



**HAL**  
open science

# Mise en forme des poudres par compression : influence du procédé et de la formulation pour la maîtrise des propriétés d'usage

Amal Tita-Goldstein

## ► To cite this version:

Amal Tita-Goldstein. Mise en forme des poudres par compression : influence du procédé et de la formulation pour la maîtrise des propriétés d'usage. Autre. Université de Lorraine, 2013. Français. NNT : 2013LORR0238 . tel-01750532

**HAL Id: tel-01750532**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01750532>**

Submitted on 29 Mar 2018

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

# THÈSE

Pour l'obtention du titre de :

DOCTEUR de L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Spécialité: Génie des Procédés et des Produits

Présentée par :

**Amal TITA-GOLDSTEIN**

---

---

## Mise en forme des poudres par compression : Influence du procédé et de la formulation sur la maîtrise des propriétés d'usage

---

---

Thèse soutenue publiquement le 21 Novembre 2013 à Nancy  
devant le jury composé de :

Bernard Cuq	Professeur, SupAgro, Montpellier	Président
Nouria Fatah	Professeur, ENSC, Lille	Rapporteur
Khashayar Saleh	Professeur, UTC, Compiègne	Rapporteur
Véronique Falk	Maître de conférences, Université de Lorraine	Directrice de thèse
Philippe Marchal	Ingénieur de Recherche CNRS, Nancy	Co-directeur de thèse
Véronique Sadtler	Maître de conférences, Université de Lorraine	Co-directrice de thèse
Claire Gaiani	Maître de conférences, Université de Lorraine	Invitée

*Laboratoire Réactions et Génie des Procédés - UMR 7274  
1, Rue Grandville, 54501 Nancy Cedex*

*Université de Lorraine- Pôle EMPP (énergie, mécanique, procédés, produits)*



## Remerciements

Mes remerciements les plus sincères vont tout d'abord à ma directrice de thèse, Madame Véronique Falk, qui m'a fait l'honneur de me choisir pour mener à bien ce travail, et qui a su être présente pour moi tout au long de mon Doctorat, tout en me faisant confiance, en me laissant une grande autonomie et une liberté dans mon travail. Un grand Merci pour toutes les qualités humaines et professionnelles dont tu as fait preuve à mon égard, et quel bonheur de travailler à tes côtés !

Je souhaite, de la même façon, remercier chaleureusement Monsieur Philippe Marchal, qui m'a fait l'honneur de co-diriger ce travail de thèse. Je te suis très reconnaissante pour ton professionnalisme, ta disponibilité et ton amabilité. Je n'oublierai pas tous ces bons moments de partage, d'échange et tes bons conseils.

Madame Véronique Sadtler, à qui j'adresse toute ma gratitude, a également fortement contribué au bon déroulement et à l'aboutissement de ce travail. Merci de m'avoir aidée à travers tes corrections, suggestions concernant mon travail et aussi merci pour ton implication dans ce travail et ta sympathie.

J'adresse de vifs remerciements à Messieurs Michel Sardin, Gabriel Wild et Laurent Falk, les directeurs successifs du laboratoire LSGC, puis LRGP et à Monsieur Lionel Choplin, directeur du laboratoire GEMICO, pour m'avoir fait l'honneur de m'accueillir au sein de leurs laboratoires respectifs durant ma thèse. Je n'oublie pas Mesdames Véronique Stolf et Josiane Moras. Merci pour votre gentillesse au quotidien et pour tous ces bons moments passés ensemble.

Merci également à Madame Claire Gaiani, à Messieurs Kevin Mozet et Emilien Girot de m'avoir permis de faire des analyses sur les appareils de leurs laboratoires respectifs. J'ai été très touchée par votre gentillesse, votre disponibilité ainsi que votre professionnalisme.

Une pensée pour Dominique et Igor. Je suis ravie de vous avoir rencontré et d'avoir eu l'honneur de travailler à vos côtés durant ma dernière année de thèse. Merci pour tout ce que vous m'avez permis d'apprendre ainsi que pour votre gentillesse.

J'ai une pensée pour les collègues, les stagiaires et/ou les amis rencontrés au laboratoire, grâce auxquels j'ai passé des moments inoubliables : Ronald, Deysi,

Yao, Marie, Emilio, Edeluc, Vincent, Hala, Caroline, Eve, Alexandre, Inès, Diana, Cécile et Christophe.

Il y a aussi les personnes que j'aime plus que tout, qui sont «loin des yeux, mais tout près de mon cœur» : mes parents, sans qui je n'en serais pas là aujourd'hui. Merci pour tout ! Mes remerciements sincères vont aussi à mon frère, toujours présent à mes côtés. Je t'aime Karim. Je remercie aussi chaleureusement toute ma famille et ma belle-famille.

Enfin, je dédie ce travail à mon Greg et à mes trois amours « poilus » qui m'accompagnent depuis respectivement 12 ans, 4 ans et 4 mois : Rico, Rocky et Coco. Merci pour votre patience durant les moments difficiles (eh oui, il en faut bien !) et pour les nombreux moments de joie partagés avec vous. Je vous aime...

# Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>3</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>5</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>9</b>
<b>Chapitre I. Synthèse bibliographique</b> .....	<b>13</b>
I.1. Mise en forme des poudres.....	15
I.1.1. Les procédés de granulation .....	17
I.1.1.1. <i>Granulation sèche</i> .....	17
I.1.1.2. <i>Granulation humide</i> .....	18
I.1.1.3. <i>Mouillabilité des poudres</i> .....	21
I.1.2. Mise en forme de poudres par compression.....	22
I.1.2.1. <i>Compression à l'échelle de la particule</i> .....	22
I.1.2.2. <i>Compression à l'échelle du lit de poudre</i> .....	23
I.1.2.3. <i>Cycle de compression</i> .....	25
I.1.2.4. <i>Compression directe</i> .....	26
I.1.2.5. <i>Mécanismes d'interaction entre particules</i> .....	27
I.1.2.6. <i>Cas des poudres humides</i> .....	28
I.1.2.7. <i>Résumé sur les procédés de mise en forme des particules existants</i> .....	29
I.2. Composition d'un comprimé.....	30
I.2.1. Les excipients utilisés en compression .....	31
I.2.2. Performance des liants .....	34
I.3. Méthodes de caractérisation des poudres et des comprimés .....	35
I.3.1. Méthodes de caractérisation des poudres .....	35
I.3.2. Méthodes de caractérisation des comprimés .....	37
I.4. Positionnement du sujet .....	38
<b>Chapitre II. Matériels et Méthodes</b> .....	<b>41</b>
II.1. Matières premières .....	43
II.1.1. Billes de verre .....	44
II.1.1.1. <i>Granulométrie laser</i> .....	44
II.1.1.2. <i>Microscopie électronique à balayage (M.E.B.)</i> .....	44
II.1.2. Sucres utilisés comme liants .....	45
II.1.2.1. <i>Description des sucres</i> .....	46
II.1.2.2. <i>Solubilité en solution aqueuse</i> .....	47
II.1.3. Préparation des sirops .....	47
II.1.4. Caractérisation des sirops.....	48
II.1.4.1. <i>Microscopie digitale</i> .....	48
II.1.4.2. <i>Masse volumique</i> .....	52

II.2.	Préparation des mélanges .....	52
II.3.	Mise en forme des poudres par compression .....	54
II.3.1.	Matériel utilisé pour la compression .....	54
II.3.2.	Essais préalables .....	55
II.3.3.	Séchage des comprimés .....	56
II.3.4.	Maîtrise des conditions de stockage et de séchage .....	57
II.4.	Caractérisation des comprimés .....	58
II.4.1.	Mesure de l'activité de l'eau des comprimés .....	58
II.4.2.	Test de rupture diamétrale des comprimés (ou test brésilien) .....	58
II.5.	Caractérisation des liants .....	61
II.5.1.	Isothermes de sorption des sucres .....	61
II.5.2.	Température de transition vitreuse des sucres .....	61
II.6.	Conclusion .....	61
<b>Chapitre III. Résistance mécanique de comprimés modèles : Influence de l'activité de l'eau et de la nature des sucres utilisés comme liants .....</b>		<b>63</b>
III.1.	Contexte de l'étude .....	65
III.2.	Mise en place du protocole expérimental .....	65
III.3.	Choix des liants .....	67
III.4.	Comprimés avec du fructose, du glucose et du saccharose .....	67
III.4.1.	Test de rupture diamétrale .....	68
III.4.2.	Température de transition vitreuse (Tg) .....	69
III.4.3.	Evolution de l'Aw critique en fonction de la Tg .....	70
III.4.4.	Modélisation des isothermes de sorption .....	71
III.4.4.1.	<i>Paramètres du modèle G.A.B.</i> .....	71
III.4.4.2.	<i>Détermination des variables Xm, K et C</i> .....	72
III.4.4.3.	<i>Isothermes de sorption du fructose, du glucose et du saccharose</i> .....	72
III.4.4.4.	<i>Rôle de l'eau liée sur la tenue mécanique des comprimés</i> .....	74
III.4.4.5.	<i>Déformations observées lors du test de rupture diamétrale</i> .....	75
III.5.	Comprimés avec du galactose, du glucose et du lactose .....	77
III.5.1.	Test de rupture diamétrale .....	77
III.5.2.	Température de transition vitreuse (Tg) .....	78
III.5.3.	Evolution de l'Aw critique en fonction de la Tg .....	79
III.5.4.	Modélisation des isothermes de sorption .....	80
III.5.4.1.	<i>Détermination des variables Xm, K et C</i> .....	80
III.5.4.2.	<i>Isotherme de sorption du galactose, du glucose et du lactose</i> .....	81
III.6.	Modélisation des courbes de transition vitreuse .....	83
III.7.	Conclusion .....	84
<b>Chapitre IV. Résistance mécanique de comprimés modèles : Influence de la formulation .....</b>		<b>89</b>
IV.1.	Contexte de l'étude .....	91

