



HAL
open science

Diagnostic en génie pharmaceutique

Brahim Boussaoud

► **To cite this version:**

Brahim Boussaoud. Diagnostic en génie pharmaceutique. Automatique / Robotique. 2003. dumas-00353848v3

HAL Id: dumas-00353848

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00353848v3>

Submitted on 28 Jan 2009

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**This document must be cited according to its final version
which is the Master of Science thesis:**

**Brahim Boussaoud¹,
« Diagnostic en génie pharmaceutique »,
rapport de stage de fin d'études de
DEA Automatique Industrielle,
UCBL1, 2002-2003**

**Advisors :
Pascal Dufour¹, Ghania Degobert¹**

**All open archive documents of Pascal Dufour are available at:
<http://hal.archives-ouvertes.fr/DUFOUR-PASCAL-C-3926-2008>**

**The professional web page (Fr/En) of Pascal Dufour is:
<http://www.lagep.univ-lyon1.fr/signatures/dufour.pascal>**

1

Université de Lyon, Lyon, F-69003, France; Université Lyon 1;
CNRS UMR 5007 LAGEP (Laboratoire d'Automatique et de Génie des Procédés),
43 bd du 11 novembre, 69100 Villeurbanne, France
Tel +33 (0) 4 72 43 18 45 - Fax +33 (0) 4 72 43 16 99
<http://www-lagep.univ-lyon1.fr/> <http://www.univ-lyon1.fr> <http://www.cnrs.fr>

Sommaire

<u>INTRODUCTION</u>	01
<u>DEFINITIONS PRELIMINAIRES</u>	02
<u>CHAPITRE I :</u>	
Généralités	03
<u>CHAPITRE II :</u>	
Préparation avant compression	
II.1. Préparation du principe actif.....	06
II.2. Propriétés des poudres pharmaceutiques.....	06
II.2.1. La taille des particules.....	06
II.2.2. La densité.....	06
II.2.3. La surface spécifique.....	07
II.3. La granulation.....	07
II.3.1. La granulation humide.....	07
II.3.2. La granulation sèche.....	08
II.4. L'opération de mélange.....	08
II.5: La compression directe.....	08
II.5.1. Excipient pour la compression directe.....	08
II.6. Conclusion.....	10
<u>CHAPITRE III :</u>	
La compression	
III.Les modèles de compression.....	12
III.1. La compression des poudres.....	12
III.2. Etat des lieux.....	12
III.3. Les modèles de compression.....	12
III.3.1. L'équation de Kawakita.....	14
III.3.2. L'équation de Walker.....	14
III.3.3. L'équation de Heckel.....	15
III.3.4. Le modèle de Katharina.....	15
III.3.5. Les courbes force-déplacement.....	17
III.3.5.1. Détermination de l'écoulement plastique.....	17
III.3.5.2. Détermination de l'élasticité.....	18
III.4. Conclusion.....	18
<u>CHAPITRE IV:</u>	
Les propriétés du compact après compression	
IV.1. La plasticité.....	19
IV.1.1. Résistance à la rupture.....	19
IV.1.2. Seuil d'écoulement plastique.....	21
IV.2. L'élasticité.....	22
IV.2.1. Indice de déplacement (SI).....	22
IV.3. La viscoélasticité.....	23
IV.3.1. indice de sensibilité à la vitesse SRS.....	25
IV.3.2. Relaxation des contraintes.....	26
IV.3.3. Test du fluage.....	26
IV.4. La compactibilité.....	26

IV.4.1. indice de liaison (BI)	26
IV.4.2. Dureté.....	26
IV.5. La fragilité.....	26
IV.5.1. Indice de tendance à la rupture fragile (BFI)	26
IV.6. La dissolution.....	27
IV.6.1. La solubilité.....	27
IV.6.2. La vitesse de dissolution.....	27
IV.6.3. Modèle de Dissolution du comprimé.....	28
IV.7. Conclusion.....	29
<u>CHAPITRE V :</u>	
	Les tests de la pharmacopée
V. Les tests de la pharmacopée.....	30
V.1. Uniformité de masse	30
V.2. Uniformité de teneur en PA.....	30
V.3. Temps de désagrégation.....	30
V.4. Vitesse de dissolution.....	30
V.5. Contrôle macroscopique.....	31
V.6. Dimensions.....	31
V.7. Dureté.....	31
V.8. Sécabilité.....	31
V.9. Friabilité et usure.....	31
V.10. Conclusion.....	32
CONCLUSION GENERALE.....	33
REFERENCES BIBIOGRAPHIQUES.....	35

Introduction

L'administration orale est la plus prédominante dans les prescriptions de médicaments, à cause de sa simplicité. En effet, Les comprimés représentent environ 80% des formes d'administration. La raison principale de sa popularité par rapport aux solutions aqueuses est la simplicité de sa fabrication et la stabilité du principe actif par rapport aux solutions aqueuses [43]. Un intérêt majeur a donc dû être porté à la science pharmaceutique sur la conception de forme de dosage d'administration orale [72,68].

La fabrication des comprimés nécessite une étape de densification des poudres par compression. Ce processus n'est pas d'ailleurs exclusif de la pharmacie. Deux points peuvent être pris en considération :

1. la formulation et le choix technologique des excipients qui conditionnent l'obtention de comprimés de propriétés mécaniques adéquates.
2. la phase de mise à disposition du principe actif dans l'organisme doit être fortement influencée par l'étape de compression.

Pour ces raisons, il est indispensable de connaître les mécanismes fondamentaux de compaction des poudres, les mécanismes qui vont conduire à l'obtention d'un comprimé répondant à des critères de qualités élevées d'un point de vue pharmaceutique. Ce travail se situe, notamment, dans l'optique future de modélisation, voir de commande ou diagnostic où le LAGEP pourrait intervenir.

Dans le présent travail, on a fait une recherche bibliographique investiguant le processus de compression, explicitant les problèmes liés à ce processus, l'origine de ces problèmes, les solutions proposées récemment, et les problèmes qui restent toujours posés et qui seront l'objet de futures recherches.

On a réparti ce travail en cinq chapitres :

Le premier chapitre traite des généralités concernant la compaction des poudres et les étapes de fabrication des comprimés, qu'on analysera plus en détail dans les chapitres suivants.

Le deuxième chapitre traite des caractéristiques des produits préparés (poudres), du procédé de leur préparation avant compression et de l'influence de ces caractéristiques sur le comportement de la compression.

Le troisième chapitre traite des différents modèles de compression proposés à nos jours, les critiques apportés à l'usage de certains modèles, le rejet d'autres ainsi que les difficultés rencontrées pour l'évaluation de certains paramètres des modèles liés aux caractéristiques des poudres.

Le quatrième chapitre traite des caractéristiques mécaniques obtenus après compression des compacts et de l'influence des caractéristiques des poudres sur ces dernières. Le phénomène de dissolution, qui est une caractéristique très importante dans les tests de la pharmacopée européenne.

Le cinquième chapitre résume justement les différents tests auxquels est soumis un comprimé après son éjection de la matrice, pour valider ou rejeter le lot dont il est issu.

Enfin une conclusion générale, rappelle les différentes nouvelles découvertes de la recherche dans le domaine de la pharmacie.

Définitions préliminaires ^[72]

On a jugé nécessaire de définir certains termes communément utilisés en liaison avec la compaction des poudres.

Compactibilité : capacité du lit de poudre à acquérir de la cohésion.

Compaction : transformation de la poudre en forme cohérente, prédéfinie sous l'action d'une pression.

Compressibilité : capacité du lit de poudre de réduire son volume sous l'effet de la contrainte mécanique. Elle est exprimée en pourcentage.

Contrainte : force mécanique exercée pour rendre compact un volume de poudre.

Coulabilité : capacité de la poudre à couler à travers un cylindre. on l'appelle aussi fluidité.

Compression : réduction de volume de lit de poudre sous l'application d'une contrainte ou de vibrations.

Consolidation : utilisé généralement comme synonyme de compaction pour décrire la compression des poudres.

Déformation élastique des particules : déformation recouvrable de particules en fonction du temps, déformation qui apparaît simultanément avec l'application de la contrainte. Elle est mesurée en mètre (m).

Dureté : résistance que développe un matériau contre la pénétration d'un objet soumis à une contrainte sur sa surface.

Déformation d'une particule : changement de la forme du lit de poudre durant la compaction, qui peut être quantifiée selon certains facteurs de forme comme fonction temporelle de la pression appliquée. Elle est exprimé en μm .

Déformation plastique des particules : déformation permanente de particules en fonction du temps, degré de déformation causée par l'application d'une contrainte et dépendante de temps d'application de cette dernière, déformation qui apparaît sans pour autant que le volume change. Elle est mesurée en mètre (m).

Fragmentation d'une particule : fracture d'une particule en petits fragments sous contrainte. Elle peut être quantifiée comme le changement dans la taille de particules ou dans la surface spécifique avec la contrainte durant la compression.

Déformation dépendante de temps des particules : degré de déformation de particules engendré par l'application d'une contrainte et le temps de charge.

Déformation viscoélastique des particules : dépendance de temps du recouvrement élastique des particules.

Déformation visqueuse des particules : dépendance de temps des déformations permanentes des particules.

Seuil de l'écoulement plastique : pression minimum à appliquer pour engendrer des contacts permanents entre particules (domaine plastique).

Le principe de la fabrication des comprimés est partiellement défini dans la monographie de la pharmacopée européenne. Les comprimés sont des préparations de consistance solide. En réalité, il ne suffit pas de placer la dose de poudre destinée à faire un comprimé dans la matrice d'une machine et de la comprimer. En effet, la poudre doit avoir des propriétés physiques et mécaniques particulières. D'une part, elle doit avoir une fluidité assurant un remplissage précis, d'autre part, elle doit être constituée de particules capables de s'agglutiner pour rester liées les unes aux autres pendant et après compression. Toutefois, cette propriété d'agglutinations ne doit pas être telle que le grain adhère aux poinçon et à la matrice.

En fait, peu de principes actifs peuvent être directement comprimés directement (compression directe). Dans la grande majorité des cas, les principes actifs nécessitent un traitement spécial, tel que la granulation. Le but de cette granulation est surtout de modifier la texture du mélange pour augmenter sa densité (meilleure fluidité).

Les granulés utilisés pour la fabrication des comprimés, font aujourd'hui l'objet de recherches très actives, tant théoriques qu'expérimentales (des centaines de publications par an). Celles-ci s'inscrivent dans le cadre large des matériaux désordonnés. Les grandes gammes de tailles, de forme, l'absence ou la présence de liants organiques et les larges intervalles de contraintes, auxquelles sont habituellement soumis les poudres, rendent difficile une uniformisation des méthodologies d'études [75].

La fabrication du comprimé, à laquelle nous nous intéressons dans ce travail, consiste à faire subir à un mélange de diverses poudres, de principe actif (PA) et d'autres ingrédients (appelés adjuvants ou excipients) appropriés une certaine pression (voir figure 01) [43,11,6,23]. La phase de compression est d'ailleurs, le dénominateur commun à la conception des médicaments [72,73].

En ce qui concerne la compression, lorsqu'un volume de poudre, soumis à des sollicitations variables, passe d'une géométrie E à une géométrie E', on dit qu'il est déformé. Au premier niveau de l'application de la contrainte, le matériau subit une déformation élastique (réversible, les déformations sont proportionnelles à la contrainte si elle est uniaxiale). Si la contrainte persiste d'augmenter, on aura une déformation plastique (pour une contrainte au-delà d'une limite appelée généralement seuil d'écoulement plastique). Dans ce cas, il y a eu lieu un changement irréversible et/ou une fragmentation où le solide se rompt, les déformations élastiques atteignent alors des valeurs critiques [16]. Une compression adéquate des poudres pharmaceutiques nécessite donc une bonne compréhension des caractéristiques des poudres pharmaceutiques, des propriétés physicochimiques et des propriétés mécaniques. Ceci permettra de prévoir le comportement de la formulation durant le processus de compression [75]. C'est à ce processus qu'on va s'attarder dans cette étude.

La complexité du processus de compaction qui est vue comme simple opération mécanique a été reconnue depuis son existence. Des problèmes existent encore, tels que l'usage limité de la compression directe, la faible dureté du comprimé. De plus, l'usage des données de la physique de base dans le travail de formulation pour prévoir le comportement de la compaction des particules telle que la compressibilité « capacité de réduction de volume » et la compactibilité « capacité de développer un compact cohérent » est très limité [72,74]. Ainsi, la formulation des comprimés reste encore basée sur des connaissances empiriques plutôt que sur des résultats théoriques [72].

