les plus utilisées, surtout dans le domaine de des poudres pharmaceutiques ([14]) puisqu'elles caractérisent relativement bien la qualité de compression.

3.3.2.1 Modèle de Heckel

[23, 35, 41]

Ce modèle de premier ordre, indiquant que la variation de la fraction solide (X) sous l'effet de la pression P est proportionnelle à la fraction poreuse sous pression (1-X), est très couramment utilisé dans l'industrie pharmaceutique. La relation de Heckel s'écrit de la façon suivante :

$$\frac{dX}{dP} = k(1-X) \quad (\text{Equation 26}) \quad \text{et} \quad X = \frac{\rho}{\rho_{\text{vraie}}} \quad (\text{Equation 27})$$

avec :

X : fraction solide de l'agglomérat de poudre (= d, compacité)

(1-X) : fraction d'air dans l'agglomérat (= ϵ , porosité)

P : pression appliquée sur l'agglomérat (Pa)

ρ : masse volumique du compact (kg.m^{-3})

ρ_{vraie} : masse volumique vraie de la poudre (kg.m^{-3})

Après intégration, la relation de Heckel est obtenue et se présente sous la forme :

$$\ln\left(\frac{1}{1-d}\right) = C_{13}P + C_{14} = -\ln \epsilon \quad \text{avec } C_{13} \text{ et } C_{14} = \text{constantes} \quad (\text{Equation 28})$$

Cette relation de Heckel montre que la réduction de la porosité du lit de poudre est une fonction logarithmique de la pression.

Dans l'équation de Heckel, la pente, traduisant la susceptibilité de la poudre à la pression, représente aussi la plasticité du produit : plus la pente (C_{13}) est grande, plus la déformation plastique est importante ([23]). De plus, la constante C_{14} représente la densité initiale de la poudre. Enfin, il faut savoir que le profil de Heckel est aussi influencé par la taille, la forme et l'indice de densification de la poudre (cet indice de densification peut être déterminé, selon Picker, à partir des paramètres obtenus lors d'une étude en trois dimensions d'un cycle de compression en fonction de la force, du temps et du déplacement). [32]

D'après Duberg et Nyström ou Sonnergaard, [15] la relation de Heckel, bien que très connue et très utilisée, présente quelques imperfections. En effet, il existe des différences entre les valeurs des inverses de pentes déterminés et donnés par divers auteurs. Ce modèle serait donc remis en cause pour sa capacité à mettre en évidence la déformation plastique de la poudre, et plus particulièrement pour distinguer celle-ci de la déformation élastique seulement à partir de la pente, calculée dans la partie linéaire du profil de Heckel.

Ce modèle peut tout de même être étudié, mais il est intéressant de le comparer à d'autres modèles, tels que le modèle de Kawakita, pour avoir les meilleurs résultats possibles.

De plus, il a aussi été démontré que la relation de Heckel ne modélisait pas de façon satisfaisante le comportement des poudres aux faibles pressions. [35]

3.3.2.2 Modèle de Kawakita

[25]

Ce modèle présente un intérêt tout particulier puisqu'il est valable dans le domaine des faibles pressions et il ne fait intervenir que des paramètres directement accessibles par l'expérience. Il relie le coefficient de réduction volumique à la pression suivant l'équation :

$$C_{rv} = \frac{V_0 - V_f}{V_0} = \frac{abP}{bP + 1} \quad (\text{Equation 29})$$

Cette équation peut aussi s'écrire sous la forme suivante :

$$\frac{P}{C_{rv}} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab} \quad (\text{Equation 30})$$

La détermination des constantes (a et b) peut s'effectuer de façon graphique. En effet, la représentation de P/C_{rv} en fonction de P donne une droite de pente $1/a$, avec $1/ab$ comme ordonnée à l'origine.

De plus, d'après Kawakita, la constante a est égale au coefficient de réduction volumique à pression infinie :

$$a = C_{rv\infty} = \frac{V_0 - V_\infty}{V_0} \quad (\text{Equation 31})$$

Le volume V_∞ correspond au volume réel de poudre, c'est à dire lorsqu'il ne reste plus d'air interparticulaire.

Par la suite, à partir de C_{rv} et de a, l'équation peut s'écrire sous la forme suivante permettant ainsi de calculer b :

$$b = \frac{V_0 - V}{P(V - V_\infty)} \quad (\text{Equation 32})$$

Pour déterminer b, il est possible de calculer pour chaque point expérimental obtenu la valeur de b qui en découle et la comparer à la valeur obtenue par régression linéaire.

3.4 ANALYSES DES COMPRIMÉS FINAUX

Différentes analyses sont effectuées sur les comprimés finaux.

Après un contrôle visuel des comprimés obtenus, les épaisseurs de ces derniers sont mesurées et analysées en fonction des poudres et de la force de compression appliquée.

De plus, la résistance à la rupture de ces comprimés finaux est mesurée de façon à mettre en évidence la cohésion de la poudre au sein du compact obtenu, il s'agit du test de résistance diamétral.

Ce test destructif consiste en la mesure de la force nécessaire pour provoquer la rupture des comprimés par écrasement. Le test est réalisé sur la machine à comprimer et l'application de la force se fait sur la tranche du comprimé de façon à reproduire le plus fidèlement possible le test Pharmacopée (Pharmacopée test 2.9.8) ; la force maximale (en N) appliquée pour briser le comprimé est alors relevée.

Lors de ce test, différentes types de brisures peuvent être mises en évidence (brisure nette et simple ou bien en plusieurs points...), ceci est plus ou moins facile à voir suivant la taille et la forme des comprimés réalisés.

Il existe d'autres de tests pour étudier la résistance à la rupture, tels que les tests de flexion trois ou quatre points ([12]). Ce test est en général difficile à mettre en œuvre sur des comprimés pharmaceutiques étant donné leur taille et leur forme.

Enfin, les comprimés sont soumis au test de friabilité décrit dans la Pharmacopée (test 2.9.7) qui permet de mettre en évidence un phénomène suivant lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de chocs mécaniques ou d'attrition.

Les tests de dissolution et de désagrégation ne sont pas réalisés ici car il n'y avait pas le matériel correspondant à disposition.

PARTIE EXPERIMENTALE

1 LES POUDRES ETUDIÉES

Six poudres de paracétamol provenant des laboratoires Rhodia ont été étudiées. Celles-ci, fabriquées suivant différentes techniques qui ne nous ont pas été précisées, présentent des caractéristiques particulières. Le tableau suivant (tableau III) présente les diamètres caractéristiques, donnés par les laboratoires Rhodia, pour chacune de ces poudres (d_{10} , d_{50} et d_{90} ainsi que le coefficient de variation).

Tableau III : Caractéristiques granulométriques des 6 poudres (données Rhodia).

TYPE DE PARACETAMOL	d_{10} (μm)	d_{50} (μm)	d_{90} (μm)	CV (%)
Poudre fine (Poudre A)	2	10	37	160
DC 500/600 (Poudre B)	20	550	1050	83
DC 90 UF (Poudre C)	43	120	270	70
DC 90 (Poudre D)	160	452	880	62
DC 90 A (Poudre E)	120	424	750	54
Poudre cristallisée (Poudre F)	60	490	1050	70

DC : directement compressible

UF : ultra fine

L'analyse de ces données permet de faire quelques suppositions concernant l'obtention de ces poudres :

- D'après la taille des particules de la poudre A, il est possible de supposer que cette dernière a été obtenue par micronisation.
- Les poudres B, C, D et E sont qualifiées, par le fournisseur, de "directement compressibles" et la taille des particules est assez importante. Ceci laisse donc supposer que ces poudres ont été préparées par granulation.
- Enfin, la poudre F est une poudre cristallisée, d'où la taille importante des particules.

2 METHODES DE CARACTERISATION DES POUDRES

2.1 DIAMETRE ET DISTRIBUTION GRANULOMETRIQUE DES PARTICULES

2.1.1 Matériel et Méthodes

Pour déterminer le diamètre moyen des particules, le granulomètre laser MasterSizer de la marque Malvern est utilisé. Le principe de ce granulomètre repose sur la diffraction et la diffusion de la lumière due à la présence de particules dans la cellule qu'elle traverse.

Un tube à gaz Néon-Hélium permet l'obtention d'un faisceau laser (radiation Laser He-Ne, $\lambda = 0,63 \mu\text{m}$). Ce tube laser émet une lumière rouge de faible puissance et sans danger qui va traverser la cellule dans laquelle se trouve la substance à analyser. Les particules sont mises en suspension et leur passage devant le rayon laser dévie la lumière de leur axe de propagation principal.

Par la mesure de la quantité de lumière déviée et l'angle de déviation, la taille des particules peut alors être déterminée. La déviation mesurée est inversement proportionnelle au diamètre de la sphère équivalente. Ainsi, les grosses particules vont dévier des quantités importantes de lumière sur des angles faibles, alors que les petites particules dévient des quantités infimes de lumière sur des angles beaucoup plus larges. Des photodiodes en silicium mesurent les quantités de lumière reçues aux différents angles.

La gamme de mesure s'étend de 0,1 à 2000 μm sur 4 lentilles : 0,1-80 μm / 0,5-180 μm / 1,2-600 μm / 4-2000 μm .

Les résultats sont numérisés, analysés par calcul et représentés sous forme d'une courbe ou d'un histogramme. La poudre est alors caractérisée le plus souvent par différentes valeurs de diamètre (d_{10} , d_{50} et d_{90} , ou encore $d_{4,3}$: diamètre de Sauter).

La granulométrie laser est sensible à la surface projetée des particules et celle-ci est traduite en sphère équivalente, c'est pourquoi le résultat de l'analyse est un histogramme ou une courbe en volume.

Remarque : Il est également important de savoir que les théories de Mie et de Fraunhofer interprétant la lumière diffusée par l'échantillon sont modélisées pour des particules sphériques, des précautions doivent donc être prises lors de l'utilisation de résultats obtenus pour des particules à géométrie différente. D'autres mesures, telles que les mesures de volumes de particules Coulter Counter ou des analyses d'images, peuvent alors être faites pour compléter ces résultats.

2.1.2 Résultats

Les mesures sont réalisées deux fois : la première fois juste après le mélange, puis quelques minutes après le mélange, pour voir s'il existe une dissolution de la poudre dans le solvant et donc une diminution de la taille des particules au cours du temps. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau (IV) et les courbes sont présentées en annexe I.

Tableau IV : Analyse granulométrique au Mastersizer Malvern.

POUDRE	d₁₀ (µm)	d₁₀ (µm) après 3 min	d₅₀ (µm)	d₅₀ (µm) après 3 min	d₉₀ (µm)	d₉₀ (µm) après 3 min
Poudre A	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Poudre B	44,1	43,8	272,5	276,4	700,1	686,2
Poudre C	30,2	22,5	117,2	93,1	290,6	220,0
Poudre D	134,9	122,4	385,5	352,2	859,3	734,6
Poudre E	136,4	121,4	562,3	498,7	1121,7	1027,2
Poudre F	236,0	NA	866,0	NA	2155,4	NA

NA : Non Applicable

Etant donné la grande solubilité du paracétamol dans l'eau, les mesures sont réalisées dans l'éthanol avec granulomètre laser Mastersizer Malvern. L'éthanol présente néanmoins l'inconvénient de solubiliser une partie des poudres à analyser. Ceci impose donc une mesure rapide des diamètres des particules.

La poudre A n'a pas pu être analysée par cette technique car les particules étant très petites, elles sont totalement solubilisées dans l'éthanol.

Lors de l'analyse des autres poudres, les diamètres sont mesurés dès la mise en suspension mais aussi quelques minutes plus tard. Dans le tableau IV, il est possible de remarquer que la taille des particules a légèrement diminué après ces quelques minutes, ce qui est d'autant plus visible sur les courbes présentées en annexe. Ceci montre bien que ces poudres sont légèrement solubles dans l'éthanol.

Pour obtenir de meilleurs résultats, il aurait fallu faire les mesures dans des solvants dans lequel le paracétamol ne se dissolvent pas. D'après la littérature [46], le paracétamol est pratiquement insoluble dans l'éther de pétrole, le pentane et le benzène mais ces solvants sont difficiles à manipuler et ne sont pas compatibles avec ce type d'équipement.

De même, une analyse par voie sèche aurait pu être envisagée, mais elle n'était pas disponible au laboratoire. Pour une analyse plus fine des résultats, ces mesures ont donc été complétées par des visualisations au microscope électronique à balayage.

2.2 ANALYSE AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE

2.2.1 Matériel et Méthodes

Pour l'étude de la forme des particules, la méthode employée ici est la microscopie électronique à balayage.

Préparation des échantillons :

Lorsque les produits à examiner sont des poudres, les échantillons doivent être préparés dans une chambre à explosion. Après avoir fait le vide dans cette chambre à explosion et avoir déposé une petite quantité de poudre sur la partie supérieure de cette chambre, le vide est rompu, ce qui permet aux particules de se déposer sur le support, isolées les unes des autres.

Ce support est ensuite métallisé de façon à rendre possible la visualisation des particules au microscope électronique à balayage.

Les particules sont ensuite observées à différents grossissements et des photos sont prises.

2.2.2 Résultats

Dans ce paragraphe, les analyses microscopiques sont étudiées en parallèle des résultats obtenus lors de l'analyse des poudres au granulomètre laser Mastersizer Malvern (tableau IV).

2.2.2.1 Poudre A

Les photos suivantes, montrent des particules en forme de plaques et d'aiguilles (figures 9 et 11). Ces dernières sont de petite taille (les plus grosses font 60 à 80 μm de long) et lisses, ce qui ne favorise ni l'écoulement, ni l'aptitude à la compression de cette poudre.

Enfin, il est aussi possible de noter une présence importante de fines sur les grosses particules (figure 10).

La taille, trop faible, des particules n'a pas permis une analyse granulométrique au granulomètre laser Mastersizer Malvern.

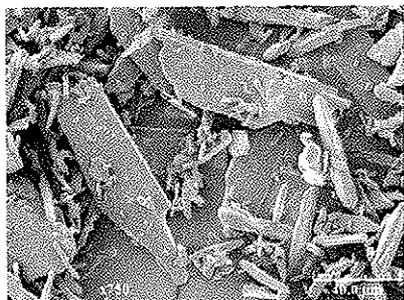


Figure 9 : Poudre A (*750)

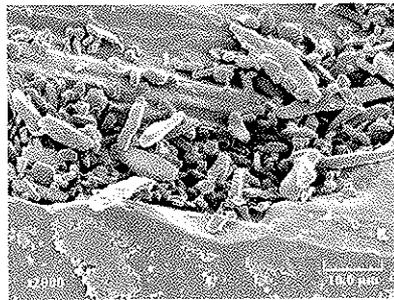


Figure 10 : Poudre A (*2000)

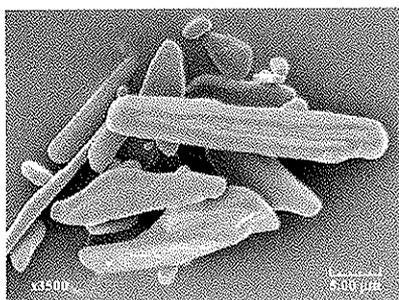


Figure 11 : Poudre A (*3500)

2.2.2.2 Poudre B

La poudre B présente des particules de taille plus importante que la poudre précédente : les plus grosses atteignent de 150 à 250 μm de diamètre (figure 12). De plus, il est possible de remarquer la présence de fines, favorables à l'écoulement et au réarrangement.

Les figures 12, 14 et 15 montrent des formes de particules très hétérogènes : certaines particules sont en forme de plaquettes alors que d'autres sont sous forme sphériques et formées par un agglomérat de petites particules, ce qui est particulièrement visible sur la figure 13, ce qui laisserait supposer que la poudre B est une poudre granulée.

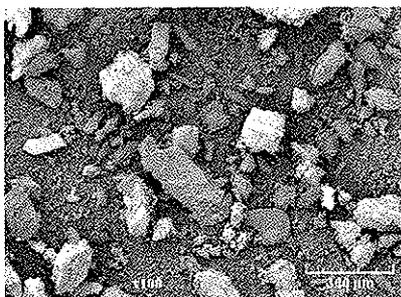


Figure 12 : Poudre B (*100)

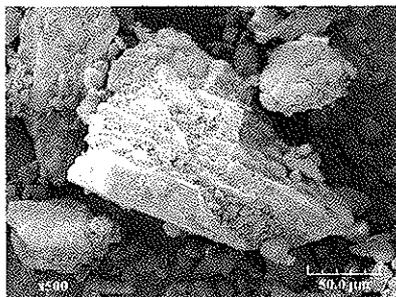


Figure 13 : Poudre B (*500)

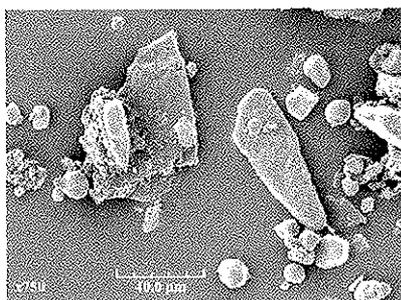


Figure 14 : Poudre B (*750)

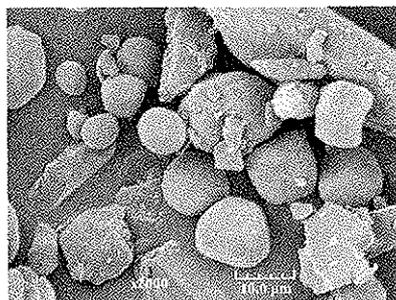


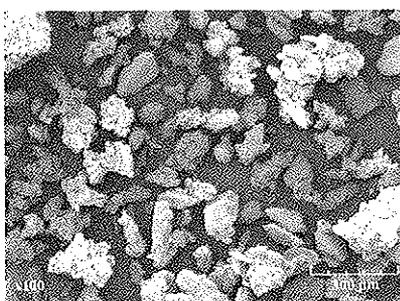
Figure 15 : Poudre B (*2000)

De plus, le tableau IV du paragraphe précédent présente des valeurs de diamètre moyen plus proches de celles observées par analyse microscopique que celle données par le fournisseur qui semblent surestimées.

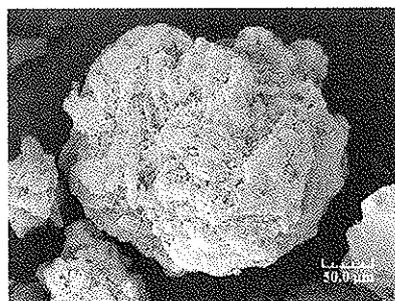
2.2.2.3 Poudre C

La figure 16 met en évidence une population importante de particules de formes et de taille homogènes, avec une taille moyenne plus faible que la poudre précédemment étudiée : les particules présentent un diamètre de l'ordre de 50 à 150 μm . En revanche, il semble y avoir moins de fines que dans la poudre B.

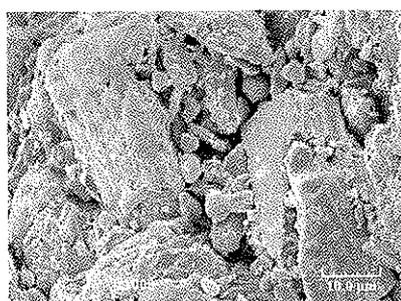
Les figures 17 et 18 montrent des agglomérats plutôt sphériques constitués de plus petites particules : cette poudre est aussi une poudre granulée, de façon à améliorer les propriétés d'écoulement et de compression.



*Figure 16 : Poudre C (*100)*



*Figure 17 : Poudre C (*350)*



*Figure 18 : Poudre C (*2000)*

Les résultats des analyses granulométriques donnés dans le tableau IV sont conformes aux données fournisseurs (diamètres moyens $d_{50} \approx 120 \mu\text{m}$ dans les deux cas). Ces résultats sont aussi comparables à l'analyse microscopique précédente (figures 16, 17, 18).

2.2.2.4 Poudre D

La poudre D est essentiellement constituée de grosses particules (les diamètres sont plus importants que précédemment). Ces particules sont de forme régulière et il n'y quasiment pas de fines comme le montre la figure 19. De plus, cette poudre D est aussi une poudre obtenue par granulation puisque les grosses particules sont en fait des agglomérats de petites particules (figures 20 et 21).

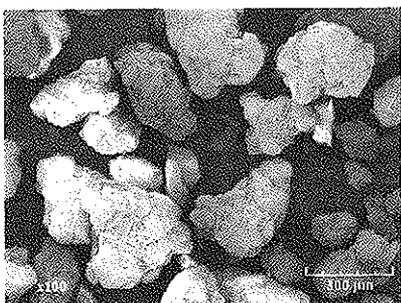


Figure 19 : Poudre D (*100)

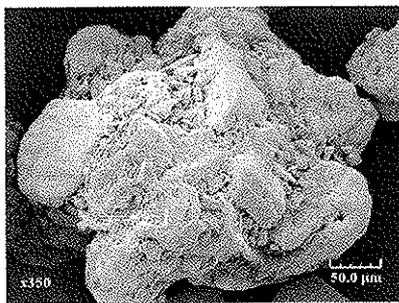


Figure 20 : Poudre D (*350)

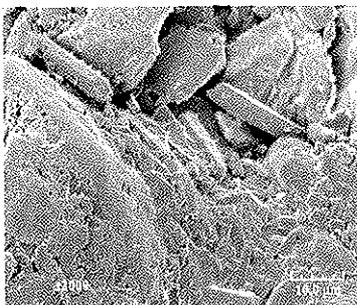


Figure 21 : Poudre D (*2000)

D'après ces photos, il apparaît que les diamètres moyens semblent être supérieurs à 300 µm, ce qui correspond aux données du laboratoire ainsi qu'aux résultats de l'analyse granulométrique réalisée sur le granulomètre Mastersizer.

De plus, les figures précédentes montrent une absence de fines. En effet, ceci est corrélé par des valeurs de diamètre d_{10} (données par le laboratoire et mesurées lors de l'analyse granulométrique) supérieures à 130 µm, ce qui signifie qu'il y a un faible pourcentage de petites particules car seulement 10% des particules ont un diamètre inférieur à 130 µm (tableaux III et IV).

2.2.2.5 Poudre E

La figure 22 met en évidence une grande hétérogénéité concernant la taille et la forme des particules constituant la poudre E. La poudre est composée de grosses particules, formées par l'agglomération de petites particules (figures 23 et 24), ainsi que de fines particules libres (figure 22).

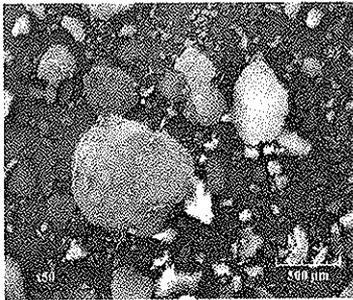


Figure 22 : Poudre E (*50)

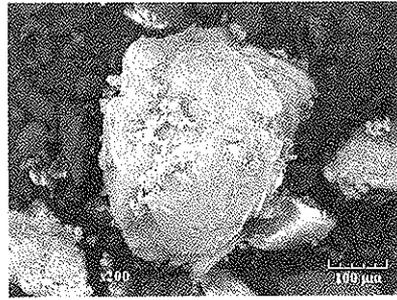


Figure 23 : Poudre E (*200)

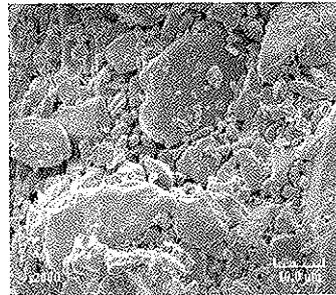


Figure 24 : Poudre E (*2000)

Sur les figures précédentes et plus particulièrement sur la figure 22, le diamètre moyen des particules semble compris entre 300 et 500 μm . Ceci correspond bien aux valeurs des diamètres d_{50} des analyses granulométriques des tableaux III et IV ($d_{50(\text{Rhodia})} = 424 \mu\text{m}$ et $d_{50(\text{mesuré})} = 562 \mu\text{m}$). De ce point de vue là les résultats obtenus par analyse granulométrique au granulomètre laser Mastersizer Malvern sont satisfaisants.

En revanche, les valeurs des diamètres d_{90} diffèrent beaucoup entre les valeurs données par le laboratoire et celles mesurées ($d_{90(\text{Rhodia})} = 750 \mu\text{m}$ et $d_{90(\text{mesuré})} = 1121 \mu\text{m}$). Ceci peut s'expliquer par le fait que les petites particules peuvent être dissoutes. Une autre explication peut être donnée : les résultats étant déterminés en pourcentage volumique, chaque grosse particule

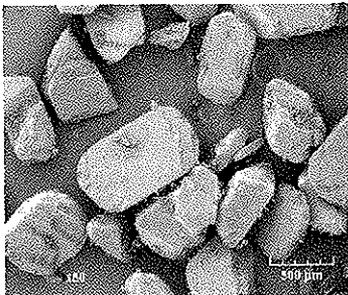
représente alors un pourcentage volumique important par rapport au volume total de l'échantillon analysé, ce qui engendre une incertitude importante sur les valeurs de diamètre équivalent recalculées à partir de ces pourcentages de volume.