IV.2. Maîtrise des conditions hygrométriques.....	92
IV.3. Variation de la concentration et du taux de saturation en liant .....	92
IV.3.1. Taux de saturation en liant de 9 %.....	93
IV.3.2. Taux de saturation en liant de 35 %.....	94
IV.3.3. Taux de saturation en liant de 70 %.....	95
IV.3.4. Classement dans la résistance mécanique des comprimés .....	96
IV.3.5. Analyse globale des résultats.....	96
IV.4. Variation de la teneur en sucre dans les comprimés modèles.....	97
IV.4.1. Tenue mécanique des comprimés avec du fructose, du glucose et du saccharose .....	97
IV.4.2. Tenue mécanique des comprimés avec du galactose, du glucose et du lactose.....	99
IV.4.3. Comparaison des 4 sucres : saccharose, glucose, fructose et lactose .....	100
IV.5. Discussion des résultats.....	101
IV.5.1. Les effets des sucres utilisés comme liants.....	102
IV.5.2. Les effets des ponts solides engendrés par les sucres.....	102
IV.5.3. Hypothèse globale posée.....	103
IV.5.4. Confrontation de l'hypothèse globale à l'expérience.....	104
IV.5.5. Autres paramètres : la mise en solution et l'anomérie des sucres .....	105
IV.6. Conclusion .....	108
<b>Chapitre V. Conclusions et perspectives.....</b>	<b>111</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>123</b>
<b>Notations et symboles.....</b>	<b>129</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>130</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>133</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>136</b>



# Introduction



L'agglomération des poudres constitue une méthode fréquemment choisie pour la mise en forme de petites particules afin de pallier les difficultés spécifiques que posent leur manipulation et leur mise en œuvre dans le domaine industriel. De nombreux secteurs industriels y ont recours, notamment la pharmacie, les cosmétiques, l'agro-alimentaire, ou les détergents.

Les procédés d'accroissement de taille des particules permettent de passer de l'état de poudre à celui de granulé ou de comprimé, ce qui permet, notamment, d'améliorer le dosage, de le fiabiliser, tout en facilitant le transport et en diminuant l'émission de poussières lors des manipulations. Ces techniques sont également une voie pour valoriser les molécules d'intérêt qui se présentent très fréquemment sous forme de fines particules, non compressibles directement, donc non commercialisables en l'état. Une formulation du produit s'avère alors nécessaire. Pour cela, les industriels ont recours à l'ajout d'adjuvants, tels que les diluants et les liants, afin d'obtenir une taille d'objet facile à manipuler associée à une tenue mécanique suffisante pour permettre leur conditionnement et leur transport.

Le choix du liant est un point critique car il doit présenter des propriétés spécifiques en adéquation avec l'objectif recherché. Il doit notamment être compatible, chimiquement ou biologiquement, avec les autres ingrédients de la formulation, assurer son rôle de lien une fois le produit mis en forme et permettre l'utilisation finale du produit, étape qui nécessite très fréquemment le délitement du comprimé.

Les liants peuvent être mis en œuvre sous forme liquide, solide ou en solution. L'utilisation d'une forme solide, si elle peut s'avérer intéressante d'un point de vue procédé car il n'est alors pas nécessaire de passer par une étape de séchage, nécessite cependant d'utiliser le liant en proportion importante pour atteindre l'objectif visé. Trois grandes voies de mise en forme des particules par accroissement de taille sont habituellement recensées : la granulation humide, la granulation sèche et la compression directe.

Dans ce travail, nous nous intéressons à une voie alternative abordée dans peu d'études, qui est la compression humide. Nous envisageons l'utilisation de cette méthode de mise en forme des poudres afin d'étudier la compression d'un mélange constitué d'une poudre modèle et d'un liant de formule simple et connue. Le cœur de l'étude est alors centré sur le rôle du liant dans le mécanisme d'agglomération.

Ainsi, nous nous proposons de tester différents paramètres, dont l'influence de différentes conditions hygrométriques du stockage ainsi que de la formulation sur la tenue mécanique des comprimés formés.

Enfin, nous chercherons à établir des relations entre la résistance mécanique de comprimés (échelle macroscopique) et les caractéristiques physicochimiques des liants qui les constituent (échelle microscopique). Pour ce faire, nous avons décomposé ce manuscrit en quatre chapitres.

Dans le Chapitre I, nous nous proposons de faire l'état de l'art des procédés de mise en forme des poudres d'une manière générale et plus particulièrement par le biais de la compression, nous situerons le choix de notre procédé alternatif. Nous abordons ensuite différents aspects de la méthode, en se situant à la fois à l'échelle du lit de poudre mais aussi de la particule. Le rôle des excipients et leur nature sont également au cœur de ce premier chapitre.

Le Chapitre II est consacré aux matériels et méthodes utilisés dans les études constitutives de ce travail ainsi qu'au protocole expérimental mis en place. Dans ce chapitre, nous abordons également des techniques de caractérisation des comprimés et des liants utilisés.

Dans le Chapitre III, nous traitons l'influence de l'activité de l'eau et de la nature des liants sur la résistance mécanique de comprimés modèles. Des tests de rupture diamétrale ainsi que la modélisation des isothermes de sorption des liants sont utilisés afin de caractériser et d'expliquer la tenue mécanique des différents comprimés.

Enfin, nous testons dans le Chapitre IV le rôle de la formulation des comprimés dans leur résistance mécanique. Pour cela, nous analysons les effets de l'augmentation de la teneur en liant dans les comprimés sur leur tenue mécanique. Nous essaierons d'en dégager des lois générales ou à défaut, d'apporter des éléments de choix d'un liant pour la mise en œuvre du procédé de compression

# **Chapitre I.**

## **Synthèse bibliographique**



## ***1.1. Mise en forme des poudres***

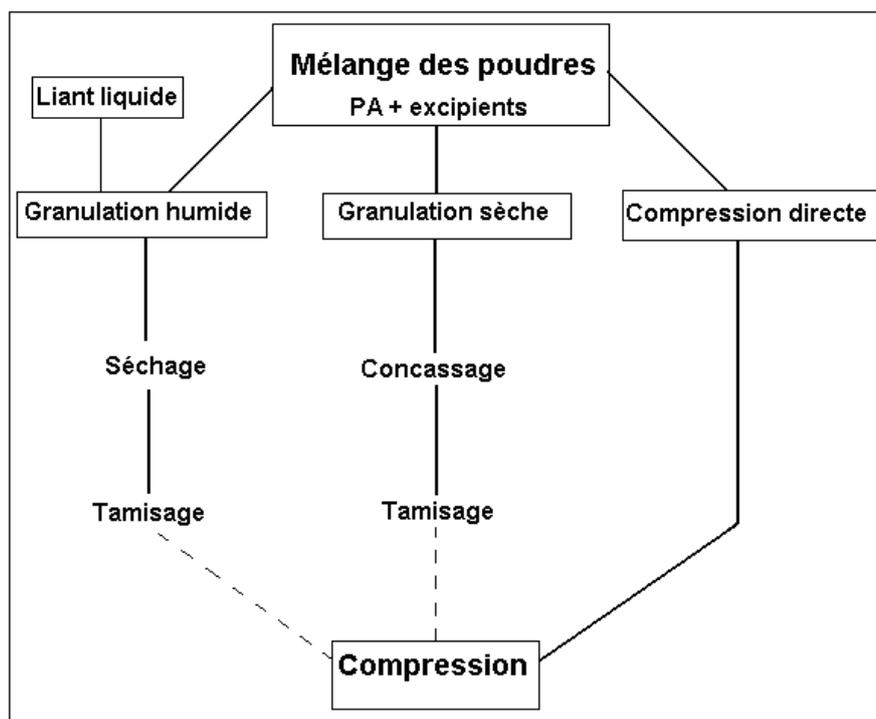
Que ce soit dans les domaines agro-alimentaire, pharmaceutique, cosmétique, phytosanitaire ou encore dans l'industrie des détergents, la mise en œuvre des petites particules pose très souvent des difficultés spécifiques. L'écoulement peut être difficile voire impossible, ce qui nécessite alors l'ajout d'additifs, pas toujours souhaités ni souhaitables, ou la modification des installations. Le dosage ou le remplissage des conditionnements, généralement réalisé de manière volumique, peut devenir variable en fonction des vibrations subies par le lit de poudre qui favorisent son tassement. Le remplissage pondéral n'est alors plus fiable. Par ailleurs, des poussières peuvent être émises lors de la manipulation, du conditionnement ou du transport des poudres générant des risques liés à leur inhalation ou à leur explosivité (Moufarej Abou Jaoude, 2012). Enfin, l'écoulement de fluides au travers d'un lit fixe constitué de fines particules engendre des pertes de charge importantes et leur fluidisation est en général très délicate.

Un moyen efficace de pallier ces difficultés au niveau du procédé ou de l'utilisation des produits consiste à mettre en forme les poudres, et plus particulièrement à accroître leur taille par des procédés d'agglomération. Cette stratégie permet également de valoriser les fines particules, qui seraient non commercialisables en l'état, ou encore de mettre en forme des nanomatériaux pour les rendre utilisables en réacteurs industriels. Les procédés d'agglomération permettent en effet de texturer les poudres en contrôlant notamment leur taille et leur porosité, ce qui facilite leur manutention. Les propriétés initiales des particules peuvent être conservées ou modifiées de manière contrôlée afin de répondre à diverses propriétés d'usage, telles qu'une désagrégation rapide ou à vitesse contrôlée, une facilité de dosage ou une absence de mottage. Il faut en effet signaler que, dans la plupart des cas, les agglomérats produits doivent pouvoir être redispersés par le consommateur lors de l'utilisation du produit afin de pouvoir bénéficier de l'efficacité des matières entrant dans la composition de l'agglomérat. Nous pouvons citer, par exemple, les comprimés pharmaceutiques ou les tablettes de détergents qui sont mis en forme mais dont la redispersion est nécessaire lors de l'utilisation finale du produit.

Dans ce cadre, différentes opérations unitaires de mise en forme peuvent être utilisées.

Les trois grandes voies que l'on retrouve en industrie pour l'agglomération des poudres sont les suivantes : la granulation humide (suivie d'un séchage et éventuellement d'une compression) ; la granulation sèche (suivie d'une étape de concassage-tamassage puis d'une éventuelle compression) et la compression directe d'un mélange de poudres sèches.

Ces trois voies et les différentes étapes qu'elles impliquent sont décrites sur la Figure 1.