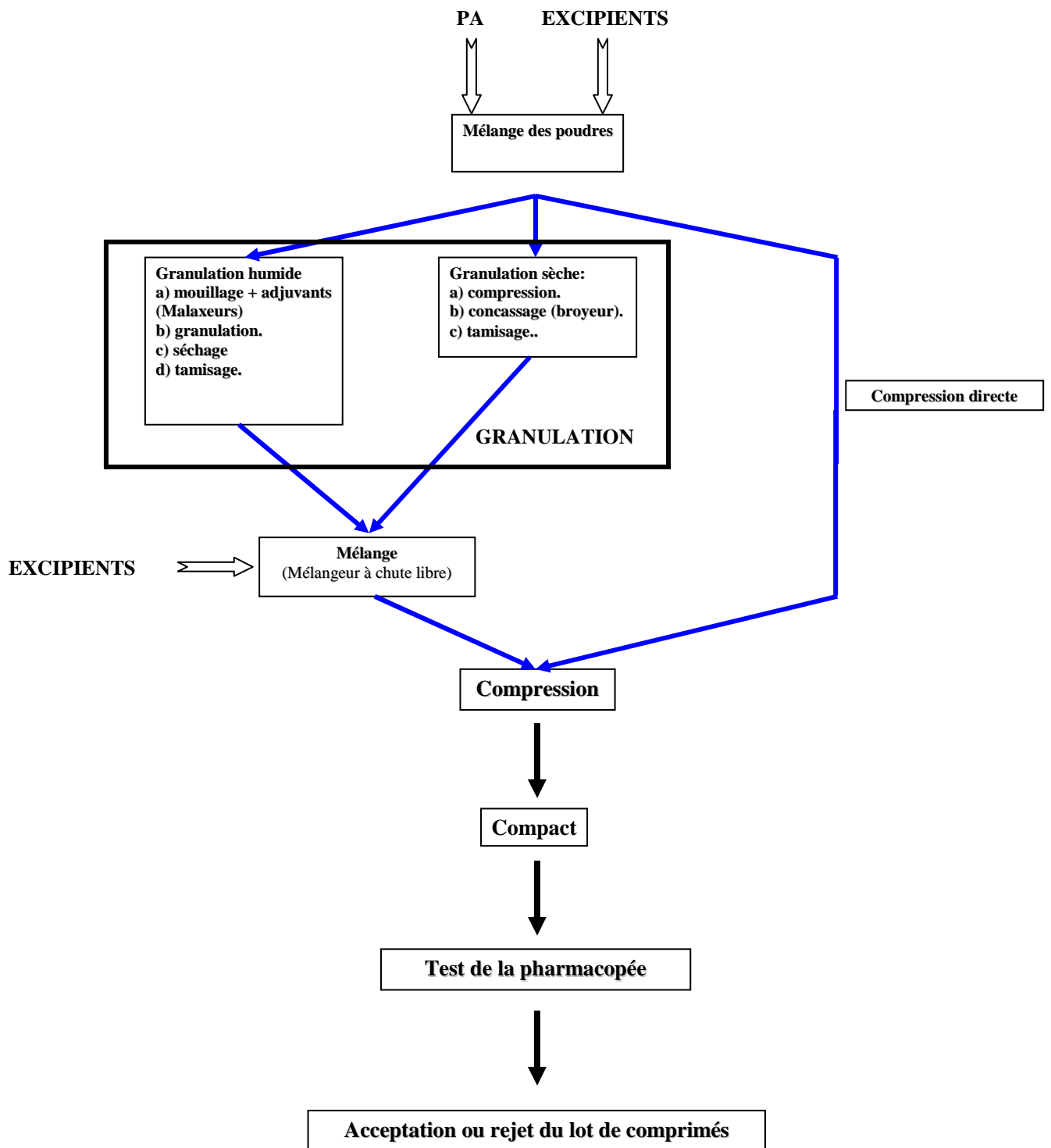


Fig 01 : les différents modes de compression ^[74]

Avant toute compression, il est impératif de trouver une formulation adéquate, ceci dit, trouver les excipients adéquats au principe actif, pour assurer une certaine qualité du comprimé, donc ceci, nécessite avant tout la préparation des poudres.

La fabrication des comprimés passe par deux phases : une phase de granulation qui sert à améliorer la densité de certaines poudres et leur comprimabilité, en ajoutant d'autres produits (excipients) destinés à cet effet, elle peut être sèche ou humide, selon la nature du

principe actif. Ensuite, la phase de compression proprement dite, on distingue deux types également : la compression après granulation et la compression directe.

Cette dernière présente un stade de recherche très active ^[11,28,43,50,51], vue les grands avantages qu'elle présente, par rapport, au coût et à la simplicité de l'opération. On verra ceci plus loin. Une fois le comprimé fabriqué, il est impératif de le soumettre à une série de tests dis de la pharmacopée afin d'établir sa validité à la consommation ou son rejet. On va aborder ces tests dans le chapitre V.

Les poudres pharmaceutiques doivent être préparées avant la phase de compression, il est nécessaire d'améliorer leur densité, afin d'améliorer leur écoulement et homogénéiser la taille des particules. L'étape qui permet ces préparations est la granulation dont on trouve la granulation sèche, dans le cas où le principe actif n'est pas résistant à l'humidité et la granulation humide.

II.1. Préparation du principe actif

La synthèse chimique des principes actifs est définies et parfois fixée par :

- la structure cristallographique.
- l'habitus cristallin, soit la forme des particules.
- la texture des particules, imposée par la procédure de cristallisation [45]

Les étapes de finition de la synthèse du principe actif (cristallisation, séchage, broyage...) [72] sont optimisées pour conduire à un matériau dont les propriétés physiques sont satisfaisantes en termes de stabilité, dissolution,...

Généralement, les propriétés technologiques - c'est-à-dire l'aptitude à la comprimabilité incluant l'aptitude à l'écoulement, à la densification et à acquérir de la cohésion – ne sont pas optimisées au stade préliminaire du développement chimique de la molécule, faute de moyens de caractérisation prévisionnels, basés sur quelques grammes de principe actif seulement.

La caractérisation de l'aptitude à la comprimabilité des principes actifs, réalisée simultanément au choix du procédé de finition, permettrait d'optimiser globalement les aspects biopharmaceutiques et technologiques des matériaux. Dans ce but, une méthodologie de caractérisation technologique des principes actifs, utilisant seulement quelques grammes de poudre, est proposée.

A partir de la compression des matériaux à trois pressions de consolidations différentes seulement sur le domaine de comprimabilité, on peut calculer:

- un indice de densification, représenté par le travail net de consolidation spécifique TNCSO. l'intensité de ce travail traduit l'aptitude du matériau à convertir la pression en énergie nette de consolidation.
- un indice d'aptitude à acquérir de la cohésion, le coefficient d'efficacité Ceff. En dessus d'une valeur limite de 10 le matériaux convertit de façon médiocre l'énergie de consolidation en cohésion.

La cohésion est identifiée comme étant la propriété limitante à optimiser. Une telle approche peut être utilisée pour rendre compte de l'adéquation d'un matériaux au procédé de mise en forme ou pour orienter la formulation vers des procédés de mise en forme adaptée [68].

II.2. Propriétés des poudres pharmaceutiques

L'étude des propriétés des poudres pharmaceutiques présente un aspect très important qui déterminent le comportement de la compression et la qualité du produit, parmi lesquelles on peut citer:

II.2.1. La taille des particules

La taille moyenne et le rang des particules dans la dispersion des systèmes pharmaceutiques peut avoir un impact important sur les propriétés de tels systèmes. La détermination de la taille et la distribution des particules a une grande importance dans l'évaluation des systèmes dispersés d'où l'importance des méthodes de mesure associées à ce paramètre [72,45].

Dans l'industrie pharmaceutique il faut comprendre les caractéristiques des poudres durant leur préparation. Cette compréhension peut être requise par la connaissance des propriétés mécaniques des constituants. Mais malheureusement faire des mesures précises sur de fines particules est pratiquement impossible.

II.2.2. La densité

La densité est le rapport d'une masse M qui occupe un volume V , on l'exprime par g/cm^3 , ce volume V est occupé par les particules solides et le vide. Ainsi, on détermine la

densité massique ou la densité apparente qui est légèrement inférieure par rapport à la densité réelle^[73]. On utilise ce paramètre pour déterminer la quantité de poudre qu'il faut mettre dans une capsule ou dans la matrice.

II.2.3. La surface spécifique

La surface spécifique peut être définie de plusieurs façons : c'est la surface externe visible, la surface externe qui est la somme des surfaces externes de toutes les particules ou la surface totale incluant les structures fines et les pores à l'intérieure des particules^[73]. La surface spécifique est un facteur très important pour le mécanisme de la dissolution, car le temps de dissolution est faible quand la surface spécifique est grande^[72].

II.3. La granulation

La granulation a pour but de transformer des particules de poudres cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins résistants et plus ou moins poreux appelés *granulés* ou *grains*.

Les particules y sont liées par des liaisons intermoléculaires diverses : force de Van Der Walls, liaison hydrogène^[74,71].

Le granulé constitue un stade intermédiaire très fréquent dans la fabrication des comprimés, mais il peut aussi être utilisé directement soit sous forme multidoses, soit réparti en doses unitaires telles que capsules dures, cachets, sachets ou paquets.

Par rapport à un simple mélange de poudres, le granulé présente un certain nombre d'avantage dont : meilleure conservation de l'homogénéité^[77], plus grande densité^[5,39], facilité d'écoulement supérieur^[5], plus grande aptitude à la compression^[43] et porosité supérieure facilitant la dissolution^[10].

Ces propriétés sont fonction des adjuvants (excipients) utilisés et du mode de préparation qui sont donc à choisir en tenant compte de l'utilisation envisagée^[28,23].

La granulation peut être basée sur les paramètres suivants : angle de repose^[72], dureté^[26,29], densité^[72,29], forme géométrique^[05,14,26,37,38]. Pour évaluer les performances la forme sphérique a été proposée^[73] et qui était l'objet des travaux de *W.Satoru* et *N.Tetsuya*. Ces derniers ont réalisé la commande de la taille uniforme des particules durant le processus de granulation par commande floue combinée à un procédé de traitement d'image. Ceci a permis l'obtention des granulés de taille homogène^[29].

Les principes actifs doivent être préparés pour adapter leurs caractéristiques à la compression. Cependant, certains ne gardent pas leur stabilité dans des conditions humides. Pour cela, on distingue deux types de granulation : humide et sèche.

II.3.1. La granulation humide

La poudre ou mélange pulvérisant est additionnée d'un liquide de mouillage, ceci est réalisé dans un mélangeur-malaxeur^[71,74]. Les liquides de mouillage peuvent être ajoutés directement dans le mélangeur, ils peuvent être classés en solvant et en liquides agglutinants.

Les solvants

On peut citer l'eau, l'alcool plus au moins dilué. On choisit un liquide qui ne dissout que légèrement la poudre. En effet s'il la dissout trop facilement, les granulés après passage ultérieur dans le granulater, vont s'agglomérer les uns aux autres et donner une masse compacte. En revanche, si c'est un trop mauvais solvant, il n'y aura pas cohésion suffisante après séchage.

Avec un solvant convenable, ce qui forme le ciment entre les particules, c'est la petite fraction dissoute qui solidifie ou cristallise en croûte à la surface des particules voisines qui se trouvent ainsi soudées les unes aux autres.

Les liquides agglutinants

On utilise des solutions ou pseudo solutions de produits de longues chaînes qui après évaporation vont coller les particules les unes aux autres, comme agglutinant

(liants), on peut utiliser la gélatine, l'amidon, les gommés arabiques et adragante, la pectine, la dextrine, la méthylcellulose, les alginates,....

Ils ont l'avantage d'être utilisables même si la poudre est insoluble, mais reste à savoir à quel dosage il faut les rajouter, car encore aujourd'hui, les quantités sont recherchées par tâtonnement ^[71,74].

II.3.2. La granulation sèche

La granulation sèche n'est utilisée, que lorsque le principe actif ne supporte ni l'humidité ni le séchage par la chaleur ou qu'il est trop soluble dans l'eau ou l'alcool ^[74].

II.4. L'opération de mélange

Après granulation les produits sont mixés de telle sorte à avoir une poudre homogène, présentant des caractéristiques uniformes. Cette opération est très importante car si l'on ne mélange pas bien on aura une distribution non uniforme du principe actif, ainsi, une non uniformité du ce dernier ^[72], surtout quand il s'agit des comprimés sécables, d'où la non satisfaction des tests de la pharmacopée.

II.5. La compression directe

La compression directe consiste à faire subir une pression directe sans opérations préalables aux particules, elle est utilisée essentiellement pour les matériaux qui ne résistent pas à l'humidité ^[43]. Elle représente un axe de recherche très important dans le domaine de l'industrie pharmaceutique ^[28,11], de nombreux chercheurs penchent vers le développement de nouveaux excipients destinés à la compression directe ^[50,51]. Ce procédé est beaucoup plus facile, plus économique (car il évite les nombreuses phases de granulation qui sont très complexe) ^[72]. De plus, elle requiert peu d'opérations, plus de stabilité pour le principe actif sensible à l'humidité ou à la chaleur, pour certain produit, on obtient un temps de dissolution plus court, peu d'excipients à utiliser.

Toutefois, la compression directe présente également de nombreux inconvénients : elle nécessite de très hautes pression, ce qui va affecter les caractéristiques du principe actif, le pourcentage du principe actif est limité à 50mg seulement, elle n'est pas applicable pour les produits de faible densité.

La compression se fait le comme montre la figure 02, on énumère quatre opérations réalisées séquentiellement ^[74]:

- ✓ L'alimentation : cela consiste à remplir la matrice avec le mélange de poudre destinée à la compression.
- ✓ L'arasage : cette opération élimine le surplus de matière de façon à avoir des comprimés homogène.
- ✓ La compression proprement dite: on applique sur le lit de poudre une pression exercée pour le poinçon supérieur de telle sorte à avoir un compact cohérent.
- ✓ L'éjection : le poinçon supérieur étant en position haute, le poinçon inférieur pousse le comprimé pour le dégager de la matrice, ainsi le cycle est terminé. Et continue avec une autre matrice.

II.5.1. Excipients pour la compression directe

Les très grandes gammes de tailles, de forme, de déformabilité des particules mises en jeu, l'absence ou la présence d'un liant organique et les très larges intervalles de contraintes auxquelles ils sont soumis, rendent impossible une uniformisation des méthodologies d'études ^[75].

Bien que les principes gouvernant la compression directe sont connus depuis des années, mais les techniques sont récemment établies comme conséquence de l'introduction

d'excipients spécialement conçus pour la compression directe. Les excipients qui sont généralement utilisés, sont réunis dans le tableau 1.