2.2.2.6 Poudre F

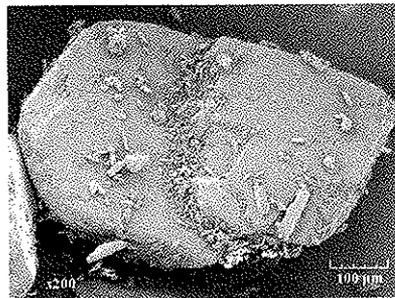
La poudre F est une poudre cristallisée : en effet, les particules sont de forme régulière, lisses et présentent des arêtes (figure 25).

Certaines de ces particules présentent une taille relativement importante (elles peuvent faire jusqu'à 800 ou 900 μm de long), ce sont de grosses particules cristallisées et non un agglomérat de petites particules, comme les poudres précédentes (figure 26).

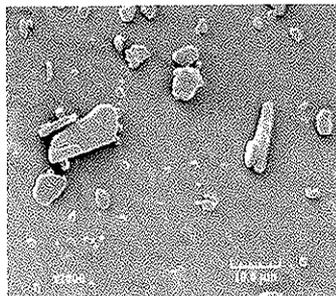
Les diamètres moyens semblent être de l'ordre de 500 μm (figures 25 et 26). De plus, il n'y a quasiment pas de fines, et l'aspect lisse et régulier des particules (figure 27) permet un bon écoulement mais s'opposera à une bonne aptitude à la compression : il ne peut pas y avoir une bonne cohésion puisque les particules ne peuvent pas s'imbriquer les unes dans les autres. Enfin, leur forme cristalline est de type monoclinique ([37]), ce qui rend la poudre difficilement compressible.



*Figure 25 : Poudre F (*50)*



*Figure 26 : Poudre F (*200)*



*Figure 27 : Poudre F (*2000)*

Dans le cas de cette poudre cristalline, l'analyse granulométrique n'a pu être réalisée deux fois puisque après trois minutes, la poudre est totalement dissoute dans l'éthanol. Seules les mesures réalisées tout de suite peuvent donc être faites, en tenant compte, lors de l'analyse des résultats, de la solubilité de la poudre dans le solvant utilisé pour l'analyse.

D'après les figures précédentes et les tableaux III et IV, les résultats semblent néanmoins satisfaisants en ce qui concerne les diamètres d_{50} (et ceci malgré la solubilité de la poudre dans l'éthanol qui est le solvant utilisé pour la mesure). En effet, même si certaines particules atteignent $800 \mu\text{m}$ sur la figure 25, les autres particules présentent un diamètre moyen de l'ordre de $500 \mu\text{m}$ ce qui est conforme aux données du laboratoire ainsi qu'aux mesures réalisées sur le granulomètre laser.

Cependant, contrairement à ceci, le diamètre d_{90} mesuré n'est pas conforme à la valeur fournie par le laboratoire. Cette erreur provient du problème de solubilité de la poudre dans l'éthanol : en effet, les petites particules sont déjà dissoutes dans l'éthanol lors de la mesure, seules les grosses particules sont donc mesurées, et étant donné que les diamètres équivalents sont recalculés à partir du pourcentage volumique, comme dans le cas de la poudre E.

2.2.2.7 Conclusion

Les analyses précédentes montrent que les six poudres de paracétamol sont différentes, tant au niveau de la forme des particules que de leur taille. Il semblerait que certaines soient granulées (avec des agglomérats de taille importante) alors que d'autres sont cristallisées (avec de grosses particules en forme d'aiguilles). La poudre A, elle, semble être une poudre micronisée, constituée de toutes petites particules.

D'autre part au sein même de chacune des poudres, les tailles et les formes des particules sont hétérogènes, ce qui peut être un avantage pour le réarrangement des particules entre elles lors de la compression.

Après ces analyses granulométriques et morphologiques, les aptitudes à l'écoulement et à la compression des six poudres de paracétamol sont étudiées.

2.3 PERTE A LA DESSICCATION DE LA POUDRE

2.3.1 Matériel et Méthodes

Ce test est réalisé grâce à une balance infra-rouge, dont la température atteint 160°C. La poudre, répartie régulièrement sur le plateau de la balance, est pesée (masse m_a) et soumise aux rayonnements infra-rouges pendant 30 minutes. La masse finale de poudre (m_b) est alors relevée pour calculer la perte en eau de la façon suivante :

$$\text{Perte en eau} = \frac{m_a - m_b}{m_a} * 100 \quad (\text{Equation 33})$$

2.3.2 Résultats

Après 30 minutes sous les rayons infra-rouges (à 160°C), les pertes en eau de chaque poudre sont calculées et regroupées dans le tableau suivant (tableau V).

Tableau V : Pertes à la dessiccation des 6 poudres.

	PERTE A LA DESSICCATION (%)
POUDRE A	0,12
POUDRE B	1,30
POUDRE C	0,72
POUDRE D	0,98
POUDRE E	1,22
POUDRE F	0,04

Les résultats de perte à la dessiccation montrent des valeurs relativement faibles : ces poudres n'adsorbent donc pas beaucoup d'eau. Ces valeurs peuvent être considérées comme satisfaisantes étant donné que les poudres sont conservées depuis un an dans des flacons, sans précautions spéciales vis à vis de l'humidité de l'air ambiant.

D'après ces résultats, il est alors possible d'émettre l'hypothèse que l'écoulement ainsi que la compression de ces poudres ne seront pas influencés de façon significative par l'hygrométrie de l'air, mais il aurait été intéressant de vérifier cette hypothèse par la réalisation de tests d'écoulement et de compression sous humidité contrôlée.

2.4 MASSE VOLUMIQUE PYCNOMETRIQUE DE LA POUDRE

2.4.1 Matériel et Méthodes

[43, 45]

Cette caractéristique est déterminée pour chacune des poudres par pycnométrie à hélium. Le principe de cette méthode de caractérisation est simple. Une masse connue de poudre est placée dans une cellule de volume parfaitement connu (V_c) et le système est balayé par un courant d'hélium, pour remplacer l'air par de l'hélium entre les particules et dans les pores interparticulaires. La pression est ensuite augmentée dans la cellule contenant la poudre jusqu'à une pression P_2 choisie de l'ordre de 2.MPa. Puis, l'accès à un volume additionnel (V_a), initialement à pression atmosphérique, est ouvert. L'hélium se répartit dans le volume total disponible, ce qui provoque une chute de pression (P_3) au niveau de la cellule où se trouve l'échantillon de poudre. Cette diminution de pression permet de déterminer le volume non accessible à l'hélium, c'est à dire celui occupé par les particules, par l'équation suivante :

$$V_{\text{particules}} = V_c + \frac{V_a}{1 - \frac{P_2}{P_3}} \quad (\text{Equation 34})$$

Enfin, par le rapport de la masse des particules sur le volume occupé par celles-ci, il est possible de déterminer la masse volumique pycnométrique de la poudre étudiée. Cette technique de détermination de volume ne prend pas en compte la porosité fermée alors considérée comme appartenant au volume de matériau. Ceci est donc une source d'erreur pour le calcul de la masse volumique vraie.

La figure suivante (figure 28) présente le schéma du pycnomètre à hélium.

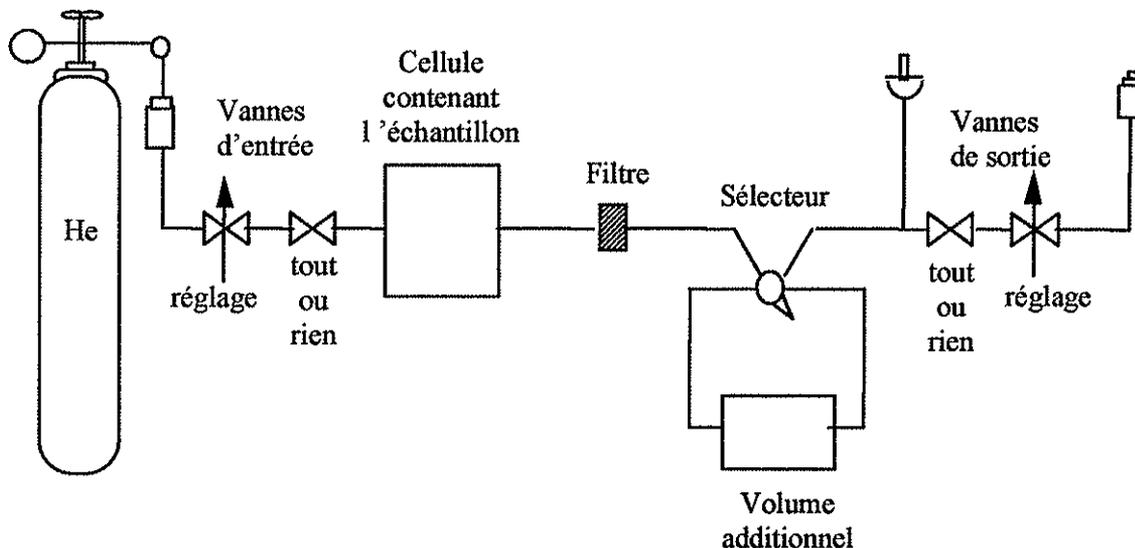


Figure 28 : Pycnomètre à hélium.

2.4.2 Résultats

Pour chacune des poudres analysées au pycnomètre à hélium, les masses volumiques pycnométriques sont calculées à partir du volume occupé par les particules (tableau VI).

Tableau VI : Masses volumiques pycnométriques des six poudres de paracétamol.

	MASSE VOLUMIQUE PYCNOMETRIQUE (kg.m ⁻³)			
	valeur 1	valeur 2	valeur 3	moyenne
POUDRE A	1345	1343	1332	1340
POUDRE B	1340	1340	1349	1343
POUDRE C	1350	1350	1360	1353
POUDRE D	1309	1308	1311	1309
POUDRE E	1320	1328	1326	1325
POUDRE F	1311	1312	1309	1311

Moyenne entre les poudres = 1330 kg.m⁻³ et écart-type de 18,6 kg.m⁻³

D'après le tableau précédent, les valeurs des masses volumiques pycnométriques des six poudres sont comparables entre elles (moyenne = 1330 kg.m^{-3} et écart-type = $18,6 \text{ kg.m}^{-3}$). En effet, les six poudres étudiées étant quasiment⁽¹⁾ toutes uniquement constituées de paracétamol, il est tout à fait normal de trouver des valeurs comparables, puisque la masse volumique d'une poudre est caractéristique du produit.

Ces valeurs sont tout de même supérieures à la masse volumique donnée dans la littérature qui est de 1293 kg.m^{-3} . ([46]). Ces écarts peuvent être dus à une différence de degré de pureté entre les six poudres, ou alors à la présence de liant ou de solvant résiduel au sein des particules des poudres B, C, D ou E dont on a fait l'hypothèse qu'elles étaient des poudres granulées. La valeur de la masse volumique de la poudre F est proche de la valeur donnée dans la littérature, ce qui est normal étant donné que celle-ci est relativement pure car elle est cristallisée, et non granulée (avec un liant) comme la plupart des autres poudres.

⁽¹⁾ : certaines de ces poudres semblent contenir un très faible pourcentage de liant (ou autre excipient).

2.5 PROPRIETES D'ECOULEMENT

2.5.1 Matériel et Méthodes

Ces propriétés d'écoulement sont étudiées grâce à l'utilisation d'un combiné d'analyses Hosokawa permettant de faire, sur la poudre libre, différents types d'analyses décrites ci-dessous.

2.5.1.1 Caractéristiques angulaires

α / Angles de talus (αT), de chute (αC) et de différence (αD)

[44]

La première caractéristique angulaire étudiée est l'angle de repos de la poudre, ou aussi appelé angle de talus (αT). Celui-ci correspond à l'angle que forme le talus avec l'horizontale en haut du talus (cf figure 29).

De plus, l'angle de chute (αC) est aussi une donnée intéressante à considérer. Après un certain nombre de chocs appliqués au niveau du plateau, des particules de poudre chutent par avalanches successives. L'angle que fait la poudre avec l'horizontale, après les chocs, correspond à l'angle de chute (figure 29).

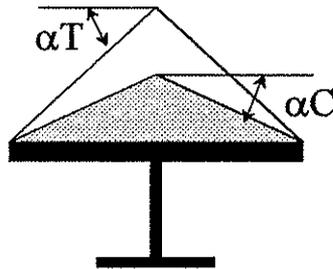


Figure 29 : Angle de talus et angle de chute.

Enfin, d'après ces deux dernières valeurs, l'angle de différence peut être calculé de la façon suivante :

$$\alpha D = \alpha T - \alpha C \quad (\text{Equation 35})$$

Remarque : la taille, la forme ainsi que le taux d'humidité de la poudre ont une influence sur ces caractéristiques angulaires de la poudre.

b/ Angle de spatule (αS)

[44]

De la poudre est déposée sur une spatule rectangulaire et forme un tas avec un angle latéral important qui est mesuré. Un choc est ensuite imposé à ce tas de poudre. L'angle latéral est à nouveau mesuré après les avalanches provoquées par le choc. L'angle de spatule est la moyenne entre ces deux angles (avant et après le choc).

2.5.1.2 Densité apparente non tassée (D_{nt}) ou masse volumique non tassée (ρ_{nt})

La poudre s'écoule à travers un tamis de 710 μm d'ouverture de maille et un entonnoir très large pour venir remplir une cellule de volume parfaitement connu (100 mL). Les vibrations assurant l'écoulement sont ajustées afin que la cellule se remplisse en 30 secondes. La poudre contenue dans la cellule est ensuite arasée, puis pesée pour déterminer la valeur de la masse volumique non tassée égale au rapport de la masse de poudre dans la cellule sur le volume de la cellule.

2.5.1.3 Densité apparente tassée (D_t) ou masse volumique tassée (ρ_t)

Sur la cellule précédente est ajusté un tube en téflon de même diamètre. La poudre s'écoule à nouveau à travers le tamis et l'entonnoir de façon à aussi remplir de poudre ce tube. L'ensemble cellule-tube en téflon contenant de la poudre est soumis à 180 chocs verticaux identiques et calibrés, chaque choc ayant pour effet de tasser la colonne de poudre. A la fin de ces chocs le tube en téflon est retiré, la poudre est arasée à la surface de la cellule. La cellule est ensuite pesée et la masse volumique tassée de la poudre peut ainsi être calculée comme précédemment.

L'écart entre des deux valeurs de masses volumiques non tassée et tassée permet de qualifier l'aptitude au tassement de la poudre : plus la masse volumique tassée est grande devant la masse volumique non tassée, plus la poudre se tasse, et plus elle présente un mauvais écoulement. Ces écarts entre ces deux grandeurs sont mis en évidence par le calcul de deux indices importants que sont les indices de Carr et d'Hausner (cf paragraphe 2.5.1.8).

2.5.1.4 Compressibilité (C)

[6, 44]

Ce taux de compressibilité est calculé à partir des masses volumiques tassée et non tassée suivant la formule :

$$C = \frac{\rho_t - \rho_{nt}}{\rho_t} * 100 \quad (\text{Equation 36})$$

2.5.1.5 Cohésion (Co)

[6, 44]

Cette valeur est obtenue par tamisage de 2 g de poudre à travers trois tamis. Le choix de l'ouverture de maille de ces trois tamis (45 µm, 75 µm, 125 µm, 250 µm, 350 µm) est fait par l'appareil en fonction des valeurs obtenues aux tests précédents.

L'importance du phénomène de cohésion de la poudre est mesurée à partir des fractions massiques de poudre récupérées sur chacun des trois tamis, suivant l'équation :

$$Co = \frac{(5m_1 + 3m_2 + m_3)}{2} * 100 \quad (\text{Equation 37})$$

avec :

- m_1 : fraction massique récupérée sur le tamis de maille la plus large
- m_2 : fraction massique récupérée sur le tamis de maille intermédiaire
- m_3 : fraction massique récupérée sur le tamis de maille la plus faible

Plus la cohésion présente une valeur élevée, moins la coulabilité de la poudre est satisfaisante :

- Si $Co < 6\%$: la coulabilité de la poudre est satisfaisante
- Si $6\% < Co < 55\%$, la coulabilité est dite médiocre
- Si $55\% < Co$, la coulabilité est considérée comme très médiocre.

2.5.1.6 Dispersibilité (D)

[6, 44]

Un système de trappe, situé à 30 cm de haut d'un verre de montre, permet de libérer une masse de 10 g de poudre. La masse m' mesurée est la quantité de poudre récupérée sous l'origine de la chute, dans un verre de montre de diamètre de 10 cm. La proportion de poudre perdue donne la dispersibilité de cette poudre :

$$D = \frac{10 - m'}{10} * 100 \quad (\text{Equation 38})$$

Pour chaque mesure réalisée, le logiciel de l'appareil Hosokawa associe au résultat trouvé un index compris entre 0 et 25, et ceci grâce à des tables pré-établies intégrées au logiciel.

2.5.1.7 Indices de coulabilité et de déferlement

[6, 44]

Les précédents index, par différents calculs grâce au logiciel associé à l'appareil Hosokawa, permettent de déterminer deux indices importants : l'indice de coulabilité et l'indice de déferlement. Les relations entre ces indices et les résultats des mesures sont résumées dans le tableau suivant (tableau VII).

Tout d'abord, ce tableau montre que l'indice de coulabilité est calculé à partir des quatre valeurs des index correspondant aux mesures des angles de talus et de spatule ainsi qu'à la compressibilité et à la cohésion de la poudre (ces valeurs des index de compressibilité et de cohésion sont calculées à partir des masses volumiques tassée et non tassée).

Enfin, l'indice de déferlement est calculé à partir de l'index de dispersibilité et des angles de spatule, de chute et de différence.

Tableau VII : Utilisation des mesures pour la détermination des indices de coulabilité et de déferlement.

MESURES REALISEES	INDICE DE COULABILITE	INDICE DE DEFERLEMENT
Angle de spatule	Oui	Oui
Angle de talus	Oui	Non
Angle de chute	Non	Oui
Angle de différence	Non	Oui
Masse volumique apparente non tassée (⇒ compressibilité)	Oui	Non
Masse volumique apparente tassée (⇒ cohésion)	Oui	Non
Granulométrie	Oui	Non
Dispersibilité	Non	Oui

L'index de coulabilité, pouvant varier entre 0 et 100, permet de qualifier l'aptitude à l'écoulement de la poudre suivant les valeurs du tableau VIII.

Tableau VIII : Qualité de l'écoulement en fonction de l'index de coulabilité.

INDEX DE COULABILITE	0-20	20-40	40-60	60-70	70-80	80-90	90-100
QUALITE DE L'ECOULEMENT	Très médiocre	Médiocre	Pas bon	Normal	Bon	Assez bon	Très bon

Dans le cas de l'aptitude de la poudre au déferlement, celle-ci est caractérisée par un index global dont les valeurs sont aussi comprises entre 0 et 100. Il est obtenu en ajoutant les valeurs des index correspondant aux mesures d'angle de différence, d'angle de chute, de dispersibilité et d'angle de spatule. Cet index permet de qualifier l'aptitude au déferlement de la poudre et de voir si des envolements de particules ou des avalanches vont avoir lieu lors de l'écoulement de cette poudre. Le tableau suivant (tableau IX) présente cette aptitude au déferlement de la poudre en fonction des valeurs de l'index calculé.

Tableau IX : Aptitude au déferlement en fonction de l'index global de déferlement.

INDEX DE DEFERLEMENT	0-25	25-40	40-60	60-80	80-100
APTITUDE AU DEFERLEMENT	Pas de déferlement	Déferlement rare	Tendance au déferlement existante	Fort déferlement	Très fort déferlement

2.5.1.8 Calcul des indices de Carr (I) et d'Hausner (H_r)

[29]

Ces indices, caractérisant l'aptitude au tassement de la poudre et donc indirectement son aptitude à l'écoulement, sont calculés à partir des masses volumiques tassée et non tassée de la poudre étudiée, suivant les équations 39 et 40.

$$I = \frac{\rho_t - \rho_{nt}}{\rho_t} * 100 \quad (\text{Equation 39})$$

$$H_r = \frac{\rho_t}{\rho_{nt}} \quad (\text{Equation 40})$$

Les aptitudes au tassement et à l'écoulement de la poudre peuvent donc être qualifiées en fonction des valeurs de chacun de ces indices :

➤ *Indice de Carr (I) :*

- Si $I < 15\%$: Bon écoulement de la poudre
- Si $I > 25\%$: Mauvais écoulement de la poudre

➤ *Indice d'Hausner (H_r) :*

- Si $H_r < 1,2$: Ecoulement libre de la poudre
- Si $H_r > 1,4$: Poudre cohésive
- Si $1,2 < H_r < 1,4$: Comportement intermédiaire

2.5.2 Résultats des analyses réalisées sur le combiné Hosokawa

Les divers indices et index présentés ci-dessus sont calculées de façon à pouvoir qualifier les aptitudes à l'écoulement et au tassement des poudres étudiées.

Dans un premier temps, les résultats obtenus sur l'appareil Hosokawa, ainsi que les calculs réalisés par le logiciel de cet appareil sont regroupés dans le tableau X puis analysés pour chacune des poudres.

Dans un second temps, les indices de Carr et d'Hausner sont calculés à partir des masses volumiques tassée et non tassée. Les résultats sont présentés dans le tableau XI, et comparés à ceux obtenus avec l'appareil Hosokawa (tableau XII).

Tableau X : Aptitudes à l'écoulement et au déferlement des 6 poudres, calculées par l'appareil Hosokawa

	POUDRE A	POUDRE B	POUDRE C	POUDRE D	POUDRE E	POUDRE F
Angle de talus (°)	21	58,8	34,3	41,7	31,0	43,6
Angle de chute (°)	26,1	64,9	38,6	33,0	42,1	35,0
Angle de différence(°)	-5,1	-6,1	-4,3	8,7	-11,1	8,6
ρ_{nt} (kg.m ⁻³)	231	619	446	575	606	736
ρ_t (kg.m ⁻³)	482	713	538	618	701	788
Angle de spatule (moyenne*) (°)	48,4	50,2	40,5	36,4	51,6	41,3
Compressibilité (%)	52,1	13,2	17,1	7,0	13,6	6,6
Cohésion (%)	92,2	64,3	42,6	86,7	91,2	99,9
Dispersibilité (%)	12,9	26,4	33,0	18,5	7,7	10,6
Coulabilité	Mauvais	Mauvais	Satisfaisant	Satisfaisant	Mauvais	Mauvais
Aptitude au déferlement	Existante	Rare	Existante	Importante	Existante	Importante

* : moyenne entre l'angle de spatule avant et après impaction

Les analyses réalisées sur l'Hosokawa permettent de qualifier l'aptitude à l'écoulement et l'aptitude au déferlement de chaque poudre.

Les résultats sont ici difficilement interprétables étant donné que les calculs d'indices prennent en compte les mesures angulaires, dont certaines valeurs semblent erronées : en effet, il y a certaines incohérences dans les mesures angulaires puisque certains angles de différences sont négatifs, ce qui ne correspond pas toujours au comportement observé lors de la manipulation.

Après analyse de ces résultats, seules les poudres C et D s'écouleraient librement, alors que les poudres A, B, E et F présenteraient un mauvais écoulement. Il s'avère que, visuellement, toutes les poudres, sauf la poudre A, présentent un écoulement satisfaisant.

La poudre A, en effet, ne s'écoule quasiment pas, même sous de fortes vibrations. Ceci est conforme aux valeurs des masses volumiques tassée et non tassée calculées : celles-ci montrent une grande aptitude au tassement de la poudre A et donc un mauvais écoulement de cette poudre.

D'autre part, toujours d'après ces résultats obtenus avec l'Hosokawa, seule la poudre B ne présenterait pas d'aptitude au déferlement alors que les poudres D et F présenteraient une importante aptitude au déferlement par avalanches successives.

Enfin, les poudres A, C et E présente une aptitude au déferlement qualifiée d'«existante».

Pour avoir une autre idée de l'aptitude à l'écoulement de chacune de ces poudres, les indices de Carr et Hausner sont calculés et donnés dans le tableau suivant.

Tableau XI : Caractérisation de l'écoulement en fonction des indices de Carr et d'Hausner.