**Figure 1 Opérations unitaires permettant la mise en forme des poudres par compression.**

Ces trois méthodes conventionnelles présentent les caractéristiques principales suivantes :

- La compression directe est, comme son nom l'indique, la voie la plus directe et la plus rapide, mais reste très rarement utilisée car seule une très faible proportion de particules possèdent des propriétés de compressibilité adaptées.
- Le procédé de granulation humide est une des voies les plus fréquemment utilisées. Les poudres sont mélangées soit par agitation mécanique soit par fluidisation. Un liant permettant d'obtenir des granulés à la fois résistants et poreux est ajouté aux poudres en mouvement en général sous la forme d'un liquide. Les agglomérats sont ensuite séchés puis

tamisés si nécessaire afin d'en homogénéiser la taille, avant de les comprimer.

- La granulation sèche utilise ou non un ajout préalable d'adjuvants de compression. La poudre subit ensuite une première phase de compression, généralement en presse à rouleaux. Les filières ainsi obtenues sont broyées puis calibrées avant leur éventuelle mise en forme finale (Lecompte, 2005).

A chacun de ces procédés correspondent des mécanismes d'obtention d'agglomérats différents qui seront détaillés dans les paragraphes suivants.

### I.1.1. Les procédés de granulation

La granulation de particules consiste en l'accroissement de la taille de celles-ci, dans le but d'obtenir des agglomérats. Les raisons traditionnelles de granuler un matériau sont notamment l'amélioration des propriétés d'écoulement et de stockage et l'augmentation de la densité intrinsèque des particules, la réduction de la formation de poussières ou la diminution de la ségrégation des matériaux. De grands progrès ont été faits dans la compréhension et le contrôle de mécanismes de granulation, permettant d'obtenir une production de granules avec une distribution de taille cohérente et reproductible. Ces avancées ont pu être appliquées à beaucoup de procédés de granulation industrielle, y compris des produits pharmaceutiques et des détergents, afin d'améliorer les performances des produits comme le contrôle de la vitesse de dissolution.

Nous allons détailler ici les deux principales méthodes de granulation : la granulation en voie sèche et la granulation humide.

#### *I.1.1.1. Granulation sèche*

La granulation en voie sèche, dont les étapes sont décrites sur la Figure 2, est généralement appliquée aux matériaux sensibles à la chaleur, ou pouvant réagir avec un liquide. Dans ce cas, la granulation est effectuée sans apport de liant sous forme de liquide de mouillage, ou avec l'aide d'un agent liant sec (amidon, gélatines, sucres, dérivés cellulosiques...). Ce procédé permet donc d'éviter l'étape de séchage. Il est mis en œuvre dans des presses à rouleaux. La poudre ou le mélange de poudres est alimenté *via* une trémie avec une vis sans fin entre deux rouleaux qui entraînent et compriment la poudre en réduisant le volume disponible et en exerçant une force déterminée sur le matériau. En général, des plaquettes ou

des filières sont obtenues, qui sont ensuite concassées et tamisées. Dans certains secteurs industriels, cette dernière étape porte aussi le nom de granulation (Lecompte, 2005).

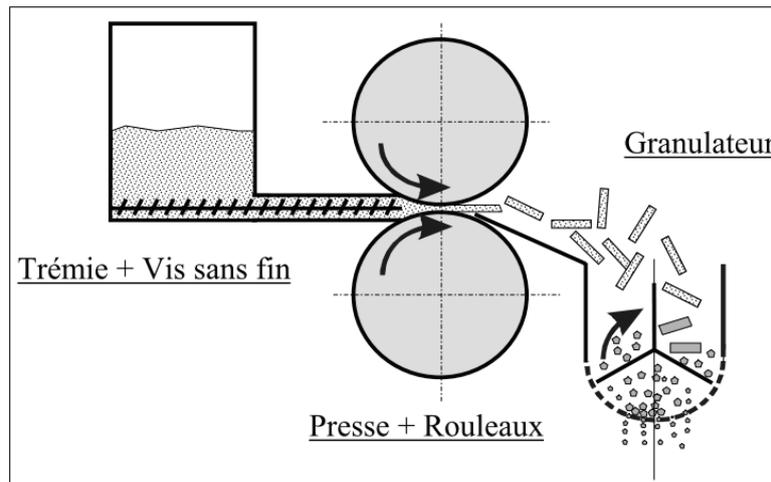


Figure 2 Les différentes étapes de la granulation sèche (Lecompte, 2005)

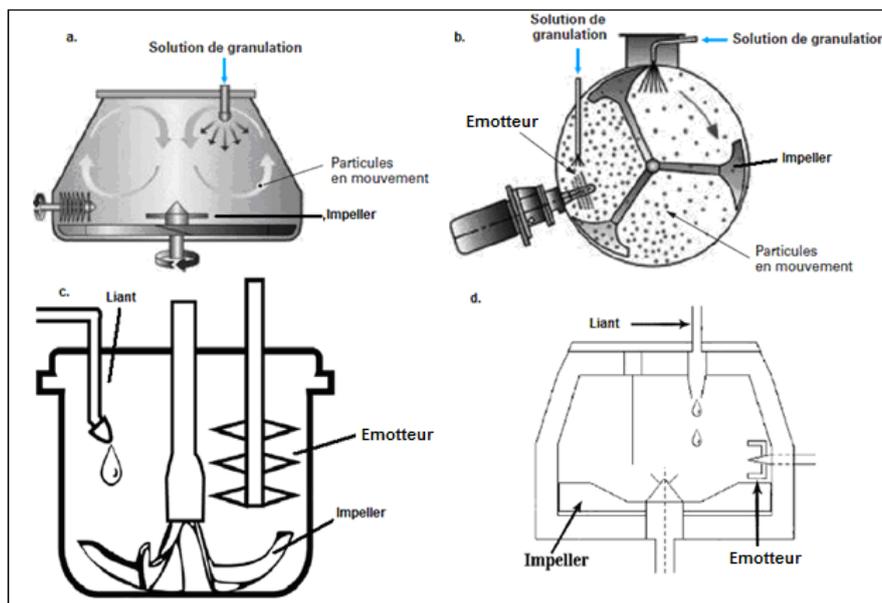
#### 1.1.1.2. Granulation humide

La granulation humide permet, quant à elle, d'obtenir directement des agglomérats de quelques centaines de micromètres à partir des particules initiales, sans étape de concassage mais avec éventuellement un tamisage afin d'obtenir la granulométrie recherchée. En plus du liquide de mouillage utilisé, l'ajout de liants est en général nécessaire, soit sous forme dissoute, soit sous forme sèche où ils sont mélangés aux autres poudres et dissous ensuite par l'ajout d'un liquide constitué le plus souvent d'eau ou d'éthanol. Ces liants améliorent l'agglomération des particules en augmentant la force d'adhésion interparticulaire, contribuant par conséquent à accroître la résistance mécanique des agglomérats obtenus (Miyachi et al., 2009 ; Armstrong, 2007). Cette étape d'addition de liquide, très souvent constitué d'une solution aqueuse d'un liant adéquat, est utilisée pour assurer les liens préliminaires entre les particules, sans qu'aucune force de compression ne soit appliquée (Guigon et Saleh, 2009). En plus de leurs fonctionnalités de cohésion interparticulaire, les liants peuvent être amenés à remplir d'autres fonctions, notamment l'amélioration de la coulabilité lorsqu'ils sont ajoutés sous forme solide (Alderborn et Nystrom 1996 ; Zhang, 2003 ; Singh et Naini, 2007).

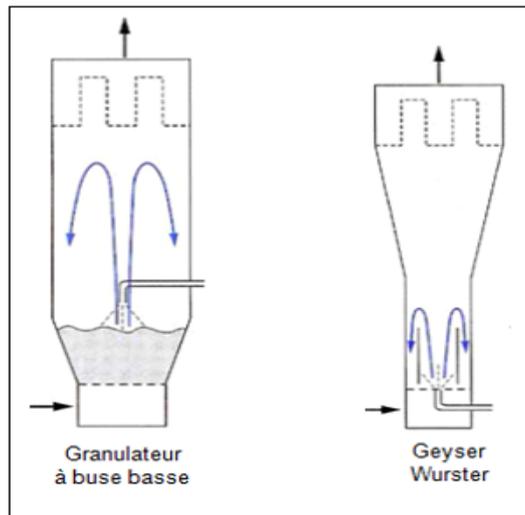
Bien que complexe et nécessitant une étape de séchage ultérieure, ce procédé de granulation humide reste très utilisé car il présente de nombreux avantages : en plus d'améliorer la cohésion et la coulabilité des particules, il réduit la présence de

fines particules et donc l'émission de poussières. Enfin, il permet la manipulation ultérieure de mélanges de poudres sans perte d'homogénéité car le mélange est ainsi stabilisé et n'est plus sensible au phénomène de ségrégation. Plusieurs dispositifs permettent de mettre en œuvre cette opération : mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement (Figure 3), en lit fluidisé (Figure 4) ou extrudeuse (Figure 5) (Alderborn et Nystrom, 1996).

Le mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement (Figure 3) utilise un système mécanique, constitué de pales ou de socs, mis en rotation à une vitesse élevée. Les probabilités de collision entre les particules sont ainsi augmentées. Le liquide de mouillage est pulvérisé en continu sur le lit de poudre en mouvement et un émoteur évite la formation de trop gros agglomérats. Le séchage des granulés peut se faire in-situ par apport de chaleur via une double enveloppe et/ou par mise sous vide. Dans certains cas, la masse humide peut être transférée dans un lit d'air fluidisé pour l'étape de séchage.



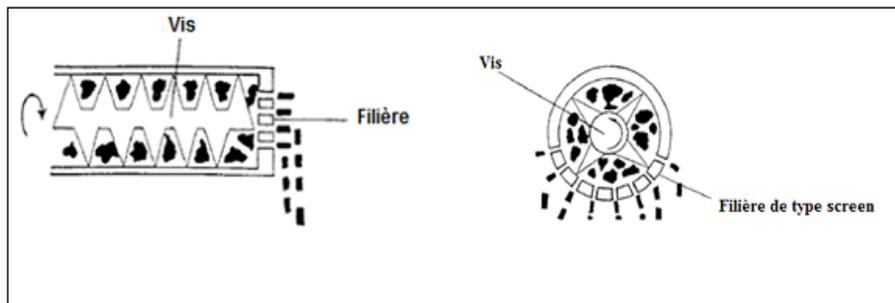
**Figure 3** Schémas de granulateurs à haut taux de cisaillement. a. Granulateur Glatt (Saleh et Guigon, 2009). b. Granulateur Lödige (Saleh et Guigon, 2009). c. Granulateur Mi-Pro de laboratoire (Chitu et al., 2011). d. Granulateur Diosna P6® (Chitu et al., 2011).