Catégorie	Exemples	Effets
Diluent (fill)	Lactose Amidon Dicalcium phosphate Microcrystalline cellulose	Améliore la densité et améliore l'écoulement et la compression.
Disintégrant	Crospovidone Croscarmellose sodium Sodium starch glycolate	Accélère la disintégration.
liant	Povidone Hydroxypropyl cellulose Gelatin	Lie les excipients au principe actif
Glidant	Silicon dioxide Talc	Améliore l'écoulement de la poudre via la tuyauterie des équipements.
Lubrifiant	Stearate de Magnesium acide stearique	Améliore l'écoulement de la poudre via la tuyauterie des équipements et améliore les qualités de l'éjection.
Agent mouillant	Lauryl sulfate de sodium	Améliore la dissolution dans les éléments gastro-intestinaux.
Solvant de granulation	eau Ethanol Isopropanol	Dissout d'autres éléments
Agents d'enrobage	Acetate de cellulose eau Talc Polyethylene glycol	Permet plusieurs formulation pour l'enrobage des comprimés.
agent de contrôle de dissolution	Hydroxypropyl cellulose Povidone	Construit des comprimés qui se dissolvent lentement dans l'organisme
Taste or odor agent Flavors Sweeteners Fragrance	Sucrose Aspartame Oil of peppermint	Donne un goût et odeur agréables Masque les mauvais goûts et odeurs
Agent Stabilisant	Acid ascorbic	Assure la stabilité chimique du principe actif
Agent Colorant	Dioxyde de titanium agent Iron oxide FD&C blue dye 2	Donne de la couleur

Tableau 01: Excipients communément utilisés dans la Formulation solide^[78]

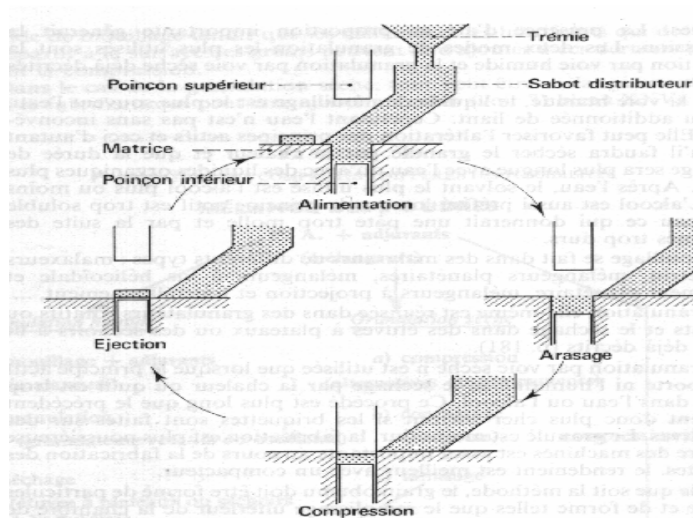


Fig.02: les différentes phases de la compression sur une machine alternative

Ces excipients ne sont pas compressibles tous seuls mais sont mélangés avec de large proportion du principe actif (PA) sans détérioration de la qualité du comprimé.

En plus de la bonne coulabilité que doit avoir les excipients, ils doivent présenter également :

- Une grande densité.
- Il doit être reproductible.

Ces attributs sont les plus critiques pour la compression directe, les caractéristiques citées en dessus doivent être requises par tous les excipients, et ils doivent aussi être :

- Physiquement et chimiquement stables quand ils sont en contact avec l'humidité, l'air et la chaleur.
- Chimiquement inertes, i.e, ils n'accélèrent pas la dégradation d'autres d'excipients et du principe actif.
- Compactable avec d'autres constituants du mélange.
- Répandu, disponible chez plusieurs fournisseurs.

Les matériaux disponibles pour la compression directe peuvent être classés selon leur désintégration et leurs propriétés d'écoulement :

- Matériaux agissant comme agent désintégrant à écoulement pauvre (faible) tel que la cellulose microcristalline 'MCC' et l'amidon compressible directement.
- Matériaux à écoulement libre non désintégrant tel que le calcium dibasique, le phosphate dihydrate.
- Poudres à écoulement libre, désintégrant par dissolution tel que le lactose, le manitol et le maltose.
- Excipients combinés : excipients combinés d'une manière synergique qui sont plus utiles qu'une simple mixture telle que la cellulose microcristalline simplifiée ^[43].

II.6.Conclusion

Malgré la complexité de la granulation, de nouveaux équipements ont été mis au point, assurant un gain d'espace et de temps, imbriquant plusieurs phases dans la même machine ^[73]. La compression directe reste l'idéal pour les industriels, vu les avantages cités ci-dessus. Les chercheurs essaient de développer de nouveaux excipients destinés

spécialement pour la compression directe, en l'occurrence, lactate pentahydrate (Puracal® DC) qui a été choisi comme excipient prometteur pour la compression directe ^[28].

On rencontre des problèmes liés à l'homogénéité du mélange de poudre. Celui-ci est réglé avec l'apparition d'un nouvel équipement assurant une homogénéité parfaite ^[77], et dans une autre publication, une alimentation centrifuge de la matrice a été proposée ^[68].

Pour une bonne uniformité de masse, elle nécessite un flux constant ^[40]. Ce dernier a été modélisé par la technique des réseaux de neurones faisant entrer en jeu des paramètres physiques de la poudre tels que la taille, la densité et l'angle de repose ^[05].

La formulation reste toujours l'une des étapes les plus délicates, consistant à définir les pourcentages des produits à utiliser parmi des milliers d'excipients existants. Néanmoins, des études récentes montrent qu'un pourcentage de lubrifiant égal à 0.5% présente un taux optimal ^[61].

La complexité du processus de compression a suscité de plusieurs recherches, beaucoup de modèles ont été proposés, plus au moins valables. La liaison des paramètres des modèles existants sont peu reliés aux caractéristiques physiques des poudres, d'où beaucoup de complications.

III. Les modèles de compression

III.1. La compression des poudres

La littérature abondante dans le domaine de la compression des poudres peut être classée en trois grandes catégories :

1. Des articles analysant des formulations de compacts et des solutions pour améliorer le procédé de compression.
2. Des études méthodologiques évaluant les propriétés pendant la compression et les propriétés mécaniques des compacts obtenus.
3. Des essais de modélisation des mécanismes intervenant dans la compression.

Dans tous les cas, la compression consiste à appliquer à une quantité de poudre contenue dans une matrice une pression donnée. La force est transmise à travers la masse de poudre par des contacts intermoléculaires dans toutes les directions. Le résultat dépend de plusieurs facteurs parmi, des paramètres liés à la poudre [72,73], de la méthode de remplissage de la matrice [05,40,47] ainsi que des conditions opératoires [74,75].

Habituellement, les poudres sont classées en deux groupes (fig.A):

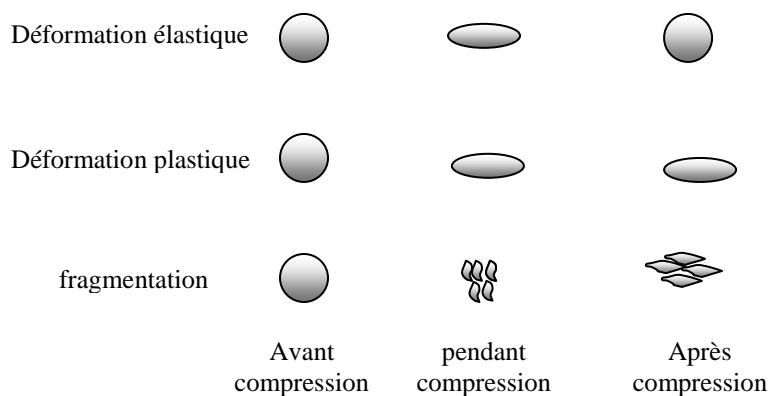


Fig.A : comportement des poudres sous l'effet de la compression

- Les poudres ductiles : elles subissent des déformations réversibles du type élastique puis des déformations irréversibles du type plastique. Telles que les poudres métalliques et les composés possédant une structure cristalline régulière [74,75].
- Les poudres fragiles : elles subissent une importante fragmentation. Les particules soumises à une contrainte plus importante se déforment d'une manière plastique irréversible puis pour les très fortes pressions, le phénomène est réversible [22]. Comme poudres fragiles on a un grand nombre de matières organiques.

III.2. Etat des lieux

Modéliser de façon rigoureuse les phénomènes intervenant pendant la compression, pour aboutir à une relation $porosité=f(pression)$. Ceci doit tenir compte de certains paramètres, tels que la taille des particules, leur forme, la cristallinité, ainsi que des facteurs liés aux conditions opératoires [05,11,14,39,72,73,75], la vitesse de l'application de la pression [01,27,52], l'humidité [16,65] est un objectif qui n'a pas encore été atteint aujourd'hui.

III.3. Les modèles de compression

Un bon modèle de compression doit répondre à certaines recommandations : [24]

- Le modèle doit couvrir toute la plage de densification, ou la plus grande possible.

- Les paramètres du modèle doivent être reliés aux propriétés des poudres.
- Les paramètres doivent être sensibles aux changements de formulations et aux conditions opératoires.
- Le modèle et ses paramètres doivent être faciles à évaluer
- Il doit pouvoir distinguer les poudres en terme de comportement à la compression.

On trouve dans la littérature traitant de la compression des poudres plusieurs modèles dont le degrés de complexité varie de l'un à l'autre, mais quelques équations restent les plus utilisées malgré certaines incohérences [75]

La plupart des modèles peuvent être rejetés car ils ne satisfont pas les conditions aux limites physiquement acceptables (par exemple la porosité doit être égale à la porosité initiale sous pression nulle). [75]

Les modèles de compaction des poudres sont réunis dans le tableau 2. Les modèles les plus utilisés sont le modèle de Heckel [59,75,76], le modèle de Kawakita [37,72] et le modèle de Walker [37,72]. Ces derniers sont les plus proches vis-à-vis des résultats obtenus expérimentalement et qui tiennent compte des conditions initiales [39].

Dans ces modèles, on a introduit la densité relative de la poudre ρ_r comme paramètre pour pouvoir caractériser toutes les substances pouvant être soumises à la compression

Nom	Equation	Référence
Walker	$\frac{1}{\rho_r} = A' - K' \log \rho_c$	[39,75,76,24,07]
Heckel	$\ln \frac{1}{1 - \rho_r} = K \sigma_c + A$	[07,37,39,75,76,72]
Cooper-Eaton	$\frac{\rho_r - \rho_i}{\rho_r (1 - \rho_i)} = a_1 e^{\frac{k_1}{\rho_c}} + a_2 e^{\frac{k_2}{\rho_c}}$	[24,75]
Kawakita	$\frac{\rho_r - \rho_i}{\rho_r} = \frac{ab\rho_c}{1 + b\rho_c}$	[39,07,76,24,75,72]
Gonthier	$1 - \rho_r = K'' e^{-B\rho_c} + \alpha e^{-B\rho_c}$	[75]
Kenkre-Edincott	$\frac{\rho_r - \rho_i}{\rho_\infty - \rho_i} = c \left[1 - e^{-\frac{\rho_c}{\rho_i}} \right] + (1 - c) e^{-\frac{\rho_c}{\rho_i}}$	[75]
Ramakrishnan	$\ln \frac{1}{1 - \frac{\rho_r - \rho_{rt}}{1 - \rho_{rt}}} = m \rho_c^n$	[75]
Mastey	$(1 - \rho_r)^{(1-a_3)} - (1 - \rho_i)^{(1-a_3)} = (a_3 - 1) K_r$	[75]
Katharina	$\ln \frac{1}{1 - D_{rel}} = dt + ep + f$	[37,39]
Sonnergaard	$V = V_1 - w \log(p) + V_e e^{\frac{P}{P_m}}$	[24]

Tableau N° 02: Modèles de compression des poudres [75].

Où :

ρ_r :densité relative sous la contrainte σ_c

ρ_i :densité relative initiale

ρ_{rt} :densité relative de la poudre tassée

ρ_∞ : Densité maximale théorique à P_∞

ρ_a :seuil de pression.

Les autres symboles sont des constantes liées aux caractéristiques physiques de la poudre.

Pour le modèle *d'Heckel*, la densité des particules dépend de la méthode de mesure ce qui influence énormément les conclusions à en tirer. Pedersen et Kristensen ^[39] montrèrent que le seuil de l'écoulement plastique varie en fonction de la méthode de mesure de la densité. Elle passe de 1350 MPa en utilisant la mesure par pycnométrie à 300MPa en utilisant la mesure par porosimétrie à mercure.

Les problèmes liés à la mesure de la densité ont été décrits pour les différents modèles cités :

III.3.1. L'équation de Kawakita .^[07,39,72,76]

L'équation de Kawakita décrit la réduction du volume entre les poinçons supérieur et inférieur, à une certaine pression, pour un certain volume initial ^[76].

Le modèle est décrit par l'équation suivante :

$$\frac{(V_0 - V')}{V_0} = \frac{abP}{1 + bP} \quad 01$$

V_0 : le volume initial.

V' : le volume sous pression.

P : Pression.

a, b : constantes.

La constante a est égale à la porosité initiale, qui correspond à la réduction totale du volume à très haute pression . Le paramètre b représente la valeur de la pression nécessaire pour réduire la porosité de la moitié ^[76].

Dans ce modèle, la densité n'est pas introduite directement dans le modèle car il se base sur le changement relatif du volume, ce qui donne le même résultat si l'on utilise la densité, le problème dans ce modèle est de trouver le volume initial correct ^[39].

Bien que le modèle remplit la condition initiale, à $P=0$, on remarque que $V_0=V'$. Le problème pour ce modèle, est que nous avons besoin de connaître les paramètres a et b . il n'est pas mentionné comment les mesurer et sous quelles conditions, telles que, la taille des particules, leur forme,.....

III.3.2. L'équation de Walker .^[39,72]

Il décrit l'évolution du volume relatif V , sous une certaine contrainte P

Le modèle est donné par l'équation suivante :

$$100.V = -W.log(P) + C \quad 02$$

V : volume relatif.

P : pression.

W, C : constantes.