	INDICE DE CARR I [%]	INDICE D'HAUSNER H_r [/]	ÉCOULEMENT
POUDRE A	52,07	2,09	Écoulement mauvais / poudre cohésive
POUDRE B	13,18	1,15	Écoulement libre
POUDRE C	17,10	1,21	Comportement intermédiaire
POUDRE D	6,96	1,07	Écoulement libre
POUDRE E	13,55	1,16	Écoulement libre
POUDRE F	6,60	1,07	Écoulement libre

D'après ce tableau, hormis la poudre A, toutes les autres présentent un écoulement satisfaisant, comme le laissait présager les valeurs des masses volumiques apparentes tassée et non tassée, ainsi que les analyses granulométriques. Ceci est aussi conforme aux aspects visuels des poudres : seule la poudre A ne s'écoule pas du tout, alors que les autres s'écoulent facilement.

Dans le paragraphe suivant, ces résultats sont comparés avec ceux obtenus précédemment sur l'Hosokawa.

2.5.3 Tableau récapitulatif et analyse des résultats

Le tableau suivant récapitule les résultats sur l'écoulement des poudres de A à F d'après les indices calculés par l'Hosokawa et les indices de Carr et d'Hausner.

Tableau XII : Tableau de comparaison entre les calculs de l'Hosokawa et les indices de Carr et d'Hausner.

	RESULTATS HOSOKAWA	RESULTATS INDICES DE CARR ET D'HAUSNER
POUDRE A	Mauvais	Mauvais / Poudre cohésive
POUDRE B	<i>Mauvais</i>	<i>Écoulement libre</i>
POUDRE C	Satisfaisant	Comportement intermédiaire
POUDRE D	Satisfaisant	Écoulement libre
POUDRE E	<i>Mauvais</i>	<i>Écoulement libre</i>
POUDRE F	<i>Mauvais</i>	<i>Écoulement libre</i>

Les analyses et les calculs d'indices de coulabilité réalisés sur l'Hosokawa, présentent des différences avec les calculs d'indices de Carr et d'Hausner.

En effet, les indices de Carr et d'Hausner permettent de dire que les poudres B, D, E et F ont écoulement libre, alors que les calculs du logiciel de l'Hosokawa montrent un écoulement satisfaisant uniquement pour les poudres D et E.

De plus, les écoulements peuvent aussi être qualifiés visuellement. En effet, lors de la manipulation de ces poudres, diverses observations peuvent être faites : la poudre A s'écoule très difficilement même sous l'effet de vibrations, alors que toutes les autres poudres présentent un écoulement libre. Ces observations sont plus proches des conclusions tirées des indices de Carr et d'Hausner que des indices mesurés et calculés sur l'Hosokawa.

D'après ces résultats, les indices de Carr et d'Hausner sont les indices caractérisant le mieux les propriétés d'écoulement des poudres.

Les résultats de l'Hosokawa semblent donc être erronés. Ces résultats incorrects peuvent être dus aux incohérences lors des mesures d'angles avec l'Hosokawa puisque l'indice de coulabilité

prend en compte l'angle de différence et celui-ci est négatif pour quatre des six poudres (poudres A, B, C et E).

Les figures suivantes peuvent mettre en évidence ces problèmes de mesure et de calculs d'angles de différence. Ces photos, prises lors des analyses sur l'Hosokawa, concernent deux poudres.

Les figures 30 et 31 correspondent à la poudre E (présentant, visuellement, un écoulement satisfaisant) et les photos des figures 32 et 33 représentent les angles de la poudre A, s'écoulant très mal.

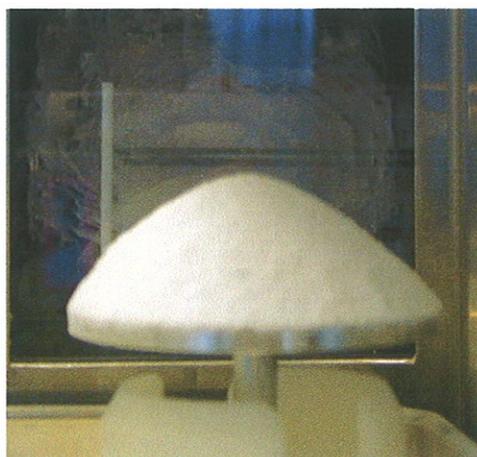


Figure 30 : Poudre E, angle de talus (avant les chocs)

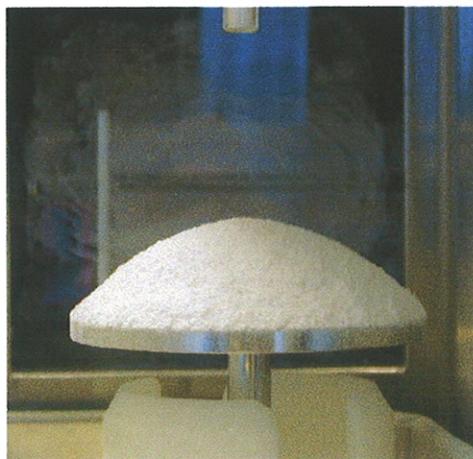


Figure 31 : Poudre E, angle de chute (après les chocs)

Les photos des figures 30 et 31 montrent une poudre qui semble s'écouler : en effet, l'angle de talus semble plus grand que l'angle de repos, d'où un angle de différence positif. Ceci est confirmé par les calculs des indices de Carr et d'Hausner, mettant en évidence une aptitude à l'écoulement

satisfaisante. En revanche, les mesures et les calculs réalisés par l'appareil Hosokawa indiquent que l'écoulement est "mauvais" (avec un angle de différence négatif).

Il s'avère donc qu'il y a un problème, lors des analyses sur l'Hosokawa, au niveau des mesures d'angles et donc au niveau du calcul des angles de différence. Ces angles intervenant dans l'indice de coulabilité, les résultats sur l'aptitude à l'écoulement des poudres peuvent donc être faussés.

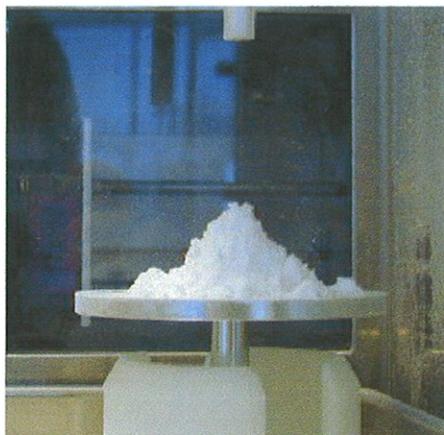


Figure 32 : Poudre A, angle de talus (avant les chocs)

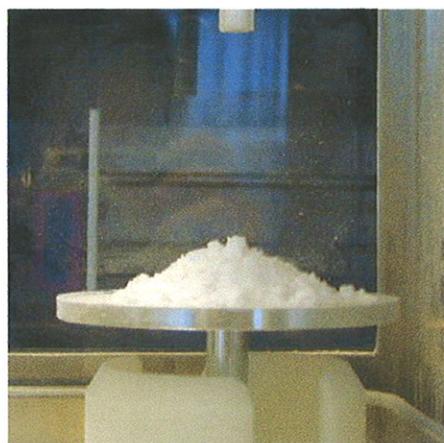


Figure 33 : Poudre A, angle de chute (après les chocs)

Les mesures d'angles (de talus ou de chute) de cette poudre A sont incorrects car la poudre ne s'écoulant quasiment pas, il n'a pas été possible d'avoir suffisamment de poudre sur le support.

Les résultats d'angles (de talus, de chute ainsi que l'angle de différence) sont erronés, cependant, l'Hosokawa qualifie tout de même l'écoulement de cette poudre de "mauvais", étant donné l'angle de différence négatif déterminé. Ceci est en accord avec les résultats des indices de Carr et d'Hausner qui indiquent que la poudre est cohésive, avec une mauvaise aptitude à l'écoulement.

Ces propriétés d'écoulement sont importantes à prendre en compte, et notamment dans l'industrie pharmaceutique car cette propriété détermine la qualité de remplissage des matrices lors de la compression, étape importante pour garantir une uniformité de masse des comprimés finaux.

Après avoir réalisé toutes ces analyses sur chacune des six poudres étudiées, celles-ci sont comprimées de façon à déterminer leur aptitude à la compression ainsi que les propriétés des comprimés obtenus.

3 COMPRESSION

3.1 MATERIEL ET METHODES

3.1.1 Matériel utilisé : la machine à comprimer

La compression des différentes poudres de paracétamol est réalisée à l'aide d'un appareil de traction - compression de la marque Instron (modèle 5569), représentée sur la figure 34. Cette machine se compose d'un bâti formé par deux bras verticaux et d'une traverse horizontale. La traverse peut se déplacer verticalement (grâce à un système de vis sans fin abritée dans chacun des deux bras), et la compression est due au déplacement de la traverse mobile qui impose la pénétration du poinçon supérieur dans la matrice fixée sur le socle de l'appareil. La matrice utilisée est circulaire et présente un diamètre de 1 cm (figures 35, 36 et 37).

L'appareil peut être équipé d'un capteur de force permettant de suivre les cycles de compression. Les deux capteurs à disposition peuvent mesurer des forces allant respectivement jusqu'à 2 kN et 50 kN. Le choix du capteur de force est fonction des manipulations à réaliser : dans le cas présent, le capteur utilisé peut supporter des contraintes allant jusqu'à 50 kN (le capteur de 2 kN est utilisé dans le cadre des tests de résistances mécanique des comprimés finaux, ainsi que pour les compressions de poudres à plus faibles pressions).

Les capteurs de force et de déplacement sont tous les deux fixés sur la traverse mobile.

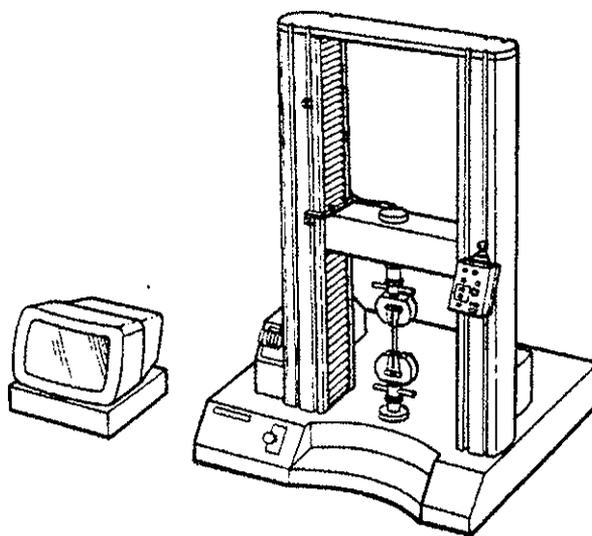


Figure 34 : La machine à comprimer (Instron modèle 5569).

Les figures suivantes représentent la matrice et le poinçon utilisés.



Figure 35 : Matrice + poinçon

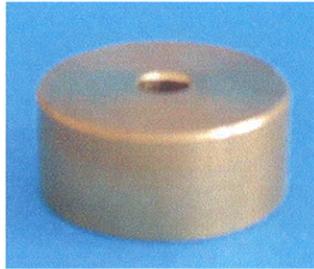


Figure 36 : Matrice



Figure 37 : Poinçon

3.1.2 Méthodes mises en œuvre

Les essais de compression sont pilotés grâce au logiciel Merlin sous Windows. Ce logiciel donne la possibilité de modifier l'essai de compression grâce au profileur d'essai du logiciel. Un grand nombre de choix sont alors disponibles :

- *Mode de pilotage* : il est possible de réaliser un contrôle de force ou de déplacement
- *Profil de pilotage* : trois types de profils sont réalisables :
 - rampe absolue : une valeur finale de consigne est fixée
 - rampe relative : dans ce cas-là, c'est une variation de grandeur (déplacement ou force) qui est imposée
 - triangulaire absolue ou relative : il est possible d'associer des rampes croissantes ou décroissantes, absolues ou relatives
- *Paramètres opératoires* : la force maximale, la vitesse d'approche, la vitesse de compression ou la vitesse de décompression peuvent être fixées.

Pour réaliser les essais de compression sur les six poudres de paracétamol, un profil de trois phases est établi (figure 38) :

- 1 /: approche rapide du poinçon à 200 mm/min, jusqu'à une valeur de contrainte de 1 N
- 2 /: étape de compression avec une vitesse beaucoup plus faible de l'ordre de 10 mm/min, jusqu'à une force maximale de consigne. La vitesse est fixée à 10mm/min puisque c'est une vitesse couramment utilisée pour les essais standards de compression

- 3 /: remontée du poinçon, avec la même vitesse de 10 mm/min : elle se fait jusqu'à un déplacement imposé.

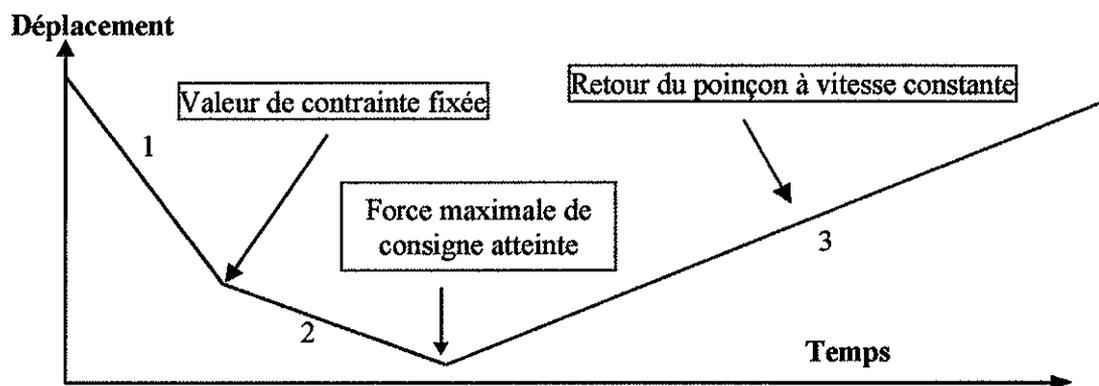


Figure 38 : Profil d'un cycle de compression : déplacement du poinçon en fonction du temps.

Parallèlement aux essais de compression, le logiciel permet d'analyser les résultats et de choisir les paramètres fournis à la fin de l'essai. Dans le cas des essais sur les poudres de paracétamol, les paramètres demandés sont :

- La force appliquée, et notamment la force maximale appliquée, permettant ainsi une vérification directe du respect des consignes
- La valeur du déplacement maximal du poinçon : cette valeur permet de connaître la hauteur du compact sous contrainte
- La valeur du déplacement du poinçon : cette valeur fournit alors un renseignement sur l'épaisseur du comprimé obtenu après la phase de relaxation pendant la décompression, lorsque la force mesurée s'annule.

De plus, l'ensemble de la compression fait l'objet d'une acquisition de données permettant ainsi un suivi des valeurs de force et de déplacement mesurées au niveau des capteurs. Les données récupérées sous forme d'un fichier Excel peuvent être traitées de façon à obtenir les cycles de compression de chaque manipulation réalisée.

Enfin, avant les essais de compression, il est nécessaire de réaliser des essais à blanc (ou à vide), sans poudre de façon à mettre en évidence une éventuelle déformation du système de

compression. Ces essais à blanc sont effectués aux différentes forces de compression testées lors des essais de compression sur les poudres étudiées.

3.1.3 Présentation des essais de compression

Quatre forces de compression sont testées avec chacune des six poudres. Les comprimés de chaque poudre, pour des raisons pratiques, sont tous réalisés à partir de 0,5 g de poudre et sous différentes forces de compression : 5 kN, 10 kN, 20 kN et 30 kN. Les comprimés obtenus subissent alors un test de résistance à l'écrasement, après avoir mesuré l'épaisseur de chacun d'entre eux. Ce test de résistance est réalisé sur la même machine à comprimer mais avec un poinçon et un capteur de pression différents et en disposant le comprimé sur la tranche de façon à être dans des conditions similaires au test proposé par la Pharmacopée.

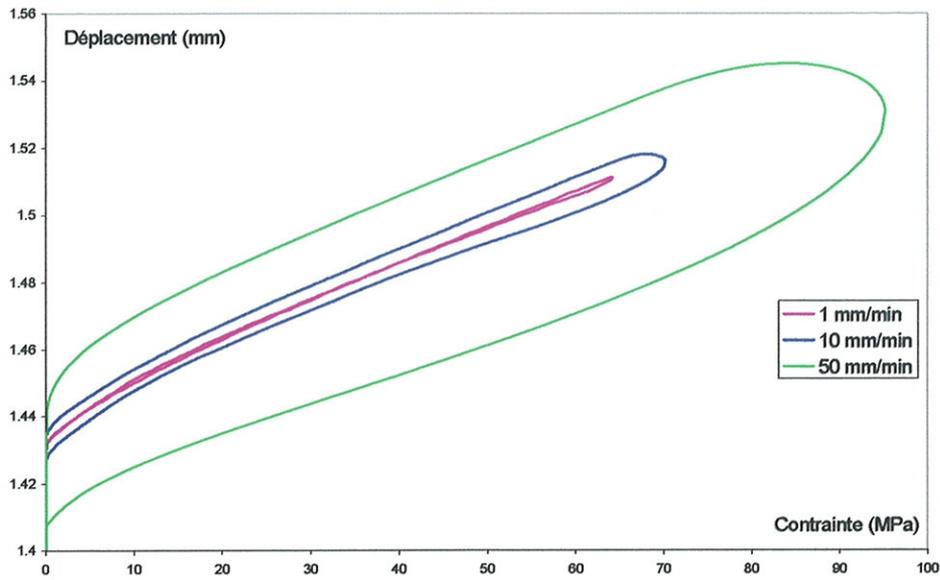
Avant les essais de compression sur les poudres, les quatre forces de compression sont testées lors d'essais à vide de façon à mettre en évidence un éventuel retour élastique dû à la matrice elle-même.

3.2 RESULTATS

3.2.1 Essais à vide

Des essais de compression "à vide" ont été réalisés, c'est-à-dire selon des profils similaires à ceux utilisés pour la compression de poudre mais en l'absence de cette dernière. L'objectif est d'estimer les différentes erreurs commises lors des mesures et des enregistrements de cycles de compression par déformation du bâti et du système de compression (poinçon et cellule).

La méthode de référence est une valeur de force maximale de 5 kN appliquée à une vitesse de 10 mm/min par un poinçon de 10 mm de diamètre (soit une surface de 78,54 mm² et donc une contrainte imposée de 63,7 MPa), le retour étant réalisé à la même vitesse. Les paramètres que l'on a fait varier sont la force maximale et la vitesse du poinçon.



Graphique 2 : Influence de la vitesse du poinçon pour une force de consigne de 5 kN.

3.2.1.3 Précision de la consigne

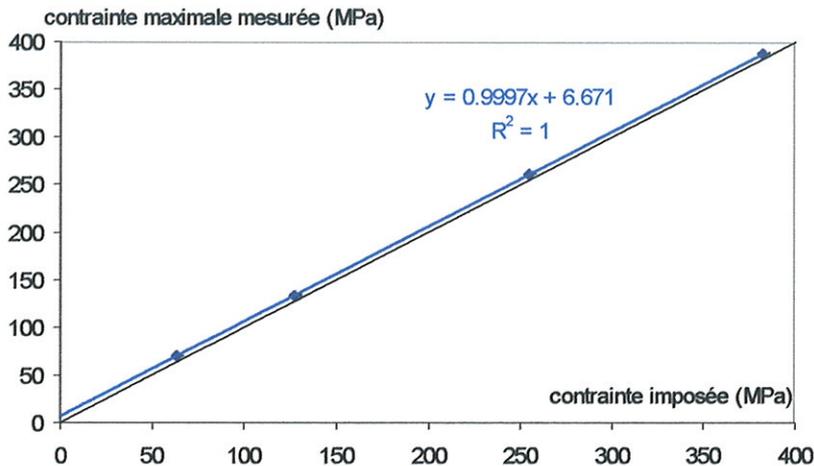
Différentes valeurs de consigne ont été testées ici (5 kN, 10 kN, 20 kN et 30 kN) et la valeur de contrainte maximale est mesurée pour une vitesse de 10 mm/min.

Tableau XIII : variation de la contrainte maximale mesurée en fonction de la valeur imposée pour une vitesse de 10 mm/min.

CONTRAINTES APPLIQUEES (MPa)	CONTRAINTES MAXIMALES MESUREES (MPa)	ÉCART-TYPE (MPa)
63,662	70,298	0,053
127,324	133,959	0,064
254,648	261,253	0,236
381,972	388,501	0,130

Le graphique 3 présente les résultats obtenus.

Il est possible de remarquer que la valeur mesurée est toujours supérieure à la valeur imposée mais suit une loi linéaire de pente très proche de 1. Il existe donc un décalage entre la valeur de contrainte imposée et celle réellement atteinte au cours de la compression. Il conviendrait de poursuivre cette étude pour d'autres vitesses du poinçon.



Graphique 3 : variation de la contrainte mesurée en fonction de la valeur imposée pour une vitesse de 10 mm/min.

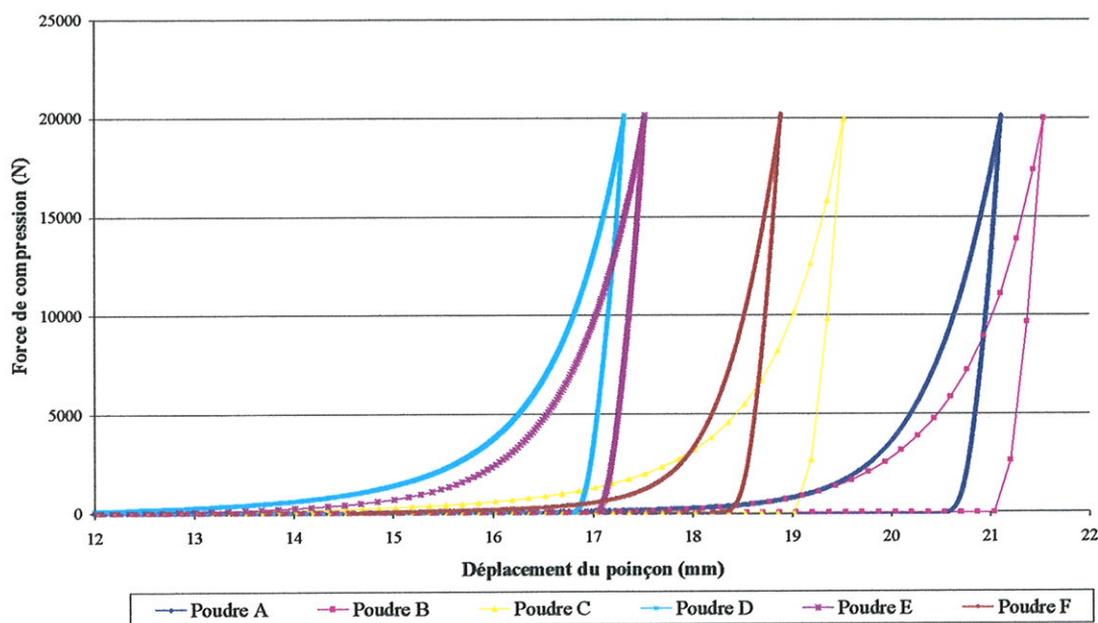
3.2.1.4 Correction de la déformation

Pour corriger la déformation du système lors de l'acquisition des cycles de compression, les mesures réalisées pour quatre valeurs de contraintes imposées sont représentées sur le graphique suivant. Ces cycles se superposent assez bien mais étant réalisés à 10 mm/min ils présentent un hystérésis. La pente de chacune des branches a donc été calculée pour chacun des cycles, ainsi que l'écart-type. Les résultats sont présentés dans le tableau XIV et la valeur finale de pente (K) utilisée pour corriger les cycles est de 0,0010658.

du cycle de compression obtenu avec les poudres pour obtenir le cycle de compression de la poudre en elle-même, sans l'effet du matériel.

3.2.2 Cycles de compression des six poudres.

Le graphique ci-dessous présente les résultats pour les six poudres à la même force de compression (20 kN).



Graphique 5 : Cycles de compression des six poudres à 20 kN.

Suivant le graphique précédent, il est possible de voir que la valeur de consigne en ce qui concerne la force de compression est respectée pour chacune des six poudres.

Etant donné que le zéro de déplacement n'a pas toujours été réalisé à la même distance de la matrice, il est difficile de faire une interprétation très précise de ce graphique.

Néanmoins, d'après l'allure générale des courbes, il est possible de remarquer que les courbes des poudres B et C se ressemblent beaucoup, et sont assez différentes des courbes des poudres A et F par exemple.

De plus, les courbes peuvent être comparées entre elles par leur surface sous la courbe. En effet, il semblerait que les aires sous la courbes des poudres B et C soient plus importantes que pour les autres poudres, ceci signifierait alors que ces deux poudres présenteraient une phase de tassement et de déformation des particules plus lente que les autres poudres.

3.2.3 Contrôles visuels des comprimés

Suivant les différents types de poudres de paracétamol, les comprimés obtenus présentent un aspect différent.