*Figure 4 Exemple de granulateur en lit fluidisé (Guigon et Saleh, 2009).*

Le granulateur en lit fluidisé est schématisé sur la Figure 4. Il n'utilise aucun système mécanique. Seul l'air de fluidisation contribue à la circulation des poudres et donc à leur probabilité de collision. La première étape consiste en une granulation avec pulvérisation du liquide. La deuxième étape est un séchage avec une augmentation de la température de l'air.

La granulation par extrusion, schématisée sur la Figure 5, utilise le malaxage intense par vis ou double vis ainsi que le passage par une filière qui permet d'obtenir des agglomérats de diamètre maîtrisé en continu. Un séchage ultérieur est également nécessaire, couplé ou suivi d'une étape de sphéronisation.



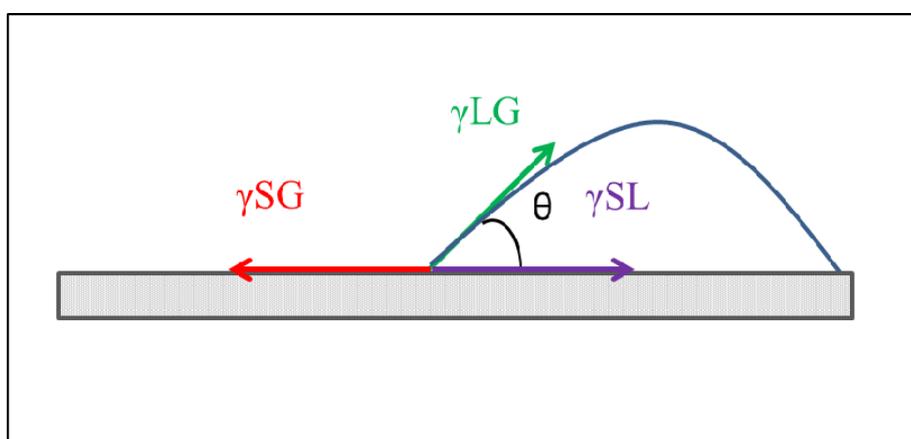
*Figure 5 Schéma d'une extrusion à vis axiale (Vervaeet et al., 1995).*

### 1.1.1.3. Mouillabilité des poudres

Dans le cas de la granulation humide, les paramètres essentiels à prendre en compte dans le choix des liants et des liquides de mouillage sont la mouillabilité et l'étalement du liquide sur les particules de solide.

La mouillabilité d'un solide par un liquide donné est l'aptitude du liquide à s'étaler à la surface du solide. Elle est définie par l'angle de contact ( $\theta$ , degrés) et par l'énergie de surface ( $\gamma$ ,  $\text{N.m}^{-1}$ ) entre trois milieux :  $\gamma_{\text{SG}}$  (solide-gaz),  $\gamma_{\text{SL}}$  (solide-liquide) et  $\gamma_{\text{LG}}$  (liquide-gaz). L'angle de contact étant défini comme l'angle interne formé par une goutte de liquide placée sur une surface solide à la ligne de contact des trois phases. Cet angle affecte directement les caractéristiques du produit granulé (Lazghab et al., 2005).

La Figure 6 illustre la mesure de l'angle de contact ( $\theta$ ) ainsi que les énergies de surface ( $\gamma$ ) qui interviennent entre une goutte de liquide et un solide.



**Figure 6** Energies de surface et angle de contact intervenants entre une goutte de liquide et un solide.

D'une façon générale, le mouillage par étalement varie entre ces deux cas :

- Le liquide peut plus ou moins s'étendre sur le solide. Il mouille parfaitement (ou totalement) le solide si l'angle de contact tend vers  $0^\circ$ . S'il est inférieur à  $90^\circ$ , on parle de mouillage partiel ;
- Le liquide et le solide ne présentent aucune affinité l'un envers l'autre et l'aire interfaciale solide-liquide sera réduite au minimum (c'est-à-dire qu'il ne se produit aucun étalement du liquide sur le solide). Ce cas final représente le non-mouillage. Le liquide est dit non-mouillant quand l'angle de contact se situe entre  $90^\circ$  et  $180^\circ$ .

Il peut s'agir également d'une hydrophobicité (ou super-hydrophobicité) du support solide.

Remarque : il est à noter que la granulation de poudres hydrophobes est un cas particulier que l'on retrouve fréquemment dans l'industrie pharmaceutique, où des classes entières de médicaments ne sont pas hydrophiles. Haggood et *al.* (2009) ont défini un système de poudre hydrophobe comme étant une poudre ou une combinaison de poudres caractérisées par un angle de contact avec le liquide de granulation supérieur à 90°.

Ce cas crée une difficulté considérable pour comprendre et contrôler les processus de granulation industrielle. De ce fait, un tensioactif est souvent ajouté au liquide et/ou aux poudres de granulation, pour améliorer les caractéristiques de mouillage de la formulation. Cependant, cette méthode ne peut être utilisée que pour certaines formulations pharmaceutiques, en raison du coût souvent élevé du tensioactif ou des interactions chimiques qui peuvent se produire entre les composants du mélange.

De manière générale, la granulation des poudres est suivie d'une étape de séchage puis éventuellement d'une mise en forme par compression.

### I.1.2. Mise en forme de poudres par compression

La compression est réalisée sur des poudres sèches par application d'une force sur un lit de particules, engendrant des déformations à l'échelle de la poudre et du lit de poudre. Les étapes du procédé sont détaillées ci-après, notamment *via* la représentation d'un cycle de compression.

#### *I.1.2.1. Compression à l'échelle de la particule*

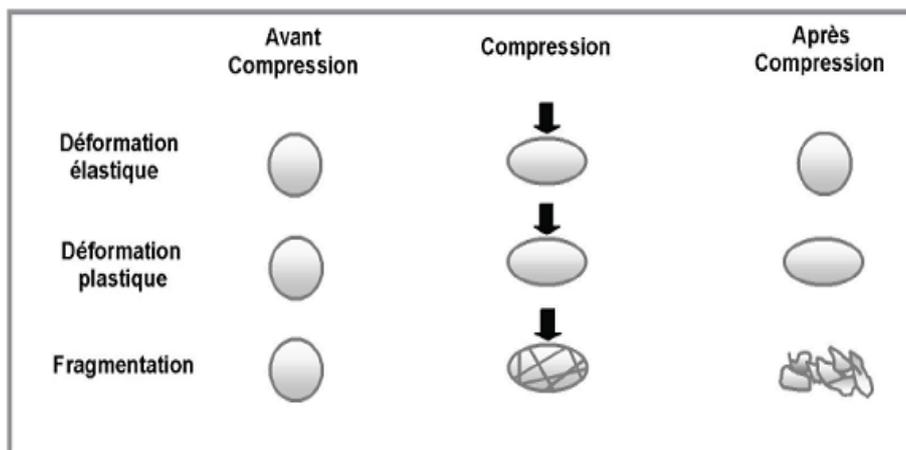
Les particules peuvent subir différents types de déformation, en fonction de l'intensité de la contrainte qui leur est appliquée. Nous pouvons retenir les définitions suivantes pour les différents types de déformations susceptibles d'être rencontrées :

- *Déformation élastique des particules* : déformation recouvrable de particules en fonction du temps. Ce type de déformation apparaît simultanément avec l'application de la contrainte et est donc réversible.
- *Déformation plastique des particules* : déformation permanente de particules, liée au degré de la déformation causée par l'application d'une contrainte et du temps

d'application de cette dernière. Cette déformation apparaît sans pour autant que le volume change.

- *Fragmentation d'une particule* : fracture d'une particule en petits fragments sous l'application d'une contrainte.

La Figure 7 représente ces différents modes de déformation qui peuvent survenir au cours de la compression. Dans le cas de contraintes de faible intensité, le matériau subit des préférentiellement des déformations élastiques réversibles. Pour des contraintes importantes, les déformations observées pour les matériaux ductiles sont irréversibles (déformation plastique). Cette déformation se produit pour une contrainte appliquée supérieure au seuil d'écoulement plastique qui est défini comme la pression minimale à appliquer pour engendrer des contacts permanents entre particules (domaine plastique). Pour les matériaux fragiles, la fragmentation a lieu lorsque la contrainte appliquée est supérieure à la limite d'élasticité des particules.



**Figure 7** Illustration des types de déformation pouvant survenir pendant et après la compression de particules.

Comme l'illustre la Figure 7, le comportement des poudres au cours du processus de compression est donc complexe et dépend à la fois de la nature des matériaux et de l'ampleur des contraintes exercées.

#### 1.1.2.2. Compression à l'échelle du lit de poudre

A l'échelle du lit de poudre, l'application d'une force engendre des déformations à la fois au niveau de l'arrangement des particules et au niveau de la structure

individuelle de chaque particule, notamment si elles sont poreuses (Nystrom et *al.*, 1993).

La compression se déroule généralement selon les trois phases suivantes :

1/ Une phase de tassement et de réarrangement des particules, pendant laquelle le volume du lit de poudre est réduit par diminution des espaces interparticulaires, sans déformation des particules. Cette étape correspond à l'évacuation de l'air interparticulaire.

2/ Une phase de compression, caractérisée par l'augmentation de la pression jusqu'à la pression maximale désirée, ou jusqu'au déplacement maximal fixé lors du réglage de la machine. Au-delà de la phase de tassement, le mouvement des particules au sein de la matrice n'est plus possible. Elles vont alors opposer une résistance à l'enfoncement du poinçon dans le lit de poudre. La réduction de volume ne peut alors se faire que par une succession de déformations suivant les différents mécanismes décrits précédemment. A ce stade, deux situations peuvent se produire. La déformation peut être réversible tant qu'elle respecte les limites d'élasticité du matériau. Le degré de déformation est alors uniquement fonction de la nature du matériau et de la contrainte appliquée, cette élasticité étant indépendante du temps et de la vitesse de déformation.