Le paramètre W exprime le coefficient de compressibilité, il décrit le taux de changement du volume quand la pression est augmentée d'un facteur de 10. La compressibilité est affectée par les erreurs ou le changement de la densité des particules tant que le volume relatif est basé sur la cette grandeur (compressibilité).

La normalisation avec la densité est une relation linéaire, tout changement de densité est directement proportionnel avec W .

On remarque que ce modèle ne satisfait pas la condition initiale, cependant, si l'on a une pression nulle, on aura une forme indéterminée, et comme le modèle précédent. Bien que W soit lié à la compressibilité, C est à déterminer mais aucune méthode n'est là encore mentionnée.

III.3.3. L'équation de Heckel .^[39,07]

La distance entre les poinçons est transformée en une densité relative du lit de poudre. Ceci requiert la connaissance de la densité réelle de chaque composant, (qui est exprimée sous forme logarithmique), pour avoir une certaine région linéaire à partir des courbes d'Heckel, (qui pourra être estimée par la suite et tirer des conclusions) ^[76].

L'équation la plus utilisée en pratique, est celle de Heckel, est donnée par ^[76] :

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = K.P + A \tag{03}$$

D : densité relative.

P : pression.

K,A : constantes.

Les résultats dans le cas du modèle d'Heckel sont affectés par la méthode de mesure de la densité : une grande linéarité du modèle est obtenue en utilisant la mesure par la porosimétrie à mercure, ce qui permet de tirer les conclusions plus facilement ^[37]. Sonnengaard a montré la grande sensibilité des courbes d'Heckel envers la densité réelle, d'où les erreurs qui peuvent être commises sur le seuil de l'écoulement plastique caractérisé par la pente de la partie linéaire de la courbe d'Heckel ^[39].

Une relation entre la densité et le seuil de l'écoulement plastique a été montrée en se basant sur la pycnométrie ^[39]. Ceci montre que les conclusions que peuvent être tirées du modèle d'Heckel ne sont plus fiables quand les résultats dépendent de la méthode de mesure de la densité.

III.3.4. Le modèle de Katharina .^[37]

On y trouve aussi d'autres modèles tels que le modèle de Katharina qui a introduit le paramètre temps. Il est donné par l'équation suivante :

$$y = \ln\frac{1}{1-D_{rel}} = d.t + e.p + f \tag{04}$$

Drel : densité relative

d,e,f : constantes définies comme suit :

$d = \partial y / \partial t$;

$e = \partial y / \partial p$;

$f = \ln(1/(1-D_{rel}))_{(t=0, P=0)}$.

Des tests ont été réalisés à 90 différentes conditions de compaction pour 18 matériaux destinés à la préparation des médicaments, les valeurs minimums et maximums, que peuvent prendre les paramètres d , e et f , ont été relevées (voir tableau 3) :

Paramètre	Minimum	Maximum
d(1/s)	0.20	4.50
e(1/Mpa)	0.0050	0.0210
f	-0.0400	0.0500

Tableau N° 03: valeurs minimum et maximum des paramètres d , e et f ^[37]

Différents cas peuvent se présenter en fonction des paramètres, ils sont réunis dans le tableau suivant :

<i>Cas</i>	<i>d</i>	<i>e</i>	<i>f</i>
I a	Faible	Faible	Elevé
II a	Elevé	Elevé	Elevé
III a	Elevé	Faible	Elevé
IV a	Faible	Elevé	Elevé
I b	Faible	Faible	Faible
II b	Elevé	Elevé	Faible
III b	Elevé	Faible	Faible
IV b	Faible	Elevé	Faible

Tableau N° 04: différentes combinaisons des paramètres relevées sur les courbes de différents cycles.^[37]

Les différentes appréciations sur les valeurs de *d*, *e* et *f* permettent de prévoir la nature de la poudre et en tirer le comportement de la compression.

Pour la signification des différents cas qui peuvent se présenter dans le tableau 3, la référence ^[37] apporte les détails.

Des valeurs des paramètres *d*, *e* et *f* ont été évaluées pour certains produits très utilisés et sont montrés dans le tableau 5:

Matériau	$D_{rel\ max}$	<i>d</i>	<i>e</i>	<i>f</i>
Microcrystalline cellulose	0.750	0.7828 (0.0102)	0.0081 (0.0005)	0.0151 (0.0002)
	0.800	1.0700 (0.0297)	0.0075 (0.0001)	0.0134 (0.0004)
	0.850	1.5320 (0.0307)	0.0080 (0.0001)	0.0097 (0.0004)
	0.900	2.3416 (0.0594)	0.0092 (0.0000)	0.0028 (0.0001)
	0.950	4.3016 (0.0399)	0.0131 (0.0003)	-0.0180 (0.0004)
Dicalcium phosphate dihydrate	0.750	0.2305 (0.0188)	0.0074 (0.0002)	0.0150 (0.0008)
	0.800	0.3342 (0.0127)	0.0056 (0.0001)	0.0122 (0.0008)
	0.850	0.5080 (0.0119)	0.0060 (0.0001)	0.0084 (0.0002)
	0.900	0.8843 (0.0061)	0.0073 (0.0000)	0.0029 (0.0002)
	0.950	1.9240 (0.0368)	0.0108 (0.0000)	-0.0077 (0.0003)
Theophylline monohydrate	0.750	0.2021 (0.0035)	0.0171 (0.0003)	0.0466 (0.0005)
	0.800	0.3100 (0.0023)	0.0150 (0.0004)	0.0411 (0.0010)
	0.850	0.4475 (0.0051)	0.0127 (0.0002)	0.0260 (0.0002)
	0.900	0.7658 (0.0220)	0.0137 (0.0002)	0.0179 (0.0008)
	0.950	1.6209 (0.0210)	0.0185 (0.0001)	0.0019 (0.0003)
Cellulose acetate	0.750	0.8653 (0.0357)	0.0116 (0.0001)	0.0065 (0.0004)
	0.800	1.1755 (0.0233)	0.0119 (0.0001)	0.0040 (0.0001)
	0.850	1.6237 (0.0334)	0.0128 (0.0001)	0.0005 (0.0003)
	0.900	2.3623 (0.0467)	0.0147 (0.0006)	-0.0092 (0.0005)
	0.950	4.2731 (0.0867)	0.0198 (0.0001)	-0.0384 (0.0014)
Hydroxypropyl methylcellulose	0.750	0.5728 (0.0025)	0.0129 (0.0001)	0.0282 (0.0005)
	0.800	0.6838 (0.0022)	0.0110 (0.0001)	0.0173 (0.0001)
	0.850	0.9978 (0.0048)	0.0113 (0.0001)	0.0129 (0.0003)
	0.900	1.5478 (0.0117)	0.0126 (0.0000)	0.0063 (0.0002)
	0.950	2.9763 (0.0921)	0.0169 (0.0001)	-0.0149 (0.0005)

Tableau 05: Différentes combinaison décrivant les valeurs de *d*, *e* et *f* à différentes densités ^[37]

Grâce au tableau 4, les valeurs du tableau 5 permettront de déterminer le comportement de la poudre lors de la compression à savoir une déformation plastique, élastique,

fragmentation ou viscoélasticité [37]. Le problème est que, la classification qualitative du tableau 4, reste incertaine.

III.3.5. Les courbes force-déplacement :

La mesure force-déplacement du poinçon supérieur est la méthode la plus populaire pour l'étude de la compression, durant la fabrication des comprimés. L'énergie à transmettre sous la contrainte est nécessaire pour avoir des compacts cohérents. Cette méthode consiste à corréler les propriétés du compact (la plasticité, l'élasticité) avec l'énergie engendrée par le déplacement du poinçon supérieur. Ces courbes servent pour détecter les variations dans la préformulation [72].

La figure 3 montre un exemple de courbe force-déplacement du poinçon supérieur.

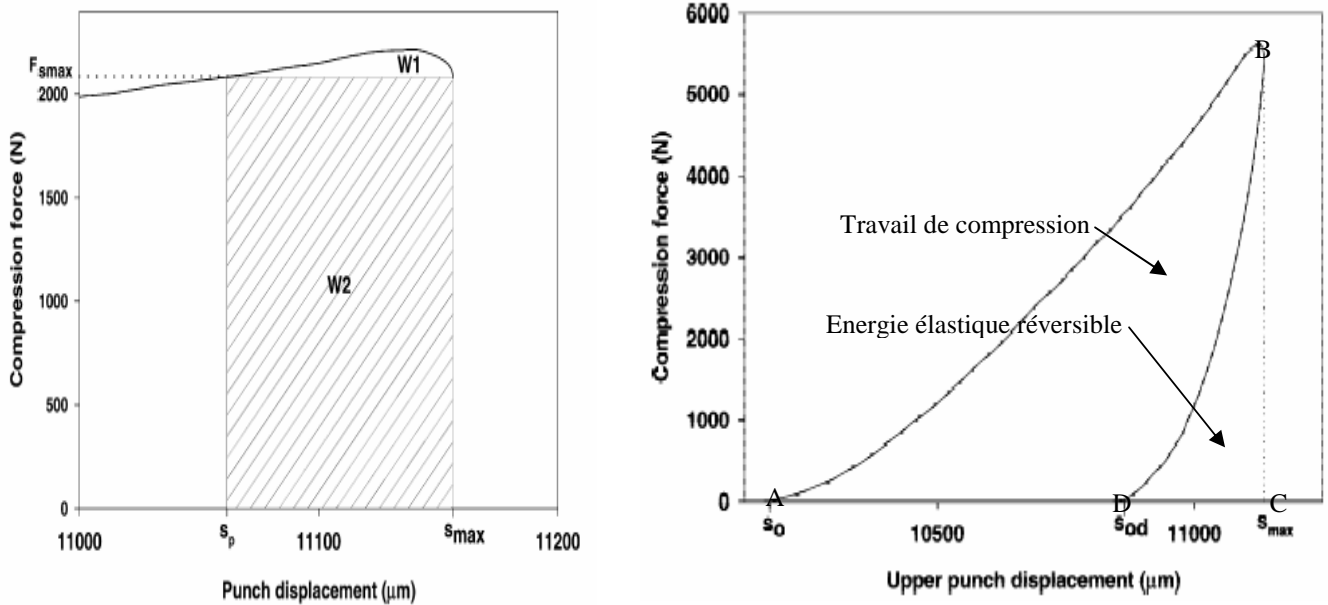


Fig.03: évolution de la force de compression en fonction du déplacement du poinçon supérieur [01]

Le travail de compression est représenté par la surface sous la courbe ABC. Une partie de ce travail est soustraite par recouvrement élastique. La surface ABD représente le travail net servant pour construire la formation des liens entre particules [01,71].

III.3.5.1. Détermination de l'écoulement plastique

On définit [01]

$$W_1 = \int_{s_p}^{s_{max}} F_{up} ds - F_{s_{max}} (S_{max} - S_{\square}) \tag{05}$$

$$W_2 = F_{s_{max}} (S_{max} - S_p) \tag{06}$$

F_{up} : force du poinçon supérieur.

$F_{s_{max}}$: F_{up} quand le déplacement du poinçon supérieur est maximum pendant la compression de la poudre.

S_p : le déplacement quand $F_{s_{max}} = F_{up}$

Le facteur de plasticité PF est défini comme suit :

$$PF = \frac{W_1}{W_1 + W_2} 100\% \tag{07}$$

III.3.5.2. Détermination de l'élasticité

Le facteur d'élasticité est calculé selon la relation :

$$EF = \frac{S_{\max} - S_{od}}{S_{\max} - S_0} 100\% \quad 08$$

S_{\max} : déplacement maximum .

S_{od} : déplacement après décompression.

S_0 : position initiale quand $F=0$.

Après avoir calculé les paramètres, PF et EF, on aura seulement une information qualitative sur le comportement de la poudre à la compression, on aura rien de quantitatif, ce qui rend la tâche difficile pour une éventuelle tentative d'exploiter ces informations pour l'application d'une commande, la seule chose qu'on peut faire, est la classification des produits, selon leur comportement ^[72].

III.4. Conclusion

La diversité des modèles de compaction et la diversité des méthodologies de caractérisation de ce processus, rend très difficile de faire aboutir à des dénominateurs communs entre ces méthodes ^[75]. L'objectif qui n'est pas atteint, est d'avoir un modèle décrivant le comportement de la compaction dont les paramètres seront les caractéristiques physiques du mélange ^[37] et qui tiennent compte de toutes les caractéristiques de la poudre.

Le comportement des milieux granulaires échappe à la classification liquide/solide, car une poudre est une dispersion d'un solide dans un gaz. La particularité est que les particules restent en contact sous l'effet de contraintes de diverses natures, telles que la gravité ou les attractions interparticulaires. L'évolution de ce système complexe est fonction de données technologiques (stockage, mélange, granulation, compaction,...). L'objectif est de former à partir d'une poudre homogène un compact d'une taille bien définie et exempt de défaut.

Pour avoir des compacts cohérents à partir de mélanges de poudres fines, ayant chacune ses propres propriétés, nécessite l'investigation de ces dernières et leur évaluation pour prédire les caractéristiques mécaniques du compact préalablement fixé [75].

IV-Les propriétés mécaniques

Malgré l'apparente simplicité, la compression est un processus très complexe. Les propriétés initiales de la poudre [32,15,45,46,55,63] et les conditions opératoires [32,16] conditionnent les qualités du compact définies par un cahier de charge spécifique d'où la nécessité de connaître toutes les propriétés du mélange à comprimer [21,69].

Pour pouvoir prédire le comportement d'un matériau lors d'une sollicitation, cela requiert une bonne connaissance des propriétés mécaniques et physico-chimiques des poudres. Ces propriétés sont largement discutées dans plusieurs articles et revues et restent toujours un sujet à discussion [63].

La compression des poudres pharmaceutiques passe par trois phases essentielles [72,75] : une phase de réarrangement des particules, une phase de domaine élastique, une phase de domaine plastique et/ou une phase de fragmentation selon les matériaux soumis à une consolidation.