La poudre A (la plus fine) est très difficilement comprimable, en effet, dès que le comprimé est récupéré de la matrice, il se casse ou s'effrite de façon importante. Les contrôles d'épaisseur et de résistance mécanique sont donc difficilement réalisables sur les quelques comprimés de poudre A fabriqués et les résultats obtenus ne sont pas toujours interprétables. La fabrication industrielle de comprimés à partir de cette poudre est difficilement envisageable étant donné la faible comprimabilité de celle-ci ainsi que son aptitude à l'écoulement qui est quasiment nulle. Trop d'excipients seraient indispensables pour avoir des propriétés correctes tant au niveau de l'écoulement qu'au niveau d'aptitude à la compression, et la formule serait alors trop compliquée.

Les comprimés réalisés à partir de la poudre cristallisée (poudre F) sont très friables quelle que soit la force appliquée lors de la compression.

De plus, certains comprimés de poudre D présentent des défauts de clivage aux forces de compression les plus élevées (à 20 kN et 30 kN). Ce phénomène pourra être mis en évidence de façon plus nette lors des tests de résistance à l'écrasement, en observant le type de fracture du comprimé.

3.2.4 Épaisseur des comprimés

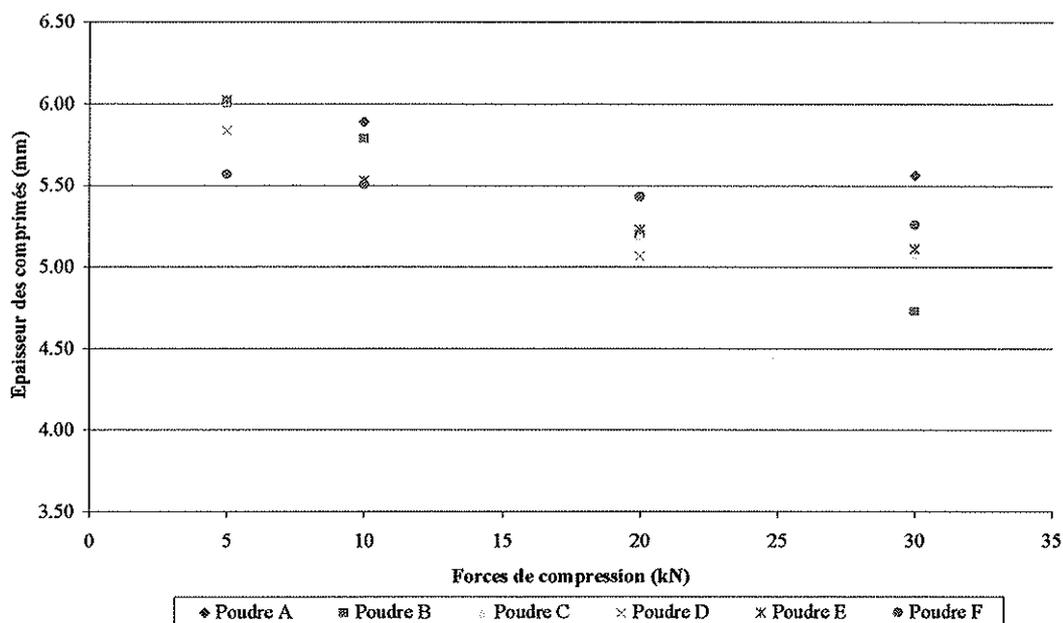
Il est intéressant de voir l'évolution de l'épaisseur des comprimés obtenus avec chaque poudre en fonction de la force de compression appliquée. La mesure est réalisée à l'aide d'un pied à coulisse. Les résultats, présentés dans le tableau suivant (tableau XV), peuvent être comparés entre eux étant donné que les comprimés ont tous été réalisés à partir d'une même masse de poudre (0,5 g).

Tableau XV : Épaisseurs des comprimés obtenus avec 0,5 g de chacune des poudres en fonction de la force de compression appliquée.

	<i>5 kN</i>	<i>10 kN</i>	<i>20 kN</i>	<i>30 kN</i>
POUDRE A	NA	5,89 mm	NA	5,57 mm
POUDRE B	6,01 mm	4,99 mm	5,20 mm	4,73 mm
POUDRE C	6,02 mm	5,54 mm	5,20 mm	5,09 mm
POUDRE D	5,84 mm	NA	5,07 mm	NA
POUDRE E	6,03 mm	5,53 mm	5,23 mm	5,12 mm
POUDRE F	5,57 mm	5,51 mm	5,43 mm	5,26 mm

NA : Non Applicable

D'après les résultats du tableau précédent, le graphique 6 peut être réalisé de façon à mettre en évidence l'évolution de l'épaisseur des comprimés en fonction de la pression appliquée lors de l'étape de compression de chaque poudre.



Graphique 6 : Epaisseur des comprimés de chaque poudre en fonction de la force de compression appliquée.

Ces précédents résultats de mesures d'épaisseurs des comprimés réalisés à partir de 0,5 g de chaque poudre montrent que pour une force de compression donnée, il n'existe quasiment pas de variation entre les différentes poudres : les épaisseurs sont comprises entre 5 mm et 6 mm.

En revanche, pour chacune des six poudres, il existe une diminution de l'épaisseur des comprimés avec l'augmentation de la force de compression appliquée. En effet, plus la force de compression est élevée, plus le réarrangement des particules et la déformation sont importants, ce qui diminue l'épaisseur du comprimé final. Les résultats obtenus sont donc tout à fait cohérents et correspondent à ceux attendus.

3.2.5 Résultats de la compression et modèles de Heckel et de Kawakita

Dans un premier temps, les modèles de Heckel et de Kawakita, faisant intervenir la porosité et la pression appliquée sur le lit de poudre, peuvent être appliqués à un cycle de compression complet pour tenter de modéliser entièrement un cycle de compression. Si une de ces théories modélise correctement le cycle de compression, l'intérêt serait alors de pouvoir extrapoler et prévoir les résultats à d'autres forces de compression.

Le cycle de compression choisi est celui de la poudre C comprimée à 20 kN. En effet, cette poudre se comprime bien et la force choisie, suffisamment élevée, permet d'appliquer les deux modèles précédents. Lors de ces calculs et de cette étude sur un cycle de compression, les résultats obtenus sur les essais à vide sont pris en compte : le retour élastique dû à la matrice est retranché pour ne garder que le cycle de compression propre à la poudre C comprimée à 20 kN.

Dans un second temps, les modèles de Heckel et de Kawakita, peuvent aussi être appliqués, en faisant intervenir les porosités (initiale du lit de poudre et/ou finale du comprimé) et la pression appliquée. Il est donc possible de les appliquer pour relier entre elles les caractéristiques finales des comprimés obtenus pour différentes poudres à différentes pressions (pression maximale appliquée et hauteur relaxée du comprimé). Dans ce cas-là, l'inconvénient majeur reste le fait qu'il y ait peu de points, mais l'objectif est d'essayer de mettre en évidence une éventuelle linéarité sur ce domaine là et de voir si ces modèles peuvent s'appliquer dans ces conditions là.

Remarque : pour l'application de ces modèles aux cycles de compression ainsi qu'au niveau des comprimés finaux, les forces de compression appliquées (en N) sont converties en pression appliquée sur la poudre (en MPa). Le tableau ci-dessous donne les correspondances entre les forces et les pressions utilisées lors de ces essais.

Tableau XVI : Correspondances entre les forces et les pressions appliquées lors des essais de compression.

FORCE DE COMPRESSION (N)	PRESSION (MPa)
5 000	63,7
10 000	127,3
20 000	254,6
30 000	381,9

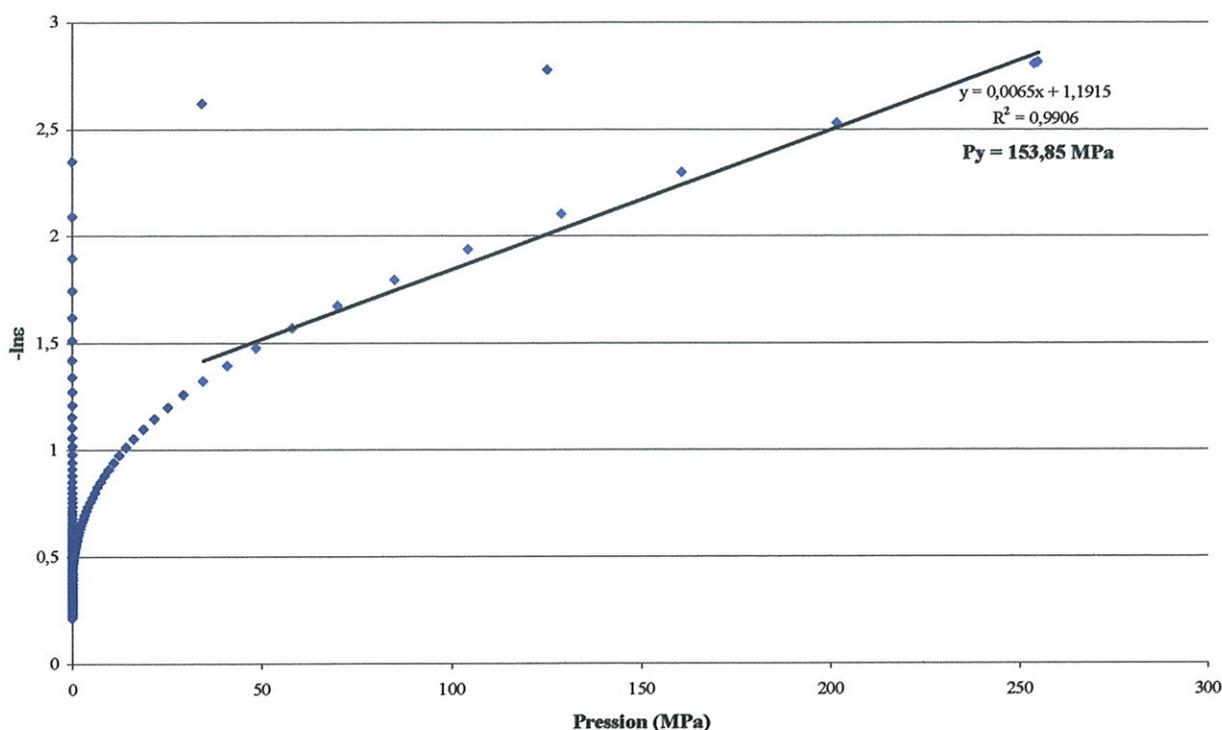
3.2.5.1 Application du modèle de Heckel

L'équation de Heckel (équation 41, [23]) est étudiée dans cette partie dans le but de mettre en évidence une éventuelle linéarité entre la porosité du lit de poudre et la pression appliquée lors de la compression des diverses poudres de paracétamol.

$$-Ln\varepsilon = C_{13}P + C_{14} \quad (\text{Equation 41, 1}^{\text{ère}} \text{ partie, §2.3.2})$$

a/ Application du modèle de Heckel au cycle de compression

D'après les valeurs de pression et de déplacement obtenues grâce aux capteurs, le cycle de compression de cette poudre est analysé, et après divers calculs le graphique 7 peut être tracé. Il représente l'évolution de la porosité en fonction de la pression de façon à voir si le modèle de Heckel s'applique à tout le cycle de compression de la poudre C, comprimée à une force de compression de 20 kN, soit une pression de 254 MPa environ.



Graphique 7 : Modèle de Heckel appliqué au cycle de compression de la poudre C comprimée sous une pression de 254,6 MPa.

D'après le graphique précédent, il est possible de voir qu'il y a une augmentation linéaire de la porosité en fonction de la pression appliquée, et ceci au niveau des pressions élevées (pressions supérieures ou égales à 50 MPa environ). Le modèle de Heckel semble donc s'appliquer beaucoup mieux aux fortes pressions qu'aux faibles pressions.

La partie linéaire permet de calculer la pente ainsi que l'inverse de la pente qui correspond à la pression seuil de compression de la poudre, notée P_y , et caractéristique de chaque poudre. D'après divers auteurs, [33], ces valeurs de P_y permettraient aussi de qualifier la plasticité de la poudre : avec un P_y inférieur à 100 MPa, la poudre est considérée comme plastique, alors qu'une poudre ayant un P_y compris entre 100 et 200 MPa aurait un comportement intermédiaire (entre la plasticité et la fragmentation). Enfin, un P_y supérieur à 200 MPa caractériserait des matériaux cassants et fragiles.

Dans le cas de la poudre C de paracétamol, comprimée sous une force de 20 kN, le P_y déterminé est de 153,85 MPa, ce qui permet de qualifier cette poudre comme une poudre ayant un comportement intermédiaire, avec une légère plasticité. Mais d'après Sonnergaard, [41] il est difficile de distinguer à partir de Heckel le type de déformations prépondérant.

De plus, Sonnergaard, dans son article [41] reprend les diverses valeurs de P_y concernant le paracétamol, et celles-ci sont comprises entre 79 MPa et 124 MPa.

La valeur de P_y déterminée lors de nos essais (153,85 MPa), comparée à ces précédentes valeurs, peut donc être considérée comme satisfaisante puisqu'elle est du même ordre de grandeur. La différence entre ces résultats est peut être due à une différence au niveau de la méthode de compression ou à une différence de qualité de poudres de paracétamol.

b/ Application du modèle de Heckel sur les comprimés finaux

Pour pouvoir appliquer ce modèle, les porosités des comprimés sont calculées et regroupées dans le tableau suivant (tableau XVII).

Tableau XVII : Calcul des porosités des comprimés des six poudres en fonction de la force de compression appliquée.

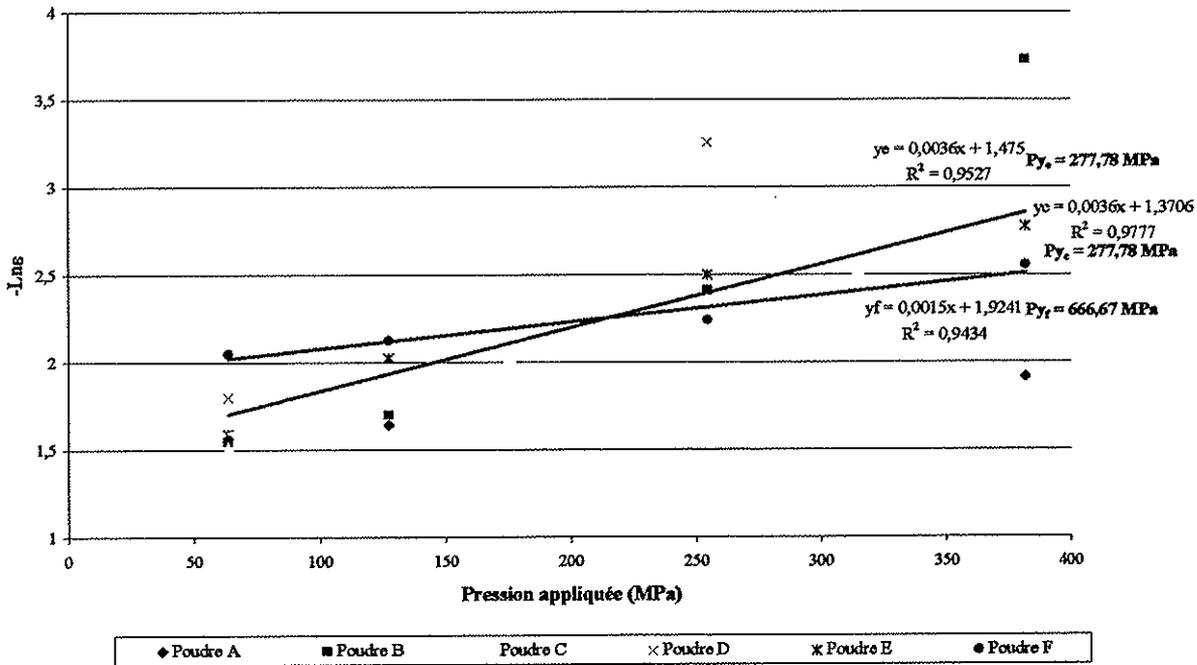
	<i>5 kN (63,7 MPa)</i>	<i>10 kN (127,3 MPa)</i>	<i>20 kN (254,6 MPa)</i>	<i>30 kN (381,9 MPa)</i>
POUDRE A	NA	0,1934	NA	0,1470
POUDRE B	0,2123	0,1824	0,0896	0,0239
POUDRE C	0,2186	0,1509	0,0954	0,0681
POUDRE D	0,1652	NA	0,0384	NA
POUDRE E	0,2037	0,1317	0,0819	0,0622
POUDRE F	0,1289	0,1195	0,1065	0,0776

NA : Non Applicable

A partir des porosités des comprimés finaux calculées ci-dessus, le modèle de Heckel peut être appliqué pour tenter de mettre en évidence une éventuelle linéarité entre la porosité des comprimés finaux et la pression maximale appliquée.

Il est possible de faire ceci étant donné que les pressions maximales appliquées lors de la compression sont supérieures à 50 MPa, valeur au-delà de laquelle il existe une linéarité au niveau du cycle de compression, selon l'équation de Heckel (équation 41). (Cf paragraphe précédent).

Les résultats sont représentés sur la graphique suivant (graphique 8).



Graphique 8 : Application du modèle de Heckel à la compression des six poudres à 5 kN (63,7 MPa), 10 kN (127,3 MPa), 20 kN (254,6 MPa) et 30 kN (381,9 MPa) et calcul des P_y .

Dans le cas de certaines poudres (poudres C, E et F), les droites de régression linéaire peuvent être tracées, puisque les points semblent alignés ; les coefficients de régression linéaire sont d'ailleurs compris entre 0,95 et 0,98.

Les P_y peuvent donc être calculés à partir des pentes des droites tracées :

$$P_{y_c} = 279 \text{ MPa}$$

$$P_{y_e} = 276 \text{ MPa}$$

$$P_{y_f} = 667 \text{ MPa}$$

Ces P_y varient en fonction de la poudre étudiée, ce qui est normal car les P_y sont sensés caractériser chaque poudre. Il apparaît que toutes les valeurs sont supérieures aux valeurs annoncées dans la bibliographie ([41]), mais elles restent du même ordre de grandeur.

Les valeurs de P_y des poudres C et E sont très proches alors que pour la poudre F, son P_y est largement supérieur. Ceci est lié aux qualités des poudres : en effet, les poudres C et E sont

toutes les deux granulées et ont des propriétés (d'écoulement, de compression) similaires, alors que la poudre F est très différentes : elle est cristallisée et se comprime très difficilement.

En ce qui concerne la poudre B, il est difficile de tracer une droite avec un bon coefficient de régression linéaire étant donné que les points ne semblent pas alignés.

Pour les poudres A et D, les droites ne sont pas tracées car seulement deux points ont pu être mesurés et pris en compte.

Ces résultats laissent supposer que le modèle de Heckel pourrait être appliqué à la compression de ces poudres (notamment les poudres C, E et F), néanmoins, seules les caractéristiques finales des comprimés obtenus sont prises en compte.

Le modèle de Kawakita doit aussi être étudié pour pouvoir comparer les résultats et choisir le modèle le plus adapté à l'étude de la compression de ces six poudres de paracétamol.

3.2.5.2 Application du modèle de Kawakita

Kawakita (équation 42, [25]) a établi une relation linéaire entre le rapport de la pression sur le coefficient de réduction volumique et la pression appliquée lors de la compression de la poudre.

$$\frac{P}{C_{rv}} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab} \quad (\text{Equation 42})$$

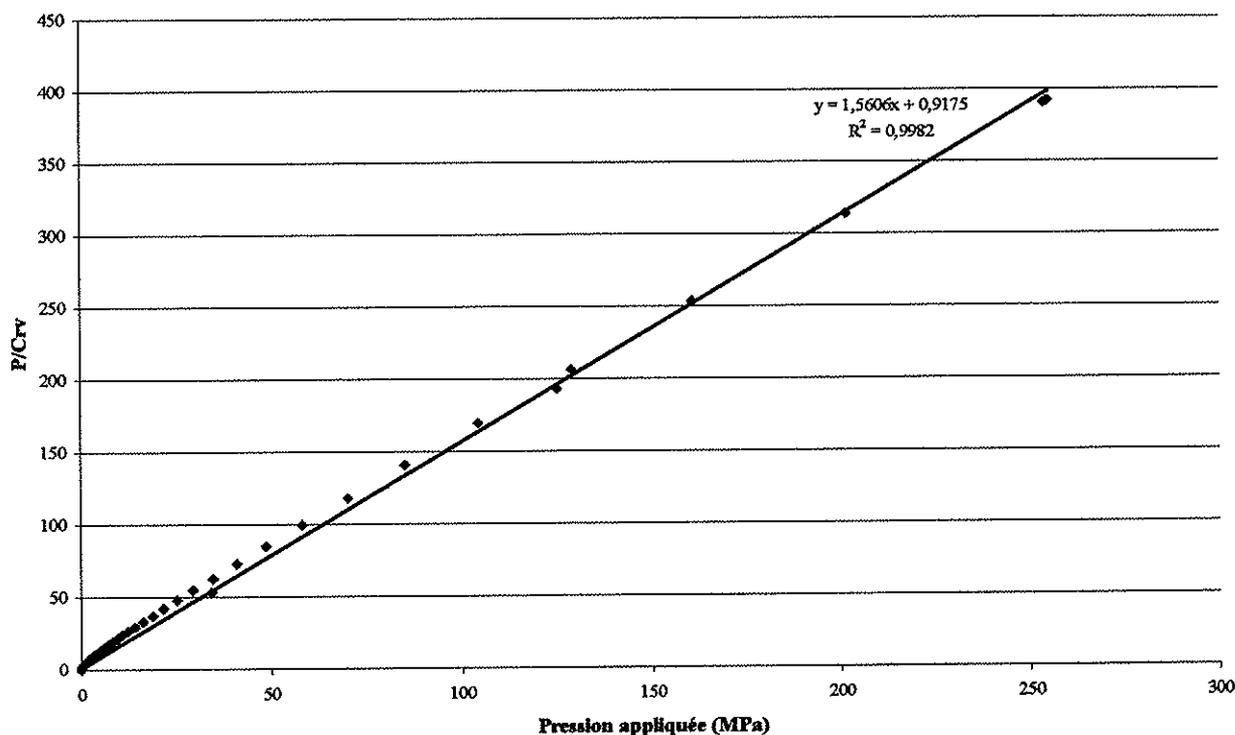
avec :
$$C_{rv} = \frac{V_0 - V_f}{V_0}$$

D'après l'équation précédente, les constantes (a et b) peuvent être déterminées graphiquement ou par des calculs de régression linéaire.

Le coefficient de réduction volumique peut être calculé pour la poudre C comprimée sous différentes pressions, V_0 et V_f correspondant au volume occupé par la poudre au début de la compression (V_0) et tout au long de la compression (V_f).

a/ Application du modèle de Kawakita au cycle de compression

A la suite des essais de compression, ce modèle est appliqué sur le même cycle de compression étudié pour le modèle de Heckel (paragraphe 3.2.5.1 a/ qui correspond à la poudre C comprimée à 20 kN ou 254,6 MPa), de façon à mettre en évidence une éventuelle linéarité entre le rapport P/C_{rv} et la pression appliquée (graphique 9).



Graphique 9 : Modèle de Kawakita appliqué au cycle de compression complet lors de la compression de la poudre C à 254,6 MPa.

La représentation des résultats sous cette forme ($P/C_{rv} = f(P)$), met en évidence la linéarité de la relation, sur toute la gamme de pressions étudiées, avec un coefficient de régression linéaire de l'ordre de 0,999. Le modèle de Kawakita semble donc valable tant pour les faibles pressions que pour les pressions plus élevées.