Le solide suit alors la loi de Hooke, dont l'équation est la suivante :

$$\sigma = E \times \varepsilon$$

où  $\sigma$  est la contrainte (MPa) ;  $E$  le module d'Young (MPa) et  $\varepsilon$  la déformation.

La Figure 8 présente la contrainte ( $\sigma$ ) d'un matériau solide en fonction de sa déformation ( $\varepsilon$ ) dans le cas d'une déformation réversible, pour laquelle la déformation du matériau est élastique.

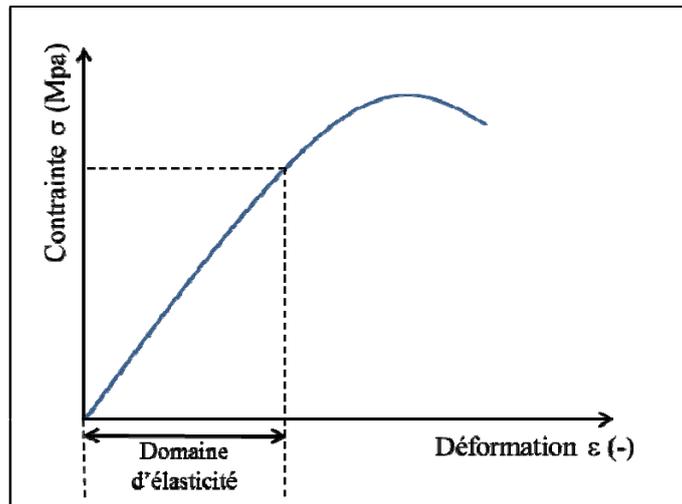


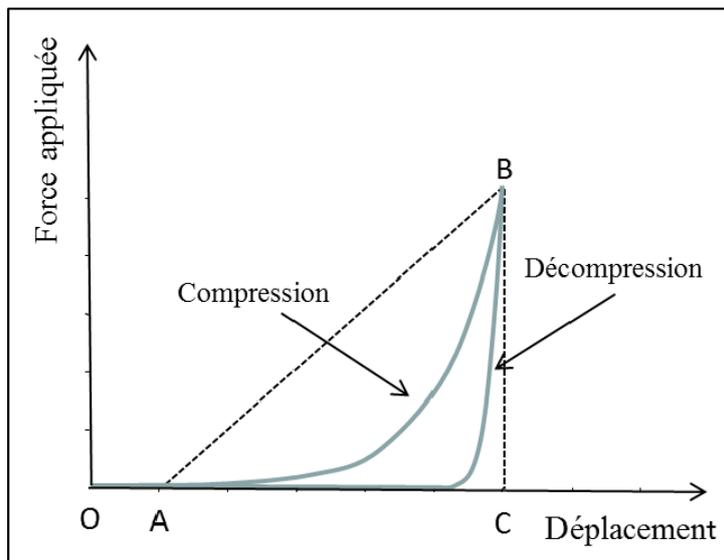
Figure 8 Elasticité linéaire d'un matériau solide (Busignies, 2005)

Au-delà de la limite d'élasticité, la déformation des particules peut devenir irréversible. De nouvelles surfaces se créent alors par déformation permanente du solide (plasticité), ou par rupture des particules en particules plus fines (fragmentation) (Busignies, 2005 ; Chantraine, 2006).

3/ Une phase de retour ou de décompression, caractérisée par la recouvrance élastique du comprimé formé associée à une légère diminution de sa densité apparente. En fonction de sa nature, un matériau réagit différemment à l'application de contraintes croissantes. Tous les solides possèdent une limite d'élasticité au-delà de laquelle leurs comportements se modifient. La compression se déroule selon un cycle, décrit dans le paragraphe suivant.

#### 1.1.2.3. Cycle de compression

Pendant la compression, le lit de poudre contenu dans la matrice est soumis à une force de compression qui provoque la diminution de son volume. L'évolution de la contrainte en fonction du déplacement du poinçon supérieur est décrite dans le travail de Ribet (2003), avec les différentes étapes de la compression. Un exemple de cycle de compression est présenté sur la Figure 9, en supposant une compression uniaxiale par déplacement d'un poinçon supérieur dans une matrice.



**Figure 9** Les différentes étapes du cycle de compression.

- La première phase (O → A) est la phase de tassement. Elle consiste en la pénétration du poinçon dans la matrice. Les particules glissent les unes sur les autres, générant une structure serrée avec un minimum d'espaces interparticulaires. Elles tendent vers un empilement de plus en plus dense qui est fonction de la taille, de la distribution de taille, de la morphologie et de l'état de surface des particules, jusqu'à l'obtention d'un empilement compact.

- La deuxième phase (A → B) est la phase de compression. Les particules, ne pouvant plus se déplacer, se déforment élastiquement tout d'abord, puis plastiquement au-delà de leur limite d'élasticité. Dans la plupart des cas, ces comportements sont accompagnés d'une fragmentation des particules qui fait disparaître les grosses particules au profit de fines plus résistantes à la rupture.

- La troisième phase (B → C) est l'étape de décompression ou de relaxation. La pression diminue et le comprimé subit une déformation élastique globale plus ou moins importante selon le matériau, appelée retour élastique (Barois-Cazenave, 1999 ; Ribet, 2003).

#### 1.1.2.4. Compression directe

Pour que la mise en forme des particules puisse se faire par compression directe, il est nécessaire d'avoir une connaissance approfondie des propriétés physiques et mécaniques des matières premières. En effet, les propriétés d'usage des excipients

et notamment leur comprimabilité dérivent de leurs propriétés moléculaires (masse moléculaire...), de leurs propriétés particulières (taille et forme des particules) et des propriétés globales de l'assemblage (porosité interparticulaire) (Ribet, 2003).

Par conséquent, pour que la compression directe de poudre puisse se faire, des propriétés physiques et mécaniques particulières sont requises : la poudre à compresser doit avoir une certaine granulométrie, assurant une bonne fluidité et permettant d'obtenir un remplissage précis et rapide de la matrice. Elle doit également présenter une bonne aptitude à la création de liaisons interparticulaires pour que les particules restent liées les unes aux autres pendant et après compression, en donnant ainsi un comprimé avec une bonne tenue mécanique.

Toutefois, ces propriétés d'agglomération ne doivent pas être excessives, au risque que le grain adhère également au poinçon et à la matrice. Bien que certaines poudres cohésives puissent s'agglomérer spontanément par des forces physiques naturellement présentes dans le milieu, il est difficile en réalité pour de nombreuses poudres de réunir toutes ces conditions. Ceci est notamment observé dans le domaine pharmaceutique, où peu de principes actifs peuvent être directement comprimés. C'est pourquoi la compression directe n'est que rarement utilisée, le passage par l'étape de granulation humide restant très fréquent. Cependant, nous pouvons citer le domaine cosmétique qui utilise la compression directe pour la fabrication des fards à joues ou fards à paupières. Toutefois, les pressions appliquées sont plus faibles que dans le secteur de la pharmacie ou des détergents.

De plus, l'utilisation d'un godet métallique positionné en fond de matrice est rendu nécessaire pour contribuer à la cohésion globale du compact, car celui-ci présente une grande surface et une faible épaisseur.

#### *1.1.2.5. Mécanismes d'interaction entre particules*

Deux paramètres peuvent être considérés comme les facteurs principaux dans l'obtention de compacts ou de comprimés cohésifs : le mécanisme dominant est la création de liaisons interparticulaires non covalentes, mais il faut également tenir compte de la surface sur laquelle ces liaisons sont actives. Les forces d'adhésion interparticulaire régissent la cohésion entre les particules du comprimé formé, engendrant une résistance mécanique plus ou moins importante de celui-ci. Les liaisons interparticulaires habituellement recensées sont, par ordre d'intensité croissante :

- Les interactions sans lien matériel (les forces de Van der Waals) : ces forces intermoléculaires sont des forces attractives faibles (Nystrom et *al.*, 1993). Elles

décroissent avec la distance selon une loi de puissance. Ces forces, bien que faibles, sont non négligeables comparées à la force gravitationnelle pour des poudres très fines.

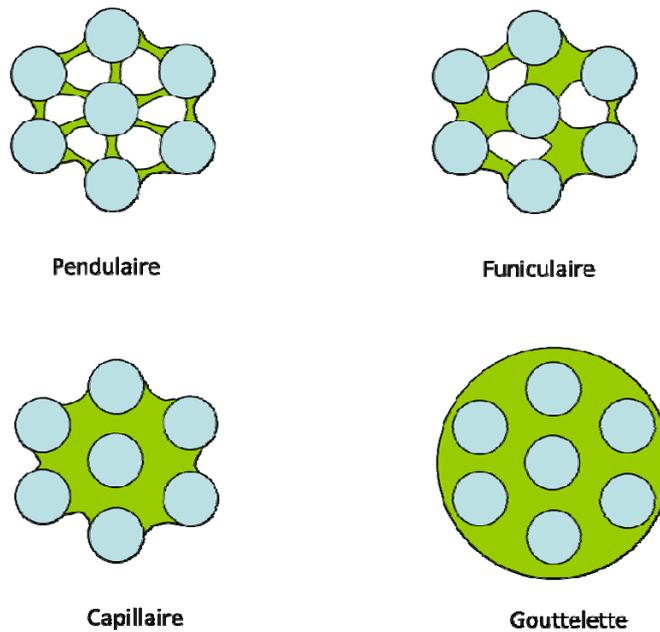
- Les ponts liquides : dans le mélange de poudre avec du liant sous forme liquide, celui-ci forme un ménisque entre les différentes particules. Le rôle du liant est double car il augmente la cohésion mais agit également comme un lubrifiant entre les particules, améliorant leur écoulement (Nystrom et *al.*, 1993).