Dans la présente partie, nous allons traiter des propriétés mécaniques, que beaucoup d'auteurs jugent prédominantes et qui jouent un rôle prépondérant sur le comportement du processus de compaction [69,49].

IV.1. La plasticité :

Cette grandeur permet de nous indiquer la contrainte minimale qui permet d'avoir un compact cohérent. *Imbert* [59] a établi un rapport entre la densité relative des excipients à comportement plastique et l'indice de liaison (bonding index : BI) dans une comparaison de deux approches d'évaluation des propriétés mécaniques. *Sanjeev* [06] a effectué une étude comparative entre différents excipients et constate l'obtention de compacts cohérents à faibles pressions avec certains excipients.

IV.1.1. Résistance à la rupture :

Cette grandeur est mesurée à partir des courbes Pression-porosité (équation de Heckel) [75], l'auteur a établi une analogie entre la cinétique de la compaction (considérée comme une diminution de densité relative) et une cinétique chimique, en postulant que, la diminution de la porosité sous un incrément de pression $d\sigma_c$ était proportionnelle à la porosité du système [07,49,64,31,33].

$$\frac{d\varepsilon}{d\sigma_c} = -K\varepsilon \quad \Rightarrow \quad \ln \varepsilon = -K\varepsilon + cte \quad 09$$

À partir de cette équation, on peut tirer la pression minimum, qui permet d'avoir un compact cohérent [49].

Il est évident que la porosité diminue lorsque la pression augmente, car les vides entre particules se referment, voir figure 4.

L'équation de Heckel peut se mettre aussi sous une autre forme :

$$\ln \frac{1}{1-D} = KP + A \tag{10}$$

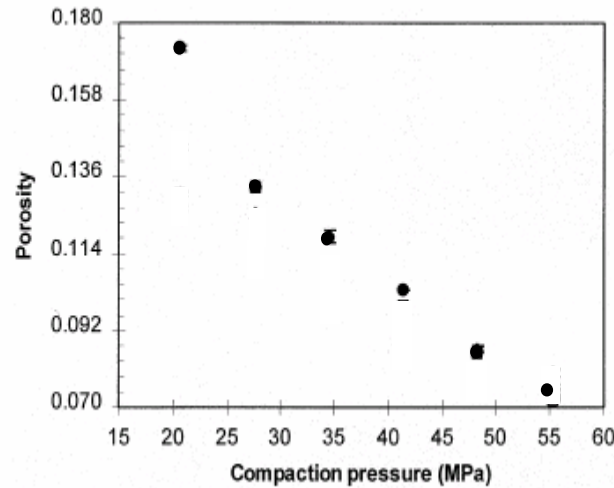


Fig.04 : La caractéristique pression porosité ^[21].

Où :

D : est la densité relative.

K : la pente de la partie linéaire de la courbe.

A : l'intersection de la partie linéaire avec l'axe des ordonnées. Voir Figure 5 ^[49].

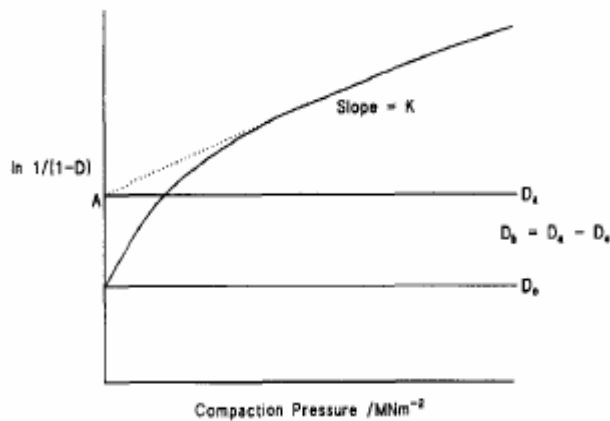


Fig.05 :La représentation de l'équation de Heckel ^[75]

Nous remarquons de cette caractéristique que la densité relative diminue en augmentant la pression, ce qui implique la diminution de la porosité ^[64].

La dimension des particules a une grande influence sur la résistance à la rupture, comme nous pouvons le voir sur la figure 6, (mais elle n'apparaît sur aucun des modèles existant). La dureté est plus grande pour les poudres à faibles dimensions que celle à grandes dimensions ^[21].

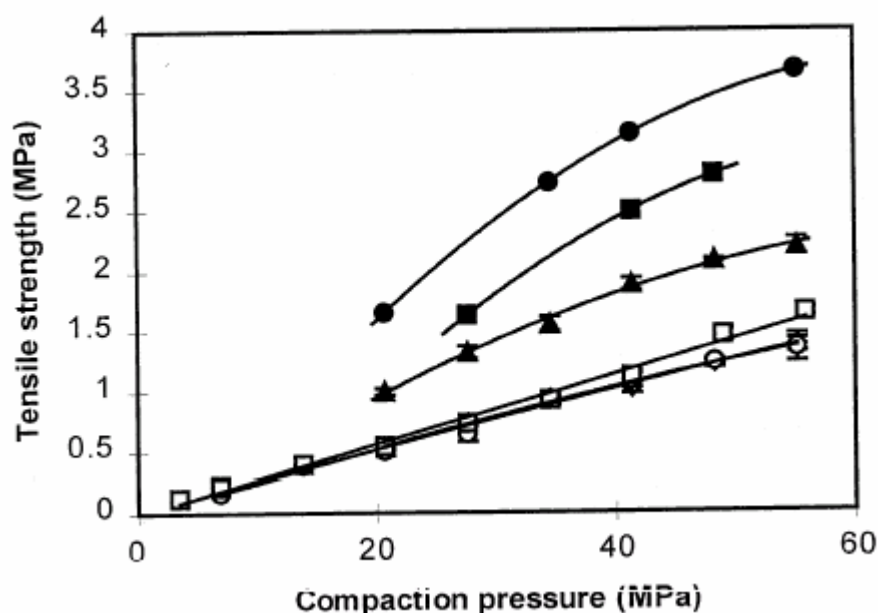


Fig. 6. Relationship between tensile strength of the tablets and compaction pressure for different fractions of crystals. For each fraction of crystals, the tensile strength increases with increasing compaction pressure. The tensile strength is greater for tablets of smaller particles. ● <math>< 150 \mu\text{m}</math>; ■ $150-250 \mu\text{m}$; ▲ $250-355 \mu\text{m}$; □ $355-595 \mu\text{m}$; ◇ $710-850 \mu\text{m}$; ○ $850-1000 \mu\text{m}$. [21]

IV.1.2. Seuil d'écoulement plastique :

Cette grandeur peut être mesurée par la méthode de l'indentation qui consiste à enfoncer un outil sous une pression connue, et l'évaluation de ce paramètre se base sur la dimension de l'empreinte engendrée par l'outil en question.

On distingue quatre méthodes :

- la dureté brinell (indenteur sphérique).
- la dureté Vickers (indenteur pyramidal à base carrée).
- la dureté Rockwell (indenteur conique).
- la dureté Knopp (indenteur pyramidal à base losange).

La dureté est exprimée comme le rapport de la force sur la surface de l'empreinte.

Par exemple :

La dureté Brinell est calculée par la relation suivante [72]:

$$P = \frac{2F}{\pi \cdot D \cdot (D - \sqrt{D^2 - d_i^2})} \quad 11$$

Où :

P : la dureté Brinell

F : la force appliquée

D : le diamètre de l'indenteur

d_i : diamètre de l'empreinte.

Bien entendu, la dureté varie si la méthode utilisée n'est pas la même [69].

La valeur de la dureté obtenue dépend des conditions opératoires, la dureté augmente avec l'augmentation de la force de compression, du temps d'application et de la vitesse d'application [75].

En indentation, une relation empirique proposée par Tabor en 1948 relie le seuil d'écoulement plastique et la dureté P (dureté brinell) [75].

$$P = \sigma_0 = 3\sigma_y \quad 12$$

Cette relation est valable uniquement pour les matériaux plastiques.

Une relation aussi très utilisée dans le domaine de la compression des poudres est celle de Leuenberger [75]:

$$P = P_m (1 - e^{-\gamma_p \sigma_c \rho_r}) \quad 13$$

La connaissance des deux paramètres P_m , qui est la dureté du matériaux à porosité nulle et γ_p qui est la compressibilité du matériau donne une information qualitative sur les propriétés de liaisons entre particules [75]: Le tableau suivant donne une relation entre ces deux paramètres :

Paramètres de comprimabilité P_m (MPa)	Paramètre de compressibilité $\gamma_p \cdot 1000$ (MPa ⁻¹)	Propriétés de liaison
Bas 1-100	Bas 1	Très faibles à faibles
Elevé 100-1000	Bas 1	Modérés
Bas 1-100	Elevé 10	Bonnes
Elevé 100-1000	Elevé 10	Très bonnes

Tableau 06 : Relation qualitative exprimant la compactibilité

IV.2. L'élasticité

IV.2.1. Indice de déplacement (SI) :

Cet indice représente la recouvrement élastique susceptible de se développer après déformation plastique, il est défini comme le rapport de la dureté dynamique et le module de Young réduit noté : E'

$$\frac{1}{E'} = \frac{1 - \nu^2}{E} \quad 14$$

Où : E : le module de Young
 ν : le coefficient de poisson

Il peut être calculé directement des résultats en indentation dynamique [69]

$$SI = \frac{P_0}{E'} = \frac{5a}{3\pi D \left(\frac{h_i}{h_r} - \frac{3}{8} \right)} \quad 15$$

Où :
 h_i : hauteur initiale du pendule.
 h_r : hauteur finale du pendule.
 D : diamètre du pendule.

Cet indice est d'une grande utilité lorsqu'il s'agit des compacts à forte dose du principe actif où l'on doit réduire les proportions des excipients.

L'appareil utilisé est représenté sur la figure 07

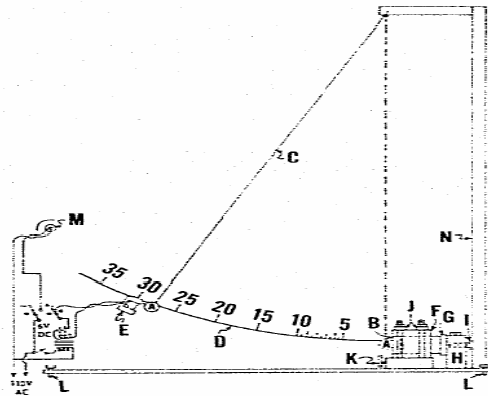


Fig.07: Appareil utilisé pour la mesure de l'indice de liaison ^[69]

IV.3. La viscoélasticité :

Sous l'action de la pression, les particules au sein d'un matériau (liquide, solide ou pulvérulent) se déforment, donnant lieu de nouvelles dimensions.

On dit qu'un matériau a un comportement viscoélastique, si après une mise sous pression suivie d'une décompression, il retrouve des dimensions initiales. La dynamique de décompression est plus lente que celle sous pression, d'où la nécessité de modifier la loi de comportement et de faire intervenir le temps, car il ne s'agit plus de relier les contraintes à la déformation seulement ^[16].

Un matériau viscoélastique présente simultanément, comme son nom l'indique des propriétés visqueuses (il se déforme continuellement sous une pression constante) et des propriétés élastiques (déformation finie instantanée). Il récupère lentement des dimensions lorsque la sollicitation cesse ^[75].

Les premières observations des propriétés viscoélastiques des compacts ont été faites en mesurant les caractéristiques dimensionnelles des comprimés.

York et Baily ont observé qu'après l'éjection, la taille du comprimé évolue dans le temps ^[75]. En effet, on se référant au cycle de compression la différence entre le moment où la force du poinçon supérieur est maximale et le moment où son déplacement est maximal, donne une indication de la viscoélasticité du matériau ^[75].

On peut constater le phénomène de viscoélasticité, en regardant, les courbes déplacement temps, La figure 8 présente le profil du déplacement en fonction du temps pour l'Avicel ph-101.

Le compact reprend ses dimensions initiales après la décompression (voir figure 8). On voit l'effet de l'intensité de la force sur le comportement temporel de la viscoélasticité.

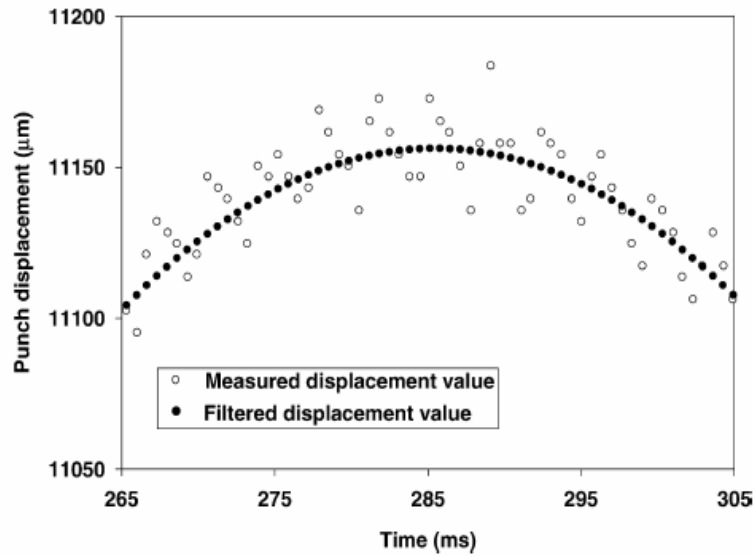
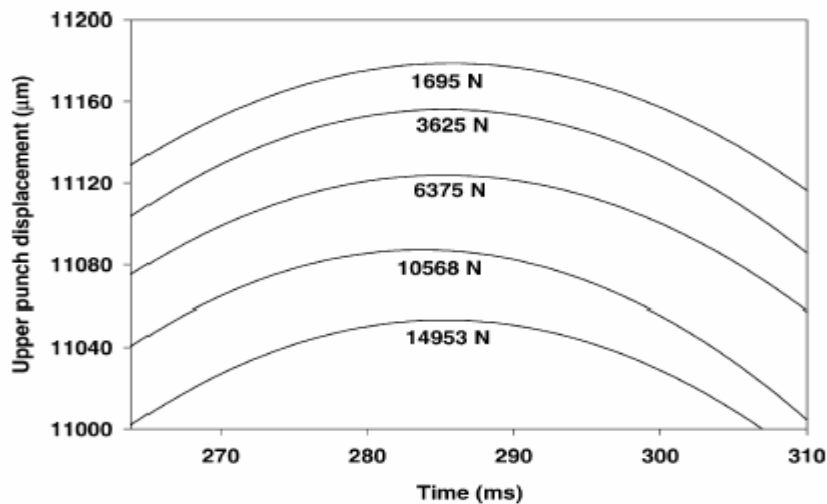


Fig.08 : profil des mesures réelles et filtrées ^[01]



¹ **Fig.09**: le déplacement avec différentes forces de compression ^[01]

Nous remarquons que le déplacement maximal du poinçon supérieur décroît lorsque la pression augmente (voir figure 9). Ceci est dû à la déformation de la machine ^[01], sinon s'il n'y a pas lieu de déformation dans la machine, le déplacement serait d'autant plus grand que la force croît.