D'après les résultats obtenus avec les deux modèles (Heckel et Kawakita sur un cycle de compression complet), la relation de Kawakita semble la plus appropriée à cette étude. En effet, le modèle de Kawakita s'applique sur une très large gamme de pressions alors que le modèle de

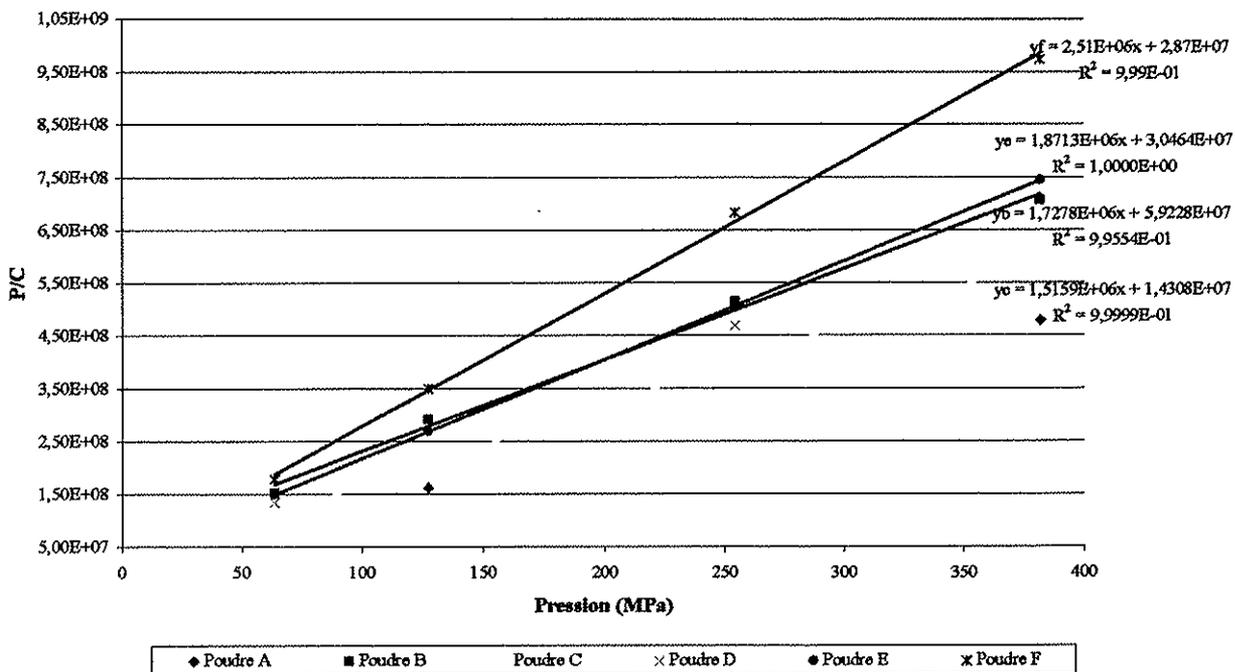
Heckel donne des résultats moins satisfaisants dans le cas de faibles pressions (la linéarité du modèle de Heckel n'est valable que pour des pressions élevées > 50 MPa).

b/ Application du modèle de Kawakita aux comprimés finaux

Contrairement au modèle de Heckel, le modèle de Kawakita est applicable pour de plus faibles pressions. De plus, l'avantage principal de ce modèle est qu'il fait intervenir des paramètres directement accessibles par les expériences menées.

Dans ce cas-là, le coefficient de réduction volumique peut être calculé pour les différentes poudres et les différentes forces de compression appliquées, V_0 et V_f correspondant au volume occupé par la poudre avant et après compression.

Le graphique 10 représente les résultats de la compression des six poudres à 5 kN (63,7 MPa), 10 kN (127,3 MPa), 20 kN (254,6 MPa) et 30 kN (381,9 MPa), suivant le modèle de Kawakita avec la pression appliquée en abscisses et le rapport P/C_{rv} en ordonnées. Des courbes de tendance y sont rajoutées de manière à mettre en évidence la linéarité des résultats.



Graphique 10 : Application du modèle de Kawakita pour la compression des six poudres à 5 kN (63,7 MPa), 10 kN (127,3 MPa), 20 kN (254,6 MPa) et 30 kN (381,9 MPa).

Les résultats de l'application du modèle de Kawakita sur les comprimés réalisés sont très satisfaisants avec des coefficients de régression linéaire compris entre 0,989 et 1. Pour l'étude des modèles sur les comprimés finaux et la pression maximale appliquée, le modèle de Kawakita serait plus adapté aux poudres de paracétamol étudiées, car il semble s'appliquer sur une gamme de pressions plus étendue que le modèle de Heckel qui est surtout établi pour les pressions les plus importantes.

Enfin, pour avoir des conclusions sur les vitesses de réarrangement, ou sur le type de déformation prépondérant, il aurait fallu analyser tous les cycles suivant ces modèles et cette représentation, de façon à pouvoir comparer les courbes obtenues et les différents coefficients déterminés. Ceci n'a pas été réalisé car la machine n'étant pas équipée de capteurs de déplacement, les données concernant ces déplacements, et notamment le retour élastique mis en évidence lors des essais à vide, ne sont pas assez précises pour permettre cette analyse.

3.2.6 Test de résistance mécanique des comprimés

3.2.6.1 Matériel et méthodes

Ce test de résistance mécanique des comprimés est réalisé sur la machine d'essais Instron avec un socle remplaçant la matrice et un poinçon plus large que celui utilisé lors de la compression. Le comprimé est disposé sur la tranche de manière à ce que ce test soit comparable au test Pharmacopée réalisé dans l'industrie pharmaceutique, lors des analyses de routine (monographie 2.9.8 de la Pharmacopée Européenne 4^{ème} édition).

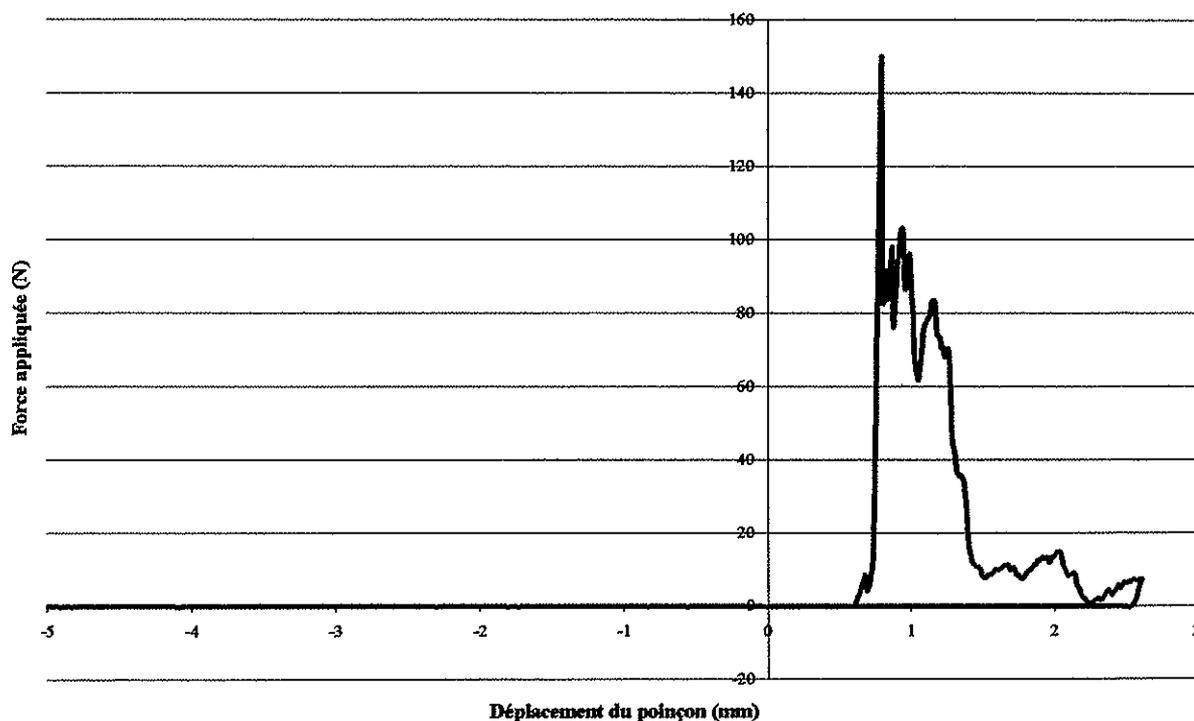
Pour ce test, le profil utilisé est le suivant :

- *Bloc 1* : le poinçon supérieur subit un déplacement avec une vitesse de 10 mm/min (rampe absolue) jusqu'à un point final dont la consigne de pression est égale à 1 N.
- *Bloc 2* : c'est l'étape de mesure de résistance du comprimé qui consiste à mesurer la force appliquée par le poinçon lorsque le comprimé se brise. Le déplacement du poinçon s'effectue à une vitesse de 1 mm/min, jusqu'à atteindre 2 mm de déplacement (le zéro ayant été réalisé automatiquement dès que la pression a atteint 1 N). La vitesse de déplacement du poinçon

lors de ce test a été modifiée dans une partie de l'étude dans le but de mettre en évidence une éventuelle influence de cette vitesse sur la valeur de la résistance mécanique des comprimés.

- **Bloc 3** : le poinçon remonte jusqu'à un point final de -5 mm, avec une vitesse de 50 mm/min.

Lors de ce type de test, comme lors de la compression des poudres, des données sont enregistrées et permettent de tracer la courbe présentée sur le graphique suivant (graphique 11) qui représente la force appliquée par le poinçon sur le comprimé pour qu'il se casse en fonction du déplacement du poinçon.



Graphique 11 : Profil obtenu lors de test de résistance à l'écrasement des comprimés : Force appliquée sur le comprimé = f (déplacement du poinçon)

La valeur maximale de la force appliquée est alors relevée pour chacun des tests dans le but d'étudier par la suite l'influence de différents paramètres sur les résultats obtenus. Deux études sont réalisées ici :

- L'influence de la force appliquée lors de la compression des poudres sur les valeurs de résistance à l'écrasement obtenues.
- L'influence de la vitesse de descente du poinçon lors de la réalisation de ce test sur les valeurs de résistance mécanique des comprimés.

Les résultats peuvent être donnés en force (N) nécessaire à la rupture du comprimé ou bien en résistance (MPa) du comprimé à la pression, en fonction de la pression maximale (MPa) appliquée lors de la compression.

3.2.6.2 Résultats

a/ Evolution de la résistance à l'écrasement en fonction de la force maximale de compression des poudres

Le tableau ci-dessous présente les résultats obtenus pour la résistance à l'écrasement des comprimés fabriqués à différentes forces de compression (5 kN, 10 kN, 20 kN et 30 kN), avec une vitesse de déplacement du poinçon de 1 mm/min.

*Tableau XVIII : Forces nécessaires à la rupture des comprimés (N)
(test réalisé à la vitesse de 1 mm/min).*

	5 kN (63,7 MPa)	10 kN (127,3 MPa)	20 kN (254,6 MPa)	30 kN (381,9 MPa)
POUDRE A	NA	27,65 N	NA	16,81 N
POUDRE B	34,77 N	89,24 N	176,57 N	229,69 N
POUDRE C	57,52 N	159,27 N	204,83 N	277,33 N
POUDRE D	45,80 N	94,95 N	167,28 N	162,79 N
POUDRE E	36,65 N	86,50 N	160,15 N	184,95 N
POUDRE F	7,70 N	8,14 N	12,65 N	11,57 N

NA : Non Applicable

[33]

Ces forces (F, en N) nécessaires à la rupture des comprimés peuvent être transformées en résistance à la rupture (R, en MPa) des comprimés suivant l'équation 43 :

$$R = \frac{2 * F}{\pi * d * h} \quad (\text{Equation 43})$$

avec :

F : force nécessaire à la rupture du comprimé (N)

d : diamètre du comprimé (mm)

h : hauteur du comprimé après éjection (mm)

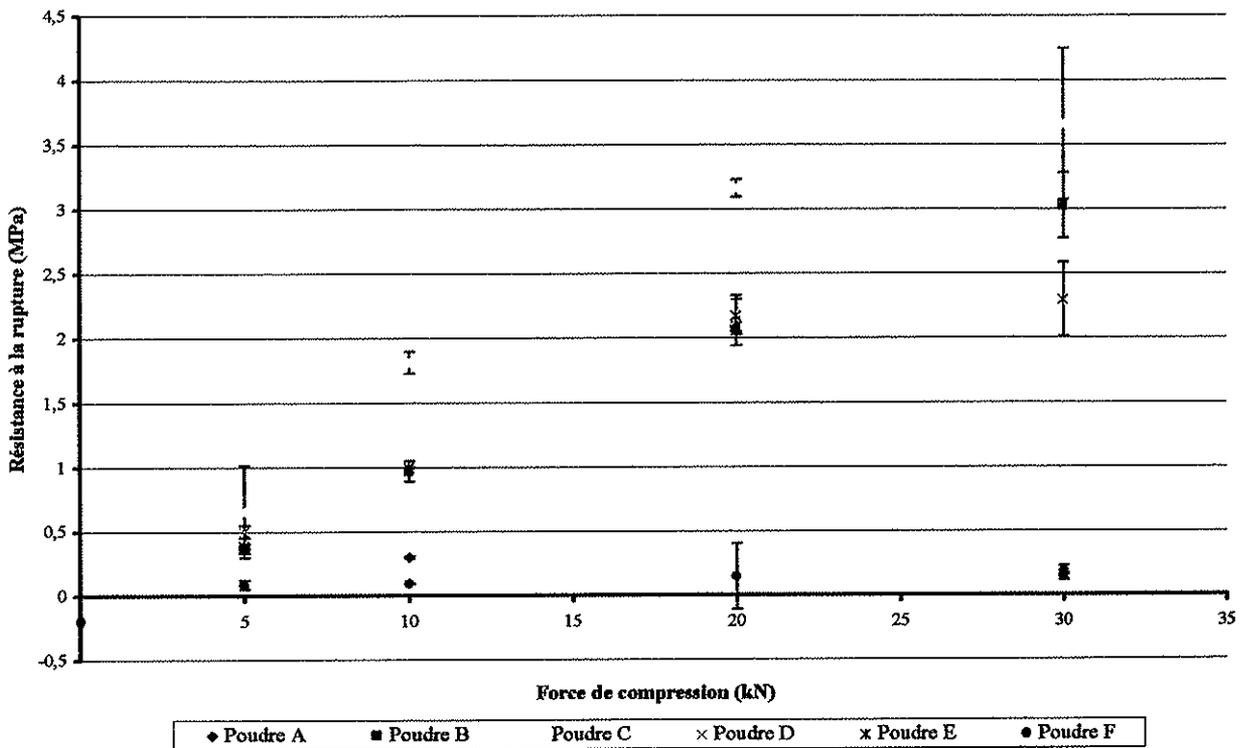
Le tableau suivant présente donc les résultats des résistances à la rupture des comprimés obtenus à partir des six poudres, comprimées à quatre forces de compressions différentes : 5 kN, 10 kN, 20 kN et 30 kN, et à une vitesse de 1 mm/min.

*Tableau XIX : Résistance à la rupture des comprimés (MPa)
(test réalisé à la vitesse de 1 mm/min).*

	5 kN (63,7 MPa)	10 kN (127,3 MPa)	20 kN (254,6 MPa)	30 kN (381,9 MPa)
POUDRE A	NA	0,30	NA	0,19
POUDRE B	0,37	0,98	2,16	3,02
POUDRE C	0,61	1,83	2,51	3,48
POUDRE D	0,499	NA	2,10	NA
POUDRE E	0,39	0,99	1,95	2,30
POUDRE F	0,08	0,09	0,15	0,14

Il est à noter que les tests sur les comprimés de la poudre A ne sont pas toujours réalisables car cette poudre est très difficile à comprimer et les quelques comprimés obtenus sont très friables et cassants. Les résultats obtenus sur les comprimés de la poudre A sont donc difficilement analysables et interprétables.

D'autre part, les résultats concernant les autres poudres mettent en évidence une augmentation de la résistance à l'écrasement des comprimés avec l'augmentation de la force appliquée lors de la compression des six poudres. Ces résultats sont aussi visibles sur le graphique suivant (graphique 12).



Graphique 12 : Evolution de la résistance mécanique des comprimés en fonction de la force appliquée lors de la compression. (test réalisé à la vitesse de 1 mm/min)

Pour la plupart des poudres, l'augmentation de la force de compression permet d'obtenir des comprimés plus résistants : en effet, la force nécessaire à leur écrasement est de plus en plus importante lorsque que la force de compression augmente, ce qui est conforme à ce que l'on attend.

Cette évolution de la résistance à l'écrasement des comprimés est quasiment linéaire pour la poudre B.

En ce qui concerne la poudre C, l'augmentation de la résistance à l'écrasement en fonction de la force appliquée lors de la compression, est plus rapide que pour les autres poudres, ce qui laisse supposer que cette poudre a une meilleure capacité au réarrangement des particules entre elles et une meilleure capacité à la déformation.

En ce qui concerne les poudres A et F se comprimant très difficilement, les valeurs de résistance à l'écrasement obtenues sont faibles : ces comprimés sont donc très peu résistants. De plus, les pentes des droites de régression linéaire sont quasiment nulles, voire négatives, ce qui signifie que

les comprimés se cassent tout de suite quelle que soit la force de compression appliquée : il n'y aurait donc pas de déformation avant que le comprimé ne se casse.

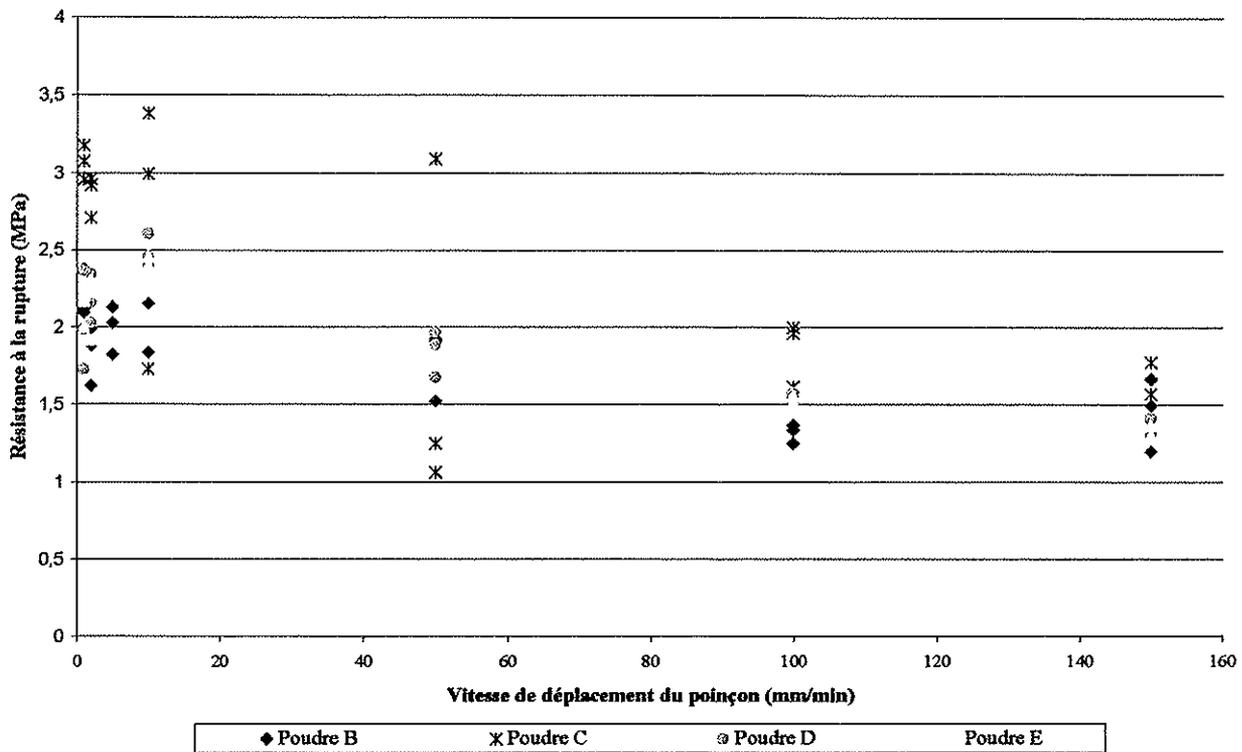
Par ailleurs, pour compléter cette étude, il faudrait confronter ces mesures de résistance à la rupture à des vitesses de dissolution des comprimés pour examiner si l'augmentation de la résistance mécanique du comprimé n'est pas corrélée à une diminution de la vitesse de dissolution.

Remarque : lors de ces essais de résistance à la rupture, il apparaît que certains comprimés, tels que les comprimés de poudre D aux forces de compression élevées, présentent un phénomène de clivage.

b/ Evolution de la résistance à l'écrasement en fonction de la vitesse de descente du poinçon

Les tests de résistance à l'écrasement peuvent aussi être réalisés à différentes vitesses de déplacement du poinçon supérieur, ceci dans le but de mettre en évidence une éventuelle influence de la vitesse à laquelle les comprimés sont écrasés sur les valeurs obtenues pour la résistance à la rupture. Les vitesses testées sont : 1 mm/min, 2 mm/min, 10 mm/min, 50 mm/min, 100 mm/min et 150 mm/min. Les plus grandes vitesses sont étudiées dans le but de se rapprocher au maximum des vitesses auxquelles sont réalisés les tests dans l'industrie pharmaceutique.

Les résultats sont représentés sur le graphique suivant (graphique 13).



Graphique 13 : Evolution de la résistance mécanique des comprimés de poudres B, C, D et E en fonction de la vitesse de descente du poinçon.

D'après le graphique précédent, trois remarques peuvent être faites :

- Les résultats semblent moins reproductibles à faibles vitesses de descente du poinçon lors du test qu'aux vitesses élevées.
- Il est possible d'observer une décroissance de la valeur de la résistance à la rupture avec l'augmentation de la vitesse.
- Aux faibles vitesses, les résultats permettent de mieux différencier chaque type de poudre : aux faibles vitesses la poudre C présente des valeurs de résistance à la rupture nettement supérieures aux autres poudres alors qu'aux vitesses plus importantes, il n'existe quasiment plus de différence entre les différents types testés.

De plus, ces résultats permettent aussi de voir la capacité des comprimés à se déformer. En effet, lorsque les vitesses sont relativement faibles, le comprimé peut se déformer avant de se casser.

Les comprimés de poudre C, par exemple, ont une plus grande capacité à se déformer que les autres poudres puisque les valeurs de résistance à la rupture obtenues, à faibles vitesses, sont plus élevées que pour les autres poudres.

Ceci est confirmé par les résultats présentés sur le graphique 12 qui montre que les poudres B, D, E, et plus particulièrement la poudre C dont la droite présente la plus grande pente, présentent une capacité au réarrangement et à la déformation que n'ont pas les poudres A et F.

Enfin, dans l'industrie pharmaceutique, les tests de résistance à la rupture sont réalisés à des vitesses plutôt de l'ordre de 150 mm/min (voire supérieure à 150 mm/min) que de 1 mm/min. Les résultats sont similaires pour toutes les poudres compressibles aux fortes vitesses de déplacement du poinçon, néanmoins, la valeur de la force de rupture obtenue est plus faible. Ceci signifie donc qu'à fortes vitesses de déplacement, les résultats semblent plus reproductibles, mais la valeur de la résistance déterminée serait légèrement sous-estimée : il faudrait donc en tenir compte lors des essais de routine.

3.2.7 Test de friabilité

3.2.7.1 Matériel et Méthodes

[45]

Le test de friabilité consiste en la mesure de la perte en masse des comprimés après leur passage dans un appareil spécifiquement conçu pour ce test. Cet appareil permet d'imposer aux comprimés une contrainte mécanique afin de déterminer la résistance de ces derniers à l'effritement. Il est constitué d'un tableau de commande permettant de régler les paramètres du test (nombre de tours, temps...), d'un moteur électrique relié à un arbre horizontal sur lequel vient se fixer un tambour parcouru, du centre vers la bordure, par une lamelle incurvée: c'est sur celle-ci que l'on va placer les comprimés. Une fois les paramètres déterminés et les comprimés pesés, le test peut débuter : la roue tourne alors à la vitesse désirée pendant un temps donné.

Lorsque le test est terminé, les comprimés sont pesés, de façon à déterminer la perte en masse des comprimés, cette perte étant directement liée à la résistance à l'effritement des comprimés.

Dans le cas présent, la Pharmacopée impose les conditions suivantes pour le test : 10 comprimés à 25 tours par minute pendant 4 minutes (pour un total de 100 tours). La perte en masse doit être inférieure à 1% pour que les comprimés soient conformes.

3.2.7.2 Résultats

Pour chacune des poudres, seuls les comprimés réalisés avec une force de compression de 20 kN, sont testés ici. Les résultats sont donnés en perte en masse des 10 comprimés testés. Le tableau suivant permet de comparer le résultats entre eux de façon à déterminer la poudre permettant de fabriquer les comprimés les moins friables, et donc les plus résistants aux forces de frottement et d'abrasion présentes lors de la production et du conditionnement des comprimés réalisés.

Tableau XX : Perte en masse calculée pour des comprimés réalisés à une force de compression de 20 kN.

	PERTE EN MASSE (%)
POUDRE B	1,64
POUDRE C	2,09
POUDRE D	1,44
POUDRE E	1,02
POUDRE F	45,9

Tous les comprimés présentent des pertes en masse supérieures à 1% : ils ne sont donc pas conformes à la Pharmacopée, cependant les comprimés de poudre E présentent les meilleurs résultats. En utilisant des forces de compression plus importantes, il serait peut être possible de limiter ce problème de friabilité et d'obtenir des comprimés plus résistants aux forces d'abrasion et de frottement.