- Les ponts solides : ils représentent des jonctions continues formées entre les particules du comprimé après séchage de celui-ci (Nystrom et *al.*, 1993). Ce sont les interactions interparticulaires les plus fortes, augmentant la résistance mécanique des comprimés. Celle-ci dépend du nombre de points de contact entre particules, qui augmente lorsque la porosité des comprimés diminue. La surface effective disponible pour les liaisons interparticulaires correspond dans le cas de ponts solides à la surface de contact réelle entre les particules du comprimé. Elle peut être caractérisée par des techniques d'adsorption en phase gazeuse. Cependant, des difficultés semblent être liées à l'usage de cette technique dans l'étude de la fragmentation des particules. En effet, l'adsorption gazeuse donne une estimation de la surface totale, ce qui rend difficile d'établir si un changement dans la surface est dû à la fragmentation particulaire ou bien à un autre phénomène tel que l'augmentation de la porosité du comprimé (Iveson et Page, 2005 ; Bi et *al.*, 1999).

Expérimentalement difficiles à évaluer, ces liaisons ne sont généralement pas été explorées dans le détail pour chaque type de poudre. A la place, plusieurs facteurs secondaires, plus indirects mais en corrélation avec la tenue mécanique des comprimés, sont habituellement étudiés. Ces facteurs sont notamment : la distribution granulométrique, la forme et les propriétés de surface des particules.

#### *1.1.2.6. Cas des poudres humides*

Les poudres humides peuvent être classées en trois états physiques caractéristiques selon leur saturation en liant (Figure 10). Newitt et Conway-Jones (1958) ont été les premiers auteurs à décrire les états de saturation des grains.



**Figure 10** Les différents états physiques des poudres humides

Dans l'état pendulaire, en présence d'une faible quantité de liquide, donc à un taux de saturation faible (< 25%), les particules sont liées entre elles par des ponts liquides continus au niveau de leurs points de contact.

Dans l'état funiculaire se trouve une plus grande quantité de liquide. Pour cet état, le taux de saturation se situe entre 25 % et 80 %. Il y a coalescence partielle des ponts liquides qui coexistent avec les agrégats de particules saturées. Il s'agit d'une étape de transition entre les états pendulaire et capillaire.

L'état capillaire est un état ne présentant pas de ponts liquides différenciés, mais où tous les espaces interparticulaires sont saturés en liant. L'état de saturation y est élevé, dépassant les 80 %.

Enfin, l'état gouttelette est atteint quand il y a sursaturation, enfermant les particules dans des gouttelettes (Chevalier, 2008 ; Althaus et Windhab, 2012).

#### *1.1.2.7. Résumé sur les procédés de mise en forme des particules existants*

Comme nous l'avons abordé dans la partie I.1, il existe trois voies conventionnelles de mise en forme des poudres par compression, respectivement *via* la granulation humide, la granulation sèche et la compression directe. Malgré un certain nombre

d'avantages et leur large utilisation à l'échelle industrielle, ces procédés de mise en forme des poudres présentent également des inconvénients, tels que la nécessité d'avoir une comprimabilité suffisante des poudres, la difficulté du choix du liant et de son mode d'addition, ou encore la maîtrise de la température et du temps de séchage pour conserver la stabilité de certaines matières premières et maintenir l'homogénéité de leur distribution au sein du comprimé (Armstrong, 2007).

Le nombre de paramètres à contrôler pour maîtriser le procédé et le produit sont nombreux, notamment : les conditions expérimentales (température, pression, humidité...), instrumentales (type de presse, pression appliquée, diamètre de la matrice...).

Comme nous l'avons évoqué, la mise en forme des poudres fait appel, dans une grande majorité des cas, à une formulation du produit, par l'ajout d'adjuvants de compression qui entrent dans la composition des comprimés. Ce dernier paramètre est l'un des plus difficiles à maîtriser car on connaît mal les impacts du changement de formulation sur le procédé.

La compression étant un procédé utilisé de manière très fréquente dans l'industrie pharmaceutique, nous allons focaliser notre démarche sur ce secteur d'activité. L'objectif est alors de mettre en forme un principe actif de manière à en assurer l'efficacité thérapeutique.

## ***1.2. Composition d'un comprimé***

Sachant que la compression directe est une voie qui ne peut être utilisée que rarement du fait de la faible compressibilité de la majorité des poudres, il devient nécessaire de passer par une étape de formulation en faisant appel à un ou plusieurs adjuvants dont le rôle est d'optimiser les propriétés d'usage des comprimés ou de faciliter les opérations de mise en forme. Le choix des adjuvants, que l'on nomme généralement excipients, est assez complexe. Il est fréquemment basé sur un savoir-faire et sur la connaissance du comportement de quelques formules placebo que l'on adapte au principe actif considéré en tenant compte des interactions potentielles entre ingrédients. Une fois le choix effectué, il reste à déterminer ou adapter leurs proportions dans le comprimé, par de nombreux essais et contrôles des paramètres choisis. Il existe plusieurs catégories d'additifs utilisés dans le domaine de la compression.

### I.2.1. Les excipients utilisés en compression

Ces additifs entrant dans la composition d'un comprimé ont chacun leur rôle, soit au niveau des propriétés d'usage du produit fini, soit au niveau de l'étape de fabrication.

Quelques excipients peuvent appartenir à plusieurs catégories, selon leur usage dans le comprimé.

Les catégories habituellement recensées sont :

- Les diluants (« diluents »), qui ont un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable (Le Hir, 1974). Ils permettent ainsi un réglage de la masse et des dimensions du comprimé. Ils peuvent être de diverses natures, à titre d'exemple : amidon, lactose, sels minéraux. Le Tableau 1 présente quelques exemples de diluants, avec leurs caractéristiques principales.

**Tableau 1 Exemples de diluants et leurs caractéristiques**

Diluants	Caractéristiques
Cellulose microcristalline	-Glucide complexe composé d'une chaîne linéaire de D-glucose. Les microfibrilles (unités de base de la cellulose) sont constituées de zones hautement ordonnées (zones cristallines) et d'autres moins (zones amorphes) -S'utilise généralement à sec comme diluant. -Exemples de noms commerciaux : Avicel PH®, Vivapur®, Emcocel®, Comprocel®, Elcema® (Jajic et Buckton, 1990).
Amidon	-Glucide complexe (polyoside) composé de chaînes ramifiées de D-Glucose. -L'amidon de blé, de maïs et de pomme de terre sont inscrits à la Pharmacopée Européenne, avec une utilisation à sec comme diluant (Le Hir, 1974). -L'amidon présente un écoulement moyennement bon (Zhang et al., 2003). -Exemple de nom commercial : Starch 1500®
Lactose	-Disaccharide composé d'une molécule de galactose et d'une molécule de glucose. -Le lactose est principalement utilisé à sec comme diluant dans l'industrie pharmaceutique car il présente l'avantage d'être faiblement hygroscopique (Le Hir, 1974). -Le lactose présente un écoulement moyennement bon (Zhang et al., 2003). -Exemples de noms commerciaux : Pharmatose®, Latochem®, Granulac®.

Diluants	Caractéristiques
Phosphate dicalcique	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Le phosphate dicalcique est une poudre blanche de formule brute <math>\text{CaHPO}_4</math>.</li> <li>-Il engendre une compressibilité et une dureté du comprimé faibles car il possède de faibles propriétés d'agrégation des particules (Zhang et al., 2003).</li> <li>-Sous pression, le mécanisme qui prédomine est la fragmentation des particules de ce liant, du fait de sa nature fragile. Les fractures engendrées vont créer un grand nombre de points de contact interparticulaires, ce qui va impliquer un nombre non négligeable de liaisons faibles (Zhang et al., 2003).</li> <li>-Liant généralement utilisé sous forme de solution.</li> <li>-Exemples de noms commerciaux: Di-Cafos AN®, Calipharm D®.</li> </ul>

- Les liants ou agglutinants (« binders ») sont responsables de la cohésion entre particules qui ne peuvent être liées sous la seule action de la pression. Leur présence permet de réduire la force de compression et de renforcer les liaisons interparticulaires. Selon l'étude de Zhang et al. (2003), le choix du liant est crucial dans le cadre de la compression directe. Celui-ci doit remplir un certain nombre de critères dont une bonne fonctionnalité en tant que liant, et une bonne aptitude à l'écoulement. Une taille des particules de liant du même ordre de grandeur que les autres particules donne des conditions favorables de mélange, minimisant le risque de ségrégation. La compatibilité entre le liant choisi et les autres excipients et/ou principes actifs est essentielle. De même, la capacité du comprimé à contenir des quantités importantes de principe actif, si le dosage thérapeutique le nécessite, est un critère important de formulation. Le Tableau 2 présente quelques exemples de liants utilisés en industrie pharmaceutique, ainsi que certaines de leurs principales caractéristiques.

**Tableau 2 Exemple de liants et présentation de leurs caractéristiques.**

Liant	Caractéristiques
Cellulose microcristalline (MCC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La cellulose se présente sous forme d'une poudre blanche, insoluble dans l'eau mais qui s'y disperse en donnant un gel stable (Le Hir, 1974).</li> <li>- S'utilise à sec pour les formulations préparées par compression directe ou par granulation sèche, mais aussi sous forme de solution dans la granulation humide.</li> <li>-La MCC a une excellente compressibilité, et donne un comprimé d'une résistance mécanique extrêmement bonne. La MCC présente également une déformation plastique sous pression (Zhang et al., 2003), ce qui justifie son utilisation de plus en plus fréquente dans de nombreuses formulations (Lee, 2008).</li> <li>- Exemples de noms commerciaux : Cf Tableau 1.</li> </ul>