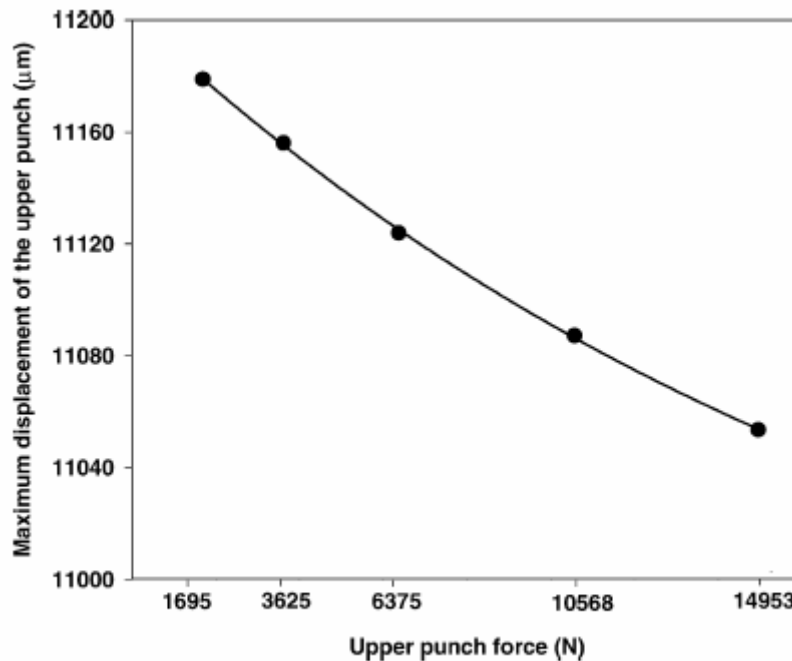


Fig.10: déplacement maximum en fonction de la pression ^[01]

Nous pouvons remarquer que le déplacement maximum décroît exponentiellement en fonction de la force de compression, ce déplacement est décrit par l'équation suivante :

$$S_{\max}(F) = S_{m0} + S_{df} e^{-\lambda F} \quad 16$$

Où

S_{\max} est le déplacement maximum du poinçon supérieur.

S_{m0} la position minimale du poinçon supérieur

S_{df} limite théorique du déplacement maximale du poinçon supérieur.

λ : vitesse de déformation

F : force du poinçon supérieur.

La viscoélasticité est caractérisée par différents paramètres qui sont :

IV.3.1. indice de sensibilité à la vitesse SRS:

A partir des courbes d'Heckel tracées à partir de compressions effectuées à deux vitesses différentes sur un simulateur de compression, *Robert et Rowe* ^[01,27,49] ont proposé un indice dénommé « *Strain Rate Sensitivity* », tel que :

$$SRS = \frac{P_{y2} - P_{y1}}{P_{y2}} \cdot 100 \quad 17$$

Où :

P_{y2} : seuil d'écoulement plastique à une vitesse du poinçon de 0.033 mm/s

P_{y1} : seuil d'écoulement plastique à 300 mm/s

Les matériaux fragmentaires tel que les carbonates présentent des valeurs de SRS qui sont proches de zéro, par contre pour les matériaux tels que : le mannitol ou l'Avicel, ils présentent des valeurs de l'ordre de 97.2 %.

Une classification des matériaux a été proposée selon la valeur de SRS, cependant si $SRS > 35\%$ le matériau est dit ductiles, si le SRS est proche de zéro le matériau est dit fragile.

Une étude menée par ces mêmes auteurs montre l'influence de la taille des particules sur cet indice. En effet, la diminution de la taille des particules conduit à une diminution de SRS [52].

IV.3.2. Relaxation des contraintes :

Les études de relaxation des contraintes ont été réalisées par *Hiestand*, en bloquant le poinçon d'une presse à une hauteur déterminée et en mesurant l'évolution de la contrainte en fonction du temps.

Cet auteur a montré dans ces conditions un décroissement linéaire en fonction du logarithme du temps, mais avec une inflexion pour les temps courts [75].

Des faibles temps de relaxation sont reliés à une tendance au clivage (recouvrement élastique) [37].

IV.3.3. Test du fluage :

Un modèle viscoélastique tridimensionnel a été utilisé pour modéliser la phase de décompression. Les contraintes et les déformations sont décomposées pour une partie en dilatation isostatique accompagnée d'une modification de volume pour une autre partie en distorsion à volume constant chaque partie étant considérée indépendant. Ainsi, des coefficients tels que la constante élastique, la constante visqueuse de dilatation, la constante élastique et visqueuse de distorsion ont été calculées [75].

Mais, celles ci sont reliées uniquement aux excipients sans pour autant mentionner l'influence des conditions opératoires (température, humidité, technologie...) et la pression appliquée ou la vitesse du déplacement du poinçon [01,27,52,75].

Des tests dynamiques sur des compacts ont été réalisés sur des barrettes d'Avicel en 1989 par *Radebaugh*, elles ont été soumises à des torsions de 0.01 à 0.1% à différentes fréquences, une variation du déphasage contrainte/déformation signature de la viscoélasticité a été observée en fonction de la porosité [18,75].

Pour une porosité (>55%) une variation du déphasage a été notée, mais au dessous le déphasage est constant [75].

IV.4. La compactibilité :

IV.4.1. Indice de liaison (BI) :

Cet indice a été défini par *Hiestand* comme le rapport entre la dureté en indentation dynamique P_0 et la résistance à la rupture, il représente des contacts vrais établis à la force maximale [69].

IV.4.2. Dureté :

La dureté est la résistance d'un matériau qu'il oppose à la pénétration d'un objet, elle est mesurée par les méthodes dynamiques (pendule), méthodes statiques stabilités hyperstatique, indentation (Brinell, Vickers ou Rockwel)

IV.5. La fragilité :

IV.5.1. Indice de tendance à la rupture fragile (BFI)

Ce paramètre est obtenu en comparant la résistance à la rupture avec un défaut circulaire central par rapport à la résistance à la rupture de compact sans défaut, Le défaut introduit intentionnellement va constituer un concentrateur de contraintes.

Hiestand estime que le rapport de contrainte entre les contraintes appliquées aux matériaux élastiques et 3 fois plus petites que celles appliquées aux extrémités des défauts à cause de la moindre fragilité des poudres pharmaceutiques et leurs capacités à relaxer les contraintes localement par déformation élastique [69].

Les propriétés mécaniques qu'on peut mesurer ne nous donne qu'une information qualitative sur le compact. En effet, la plupart des chercheurs essaient d'étudier deux paramètres : la comprimabilité et la compressibilité. Ils sont caractérisés par les propriétés citées ci-dessus, ils mis en évidence l'influence des propriétés rhéologiques des poudres, la tailles, la cristallinité, la densité, la porosité ...ect sur les propriétés mécaniques, mais aucune précisions n'est donnée. Dans tous les cas, on étudie l'influence d'un paramètre sur les propriétés mécaniques du compact, sans tenir compte des autres paramètres. Bien que, tous les autres paramètres influencent vivement sur le comportement de la compression et sur les caractéristiques de sortie du comprimé.

IV.6. La dissolution

La dissolution consiste à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide. Elle conduit à une phase unique homogène appelée solution. La tradition pharmaceutique doit être abandonnée : le nom de soluté doit être réservé à la désintégration des substances dissoutes.

Lorsque plusieurs molécules restent associées sous forme de micelles de dimensions variant de 0.1 à 0.001 μm , on a une solution colloïdale.

En pharmacie, on distingue deux sortes de dissolutions, la dissolution simple ou complète et la dissolution extractive ou partielle, qui laisse un résidu ou marc ^[74].

Il faut distinguer les facteurs qui interviennent sur la solubilité et ceux qui modifient la vitesse de dissolution:

IV.6.1. La solubilité

- **Constitution chimique** : la solubilité est fonction de la nature chimique du corps à dissoudre et de celle du solvant. On peut distinguer la solubilité par ionisation ou par polarité. Pour de nombreuses substances, la pharmacopée donne la solubilité dans divers solvants à différentes températures.
- **La température** : dans la plupart des cas, la solubilité d'un solide dans un liquide augmente avec l'augmentation de la température.
- **Le pH** : dans le cas de la solubilité par ionisation, le pH d'un milieu est très important.
- **Le polymorphisme** : à une température donnée, c'est la forme cristalline ^[45] la moins stable qui est la plus soluble.
- **Substance diverses** : les excipients ajoutés à un solvant ou contenus dans le solide peuvent modifier considérablement la dissolution et les autres font l'effet inverse ^[09,12].

Ex : le lubrifiant Magnésium Stréate, le plus utilisé en pharmacie, joue un rôle retardant la dissolution, mais on a retenu un pourcentage optimale de 0.5% ^[61].

IV.6.2. La vitesse de dissolution

Le cas le plus complexe est celui des produits cristallisés, plus organisés que les produits amorphes. On distingue dans ce cas d'une part une réaction de désorganisation à l'interface solide-liquide et d'autre part une diffusion des molécules ou ions de la surface solide vers le sein de la solution, d'où l'importance de mesurer l'influence de la surface spécifique sur le mécanisme de la dissolution.

Dans la littérature traitant la dissolution, la vitesse de dissolution peut se trouver sous la forme suivante ^[74] :

$$\frac{dC}{dt} = KS(C_s - C_t) \quad 18$$

Où :

S : surface de contact solide-liquide.

C_s : concentration à saturation du produit à dissoudre.

C_t : concentration de la solution à un instant t.

K : constante dépendant de la température, viscosité, degré de désintégration ^[74] ...

Les facteurs intervenant dans la vitesse de dissolution sont :

- La surface de contact solide-liquide : la vitesse croît avec le degré de division.
- La viscosité qui diminue la vitesse de dissolution en réduisant la diffusion.
- L'agitation qui accélère la dissolution en renouvelant le liquide à l'interface.

IV.6.3. Modèle de Dissolution du comprimé

Sous l'hypothèse que la taille des particules est homogène, la dissolution est décrite par l'équation suivante ^[77] :

$$m_0 - m = m_0(1 - \exp(-kt)) \quad 19$$

Où :

m : masse du granule non dissoute à l'instant t.

m₀ : masse initiale du comprimé.

k : taux de dissolution.

La quantité des particules T dissoute est donnée par ^[77] :

$$T = T_0(1 - \exp(-qt)) \quad 20$$

Les paramètres des deux équations sont affectés par la quantité du polymère, les caractéristiques de sa surface et sa compressibilité ^[77, 09,19], mais les limitations pour ces modèles sont la variation des caractéristiques physiques des particules sous l'effet de la pression ^[77].

Pour voir l'influence de certains paramètres, pour caractériser le mécanisme de dissolution, il faut calculer trois valeurs : (MDT : Mean Time Dissolution) temps minimal de dissolution, (AUC : Aire Under Curve) aire sous la courbe de dissolution et (RD : Relative Dispersion) dispersion relative. Ces paramètres servent d'optimiser la formulation pour pouvoir contrôler la dissolution ^[10,77].

Après l'étude de plusieurs lots, Ranjana^[10] a constaté que l'un des facteurs les plus dominants sur le mécanisme de la dissolution, est la porosité, cependant, il a remarqué que le MDT décroît lorsque la porosité augmente, ceci est dû à la facilité de pénétration du solvant pour une porosité élevée, donc une dissolution rapide.

La figure 11 montre l'influence de la porosité sur le temps de dissolution, on conclut que la dissolution est beaucoup plus rapide à des porosités élevée, d'où la dépendance du taux de dissolution de ce facteur.

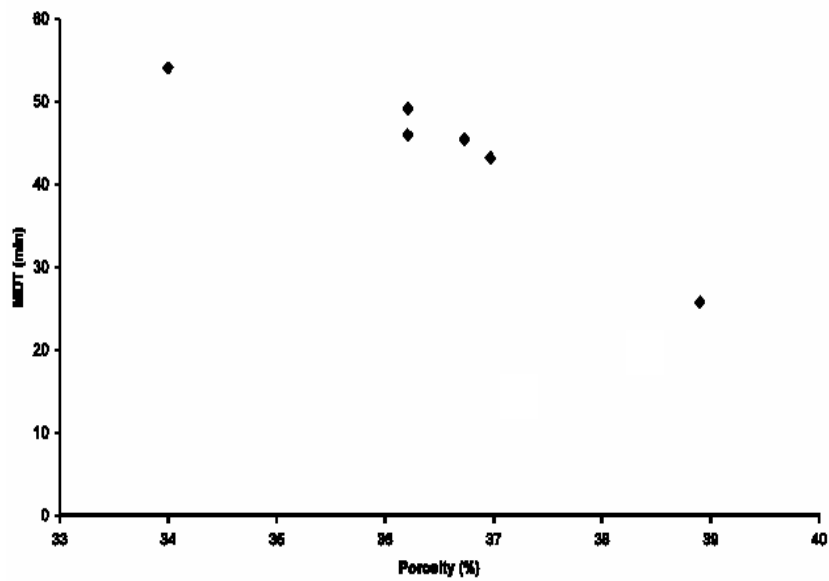


Fig.11:l'influence de la porosité sur le temps de dissolution ^[10]

Il a remarqué également, que la forme sphérique permet d'avoir une porosité élevée^[29], étant donnée la procédure de fabrication des poudres qui permet d'avoir des particules à n'importe quelle taille et forme^[10,15,19,26,29].