La poudre A n'a pu être testée ici puisque il n'a pas été possible d'obtenir de comprimés à cette force de compression (20 kN).

De plus, la poudre F, difficilement comprimable, présente des résultats totalement insatisfaisants pour la perte en masse, en effet, les comprimés sont très friables et se cassent très facilement.

Ces résultats sont à interpréter avec précaution. En effet, les comprimés obtenus présentent une forme un peu particulière (figures 39 et 40).

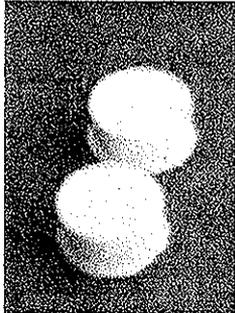


Figure 39 : comprimés obtenus (1)

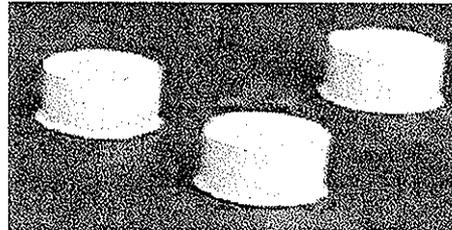


Figure 40 : comprimés obtenus (2)

Cette forme, avec une base plus grande et plane est due à un défaut au niveau de la matrice et du poinçon. Ceci les rend plus fragiles et plus sensibles aux forces de frottement et donc au test de friabilité.

CONCLUSION

Les six poudres de paracétamol ont été caractérisées par leur masse volumique, leur morphologie, leur granulométrie, ainsi que par leur aptitude à l'écoulement, avant d'être comprimées.

Dans un premier temps, avant les essais de compression des poudres de paracétamol, des essais de compression "à vide" ont été réalisés. Ceux-ci mettent en évidence un retour élastique dû à la machine à comprimer. Ces résultats, et plus particulièrement la pente déterminée, ont ensuite été pris en compte lors des mesures et des calculs réalisés lors de l'application des modèles de Heckel et de Kawakita.

La poudre la plus fine (poudre A) ainsi que la poudre cristallisée (poudre F) présentent une mauvaise aptitude à la compression. De plus, la poudre A, ne s'écoule pas. Celle-ci n'a donc que très peu d'intérêt pour l'industrie pharmaceutique. En effet, il faudrait un grand nombre d'excipients de façon à améliorer tous ces facteurs.

En ce qui concerne les autres poudres (B, C, D, et E) celles-ci présentent un écoulement satisfaisant associée à une aptitude à la compression correcte. Cependant, lors de la compression sous de fortes pressions, les comprimés de poudre D clivent, ce qui n'est pas envisageable dans le cadre de la production.

D'après ces résultats, des analyses plus poussées ont été réalisées sur les cycles de compression de la poudre C qui présentait les meilleurs résultats en compression.

Deux modèles (Heckel et Kawakita) ont été appliqués sur le cycle de compression de la poudre C. Les résultats montrent que la modèle de Kawakita s'applique sur de plus larges gammes de forces de compression que le modèle de Heckel, qui ne semble être valable que pour les forces de compression élevées. Toutefois, le modèle de Heckel a permis les calculs de pression seuil P_y qui semblent satisfaisants vis à vis de la littérature et permettent de qualifier la poudre C, comme une poudre ayant un comportement légèrement plastique.

D'après la comparaison entre les deux modèles, le modèle de Kawakita semble tout de même plus adapté à ce type de poudres comprimées sur l'Instron, car il semble s'appliquer sur une plus large gamme de forces de compression. L'intérêt de ce modèle est alors de pouvoir extrapoler les résultats de la compression à d'autres forces de compression.

Enfin, il est important de signaler que l'analyse de ces résultats, avec les modèles utilisés, ne permet pas de déterminer précisément la déformation prépondérante entre la déformation plastique et la déformation élastique lors de la compression. Il aurait fallu pour cela faire plus d'expériences et analyser tous les cycles avec les modèles de Heckel et de Kawakita. Ceci reste donc une perspective après installation de capteurs de déplacement sur la machine à comprimer permettant de pouvoir totalement s'affranchir du retour élastique dû à la déformation du bâti et du poinçon et d'obtenir des résultats beaucoup plus précis

BIBLIOGRAPHIE

- 1/ Adams M.J. - McKeown R., "Micromechanical analyses of the pressure - volume relationships for powders under confined uniaxial compression" - Powder Technol., **88**, 155-163 (1996).

- 2/ Adams M.J., Mullier M.A., Seville J.P.K. - "Agglomerate strength measurement using a uniaxial confined compression test" - Powder Technol., **78**, 5-13 (1994).

- 3/ Allen T. - "Particle size measurement" - Powder technology series, (1990).

- 4/ Antikainen O., Yliruusi J. - "Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force - distance compression profile" - Int. J. Pharm., **252**, 253-261 (2003).

- 5/ Baluais G. - "Ecoulement des solides divisés" - Technologie des solides divisés, CPIC-ENSIC Nancy (1994).

- 6/ Barois-Cazenave A. - "Étude du comportement des milieux granulaires soumis au cisaillement et à la compression. Application aux poudres cosmétiques." - Doctorat de l'Institut National Polytechnique de Lorraine (1999).

- 7/ Belaroui K. - "Compréhension des mécanismes de fragmentation par analyse granulométrique et morphologique" - Doctorat de l'Institut National Polytechnique de Lorraine (1999).

- 8/ Buczek B., Geldart D. - "Determination of density of porous particles using very fine dense powders" - Powder Technol., **45**, 173-176 (1986).

- 9/ Cartensen J.T., Toure P. - "Compression cycles in tableting" - Powder Technol., **26**, 199-204 (1980).

- 10/ Castel B. - "Mise en forme des solides - Aspects théoriques" - Techniques de l'ingénieur : Traité de génie chimique, **J3380**, 1-26 (1995).

11/ Chen W., Malghan S.G. - "Investigation of compaction equations for powders" - Powder Technol., **81**, 75-81 (1994).

12/ Davies NP.N., Newton J.M. - "Mechanical strength" – Drug and the pharmaceutical sciences – Pharmaceutical powder compaction technology, **71**, 165-191 (1996).

13/ Deleuil M. - "Qu'est-ce qu'une poudre ?" - Technologie des systèmes divisés, CPIC-ENSIC Nancy (1994).

14/ Denny P.J. – "Compaction equations : a comparisaon of the Heckel and Kawakita equations" - Powder Technol., **127**, 162-172 (2002).

15/ Duberg M., Nyström C. - "Studies on direct compression of tablets - XVII- porosity pressure curves for the characterisation of volume reduction mechanisms in powder compression" - Powder Technol., **46**, 67-75 (1986).

16/ Falk V. - "Caractérisation et Stockage de Solides Divisés" – ENSIC Nancy, 2003

17/ Garekani H.A., Ford J.L., Rubinstein M.H., Rajabi-Siahboomi A.R. - "Highly compressible paracetamol: I: Crystallization and characterization." - Int. J. Pharm., **208**, 87-99 (1999).

18/ Garekani H.A., Ford J.L., Rubinstein M.H., Rajabi-Siahboomi A.R. - "Highly compressible paracetamol: II : Compression properties." - Int. J. Pharm., **208**, 87-99 (1999).

19/ Garekani H.A., Ford J.L., Rubinstein M.H., Rajabi-Siahboomi A.R. - "Formation and compression characteristics of prismatic polyhedral and thine plate-like crystals of paracetamol" - Int. J. Pharm., **187**, 77-89 (1999).

20/ Gayot A., Mayne F. - "Analyse granulométrique : méthodes optiques" – Galenica 6 : Formes orales solides, 56-67 (1984).

21/ Gayot A., Traisnel M. - "Analyse granulométrique : détermination des aires massiques et volumiques" - Galenica 6 : Formes orales solides, 88-94 (1984).

22/ Guyot J.C. - "Aptitude à la compression des mélanges pulvérulents" - Stage de Perfectionnement Technologie des solides divisés, CPIC-ENSIC Nancy.

23/ Heckel R.W.- "Density – pressure relationships in powder compaction" – Trans. Metall. Soc., **221**, 671-675 (1961).

24/ Hiestand E.N., Smith D.P. - "Indices of tableting performance" - Powder Technol., **38**, 145-159 (1984).

25/ Kawakita K., Lüdde K.H. - "Some considerations on powder compression equations" - Powder Technol., **4**, 61-68 (1970).

26/ Klehr B. - "Étude de la compression des poudres cosmétiques" - Thèse de doctorat en pharmacie. –Nancy : Université de Nancy (1998).

27/ Kuentz M., Leuenberger H. - "A new model for the hardness of a compacted particle system, applied to tablets of pharmaceutical polymers" - Powder Technol., **111**, 145-153 (2000).

28/ Leuenberger H. - "The compressibility and compactibility of powder systems" - Int. J. Pharm., **12**, 41-55 (1982).

29/ Mazeau S. - "Application de tests rhéologiques aux poudres cosmétiques" - Thèse de doctorat en pharmacie. –Limoges : Université de Limoges (1991).

30/ Monedero Perales C., Munoz Ruiz A., Velasco Antequera V., *et al.* - "Constant compression - decompression stress rate profiles to obtain rate dependence of maltodextrins for direct compression" - Int. J. Pharm., **132**, 183-188 (1996).

31/ Muhr H. - "Comment fabriquer des solides divisés?" - Technologie des systèmes divisés, CPIC-ENSIC Nancy (1994).

32/ Picker K.M. - "A new theoretical model to characterize the densification behaviour of tableting materials" - Eur. J. Pharm. and Biopharm., **49**, 267-273 (2000).

33/ Pontier C., Champion E., Viana M., et al. – "Use of cycles of compression to characterize the behaviour of apatitic phosphate powders" – J. Eur.Ceramic Society, **22**, 1205-1216 (2002).

34/ Portsmouth R.L., Gladden L.F. - "Determination of pore connectivity by mercury porosimetry" - Chemical Eng. Sci., **46**, [12], 3023-3036 (1991).

35/ Ramberger R., Burger A. - "On the application of the Heckel and Kawakita equations to powder compaction" - Powder Technol., **43**, 1-9 (1985).

36/ Rasenack N., Müller B.W. - "Crystal habit and tableting behaviour" - Int. J. Pharm., **244**, 45-57 (2002).

37/ Renouard M. - "De la particule au compact : vers une explication du phénomène de clivage des comprimés de paracétamol" - Doctorat de l'Université de Technologie de Compiègne : Compiègne (2001).

38/ Salomon J.L., Doelker E. - "Porosité des comprimés, Importance et méthodes de détermination" - Labo Pharma - Problèmes et Techniques, **272**, 51-56 (1978).

39/ Sonnergaard J.M. - "Impact of particle density and initial volume on mathematical compression models" – Eur. J. Pharm. Sci., **11**, 307–315 (2000).

40/ Sonnergaard J.M. - "Investigation of a new mathematical model for compression of pharmaceutical powders" – Eur. J. Pharm. Sci., **14**, 149-157 (2001).

41/ Sonnergaard J.M. - "A critical evaluation of the Heckel equation" - Int. J. Pharm., **193**, 63-71 (1999).

42/ Vachon M.G., Chulia D. – "The use of energy indices in estimating powder compaction functionality of mixtures in pharmaceutical tableting" - Powder Technol., **177**, 183-200 (1999).

43/ Viana M., Jouannin P., Pontier C., Chulia D. – "About pycnometric density measurements" – Talanta, **57**, 583-593 (2002).

44/ Manuel Hosokawa

45/ Pharmacopée Européenne - 4th édition (2002).

46/ The Merck Index - 12th édition (1996).

47/ Vidal, Le dictionnaire - 78^{ème} édition (2002).

48/ www.biam2.org

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	5
PLAN.....	6
NOMENCLATURE.....	8
INTRODUCTION.....	10
PARTIE THEORIQUE.....	11
1 Le Paracétamol.....	12
1.1 Formule chimique	12
1.2 Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action	12
1.3 Indications Thérapeutiques	13
1.4 Effets secondaires	13
1.5 Précautions d'emploi et Contre-indications	14
2 Les poudres.....	15
2.1 Qu'est-ce qu'une poudre ?.....	15
2.2 Propriétés des poudres.....	15
2.2.1 Taille et distribution de taille des particules.....	15
2.2.2 Morphologie des particules	16
2.2.3 Propriétés de la poudre libre.....	18
2.2.4 Perte à la dessiccation	23
2.2.5 Propriétés rhéologiques de la poudre.....	24
3 La compression des poudres	26
3.1 Remplissage de la matrice de compression	26
3.2 Compression du lit de poudre	27
3.2.1 Phase de réarrangement et de tassement.....	28
3.2.2 Phase de compression	28
3.2.3 Phase de décompression.....	30
3.3 Suivi de la compression.....	30
3.3.1 Cycle de compression.....	30
3.3.2 Suivi de la compression : modèles proposés	33
3.4 Analyses des comprimés finaux	37
PARTIE EXPERIMENTALE.....	39
1 Les poudres étudiées	40
2 Méthodes de caractérisation des poudres.....	41
2.1 Diamètre et distribution granulométrique des particules.....	41
2.1.1 Matériel et Méthodes	41

2.1.2	Résultats.....	42
2.2	Analyse au microscope électronique à balayage.....	43
2.2.1	Matériel et Méthodes.....	43
2.2.2	Résultats.....	44
2.3	Perte à la dessiccation de la poudre.....	51
2.3.1	Matériel et Méthodes.....	51
2.3.2	Résultats.....	51
2.4	Masse volumique pycnométrique de la poudre.....	52
2.4.1	Matériel et Méthodes.....	52
2.4.2	Résultats.....	53
2.5	Propriétés d'écoulement.....	54
2.5.1	Matériel et Méthodes.....	54
2.5.2	Résultats des analyses réalisées sur le combiné Hosokawa.....	60
2.5.3	Tableau récapitulatif et analyse des résultats.....	63
3	Compression.....	67
3.1	Matériel et Méthodes.....	67
3.1.1	Matériel utilisé : la machine à comprimer.....	67
3.1.2	Méthodes mises en œuvre.....	68
3.1.3	Présentation des essais de compression.....	70
3.2	Résultats.....	70
3.2.1	Essais à vide.....	70
3.2.2	Cycles de compression des six poudres.....	75
3.2.3	Contrôles visuels des comprimés.....	76
3.2.4	Épaisseur des comprimés.....	77
3.2.5	Résultats de la compression et modèles de Heckel et de Kawakita.....	79
3.2.6	Test de résistance mécanique des comprimés.....	87
3.2.7	Test de friabilité.....	94
	CONCLUSION.....	97
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	99
	TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	106
	ANNEXES.....	109

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLEAUX :

Tableau I : Différents types de diamètres de particules.....	16
Tableau II : Equations principalement utilisées pour le suivi de la compression des poudres.	34
Tableau III : Caractéristiques granulométriques des 6 poudres.....	40
Tableau IV : Analyse granulométrique au Mastersizer Malvern.....	42
Tableau V : Pertes à la dessiccation des 6 poudres.....	51
Tableau VI : Masses volumiques pycnométriques des six poudres de paracétamol.....	53
Tableau VII : Utilisation des mesures pour la détermination des indices de coulabilité et.....	58
Tableau VIII : Qualité de l'écoulement en fonction de l'index de coulabilité.	59
Tableau IX : Aptitude au déferlement en fonction de l'index global de déferlement.	59
Tableau X : Aptitudes à l'écoulement et au déferlement des 6 poudres,	61
Tableau XI : Caractérisation de l'écoulement en fonction	62
Tableau XII : Tableau de comparaison entre les calculs de l'Hosokawa.....	63
Tableau XIII : variation de la contrainte maximale mesurée en fonction de la valeur imposée pour une vitesse de 10 mm/min.	72
Tableau XIV : Calcul des pentes pour les différentes contraintes appliquées (63,6 MPa, 127,3 MPa, 254,6 MPa et 381,9 MPa.....	74
Tableau XV : Epaisseurs des comprimés obtenus avec 0,5 g de chacune des poudres.....	77
Tableau XVI : Correspondances entre les forces et les pressions appliquées lors des essais de compression.....	80
Tableau XVII : Calcul des porosités des comprimés des six poudres.....	82
Tableau XVIII : Forces nécessaires à la rupture des comprimés (N).....	89
Tableau XIX : Résistance à la rupture des comprimés (MPa).....	90
Tableau XX : Perte en masse calculée pour des comprimés réalisés à une force de compression de 20 kN.	95

FIGURES :

Figure 1 : Paracétamol ou N-4(hydroxyphényl)acétamide.....	12
Figure 2 : Porosité au sein d'un lit de particules.	19
Figure 3 : Différentes formes de pores.....	19
Figure 4 : Volumes des particules et de l'air.....	22
Figure 5 : Différentes masses volumiques en fonction du volume pris en compte.	23
Figure 6 : Schéma du cycle de compression.....	31
Figure 7 : Schéma du bilan énergétique de la compression.....	32

Figure 8 : Optimisation d'un cycle de compression	33
Figure 9 : Poudre A (*750) Figure 10 : Poudre A (*2000)	44
Figure 11 : Poudre A (*3500).....	44
Figure 12 : Poudre B (*100) Figure 13 : Poudre B (*500)	45
Figure 14 : Poudre B (*750) Figure 15 : Poudre B (*2000)	45
Figure 16 : Poudre C (*100) Figure 17 : Poudre C (*350).....	46
Figure 18 : Poudre C (*2000)	46
Figure 19 : Poudre D (*100) Figure 20 : Poudre D (*350).....	47
Figure 21 : Poudre D (*2000)	47
Figure 22 : Poudre E (*50) Figure 23 : Poudre E (*200)	48
Figure 24 : Poudre E (*2000).....	48
Figure 25 : Poudre F (*50) Figure 26 : Poudre F (*200)	49
Figure 27 : Poudre F (*2000).....	49
Figure 28 : Pycnomètre à hélium.....	53
Figure 29 : Angle de talus et angle de chute.....	55
Figure 30 : Poudre E, angle de talus (avant les chocs)	64
Figure 31 : Poudre E, angle de chute (après les chocs)	64
Figure 32 : Poudre A, angle de talus (avant les chocs)	65
Figure 33 : Poudre A, angle de chute (après les chocs)	65
Figure 34 : La machine à comprimer (Instron modèle 5569).....	67
Figure 35 : Matrice + poinçon Figure 36 : Matrice Figure 37 : Poinçon	68
Figure 38 : Profil d'un cycle de compression :	69
Figure 39 : comprimés obtenus (1) Figure 40 : comprimés obtenus (2).....	96

GRAPHIQUES :

Graphique 1 : reproductibilité des mesures "à vide" pour une force de consigne de 5 kN appliquée à 10 mm/min.....	71
Graphique 2 : Influence de la vitesse du poinçon pour une force de consigne de 5 kN.	72
Graphique 3 : variation de la contrainte mesurée en fonction de la valeur imposée pour une vitesse de 10 mm/min.....	73
Graphique 4 : Mesures du déplacement "à vide" pour une 4 forces de consigne de 5 kN, 10 kN, 29 kN et 30 kN, appliquées à 10 mm/min.	74
Graphique 5 : Cycles de compression des six poudres à 20 kN.	75
Graphique 6 : Epaisseur des comprimés de chaque poudre	78
Graphique 7 : Modèle de Heckel appliqué au cycle de compression	81
Graphique 8 : Application du modèle de Heckel à la compression des six poudres à 5 kN (63,7 MPa), 10 kN (127,3 MPa), 20 kN (254,6 MPa) et 30 kN (381,9 MPa) et calcul des P_y ...	83
Graphique 9 : Modèle de Kawakita appliqué au cycle de compression complet lors de la compression de la poudre C à 254,6 MPa.....	85

Graphique 10 : Application du modèle de Kawakita pour la compression des six poudres à 5 kN (63,7 MPa), 10 kN (127,3 MPa), 20 kN (254,6 MPa) et 30 kN (381,9 MPa).86

Graphique 11 : Profil obtenu lors de test de résistance à l'écrasement des comprimés :Force appliquée sur le comprimé = f (déplacement du poinçon)88

Graphique 12 : Evolution de la résistance mécanique des comprimés en fonction de la force appliquée lors de la compression. (test réalisé à la vitesse de 1 mm/min).....91

Graphique 13 : Evolution de la résistance mécanique des comprimés de poudres B, C, D et E en fonction de la vitesse de descente du poinçon.93

ANNEXES

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- **D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- **D'** exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- **D'** e ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères, si j'y manque.



MASTERSIZER

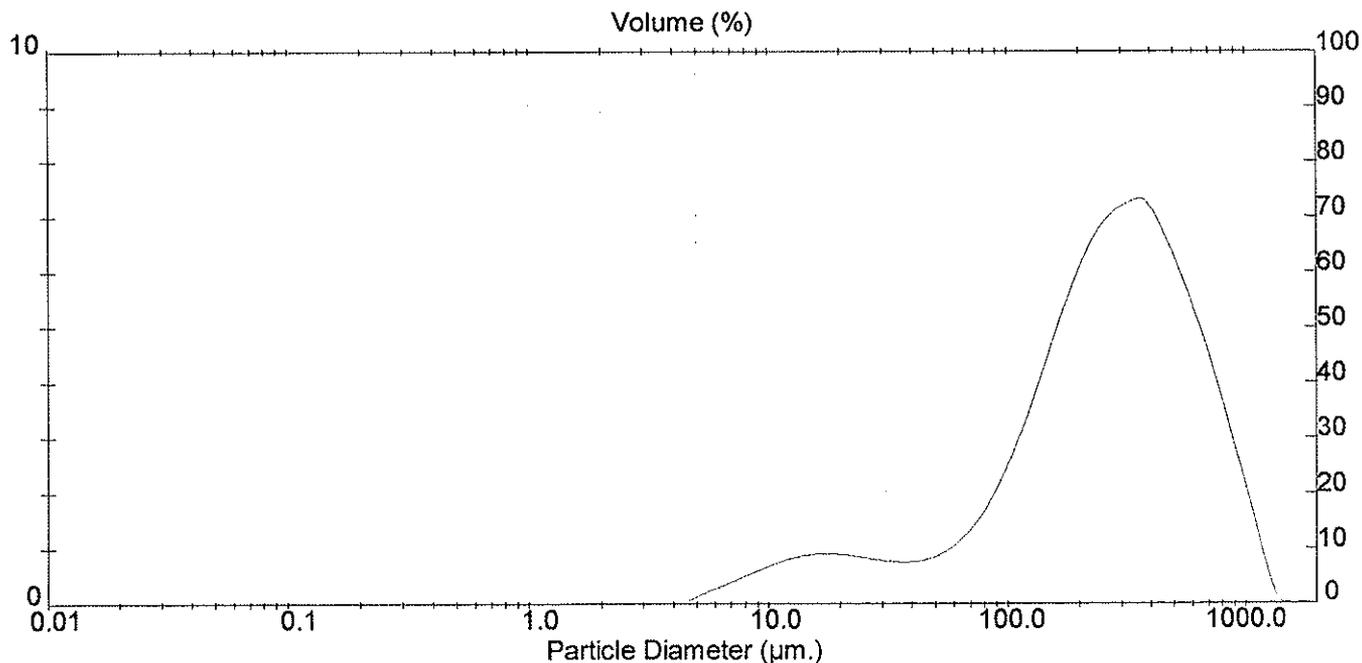
Result: Analysis Report

Sample Details		
Sample ID: APAP DC 500-600 (Bucare B1)	Run Number: 7	Measured: Fri 4 Apr 2003 15:11
Sample File: PARA	Record Number: 7	Analysed: Fri 4 Apr 2003 15:11
Sample Path: A:\		Result Source: Analysed
Sample Notes: lot 00217705 dans ethanol		

System Details			
Range Lens: 1000 mm	Beam Length: 2.40 mm	Sampler: MS14	Obscuration: 13.7 %
Presentation: 3\$\$D	[Fraunhofer]		Residual: 1.812 %
Analysis Model: Polydisperse			
Modifications: None			

Result Statistics			
Distribution Type: Volume	Concentration = 0.1874 %Vol	Density = 2.710 g / cub. cm	Specific S.A. = 0.0242 sq. m / g
Mean Diameters:	D (v, 0.1) = 44.13 um	D (v, 0.5) = 272.54 um	D (v, 0.9) = 700.14 um
D [4, 3] = 332.11 um	D [3, 2] = 91.42 um	Span = 2.407E+00	Uniformity = 7.185E-01