Liant	Caractéristiques
Hydroxypropyl-méthylcellulose (HPMC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dérivé de la cellulose, cet excipient est utilisé comme polymère filmogène pour former des pelliculages gastro-résistants.</li> <li>- L'HPMC est généralement utilisé à sec comme liant.</li> <li>- L'HPMC est un liant optimal avec la MCC utilisée comme diluant (Jajic et Buckton, 1990).</li> <li>- Exemples de noms commerciaux : Methocel®, Pharmacoat®.</li> </ul>
Polyvinyl-pyrrolidone (PVP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Produit résultant de la polymérisation de la N-vinyl-pyrrolidone (Le Hir, 1974).</li> <li>- Il s'agit d'une poudre blanche ou à légers reflets jaune-vert, inodore, sans saveur, légèrement hygroscopique, soluble dans l'eau et dans l'alcool (Le Hir, 1974).</li> <li>- Liant utilisé sous forme liquide (Jajic et Buckton, 1990).</li> <li>- Exemples de noms commerciaux : Povidone®, KollidonK30®.</li> </ul>
Amidon	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'amidon de blé, de maïs et de pomme de terre sont inscrits à la Pharmacopée Européenne, avec une utilisation sous forme d'empois comme liant (Le Hir, 1974).</li> <li>- L'amidon engendre une compressibilité et une dureté du comprimé qui sont moyennement bonnes (Zhang et al., 2003).</li> <li>- Sous pression, deux mécanismes se produisent : la déformation plastique et la fragmentation des particules de liant (Zhang et al., 2003).</li> <li>- Exemple de noms commerciaux : Lycatab®, Pharma-Gel®.</li> </ul>

- Les délitants ou désintégrants (« disintegrating agents ») sont utilisés afin d'accélérer la désintégration du comprimé, donc la libération du principe actif dans l'eau et les sucs digestifs. Ils peuvent avoir des solubilités différentes de celle du principe actif. Certains favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé, d'autres permettent un dégagement gazeux lors de la mise en contact du comprimé avec l'eau, engendrant son délitement. Les délitants peuvent être de diverses natures, à titre d'exemple : l'acide citrique, le carbonate de calcium, les amidons en poudre ou l'alginate de sodium. La cellulose et ses dérivés sont également utilisés comme délitants en industrie pharmaceutique. Elles provoquent l'éclatement des comprimés en gonflant au contact de l'eau (Le Hir, 1974).

- Les lubrifiants (« lubricants ») permettent de réduire l'adhérence de la poudre au poinçon et à la matrice, engendrant la diminution des frictions entre les particules pendant la compression, ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain (Le Hir, 1974). Cependant, mis en excès, les lubrifiants diminuent la cohésion des comprimés. Les lubrifiants les plus communément utilisés sont : le stéarate de magnésium, le talc ou l'acide stéarique.

- Les agents d'écoulement (« glidants ») permettent d'augmenter la fluidité de la poudre et par conséquent d'améliorer les conditions de remplissage des matrices. La silice est un agent d'écoulement largement utilisé en industrie pharmaceutique, sous plusieurs formes, notamment colloïdale. La cellulose microcristalline est également recensée comme agent d'écoulement, bien qu'elle présente des propriétés d'écoulement moyennes (Zhang et al., 2003).

### I.2.2. Performance des liants

Comme nous l'avons énoncé en partie I.2.1., les liants peuvent être de diverses natures. Ils présentent différentes propriétés, et leur action au niveau de la tenue mécanique des comprimés est variable. Ils sont utilisés soit à l'état sec, soit le plus souvent en solution, aqueuse ou alcoolique (Le Hir, 1974).

Le Tableau 3 présente le classement de quatre liants fréquemment utilisés en industrie pharmaceutique : l'amidon, la cellulose microcristalline (MCC), le phosphate dicalcique (DCP), le lactose et le saccharose (Zhang et al., 2003). Quatre propriétés liées soit à la manipulation des poudres soit au produit fini sont considérées : la teneur en eau du liant, sa densité, ses propriétés d'écoulement et la dureté des comprimés. Les liants sont alors classés du plus influent au moins influent pour chaque propriété.

**Tableau 3 Classement de liants en fonction du paramètre étudié (Zhang et al., 2003)**

<b>Propriété</b>	<b>Classement des liants</b>
<b>Teneur en eau</b>	Saccharose > Lactose > Amidon > DCP > MCC
<b>Densité</b>	DCP > Saccharose > Lactose > Amidon > MCC. Remarque : les densités réelles respectives de ces liants ont des valeurs proches, sauf en ce qui concerne le DCP
<b>Écoulement</b>	DCP > Saccharose > Lactose > MCC > Amidon Avicel PH 102 > Avicel PH 101, car Avicel PH 102 est une poudre présentant des tailles de particules plus élevées que PH101, et ses particules sont plus sphériques que pour PH 101
<b>Dureté des comprimés</b>	MCC > Amidon > Lactose > Saccharose > DCP

Il est important de préciser que la taille des particules est un paramètre important influant sur leur écoulement.

Le rôle fondamental des liants est d'améliorer la tenue mécanique des comprimés dont ils entrent dans la composition. Cependant, il n'existe pas de modèle prédictif du comportement mécanique du comprimé à partir de sa composition et des conditions de fabrication. Les études d'influence du paramètre de formulation ou du procédé s'appuient donc sur des mesures expérimentales qui permettent d'accéder à des caractéristiques globales, notamment des poudres utilisées et des comprimés fabriqués.

Une conclusion importante de ce tableau 3 est que les liants les moins hygroscopiques sont ceux qui donnent des comprimés avec une meilleure tenue mécanique.

Nous allons maintenant aborder les différents tests qui ont été développés et qui sont généralement utilisés pour caractériser les poudres initiales et évaluer la résistance mécanique de comprimés fabriqués.

### ***1.3. Méthodes de caractérisation des poudres et des comprimés***

Diverses méthodes permettent de caractériser expérimentalement les poudres ainsi que les comprimés obtenus après leur mise en forme. Un inventaire non exhaustif de ces méthodes a été établi, afin de décrire celles qui sont le plus couramment utilisées.

#### **I.3.1. Méthodes de caractérisation des poudres**

##### Caractérisation de la surface spécifique des particules

- *La méthode B.E.T.*, mise au point par Brunauer, Emmett et Teller (1938), est la plus utilisée pour la mesure de la surface spécifique. Cet essai consiste à déterminer la surface spécifique d'une poudre par adsorption physique d'un gaz sur la surface du solide, et par mesure de la quantité de gaz correspondant à une couche monomoléculaire. Le gaz employé est très souvent l'azote (Chantraine, 2006).

##### Caractérisation de la taille des particules

- *Le tamisage* : La distribution granulométrique peut être obtenue par cette

technique en utilisant différents tamis dont la taille de mailles est de plus en plus petite. De plus, l'isolement des différentes tranches de taille des grains peut permettre d'observer l'influence de la granulométrie sur les propriétés des comprimés réalisés dans les mêmes conditions de compaction. (Serris, 2006).

- *La microscopie* permet d'apprécier à la fois la taille et la forme des particules. Pour des particules de 0,5  $\mu\text{m}$  à 200  $\mu\text{m}$ , l'étude peut être réalisée à l'aide d'un microscope optique (*M.O.*) et pour des particules plus petites ( $< 0,2 \mu\text{m}$ ) un microscope électronique à balayage (*M.E.B.*) est nécessaire (Chantraine, 2006).

#### Caractérisation de la taille des particules de façon indirecte

- La caractérisation par *diffraction de la lumière*, s'appuie sur un modèle de particules sphériques. La distribution granulométrique est déduite de l'interaction entre un ensemble de particules et un faisceau incident (classiquement un faisceau laser), fournissant une distribution de taille en diamètre équivalent en surface projetée (Chantraine, 2006).

#### Écoulement des particules

- *Le test de l'entonnoir* consiste à chronométrer le temps de passage (exprimé en secondes et en dixièmes de secondes) de 100 g de poudre à travers un entonnoir normalisé. Il permet d'évaluer la facilité d'écoulement de la poudre, donc d'évaluer la fluidité et la coulabilité en effectuant trois déterminations. Les résultats de ce test dépendent notamment de la taille et de la forme des particules ainsi que des conditions de conservation du produit à examiner (Pharmacopée Européenne, 2001).

#### Porosité de l'empilement des particules

- *La détermination de la porosité interparticulaire initiale ( $\epsilon_0$ )* est déterminée à partir de la mesure de la masse volumique réelle des particules (mesurée par un pycnomètre à hélium) ainsi que la masse volumique en vrac (mesurée par un volumétre). Cette technique est décrite par Lamy et Brunet (2005).

#### Énergie de surface des particules

- *Le calcul de la densité d'énergie cohésive (CED)* passe par le calcul de l'énergie de surface (Benhali, 2006). Cette énergie peut être déterminée par chromatographie gazeuse en phase inverse, car cette technique permet de déceler les modifications de surface des particules et d'examiner les interactions interparticulaires (York et al., 1998).

### Mouillabilité et hygroscopie des poudres

- *Le test de mouillabilité d'un solide* par un liquide donné permet de connaître l'hygroscopie des poudres. Ce test dépend de l'état de surface du solide. La mouillabilité est définie par l'angle de contact et par l'énergie de surface entre deux milieux. L'angle de contact est défini comme l'angle interne formé par une goutte de liquide placée sur une surface solide, à la ligne de contact des trois phases. Cet angle, décrit dans la section I.1.1.3, est directement affecté par les caractéristiques du produit granulé (Lazghab et *al.*, 2005 ; Chantraine, 2006 ; Hapgood et *al.*, 2009).

- *Les isothermes de sorption d'eau par les poudres* peuvent être déterminées gravimétriquement, à l'aide de la technique de Sorption Dynamique de Vapeur (DVS). L'appareil DVS suit les capacités de sorption d'eau pour des poudres entre 0% et 100% d'humidité relative (RH) à une température fixée. Les isothermes de sorption de vapeur d'eau peuvent être décrites en utilisant une modélisation suivant le modèle approprié (ex : B.E.T., G.A.B.) (Jouppila et Roos, 2004 ; Gaiani et *al.*, 2009 ; Saad et *al.*, 2009).

### I.3.2. Méthodes de caractérisation des comprimés

Certaines méthodes peuvent être utilisées après fabrication des comprimés pour en tester les propriétés mécaniques, plus particulièrement leur tenue mécanique. Nous en abordons deux ci-dessous :

- *Le test de rupture diamétrale ou test brésilien* permet de déterminer la résistance mécanique d'un comprimé via la mesure de sa contrainte de rupture ( $\sigma$ ). Ce test est réalisé entre deux plateaux d'une presse uniaxiale ou à l'aide d'un duromètre. Il consiste à appliquer une force perpendiculairement à la direction de compression (c'est-à-dire sur la tranche du compact) jusqu'à la rupture de celui-ci (Pharmacopée Européenne, 2001 ; Celik et Driscoll, 1993). Ce test est utilisé pour rendre compte de la tendance du comprimé à se décalotter ou à se laminer (Doelker, 1994). La résistance mécanique du comprimé peut être également un critère de caractérisation du comprimé car elle dépend des forces d'interaction cohésives du liant (Benhali, 2006).