Comme nous pouvons constater dans l'équation 19 et 20, les paramètres k et q sont certainement liés aux caractéristiques rhéologiques du mélange de poudre donc pour pouvoir prédire le comportement de dissolution il faut bien établir des relations précises, reliant ces dernières au taux de dissolution.

IV.7. Conclusion

La diversité des caractéristiques des poudres pharmaceutiques et les différentes méthodes de mesures qui existent rend difficile de caractériser la comprimabilité et la compressibilité. Les conclusions qu'on peut tirer sont d'une nature qualitative, qui empêche leur exploitation pour une éventuelle commande.

Après la fabrication du comprimé, nécessaire de réaliser une série de tests au laboratoire de contrôle. Ceci est réalisé sur les échantillons prélevés au hasard, parmi le lot de comprimés terminés. Ces tests permettent de détecter les irrégularités des comprimés, et les défauts de fabrication, avant la phase de conditionnement ^[74].

V-Les tests de la pharmacopée

V.1.Uniformité de masse :

Vingt comprimés prélevés au hasard sont pesés individuellement. Les poids individuels doivent se trouver dans les limites par rapport à la masse moyenne.

<i>Masse moyenne</i>	<i>Ecartes limites</i>	<i>Ecartes tolérés pour 2 comprimés</i>
$\leq 80 \text{ mg}$	$\pm 10 \%$	$\pm 20 \%$
$80 \text{ mg} < < 250 \text{ mg}$	$\pm 7.5 \%$	$\pm 15 \%$
$\geq 250 \text{ mg}$	$\pm 5 \%$	$\pm 10 \%$

V.2.Uniformité de teneur en PA :

Cet essai est basé sur le prélèvement d'un échantillon de 10 comprimés, le résultat doit se trouver dans les limites d'environ 15 % par rapport à la moyenne, si une (ou 3) valeur(s) se trouve(nt) entre 15 % et 25 %, il faut recommencer avec 20 autres comprimés. Ainsi, il ne doit pas y avoir un comprimé sur trente entre 15 % et 25 % au-delà de la moyenne.

V.3.Temps de désagrégation :

Cet essai se fait sur six comprimés prélevés sur chaque lot de fabrication. Ce test est réalisé sur l'appareil qui correspond au schéma représenté par la figure suivante :

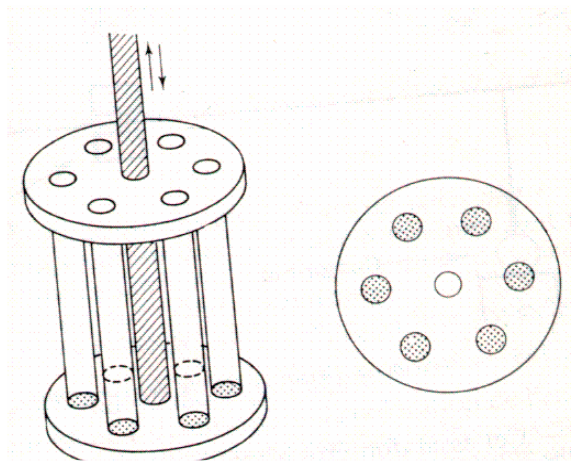


Fig.12: Essai de désagrégation des comprimés ^[74]

Pour cet essai, on place un comprimé dans chaque tube, on met le dispositif dans l'eau. On le déplace horizontalement et verticalement, pour simuler le mouvement de l'estomac. Au bout de 15 mn, il ne doit rester aucun résidu.

V.4.Vitesse de dissolution :

Pour cet essai, la pharmacopée propose plusieurs procédés, pour vérifier la vitesse de dissolution du principe actif, car le test de désagrégation n'est pas suffisant. Pour cela, on met le comprimé dans un milieu de dissolution et on mesure au cours du temps la concentration en principe actif, jusqu'à ce qu'on atteigne la concentration maximale.

V.5. Contrôle macroscopique :

Par contrôle visuel, on vérifie l'homogénéité de couleur en surface puis dans la masse du comprimé cassé. La surface du comprimé doit être lisse et brillante.

V.6. Dimensions :

On vérifie l'épaisseur et le diamètre du comprimé à l'aide d'un pieds à coulisses.

V.7. Dureté :

Des appareils spéciaux donnent la pression minimum nécessaire pour briser un comprimé. Le comprimé subit une pression croissante jusqu'à l'écrasement. Voir figure 13.

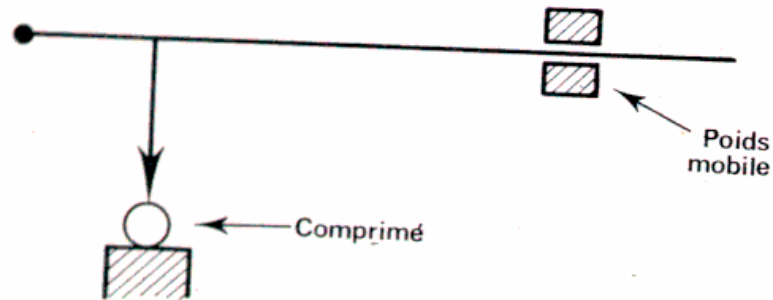


Fig.13 : Principe de test de la dureté des comprimés [74]

V.8. Sécabilité :

Ce test est réalisé sur les comprimés ayant deux barres de cassure. Il faut vérifier que les morceaux sont à peu près de masses égales.

V.9. Friabilité et usure :

Les comprimés à essayer sont placés sur l'appareil correspondant à la figure 14, ils sont soumis à des frottement et des chutes pendant un temps déterminé, ces comprimés sont pesés avant et après le traitement. la perte doit être minimale, sinon, ils ne pourront pas supporter toutes les manipulations qu'ils auront à subir jusqu'au moment de l'utilisation.

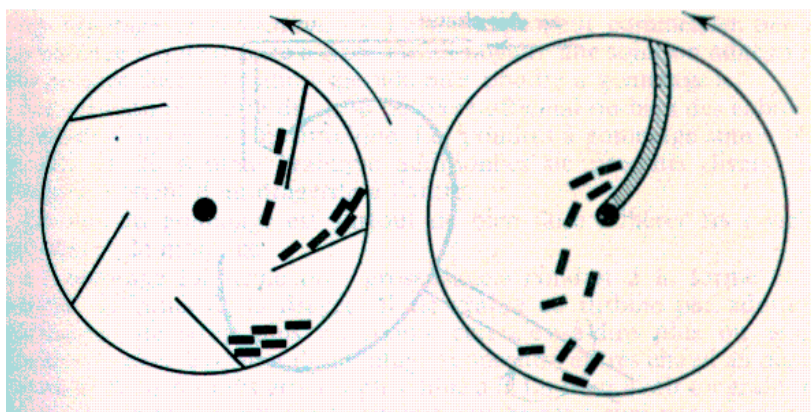


Fig.14: appareil pour le test de friabilité [74]

V.10. Conclusion

Pour certains tests, on n'a pas donnée de précisions, à cause de la diversité des comprimés, et la spécificité que présente chacun par rapport à l'autre. Pour le test de la friabilité, il est possible qu'il ne faut pas avoir une dureté moins d'un certain seuil. Pour que le comprimé puisse résister aux autres opérations de conditionnement.

Dernièrement, certains problèmes ont été résolus, on cite :

Le problème lié à l'uniformité de masse et de teneur en principe actif, est réglé en prônant un nouveau équipement ou plutôt une nouvelle procédure. *Hans Leuenberger*^[77] a proposé une nouvelle méthode, qui consiste à répartir la chaîne, en plusieurs sous unités, ainsi, l'homogénéité des mélanges sera assurée.

Une autres technique est proposée aussi, *Cordoliani*^[68] a opté pour l'alimentation centrifuge de la matrice, qui permet de s'affranchir des problèmes de variation de la coulabilité et de densité.

Pour une bonne performance au niveau de l'uniformité de masse, il faut maintenir le flux de poudre constant, pour avoir un remplissage uniforme de la matrice^[40]. Cette année, le problème lié à l'écoulement de la poudre est résolu, avec la proposition d'un modèle de l'écoulement de la poudre à travers un cylindre par *Kachrimanis*^[05] reliant la densité et la taille des particule avec l'écoulement vue leurs grande influence sur l'écoulement^[32].

Références bibliographiques

- [01]: Osmo Antikainen ,Jouko Yliruusi, 2003. Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force–distance compression profile, *Pharmaceutical Technology Division International Journal of Pharmaceutics*, 252, 253–261.
- [02] : Gabriele Betz, Pascale Junker Bürgin, 2003. Power consumption profile analysis and tensile strength measurements during moist agglomeration. *International Journal of Pharmaceutics*, 252, 11–25.
- [03] : A. Nokhodchi a,_, N. Bolourtchian, 2003. Crystal modification of phenytoin using different solvents and crystallization conditions, *International Journal of Pharmaceutics* 250, 85_97.
- [04] : Shawn A. Mitchell _, Thomas D. Reynolds, 2003. A compaction process to enhance dissolution of poorly water soluble drugs using hydroxypropyl methylcellulose, *International Journal of Pharmaceutics*, 250, 3-11.
- [05] : K. Kachrimanis, V. Karamyan , 2003. Artificial neural networks (ANNs) and modeling of powder flow. *International Journal of Pharmaceutics*, 250, 13_23.
- [06] : Sanjeev H. Kothari, Vijay Kumar, 2002. Comparative evaluations of powder and mechanical properties of low crystallinity celluloses, microcrystalline celluloses, and powdered celluloses. *International Journal of Pharmaceutics*, 232, 69–80.
- [07] : P.J. Denny, 2002. Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations. *International Journal of Pharmaceutics*, 127, 162– 172.
- [08] : E. Serris, L. Perier-Camby, 2002. Acoustic emission of pharmaceutical powders during compaction. *International Journal of Pharmaceutics*, 128, 296– 299.
- [09] : F. Ndindayino, D. Henrist, 2002. Direct compression properties of melt-extruded isomalt. *International Journal of Pharmaceutics*, 235, 149–157.
- [10] : Ranjana Chopra, Go`ran Alderborn, 2002. The influence of pellet shape and surface properties on the drug release from uncoated and coated pellets. *International Journal of Pharmaceutics*, 239, 171–178.
- [11] : C. Ferrero, M.R. Jime´nez-Castellanos, 2002. The influence of carbohydrate nature and drying methods on the compaction properties and pore structure of new methyl methacrylate copolymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 248, 157_/171.
- [12] : Tansel Comoglu, Nursin Gonul, 2002. The effects of pressure and direct compression on tableting of microsponges. *International Journal of Pharmaceutics*, 242, 191–195.
- [13] : M. de Lourdes Garzon, Leopoldo Villafuerte, 2002. Compactibility of mixtures of calcium carbonate and microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 231, 33–41.

- [14] : D. Poquillon, J. Lemaitre, 2002. Cold compaction of iron powders—relations between powder morphology and mechanical properties Part I: Powder preparation and compaction. *Powder Technology*, 126, 65–74.
- [15] : van Veen , K. van der Voort Maarschalk, 2002. Pore formation in tablets compressed from binary mixtures as a result of deformation and relaxation of particles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 15, 171–177.
- [16] : Sarra N. Campbell Roberts , Adrian C. Williams, 2002. Quantitative analysis of mannitol polymorphs. X-ray powder diffractometry exploring preferred orientation effects. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 28, 1149–1159.
- [17] : D.J.A. Netz , P. Sepulveda, 2001. Potential use of gelcasting hydroxyapatite porous ceramic as an implantable drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*, 213, 117–125.
- [18] : Bruno C. Hancock, Chad R. Dalton, 2001. Micro-scale measurement of the mechanical properties of compressed pharmaceutical powders. 2: The dynamic moduli of microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 228, 139–145.
- [19] : Ashwinkumar C. Jain, Moji Christianah Adeyeye, 2001. Hygroscopicity, phase solubility and dissolution of various substituted sulfobutylether b-cyclodextrins (SBE) and danazol–SBE inclusion complexes. *International Journal of Pharmaceutics* 212, 177–186.
- [20] : Peter Stanley, 2001. Mechanical strength testing of compacted powders. *International Journal of Pharmaceutics*, 227, 27–38.
- [21] : Changquan Sun, David J.W. Grant, 2001. Effects of initial particle size on the tableting properties of L-lysine monohydrochloride dihydrate powder. *International Journal of Pharmaceutics*, 215, 221–228.
- [22] : Fridrun Podczek, 2001. The determination of fracture mechanics properties of pharmaceutical materials in mode III loading using an anti-clastic plate bending method. *International Journal of Pharmaceutics*, 227, 39–46.
- [23] : Brian E. Jones, 2001. The filling of powders into two-piece hard capsules. *International Journal of Pharmaceutics*, 227, 5–26.
- [24] : J.M. Sonnergaard, 2001. Investigation of a new mathematical model for compression of pharmaceutical powders. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14, 149–157.
- [25] : S.R. Levis, P.B. Deasy, 2001. Pharmaceutical applications of size reduced grades of surfactant co-processed microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 230, 25–33.
- [26] : Thomas Abberger, 2001. The effect of powder type, free moisture and deformation behaviour of granules on the kinetics of fluid-bed granulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 52, 327–336.