Size Low (um)	In %	Size High (um)	Under%	Size Low (um)	In %	Size High (um)	Under%
4.19	0.08	4.88	0.08	120.67	3.78	140.58	24.66
4.88	0.19	5.69	0.26	140.58	4.63	163.77	29.29
5.69	0.30	6.63	0.56	163.77	5.46	190.80	34.75
6.63	0.42	7.72	0.98	190.80	6.18	222.28	40.93
7.72	0.54	9.00	1.52	222.28	6.73	258.95	47.66
9.00	0.66	10.48	2.18	258.95	7.08	301.68	54.74
10.48	0.77	12.21	2.95	301.68	7.24	351.46	61.97
12.21	0.85	14.22	3.80	351.46	7.28	409.45	69.25
14.22	0.90	16.57	4.70	409.45	6.80	477.01	76.05
16.57	0.91	19.31	5.61	477.01	6.15	555.71	82.20
19.31	0.89	22.49	6.50	555.71	5.38	647.41	87.58
22.49	0.85	26.20	7.34	647.41	4.51	754.23	92.08
26.20	0.80	30.53	8.15	754.23	3.56	878.67	95.64
30.53	0.77	35.56	8.92	878.67	2.50	1023.66	98.15
35.56	0.76	41.43	9.68	1023.66	1.45	1192.56	99.60
41.43	0.80	48.27	10.47	1192.56	0.40	1389.33	100.00
48.27	0.89	56.23	11.37	1389.33	0.00	1618.57	100.00
56.23	1.07	65.51	12.44	1618.57	0.00	1885.64	100.00
65.51	1.36	76.32	13.80	1885.64	0.00	2196.77	100.00
76.32	1.77	88.91	15.57	2196.77	0.00	2559.23	100.00
88.91	2.32	103.58	17.88	2559.23	0.00	2981.51	100.00
103.58	3.00	120.67	20.88	2981.51	0.00	3473.45	100.00





MASTERSIZER

Result: Analysis Report

Sample Details

Sample ID: APAP DC 500-600 (Buche Br 2) : Run Number: 8 Measured: Fri 4 Apr 2003 15:12
 Sample File: PARA (ops 3 m h) Record Number: 8 Analysed: Fri 4 Apr 2003 15:12
 Sample Path: A:\ Result Source: Analysed
 Sample Notes: lot 00217705 dans ethanol

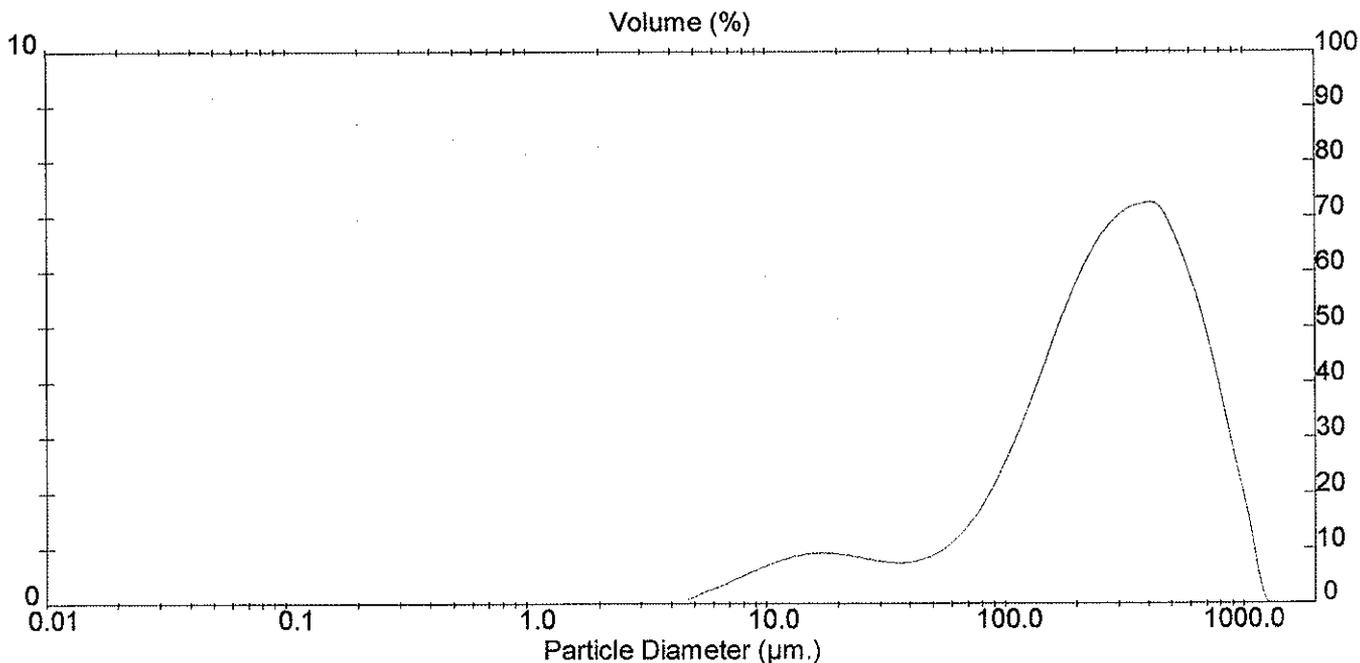
System Details

Range Lens: 1000 mm Beam Length: 2.40 mm Sampler: MS14 Obscuration: 13.7 %
 Presentation: 3\$\$D [Fraunhofer] Residual: 1.753 %
 Analysis Model: Polydisperse
 Modifications: None

Result Statistics

Distribution Type: Volume Concentration = 0.1861 %Vol Density = 2.710 g / cub. cm Specific S.A. = 0.0244 sq. m / g
 Mean Diameters: D (v, 0.1) = 43.77 um D (v, 0.5) = 276.40 um D (v, 0.9) = 686.15 um
 D [4, 3] = 329.36 um D [3, 2] = 90.91 um Span = 2.324E+00 Uniformity = 6.981E-01

Size Low (um)	In %	Size High (um)	Under%	Size Low (um)	In %	Size High (um)	Under%
4.19	0.08	4.88	0.08	120.67	3.74	140.58	24.98
4.88	0.18	5.69	0.26	140.58	4.50	163.77	29.48
5.69	0.30	6.63	0.56	163.77	5.25	190.80	34.73
6.63	0.42	7.72	0.98	190.80	5.91	222.28	40.64
7.72	0.55	9.00	1.53	222.28	6.46	258.95	47.11
9.00	0.67	10.48	2.20	258.95	6.87	301.68	53.98
10.48	0.78	12.21	2.98	301.68	7.11	351.46	61.09
12.21	0.87	14.22	3.85	351.46	7.21	409.45	68.30
14.22	0.91	16.57	4.76	409.45	7.17	477.01	75.47
16.57	0.92	19.31	5.69	477.01	6.66	555.71	82.12
19.31	0.89	22.49	6.58	555.71	5.89	647.41	88.02
22.49	0.84	26.20	7.42	647.41	4.88	754.23	92.90
26.20	0.79	30.53	8.21	754.23	3.69	878.67	96.59
30.53	0.76	35.56	8.97	878.67	2.37	1023.66	98.95
35.56	0.75	41.43	9.72	1023.66	1.05	1192.56	100.00
41.43	0.80	48.27	10.52	1192.56	0.00	1389.33	100.00
48.27	0.92	56.23	11.44	1389.33	0.00	1618.57	100.00
56.23	1.12	65.51	12.56	1618.57	0.00	1885.64	100.00
65.51	1.43	76.32	13.99	1885.64	0.00	2196.77	100.00
76.32	1.85	88.91	15.84	2196.77	0.00	2559.23	100.00
88.91	2.38	103.58	18.22	2559.23	0.00	2981.51	100.00
103.58	3.02	120.67	21.24	2981.51	0.00	3473.45	100.00





MASTERSIZER

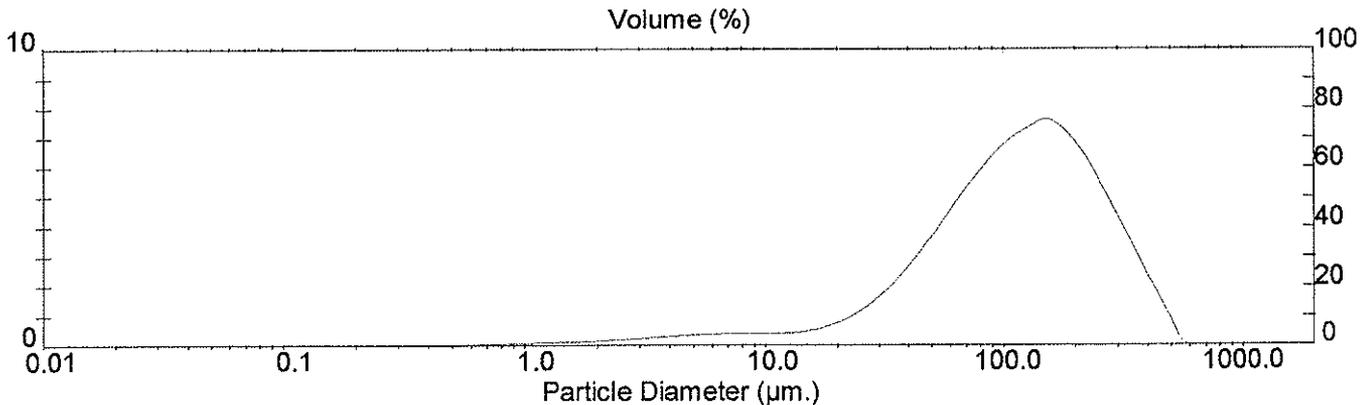
Result: Analysis Report

Sample Details		
Sample ID: Ultra fine (Pouche C(1))	Run Number: 1	Measured: Fri 4 Apr 2003 14:28
Sample File: PARA	Record Number: 1	Analysed: Fri 4 Apr 2003 14:28
Sample Path: A:\		Result Source: Analysed
Sample Notes: 9905022 dans ethanol		

System Details			
Range Lens: 300RF mm	Beam Length: 2.40 mm	Sampler: MS14	Obscuration: 19.3 %
Presentation: 3\$D	[Fraunhofer]		Residual: 0.674 %
Analysis Model: Polydisperse			
Modifications: None			

Result Statistics			
Distribution Type: Volume	Concentration = 0.0966 %Vol	Density = 2.710 g / cub. cm	Specific S.A. = 0.0685 sq. m / g
Mean Diameters:	D (v, 0.1) = 30.16 um	D (v, 0.5) = 117.18 um	D (v, 0.9) = 290.60 um
D [4, 3] = 141.48 um	D [3, 2] = 32.33 um	Span = 2.223E+00	Uniformity = 6.842E-01

Size Low (um)	In %	Size High (um)	Under%	Size Low (um)	In %	Size High (um)	Under%
0.05	0.00	0.06	0.00	6.63	0.41	7.72	3.82
0.06	0.00	0.07	0.00	7.72	0.41	9.00	4.23
0.07	0.00	0.08	0.00	9.00	0.41	10.48	4.64
0.08	0.00	0.09	0.00	10.48	0.42	12.21	5.06
0.09	0.00	0.11	0.00	12.21	0.45	14.22	5.51
0.11	0.00	0.13	0.00	14.22	0.52	16.57	6.04
0.13	0.00	0.15	0.00	16.57	0.65	19.31	6.68
0.15	0.00	0.17	0.00	19.31	0.84	22.49	7.53
0.17	0.00	0.20	0.00	22.49	1.12	26.20	8.64
0.20	0.00	0.23	0.00	26.20	1.49	30.53	10.13
0.23	0.00	0.27	0.00	30.53	1.96	35.56	12.09
0.27	0.01	0.31	0.02	35.56	2.52	41.43	14.61
0.31	0.02	0.36	0.03	41.43	3.17	48.27	17.77
0.36	0.03	0.42	0.06	48.27	3.88	56.23	21.66
0.42	0.04	0.49	0.10	56.23	4.63	65.51	26.28
0.49	0.05	0.58	0.15	65.51	5.36	76.32	31.64
0.58	0.06	0.67	0.21	76.32	6.04	88.91	37.69
0.67	0.08	0.78	0.29	88.91	6.62	103.58	44.31
0.78	0.09	0.91	0.38	103.58	7.07	120.67	51.39
0.91	0.10	1.06	0.48	120.67	7.39	140.58	58.78
1.06	0.11	1.24	0.59	140.58	7.62	163.77	66.39
1.24	0.13	1.44	0.72	163.77	7.31	190.80	73.70
1.44	0.14	1.68	0.86	190.80	6.71	222.28	80.41
1.68	0.16	1.95	1.02	222.28	5.86	258.95	86.27
1.95	0.18	2.28	1.20	258.95	4.82	301.68	91.09
2.28	0.21	2.65	1.41	301.68	3.78	351.46	94.87
2.65	0.24	3.09	1.66	351.46	2.75	409.45	97.62
3.09	0.28	3.60	1.94	409.45	1.71	477.01	99.33
3.60	0.32	4.19	2.26	477.01	0.67	555.71	100.00
4.19	0.36	4.88	2.61	555.71	0.00	647.41	100.00
4.88	0.39	5.69	3.00	647.41	0.00	754.23	100.00
5.69	0.40	6.63	3.40	754.23	0.00	878.67	100.00





MASTERSIZER

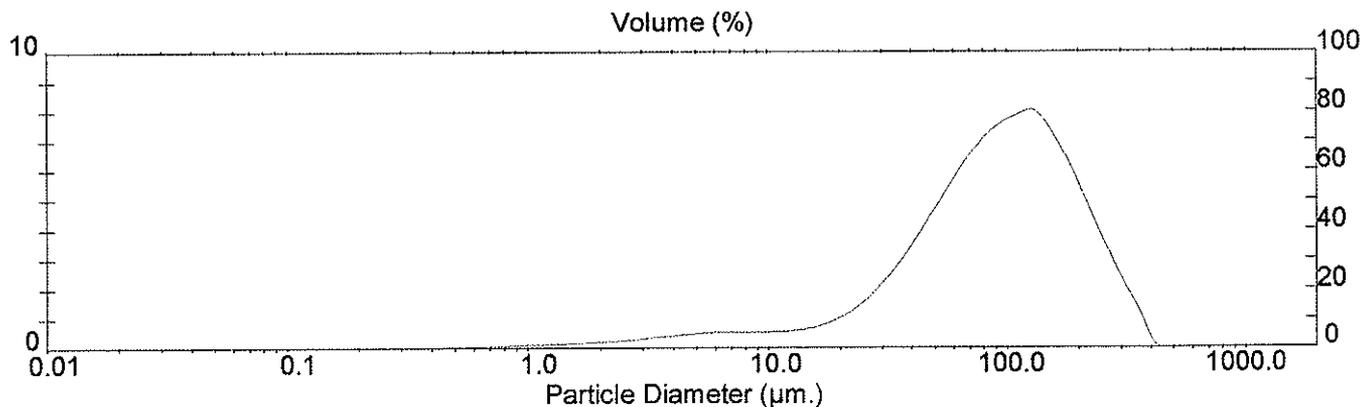
Result: Analysis Report

Sample Details		
Sample ID: Ultra fine (Poudre de Ca) : apres 3 mm	Run Number: 2	Measured: Fri 4 Apr 2003 14:29
Sample File: PARA	Record Number: 2	Analysed: Fri 4 Apr 2003 14:30
Sample Path: A:\		Result Source: Analysed
Sample Notes: 9905022 dans ethanol		

System Details			
Range Lens: 300RF mm	Beam Length: 2.40 mm	Sampler: MS14	Obscuration: 18.9 %
Presentation: 3\$\$D	[Fraunhofer]		Residual: 0.561 %
Analysis Model: Polydisperse			
Modifications: None			

Result Statistics			
Distribution Type: Volume	Concentration = 0.0760 %Vol	Density = 2.710 g / cub. cm	Specific S.A. = 0.0847 sq. m / g
Mean Diameters:	D (v, 0.1) = 22.52 um	D (v, 0.5) = 93.06 um	D (v, 0.9) = 220.03 um
D [4, 3] = 109.48 um	D [3, 2] = 26.14 um	Span = 2.122E+00	Uniformity = 6.506E-01

Size Low (um)	In %	Size High (um)	Under%	Size Low (um)	In %	Size High (um)	Under%
0.05	0.00	0.06	0.00	6.63	0.56	7.72	4.99
0.06	0.00	0.07	0.00	7.72	0.56	9.00	5.55
0.07	0.00	0.08	0.00	9.00	0.56	10.48	6.11
0.08	0.00	0.09	0.00	10.48	0.57	12.21	6.68
0.09	0.00	0.11	0.00	12.21	0.61	14.22	7.29
0.11	0.00	0.13	0.00	14.22	0.71	16.57	8.00
0.13	0.00	0.15	0.00	16.57	0.87	19.31	8.87
0.15	0.00	0.17	0.00	19.31	1.12	22.49	9.99
0.17	0.00	0.20	0.00	22.49	1.48	26.20	11.47
0.20	0.00	0.23	0.00	26.20	1.95	30.53	13.42
0.23	0.00	0.27	0.00	30.53	2.55	35.56	15.98
0.27	0.01	0.31	0.02	35.56	3.27	41.43	19.25
0.31	0.02	0.36	0.04	41.43	4.08	48.27	23.32
0.36	0.03	0.42	0.07	48.27	4.93	56.23	28.26
0.42	0.05	0.49	0.12	56.23	5.78	65.51	34.04
0.49	0.06	0.58	0.18	65.51	6.55	76.32	40.58
0.58	0.08	0.67	0.26	76.32	7.17	88.91	47.76
0.67	0.09	0.78	0.35	88.91	7.61	103.58	55.37
0.78	0.11	0.91	0.46	103.58	7.87	120.67	63.23
0.91	0.13	1.06	0.59	120.67	7.99	140.58	71.22
1.06	0.14	1.24	0.74	140.58	7.37	163.77	78.59
1.24	0.16	1.44	0.90	163.77	6.44	190.80	85.03
1.44	0.18	1.68	1.08	190.80	5.29	222.28	90.32
1.68	0.20	1.95	1.28	222.28	4.08	258.95	94.39
1.95	0.23	2.28	1.52	258.95	2.90	301.68	97.30
2.28	0.27	2.65	1.79	301.68	1.87	351.46	99.17
2.65	0.32	3.09	2.11	351.46	0.83	409.45	100.00
3.09	0.37	3.60	2.48	409.45	0.00	477.01	100.00
3.60	0.42	4.19	2.90	477.01	0.00	555.71	100.00
4.19	0.47	4.88	3.37	555.71	0.00	647.41	100.00
4.88	0.51	5.69	3.89	647.41	0.00	754.23	100.00
5.69	0.54	6.63	4.43	754.23	0.00	878.67	100.00





MASTERSIZER

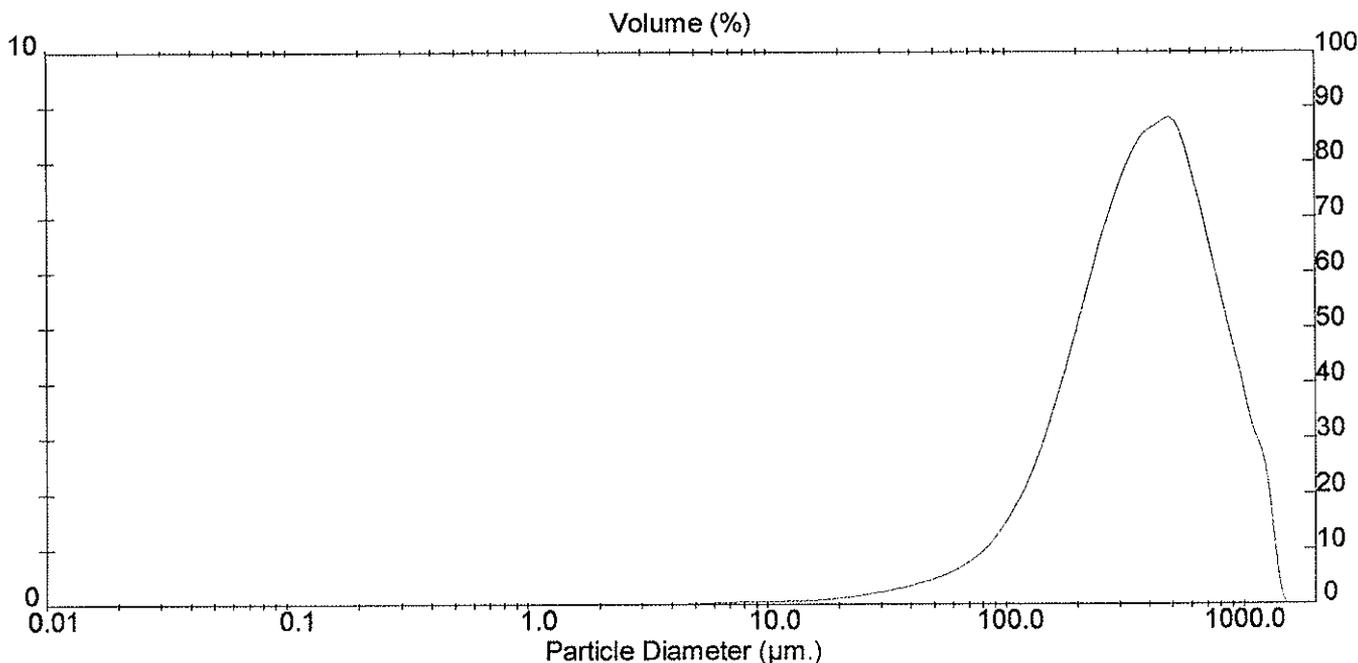
Result: Analysis Report

Sample Details		
Sample ID: APAP DC 90 (Poudre D ₁)	Run Number: 5	Measured: Fri 4 Apr 2003 15:06
Sample File: PARA	Record Number: 5	Analysed: Fri 4 Apr 2003 15:06
Sample Path: A:\		Result Source: Analysed
Sample Notes: lot 99 - 07521 WF dans ethanol		

System Details			
Range Lens: 1000 mm	Beam Length: 2.40 mm	Sampler: MS14	Obscuration: 18.1 %
Presentation: 3\$\$D	[Fraunhofer]		Residual: 1.656 %
Analysis Model: Polydisperse			
Modifications: None			

Result Statistics			
Distribution Type: Volume	Concentration = 0.6209 %Vol	Density = 2.710 g / cub. cm	Specific S.A. = 0.0099 sq. m / g
Mean Diameters:	D (v, 0.1) = 134.86 um	D (v, 0.5) = 385.47 um	D (v, 0.9) = 859.32 um
D [4, 3] = 446.13 um	D [3, 2] = 223.31 um	Span = 1.879E+00	Uniformity = 5.727E-01

Size Low (um)	In %	Size High (um)	Under%	Size Low (um)	In %	Size High (um)	Under%
4.19	0.02	4.88	0.02	120.67	2.47	140.58	10.74
4.88	0.04	5.69	0.06	140.58	3.26	163.77	14.00
5.69	0.05	6.63	0.10	163.77	4.20	190.80	18.20
6.63	0.05	7.72	0.16	190.80	5.23	222.28	23.42
7.72	0.06	9.00	0.22	222.28	6.27	258.95	29.70
9.00	0.06	10.48	0.28	258.95	7.23	301.68	36.92
10.48	0.07	12.21	0.35	301.68	7.99	351.46	44.91
12.21	0.07	14.22	0.42	351.46	8.47	409.45	53.38
14.22	0.09	16.57	0.51	409.45	8.68	477.01	62.07
16.57	0.11	19.31	0.62	477.01	8.71	555.71	70.78
19.31	0.13	22.49	0.75	555.71	7.83	647.41	78.62
22.49	0.17	26.20	0.92	647.41	6.65	754.23	85.26
26.20	0.22	30.53	1.14	754.23	5.46	878.67	90.73
30.53	0.27	35.56	1.41	878.67	4.28	1023.66	95.00
35.56	0.33	41.43	1.74	1023.66	3.09	1192.56	98.09
41.43	0.41	48.27	2.15	1192.56	1.91	1389.33	100.00
48.27	0.50	56.23	2.65	1389.33	0.00	1618.57	100.00
56.23	0.62	65.51	3.26	1618.57	0.00	1885.64	100.00
65.51	0.78	76.32	4.05	1885.64	0.00	2196.77	100.00
76.32	1.02	88.91	5.07	2196.77	0.00	2559.23	100.00
88.91	1.36	103.58	6.44	2559.23	0.00	2981.51	100.00
103.58	1.84	120.67	8.27	2981.51	0.00	3473.45	100.00





MASTERSIZER

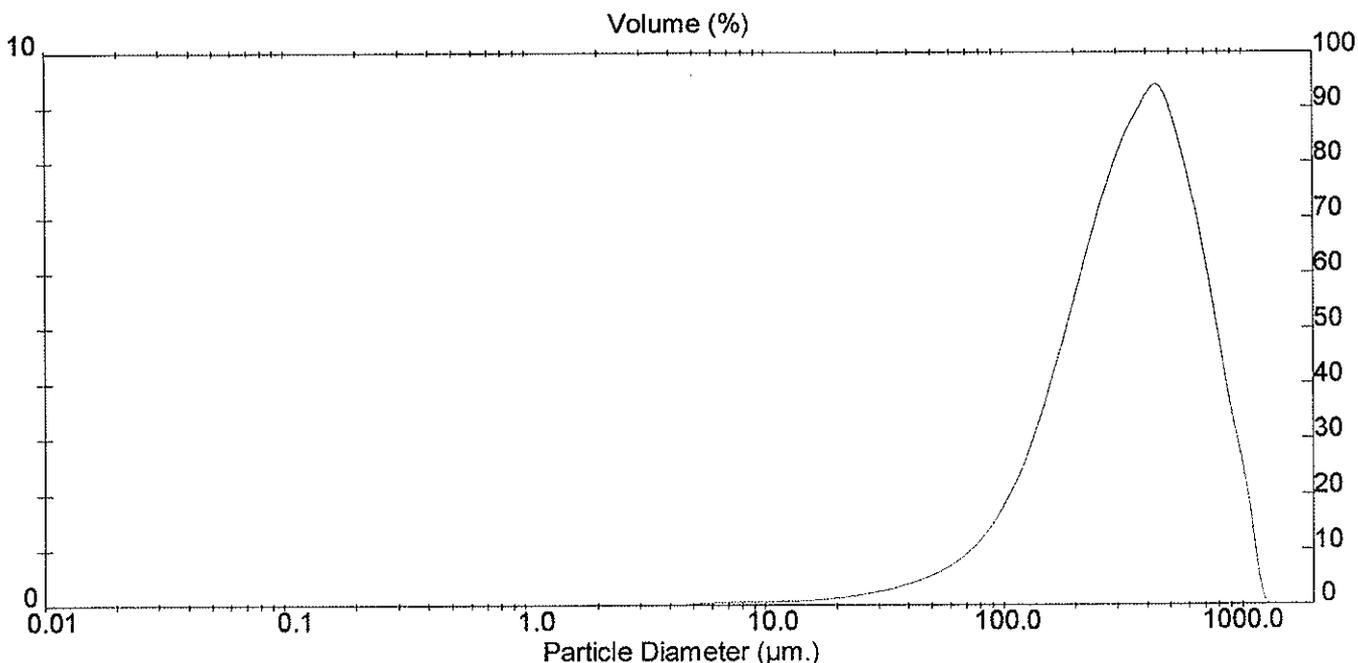
Result: Analysis Report

Sample Details		
Sample ID: APAP DC 90 (Rouche D2) : Sample File: PARA Sample Path: A:\ Sample Notes: lot 99 - 07521 WF dans ethanol	Run Number: 6 Record Number: 6	Measured: Fri 4 Apr 2003 15:06 Analysed: Fri 4 Apr 2003 15:07 Result Source: Analysed

System Details			
Range Lens: 1000 mm Presentation: 3\$\$D Analysis Model: Polydisperse Modifications: None	Beam Length: 2.40 mm [Fraunhofer]	Sampler: MS14	Obscuration: 17.4 % Residual: 1.626 %

Result Statistics			
Distribution Type: Volume Mean Diameters: D [4, 3] = 394.46 um	Concentration = 0.5343 %Vol D (v, 0.1) = 122.41 um D [3, 2] = 201.82 um	Density = 2.710 g / cub. cm D (v, 0.5) = 352.24 um Span = 1.738E+00	Specific S.A. = 0.0110 sq. m / g D (v, 0.9) = 734.56 um Uniformity = 5.363E-01

Size Low (um)	In %	Size High (um)	Under%	Size Low (um)	In %	Size High (um)	Under%
4.19	0.03	4.88	0.03	120.67	2.88	140.58	12.64
4.88	0.04	5.69	0.07	140.58	3.73	163.77	16.36
5.69	0.06	6.63	0.13	163.77	4.71	190.80	21.07
6.63	0.07	7.72	0.20	190.80	5.76	222.28	26.84
7.72	0.07	9.00	0.27	222.28	6.81	258.95	33.64
9.00	0.08	10.48	0.35	258.95	7.74	301.68	41.38
10.48	0.08	12.21	0.43	301.68	8.49	351.46	49.87
12.21	0.09	14.22	0.52	351.46	9.03	409.45	58.90
14.22	0.10	16.57	0.62	409.45	9.39	477.01	68.29
16.57	0.12	19.31	0.74	477.01	8.77	555.71	77.06
19.31	0.15	22.49	0.89	555.71	7.68	647.41	84.74
22.49	0.19	26.20	1.08	647.41	6.23	754.23	90.97
26.20	0.24	30.53	1.32	754.23	4.62	878.67	95.59
30.53	0.30	35.56	1.61	878.67	3.01	1023.66	98.60
35.56	0.37	41.43	1.99	1023.66	1.40	1192.56	100.00
41.43	0.46	48.27	2.45	1192.56	0.00	1389.33	100.00
48.27	0.58	56.23	3.02	1389.33	0.00	1618.57	100.00
56.23	0.73	65.51	3.76	1618.57	0.00	1885.64	100.00
65.51	0.94	76.32	4.70	1885.64	0.00	2196.77	100.00
76.32	1.24	88.91	5.94	2196.77	0.00	2559.23	100.00
88.91	1.64	103.58	7.58	2559.23	0.00	2981.51	100.00
103.58	2.18	120.67	9.76	2981.51	0.00	3473.45	100.00





MASTERSIZER

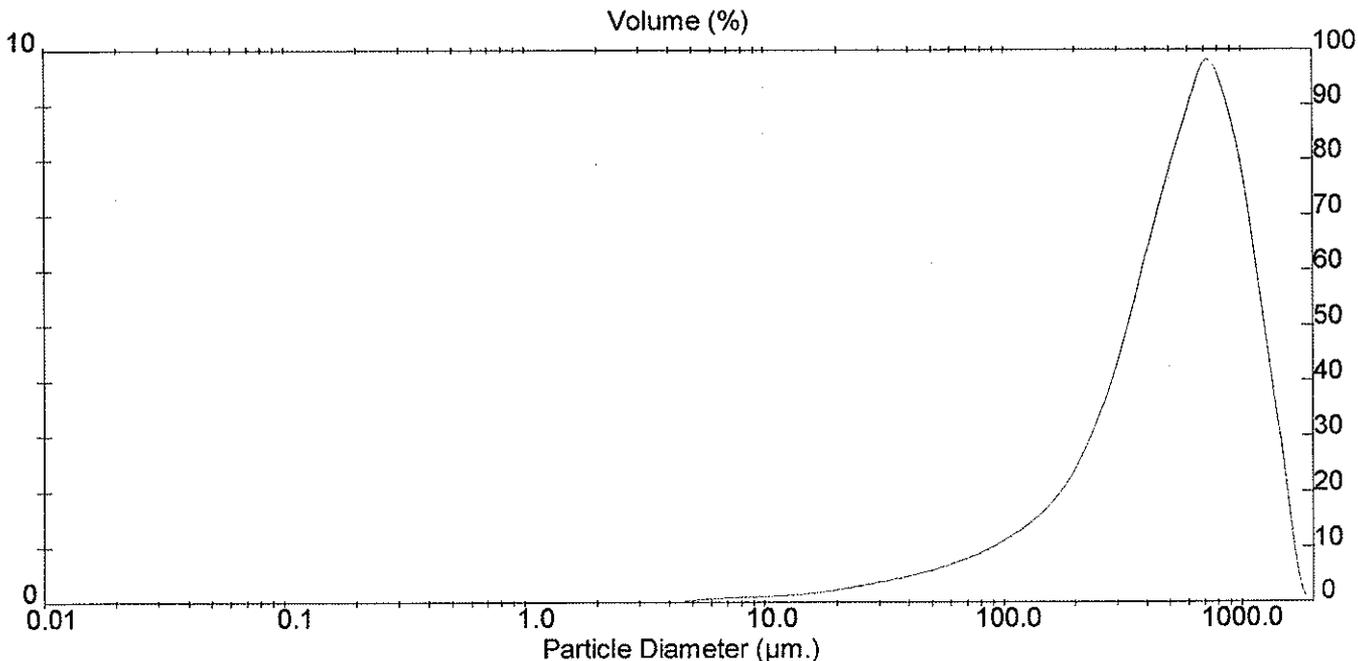
Result: Analysis Report

Sample Details		
Sample ID: APAP DC 90A (Rouche E11)	Run Number: 3	Measured: Fri 4 Apr 2003 14:53
Sample File: PARA	Record Number: 3	Analysed: Fri 4 Apr 2003 14:53
Sample Path: A:\		Result Source: Analysed
Sample Notes: Er 200020424 dans ethanol		

System Details			
Range Lens: 1000 mm	Beam Length: 2.40 mm	Sampler: MS14	Obscuration: 14.5 %
Presentation: 3\$\$D	[Fraunhofer]		Residual: 2.626 %
Analysis Model: Polydisperse			
Modifications: None			

Result Statistics			
Distribution Type: Volume	Concentration = 0.4785 %Vol	Density = 2.710 g / cub. cm	Specific S.A. = 0.0101 sq. m / g
Mean Diameters:	D (v, 0.1) = 136.38 um	D (v, 0.5) = 562.32 um	D (v, 0.9) = 1121.67 um
D [4, 3] = 603.27 um	D [3, 2] = 219.70 um	Span = 1.752E+00	Uniformity = 5.351E-01

Size Low (um)	In %	Size High (um)	Under%	Size Low (um)	In %	Size High (um)	Under%
4.19	0.04	4.88	0.04	120.67	1.45	140.58	10.31
4.88	0.06	5.69	0.10	140.58	1.71	163.77	12.01
5.69	0.08	6.63	0.18	163.77	2.04	190.80	14.06
6.63	0.10	7.72	0.28	190.80	2.50	222.28	16.56
7.72	0.11	9.00	0.39	222.28	3.11	258.95	19.66
9.00	0.12	10.48	0.50	258.95	3.89	301.68	23.56
10.48	0.13	12.21	0.63	301.68	4.84	351.46	28.40
12.21	0.15	14.22	0.78	351.46	5.91	409.45	34.31
14.22	0.17	16.57	0.95	409.45	7.00	477.01	41.31
16.57	0.21	19.31	1.16	477.01	8.03	555.71	49.34
19.31	0.25	22.49	1.41	555.71	8.94	647.41	58.28
22.49	0.30	26.20	1.71	647.41	9.76	754.23	68.04
26.20	0.35	30.53	2.07	754.23	9.42	878.67	77.46
30.53	0.41	35.56	2.48	878.67	8.33	1023.66	85.80
35.56	0.47	41.43	2.95	1023.66	6.63	1192.56	92.43
41.43	0.54	48.27	3.49	1192.56	4.58	1389.33	97.01
48.27	0.61	56.23	4.10	1389.33	2.52	1618.57	99.53
56.23	0.70	65.51	4.80	1618.57	0.47	1885.64	100.00
65.51	0.81	76.32	5.60	1885.64	0.00	2196.77	100.00
76.32	0.93	88.91	6.53	2196.77	0.00	2559.23	100.00
88.91	1.08	103.58	7.61	2559.23	0.00	2981.51	100.00
103.58	1.25	120.67	8.86	2981.51	0.00	3473.45	100.00





MASTERSIZER

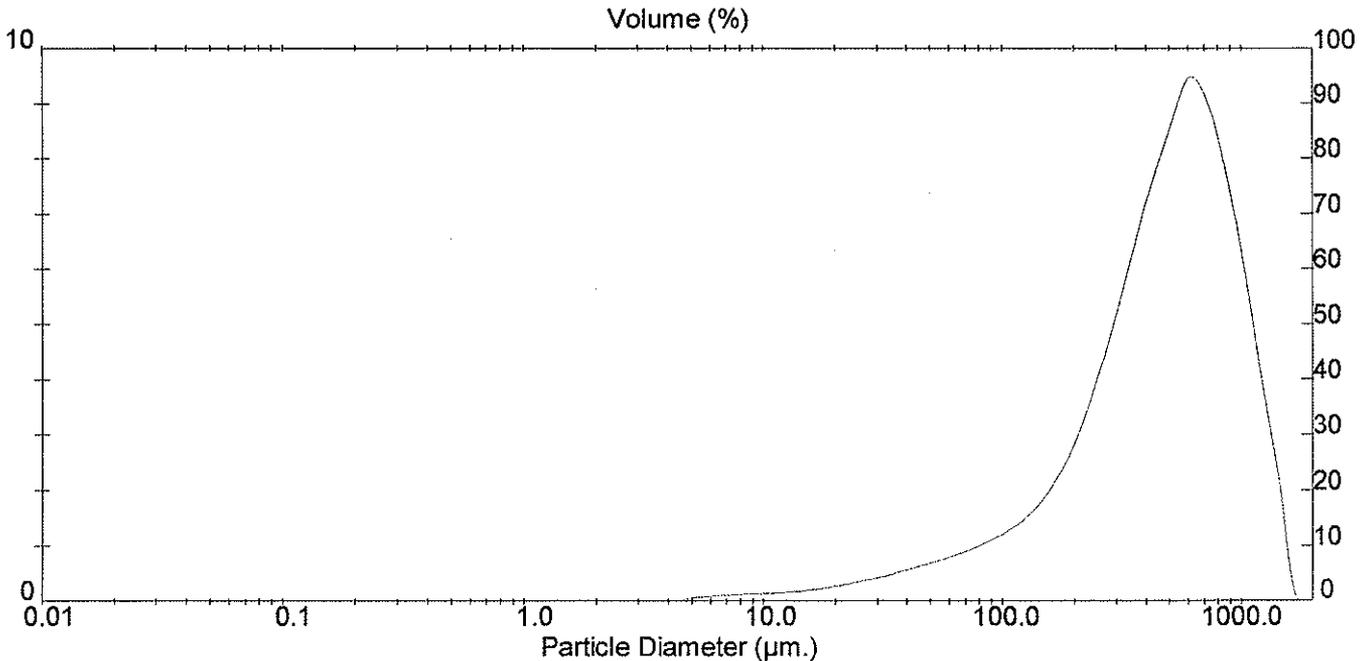
Result: Analysis Report

Sample Details		
Sample ID: APAP DC 90A (Rouche 203) Sample File: PARA Sample Path: A:\ Sample Notes: Er 200020424 dans ethanol	Run Number: 4 Record Number: 4	Measured: Fri 4 Apr 2003 14:53 Analysed: Fri 4 Apr 2003 14:53 Result Source: Analysed

System Details			
Range Lens: 1000 mm Presentation: 3\$\$D Analysis Model: Polydisperse Modifications: None	Beam Length: 2.40 mm [Fraunhofer]	Sampler: MS14	Obscuration: 14.6 % Residual: 2.116 %

Result Statistics			
Distribution Type: Volume Mean Diameters: D [4, 3] = 543.78 um	Concentration = 0.4340 %Vol D (v, 0.1) = 121.37 um D [3, 2] = 197.33 um	Density = 2.710 g / cub. cm D (v, 0.5) = 498.67 um Span = 1.817E+00	Specific S.A. = 0.0112 sq. m / g D (v, 0.9) = 1027.24 um Uniformity = 5.507E-01

Size Low (um)	In %	Size High (um)	Under%	Size Low (um)	In %	Size High (um)	Under%
4.19	0.05	4.88	0.05	120.67	1.57	140.58	11.51
4.88	0.07	5.69	0.12	140.58	1.89	163.77	13.41
5.69	0.10	6.63	0.21	163.77	2.35	190.80	15.76
6.63	0.11	7.72	0.33	190.80	2.96	222.28	18.72
7.72	0.13	9.00	0.45	222.28	3.75	258.95	22.48
9.00	0.14	10.48	0.59	258.95	4.70	301.68	27.18
10.48	0.15	12.21	0.74	301.68	5.76	351.46	32.94
12.21	0.17	14.22	0.91	351.46	6.82	409.45	39.76
14.22	0.20	16.57	1.11	409.45	7.81	477.01	47.57
16.57	0.24	19.31	1.35	477.01	8.67	555.71	56.24
19.31	0.28	22.49	1.63	555.71	9.43	647.41	65.67
22.49	0.34	26.20	1.97	647.41	9.13	754.23	74.80
26.20	0.40	30.53	2.38	754.23	8.23	878.67	83.03
30.53	0.47	35.56	2.85	878.67	6.83	1023.66	89.87
35.56	0.55	41.43	3.39	1023.66	5.15	1192.56	95.01
41.43	0.62	48.27	4.02	1192.56	3.38	1389.33	98.39
48.27	0.71	56.23	4.73	1389.33	1.61	1618.57	100.00
56.23	0.80	65.51	5.53	1618.57	0.00	1885.64	100.00
65.51	0.90	76.32	6.43	1885.64	0.00	2196.77	100.00
76.32	1.02	88.91	7.45	2196.77	0.00	2559.23	100.00
88.91	1.16	103.58	8.61	2559.23	0.00	2981.51	100.00
103.58	1.33	120.67	9.94	2981.51	0.00	3473.45	100.00





MASTERSIZER

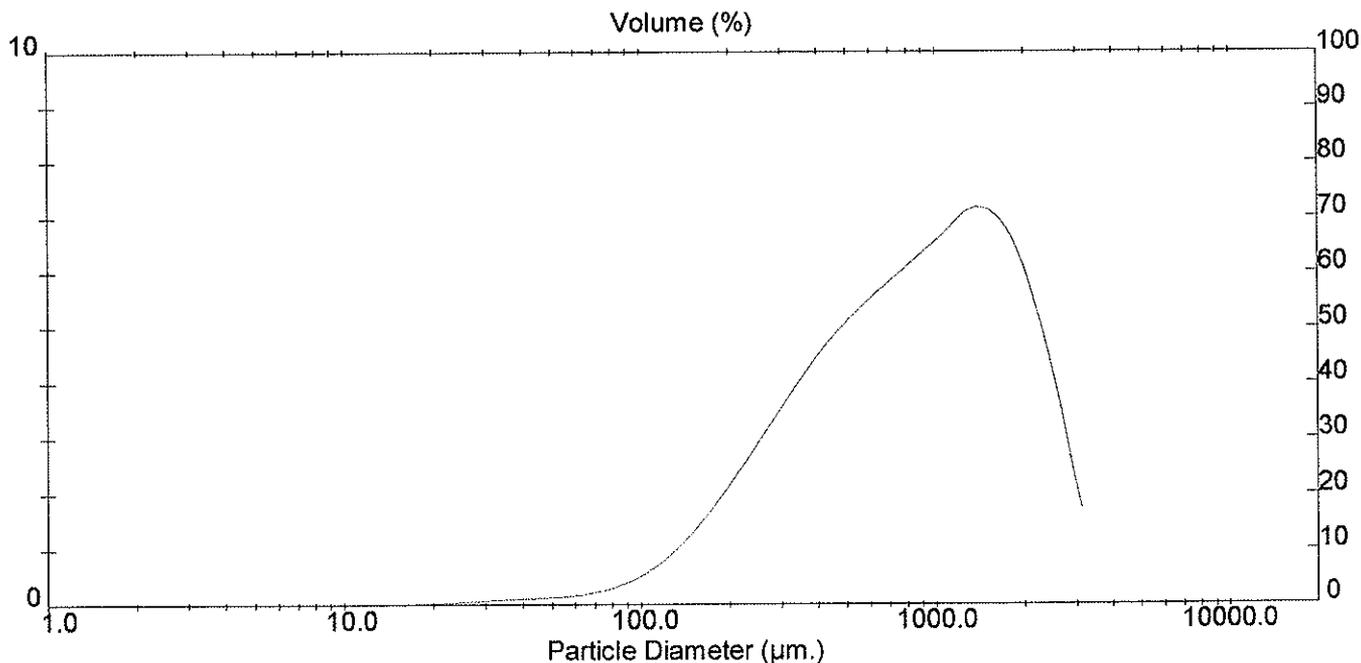
Result: Analysis Report

Sample Details		
Sample ID: RHODAPAP Cristallise (<i>Rouche F</i>)	Run Number: 9	Measured: Fri 4 Apr 2003 15:17
Sample File: PARA	Record Number: 9	Analysed: Fri 4 Apr 2003 15:17
Sample Path: A:\		Result Source: Analysed
Sample Notes: lot 0115342 dans ethanol		

System Details			
Range Lens: 1000 mm	Beam Length: 2.40 mm	Sampler: MS14	Obscuration: 6.8 %
Presentation: 3\$\$D	[Fraunhofer]		Residual: 3.187 %
Analysis Model: Polydisperse			
Modifications: None			

Result Statistics			
Distribution Type: Volume	Concentration = 0.4704 %Vol	Density = 2.710 g / cub. cm	Specific S.A. = 0.0046 sq. m / g
Mean Diameters:	D (v, 0.1) = 236.04 um	D (v, 0.5) = 866.03 um	D (v, 0.9) = 2155.42 um
D [4, 3] = 1047.67 um	D [3, 2] = 484.05 um	Span = 2.216E+00	Uniformity = 6.924E-01

Size Low (um)	In %	Size High (um)	Under%	Size Low (um)	In %	Size High (um)	Under%
4.19	0.00	4.88	0.00	120.67	0.98	140.58	3.60
4.88	0.00	5.69	0.00	140.58	1.34	163.77	4.94
5.69	0.00	6.63	0.00	163.77	1.77	190.80	6.72
6.63	0.00	7.72	0.00	190.80	2.26	222.28	8.97
7.72	0.00	9.00	0.00	222.28	2.77	258.95	11.74
9.00	0.00	10.48	0.00	258.95	3.30	301.68	15.04
10.48	0.00	12.21	0.00	301.68	3.83	351.46	18.87
12.21	0.01	14.22	0.01	351.46	4.33	409.45	23.20
14.22	0.01	16.57	0.02	409.45	4.78	477.01	27.98
16.57	0.03	19.31	0.05	477.01	5.16	555.71	33.15
19.31	0.04	22.49	0.09	555.71	5.51	647.41	38.65
22.49	0.06	26.20	0.15	647.41	5.82	754.23	44.47
26.20	0.08	30.53	0.23	754.23	6.12	878.67	50.59
30.53	0.10	35.56	0.33	878.67	6.44	1023.66	57.03
35.56	0.11	41.43	0.44	1023.66	6.76	1192.56	63.79
41.43	0.13	48.27	0.57	1192.56	7.09	1389.33	70.88
48.27	0.15	56.23	0.72	1389.33	7.11	1618.57	77.99
56.23	0.18	65.51	0.89	1618.57	6.76	1885.64	84.75
65.51	0.23	76.32	1.13	1885.64	5.93	2196.77	90.68
76.32	0.33	88.91	1.45	2196.77	4.68	2559.23	95.36
88.91	0.48	103.58	1.93	2559.23	3.11	2981.51	98.47
103.58	0.69	120.67	2.62	2981.51	1.53	3473.45	100.00



BON A IMPRIMER N° 336

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Ce travail consiste en l'étude de la compression de six poudres de paracétamol. Les analyses granulométriques et morphologiques mettent en évidence de grandes différences entre ces six poudres ce qui a une influence sur les aptitudes à l'écoulement et à la compression. Ces poudres sont comprimées sous quatre forces de compression différentes. Lors de ces essais, deux modèles théoriques, Heckel et Kawakita, sont étudiés. Le modèle de Kawakita présente de meilleurs résultats sur une plus large gamme de pressions que le modèle de Heckel. Cependant le modèle de Heckel permet de calculer des pressions seuil P_y qui sont comparables aux valeurs données dans la littérature. Les comprimés obtenus sont analysés (épaisseurs, friabilités et forces nécessaires à la rupture). Lors de ce dernier test, deux études sont menées : l'influence de la force appliquée lors de la compression ainsi que l'influence de la vitesse de réalisation du test. La force nécessaire à la rupture des comprimés augmente avec la pression maximale appliquée lors de la compression alors que l'augmentation de la vitesse de réalisation du test induit une moins grande dispersion des résultats et impliquerait une légère diminution de la valeur de résistance obtenue.

TITLE

Compression of acetaminophen : studies of different parameters of compression.

SUMMARY

This study consists in compaction of six powders of acetaminophen. Particles' size and shape of these powders are studied and they have an influence on their flow properties and compression behaviour: they are compressed under four different strengths. Heckel and Kawakita equations are applied. Results of Kawakita seems to be better than model of Heckel in a very large range of pressures. However, with the application of Heckel equation some values of apparent yield pressures P_y can be calculated and these values are similar to values given by different authors. Some analysis are made on the tablets (thickness, resistance to frictions and diametral compression test used to measure the tensile strength of these compacts). Two studies are driven: the influence of the applied strength during the compression and the influence of the loading rate on diametral compression test. Values of tensile strength increase when the applied compression strength increases while the values are more scattered and lower when the loading rate on the diametral compression test increases.

Thèse de Pharmacie

MOTS CLES

Paracétamol, compression, poudre, Heckel, Kawakita.

**Faculté de Pharmacie,
UNIVERSITE DE LIMOGES**