- [27] : Feng Yia, Zhengang Zhua, 2001. Strain rate effects on the compressive property and the energy-absorbing capacity of aluminum alloy foams. *Materials Characterization. International Journal of Pharmaceutics*, 47, 417– 422.
- [28] : Gerad K. Bolhuis , Anko C. Eissens, 2001 DC Calcium lactate, a new filler-binder for direct compaction of tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 221, 77–86.
- [29] : Satoru Watanao*, Tetsuya Numaa, 2001. Feedback control in high shear granulation of pharmaceutical powders. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 52, 337–345.
- [30] : Sinisa Dj Mesarovic , Norman A Fleck, 2000. Frictionless indentation of dissimilar elastic-plastic spheres. *International Journal of Solids and Structures*, 37, 7071-7091.
- [31] : Mark Whitaker, Guy R. Baker, 2000. Application of acoustic emission to the monitoring and end point determination of a high shear granulation process, *International Journal of Pharmaceutics*, 205, 79–91.
- [32] : C. Alvarez-Lorenzo, J.L. Gomez-Amoza, 2001. Evaluation of low-substituted hydroxypropylcelluloses (L-HPCs) as filler-binders for direct compression. *International Journal of Pharmaceutics*, 197, 107–116.
- [33] : Markus Krummea, Lothar Schwabeb, 2000. Development of computerised procedures for the characterisation of the tableting properties with eccentric machines: extended Heckel analysis. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 49, 275-286.
- [34] : R. Jachowicz , E. Nu`rnberg, 2000. Solid dispersion of ketoprofen in pellets. *International Journal of Pharmaceutics*, 206, 13–21.
- [35] : Fridrun Podczeck, J. Michael Newton, 2000. Powder and capsule filling properties of lubricated granulated cellulose powder. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, 373-377.
- [36] : Sofia Mattsson, Christer Nystrom, 2000. Evaluation of strength-enhancing factors of a ductile binder in direct compression of sodium bicarbonate and calcium carbonate powders. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* ,10 , 53–66.
- [37] : Katharina M. Picker, 2000. Influence of tableting on the enzymatic activity of different α -amylases using various excipients. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 53, 181–185.
- [38] : Merja Riippia, Veli-Pekka Tanninen, 2000. Effect of compression force on the crystal properties of erythromycin acistrate tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, 365-371.
- [39] : J. M. Sonnergaard, 2000. Impact of particle density and initial volume on mathematical compression models, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4, 307-315.
- [40] : Norman Harnby, 2000. An engineering view of pharmaceutical powder mixing reviews research focus. *PSTT Vol. 3, No. 9 September 2000*.

- [41] : Markus Krummea, Lothar Schwabeb, 2000. Development of computerised procedures for the characterisation of the tableting properties with eccentric machines: extended Heckel analysis. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 49, 275-286.
- [42] : P. Hedenus , M. Stromme Mattsson, 2000. Characterisation of instantaneous water absorption properties of pharmaceutical excipients. *International Journal of Pharmaceutics*, 141, 141–149.
- [43] : Mira Jivraj, Luigi G. Martini, 2000. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *PSTT Vol. 3, No. 2 February 2000*.
- [44] : Martin Kuentz, Hans Leuenberger, 2000. A new theoretical approach to tablet strength of a binary mixture consisting of a well and a poorly compactable substance. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 49, 151-159.
- [45] : Christina Gustafsson , Maria Cristina Bonferoni, 1999. Characterisation of particle properties and compaction behaviour of hydroxypropyl methylcellulose with different degrees of methoxy/hydroxypropyl substitution. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9, 171–184.
- [46] : M.G. Vachon, D. Chulia, 1999. The use of energy indices in estimating powder compaction functionality of mixtures in pharmaceutical tableting. *International Journal of Pharmaceutics*, 177, 183–200.
- [47] : Fridrun Podczek , J. Michael. Newton, 1999. Powder filling into hard gelatine capsules on a tamp filling machine. *International Journal of Pharmaceutics*, 185, 237–254.
- [48] : J.C.Masteau, G.Thomas, 1999. Modelling to understand porosity and specific area changes during tableting . *powder technology*, 101, 240-248.
- [49] : Sunil Jain, 1999. Mechanical properties of powders for compaction and tableting: an overview. *PSTT Vol. 2, No. 1 January 1999*.
- [50] : R. Steendam , C.F. Lerk, 1998. Poly(DL-lactic acid) as a direct compression excipient in controlled release tablets Part I. Compaction behaviour and release characteristics of poly(DL-lactic acid) matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 175, 33–46.
- [51] : Jacques Bourquin , Heinz Schmidli, 1998. Advantages of Artificial Neural Networks (ANNs) as alternative modelling technique for data sets showing non-linear relationships using data from a galenical study on a solid dosage form. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7, 5–16.
- [52] : Hyunjo Kim , Gopi Venkatesh, 1998. Compactibility characterization of granular pectin for tableting operation using a compaction simulator. *International Journal of Pharmaceutics*, 161, 149–159.
- [53] : Merja Riippi, Osmo Antikainen, 1998. The effect of compression force on surface structure, crushing strength, friability and disintegration time of erythromycin acistrate tablets, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 46, 339-345.

- [54] : O.F. Akande, M.H. Rubinstein, 1997. Effect of compression speeds on the compaction properties of a 1:1 paracetamol–microcrystalline cellulose mixture prepared by single compression and by combinations of pre-compression and main-compression. *International Journal of Pharmaceutics*, 157, 127–136.
- [55] : Marcelo O.Omelczuk, Chen-Chao Wang, 1997. influence of micronization on the compaction properties of an investigational drug using tableting index analysis. *European journal of pharmaceutic and biopharmaceutic*,43, 95-100.
- [56] : Hans Leuenberger, Lotti Ineichen, 1997. Percolation theory and physics of compression. *European journal of pharmaceutic and biopharmaceutic*,44, 269-272.
- [57] : Everett N.Hiestand, 1997. principles, tenets notions of tablet bonding and measurements of strength. *European journal of pharmaceutic and biopharmaceutic*, 44, 229-272.
- [58] : Nicholas G.lordi, Harry Cocolas, 1997. analytical interpretation of powder compaction during the loading phase. *Powder technology*, 90, 173-178.
- [59] : C.Imbert, P.Tchoreloff, 1997. indices of tableting performance and application of percolation theory to powder compaction. *European journal of pharmaceutic and biopharmaceutic*, 44, 273,282.
- [60] : Peter Kondel, Jobst B.Mielk, 1997. association of parameters characterizing the time course of the tableting process on a reciprocating and a rotary tableting machine for high speed production. *European journal of pharmaceutic and biopharmaceutic*, 44, 289,301.
- [61] : Mttthew J.Mollan, Jr. Metin Celik, 1996. The effect of lubrication on the compaction and post-compaction properties of directly compressible maltodextrins. *International Jornal Pharmaceutics*,144, 1-9.
- [62] : Asa Adolfsson, Christer Nystrom, 1996. Tablet strength, porosity, elasticity and solid state structure of tablets compressed at high loads. *International Journal of Pharmaceutics*,132, 95,106.
- [63] : Robin S. Payne, Ronald J. Roberts, 1996. The mechanical properties of two forms of primidone predicted from their crystal structures. *International Journal of Pharmaceutics*, 145,165-173.
- [64] : Sumit Kumar Kochhar, Michael H.Rubinstein, 1995. The effect of slugging and recompression on pharmaceutical excipients. *International Journal of Pharmaceutics*,115,35-43.
- [65] : Sanaa S. Botros, 1995. Immunoregulatory potential of exogenous *Schistosoma mansoni* soluble egg antigen in a model of experimental schistosomiasis -- I. Regulation of granuloma formation in vivo, *International Journal of Immunopharmacology*, 17, 291-302.
- [66] : Padmaja Shivanand, Omar L. Sprockel, 1992. Compaction behavior of cellulose polymers. *Powder Technology*, 69, 177-184.

- [67] : F. Bassam, P. York, 1991. The Young's modulus of binary powder mixtures. Powder Technology, 65, 103-111.
- [68] : Association pour l'Exposition Internationale du Génie des Procédés, 1999. Matières premières et technologies d'aujourd'hui et de demain, 14 et 15 avril 1999.
- [69] : H. E. N. Hiestand and D. P. Smith, 1984. Indices of Tableting Performance. Powder Technology. 38, 145 – 159.
- [70] : Ian Krycer, David G. Pope, 1982. The Role of Intra-granular Porosity in Powder Compaction. Powder Technology, 33, 1001-111.
- [71] : A. H. Gerristen and S. Stemerdmg, 1980. Crackling of Powdered Materials During Moderate Compression. Powder Technology, 27, 183 – 188.
- [72] :Goran Alderborn, Christer Nystrom,1995. Pharmaceutical powder Compaction Technology. Drugs and Pharmaceutical sciences, volume 71.
- [73] : Jens T.Carstensen, 2001. Advanced Pharmaceutical Solids. Drugs and Pharmaceutical sciences, volume 110.
- [74] : A. Le Hir, 1992. Pharmacie Galénique. Edition Masson.
- [75] : Frinculeasa, 1999. approche des propriétés de compressibilité et comprimabilité des systèmes granulaires, approche méthodologique et modélisation. Thèse de doctorat. Université Paris XI.
- [76]: Peter Kühn and Jobst B. Mielck, 2002. Tableting of pellet–matrix systems: ability of parameters from dynamic and kinetic models to elucidate the densification of matrix formers and of pellets. International Journal of Pharmaceutics, 248,101-114.
- [77]: Leuenberger, 2001. New trends in the production of pharmaceutical granules:batch versus continuous processing. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 52, 289–296.
- [78]: Docinsa.insa-lyon.fr
- [79]: Sonnergaard, 1999. A critical evaluation of the Heckel equation.Department of Pharmaceutics, 193, 63–71.
- [80]: sciencedirect.com.

Conclusion générale

Dans ce présent travail, nous avons vu les étapes de fabrication des comprimés, en l'occurrence, la granulation et la compression. Des problèmes liés aux caractéristiques des poudres telles que la tailles des particules, ont suscité de nombreuses recherches. Ce problème a été résolu avec l'apparition de la commande floue combinée avec un procédé de traitement d'image. Celui ci a permis l'obtention de particules sphériques de taille pratiquement homogène, assurant une grande porosité ^[29].

On cite aussi des problèmes liés à l'homogénéité du mélange de poudre. Celui ci est réglé avec l'apparition d'un nouvel équipement assurant une homogénéité parfaite ^[77], et dans une autre publication, une alimentation centrifuge de la matrice a été proposée ^[68].

Pour une bonne uniformité de masse, elle nécessite un flux constant ^[40]. Ce dernier a été modélisé par la technique des réseaux de neurones faisant entrer en jeu des paramètres physiques de la poudre tels que la taille, la densité et l'angle de repose ^[05].

La formulation reste toujours l'une des étapes les très délicates, consistant à définir les pourcentages des produits à utiliser parmi des milliers d'excipients existant. Néanmoins, des études récentes montrent qu'un pourcentage de lubrifiant égale à 0.5% présente un taux optimal ^[61].

Actuellement, la compression présente l'étape la plus pertinente. En industrie, les machines sont équipées, de telle sorte à ajuster certains paramètres, essentiellement, la position du poinçon inférieur, afin d'avoir des comprimés de qualités satisfaisantes. Malgré les efforts considérables de modéliser ce processus i.e. la compression proprement dite (environ 11 modèles), ces derniers ne montrent pas l'efficacité souhaitée. Cependant, le modèle d'*Heckel* reste le leader, malgré les critiques qu'on lui a attribuées dans certains articles ^[07,79,24].

La dissolution est un facteur très important, le modèle de la dissolution existe, sans pour autant relier certaines constantes aux paramètres physiques de la poudre. Même constat au niveau des modèles de compression. L'absence de relations mathématiques, reliant la sortie du système à ses entrées est due aux grandes complexités que présentent ce genre de système, il est facile de voir l'influence de chaque paramètre d'entrée, mais non pas pour établir une relation. Pour balayer à ces problèmes de modélisations, vu la grande complexité des phénomènes qui interviennent, nous proposons de faire une identification par réseau de neurones. Celui ci a démontré sa grande efficacité dont la preuve est la modélisation du flux de la poudre à travers un cylindre.

Pour se faire, on va choisir des paramètres faciles à calculer ou à mesurer, tels que la compressibilité, la porosité et le seuil de l'écoulement plastique, à titre d'exemple. On identifie le système par rapport aux paramètres non définis à présent, tels que la dureté et le temps de dissolution (les seuls soucis des tests de la pharmacopée, après le progrès de ce domaine.

En ayant certaines formulations, il est peut être possible de piloter le système en boucle ouverte, en établissant un programme. Celui ci va nous calculer et les pourcentages et les produits à utiliser, en se basant sur l'algorithme de rétropropagation de l'erreur.

Une première étape consiste en créer une grande base de données, accumulant tous les tests de préformulations, afin de mieux caractériser de mieux le processus.

Une deuxième étape est d'identifier le processus de compaction, de telle sorte à obtenir un modèle numérique. Les entrées de ce dernier seront les paramètres que nous définissons et les sorties seront la dureté et le temps de dissolution.

Une fois le travail est fait, un programme itératif va permettre de calculer la formulation nécessaire pour avoir un comprimé de telle dureté et de tel temps de dissolution. Ce que va faire ce programme, c'est d'imiter le travail de préformulation.

Si cette méthode va s'avérer efficace, jusqu'à preuve de contraire, il n'y aura désormais plus de tests de pharmacopée pour les comprimés et il n'y aura plus de préformulations. Ceci va se traduire par une fabrication de grande échelle mais sans perte, qui est due essentiellement à la non-conformité aux tests de la pharmacopée.

Arrivera-t-il le jour où on pourra s'en passer de ces tests ?