- *Le travail de rupture et le travail de rupture normalisé* : l'aire sous la courbe du diagramme force/déplacement avant la rupture a été proposée par Rees et Rue (1978) comme une grandeur qui complète la caractérisation mécanique des comprimés. La ténacité ( $K_{IC}$ ) ou valeur critique à la rupture du facteur d'intensité

de la contrainte (« critical stress intensity factor ») quantifie la résistance du matériau à la propagation d'une fissure. Pour Irwin et Washington (1957), la résistance d'un matériau dépend de son aptitude à résister à la propagation d'un défaut et il considère la ténacité comme une mesure de la fragilité du matériau (Irwin et Washington, 1957 in Ribet, 2003).

#### **1.4. Positionnement du sujet**

Les projets de recherche menés dans le domaine de la formulation et de la mise en forme des poudres ont pour objectif d'établir des liens entre les propriétés initiales des matériaux choisis, leurs proportions, le procédé de fabrication permettant d'obtenir une structuration granulaire et l'aboutissement au produit fini pour lequel on recherche des propriétés spécifiques, également nommées « propriétés d'usage ».

Malgré la large utilisation industrielle de liants dans la compression de particules, leur impact dans la tenue mécanique des comprimés à l'échelle moléculaire n'est, à notre connaissance, pas abordé dans la littérature. En effet, nous ne trouvons ni théories ni modèles prédictifs allant dans ce sens. En découle un certain empirisme, c'est-à-dire que des formulations sont élaborées puis industrialisées quand la tenue mécanique est celle attendue. Dans le cas contraire, la formulation est changée jusqu'à l'atteinte de l'objectif.

Le lien entre les propriétés physico-chimique du liant et le comportement des comprimés reste donc à élucider, d'où la mise en place d'une démarche expérimentale focalisée sur le rôle du liant dans la tenue mécanique de comprimés modèles. Par ailleurs, afin d'obtenir un procédé de mise en forme simplifié, comportant un nombre réduit d'étapes et s'affranchissant de celle de la granulation humide, nous nous sommes intéressés au procédé de compression humide que l'on peut considérer comme une quatrième voie existante qui permet de mettre en forme des particules de grande taille.

Ce procédé a fait l'objet de peu d'études à ce jour (Bi et *al.*, 1999 ; Onishi et Watano, 2006 ; Miyachi et *al.*, 2009).

Le tableau 4 propose une synthèse des travaux portant sur la compression humide. Les effets des paramètres de formulation et de procédé sur les propriétés des compacts sont examinés.

**Tableau 4 Caractéristiques de travaux portant sur la compression humide.**

	<b>Paramètres</b>	<b>Conséquences d'une augmentation du paramètre</b>
<b>Formulation</b>	Taille des particules	- Joue un rôle modeste dans la porosité des comprimés sur l'exemple du lactose (Bi et <i>al.</i> 1999). - Une large distribution de taille des particules engendre l'amélioration de la résistance mécanique des comprimés (Althaus et Windhab, 2012).
	Irrégularité de morphologie des particules	- Des particules de forme irrégulière, dendritique avec des particules fragmentées produisent des comprimés beaucoup plus résistants mécaniquement que des poudres sphériques (Iveson et Page, 2005).
	Teneur en eau	- La teneur en eau finale des comprimés joue un rôle modeste dans la porosité des comprimés (Bi et <i>al.</i> , 1999).
	Teneur en liant	- Augmentation de la cohésion interparticulaire et amélioration de la coulabilité des poudres humides (Althaus et Windhab, 2012).
	Teneur en agent désintégrant	- La présence de croscarmellose sodique diminue le temps de désintégration des comprimés mais diminue leur résistance mécanique (Miyachi et <i>al.</i> , 2009).
	Porosité du comprimé	- Diminution du temps de désintégration des comprimés humides (Bi et <i>al.</i> 1999). - Diminution de la résistance mécanique des comprimés (Bi et <i>al.</i> , 1999, Iveson et Page, 2005).
	Viscosité du liant	- Augmentation de la résistance mécanique des comprimés (Bi et <i>al.</i> 1999, Iveson et Page, 2001 ; Iveson et Page, 2005).
	Tension superficielle du liant	- Augmentation de la résistance mécanique des comprimés (Iveson et Page, 2005).
<b>Procédé</b>	Pression	- Diminution de la porosité des comprimés et par conséquent augmentation de leur résistance mécanique (Bi et <i>al.</i> , 1999).
	Energie de compression	- Augmentation de la dureté des comprimés (Onishi et Watano, 2006).

La compression humide présente un certain nombre d'avantages, notamment l'amélioration de la compactibilité des particules, la réduction de l'émission de poussières et du piégeage de l'air durant la compression et enfin une meilleure homogénéisation du mélange (Augsburger et Zellhofer, 2007). Des liants sont utilisés dans ce procédé pour avoir une meilleure cohésion interparticulaire sans

passer par une étape préalable de granulation humide, engendrant une augmentation de la résistance mécanique des comprimés fabriqués (Singh et Naini, 2007).

D'autres études confirment l'amélioration de la tenue mécanique des comprimés par compression humide par rapport aux voies classiques de mise en forme des comprimés (Bi et *al.*, 1999 ; Miyachi et *al.*, 2009). Par exemple, Bi et *al.* (1999) montrent que les comprimés de lactose sont dix fois plus résistants mécaniquement quand ils sont fabriqués avec le procédé de compression humide qu'avec les méthodes classiques.

De plus, l'eau ajoutée au mélange à comprimer joue un rôle clé car elle permet au liant de se dissoudre et d'enrober plus facilement les particules du mélange. Par ailleurs, la formation des ponts solides a lieu au sein du comprimé durant la période de séchage. Ces ponts permettent au comprimé d'acquérir une meilleure résistance mécanique que celle obtenue par les autres méthodes de compression, où seules les forces de Van der Waals et les liaisons hydrogènes interviennent pour assurer les liaisons entre les particules, les ponts solides éventuellement présents étant créés lors des étapes précédentes (granulation notamment) (Bi et *al.*, 1999 ; Sunada et Bi, 2002).

Dans le cadre de ce travail, nous avons développé une méthode modifiée de compression humide pour la fabrication de comprimés modèles constitués de billes de verre et d'une solution de sucre comme liant. Nous avons choisi plusieurs sucres afin de comparer leur rôle dans la tenue mécanique des comprimés. Nous avons également fait varier la quantité de sucre dans le but de connaître l'impact de ce paramètre dans la résistance mécanique de ces comprimés.

La description développée du matériel et des méthodes utilisés dans ce travail est faite dans le Chapitre suivant.

# **Chapitre II.**

## **Matériels et Méthodes**



La compression de poudres est un procédé communément employé pour la fabrication de formes solides destinées à de multiples propriétés d'usage. Différents constituants sont associés par mélange et agglomérés sous l'effet de la pression afin d'obtenir des comprimés possédant une résistance mécanique que l'on souhaite satisfaisante pour assurer leur intégrité et leur maniabilité, du conditionnement à leur utilisation finale.

Le cahier des charges général peut être précisé avec une résistance diamétrale supérieure à 1 MPa et constituera l'objectif visé tout au long de ce travail.

L'objectif de ce chapitre est de présenter les matériaux utilisés, les conditions de fabrication des comprimés, ainsi que le dispositif expérimental pour caractériser la tenue mécanique de compacts après la compression d'un mélange de poudre modèle avec du liant.

Le travail entrepris se propose de comprendre les effets de différents liants à travers l'étude des paramètres physico-chimiques qui interviennent dans la cohésion entre des particules modèles et ceux-ci lors de la mise en forme de ces particules par compression. Ce travail se propose également de quantifier ces effets et de tenter de les anticiper. Ainsi, cette étude permettra d'analyser les mécanismes mis en jeu lors de la formulation et d'approfondir l'influence des conditions de stockage sur le comportement des comprimés d'un point de vue mécanique. Les paramètres que nous avons fait varier sont les suivants : la nature du liant, sa concentration, son taux de présence dans les comprimés et les conditions de stockage de ceux-ci.

## ***II.1. Matières premières***

Nous avons fait le choix d'une formule simplifiée au maximum, avec deux types de matières premières :

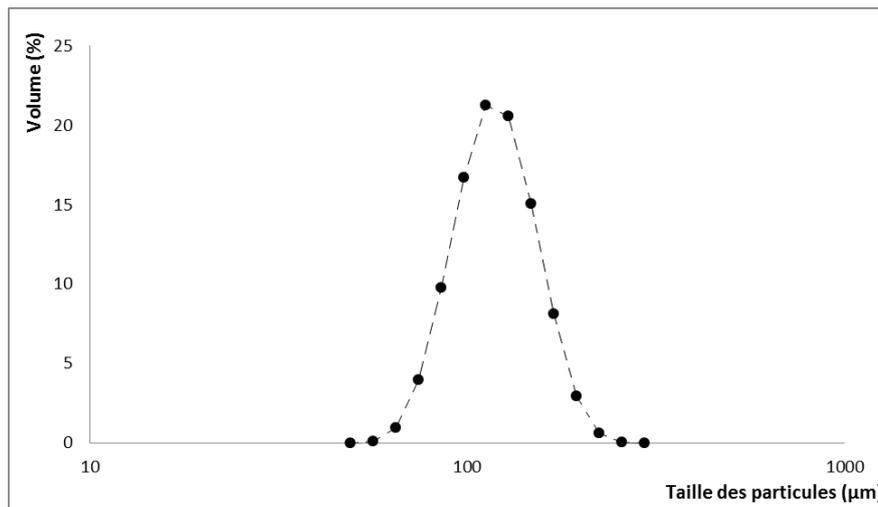
- **Un excipient** sans interaction chimique avec les autres composés étudiés : des billes de verre. Nous posons l'hypothèse, qui sera vérifiée au préalable, que ces particules sont non déformables à la pression utilisée.
- **Un liant** de formule simple, connue et utilisable en solution ou non : des mono et disaccharides.

### II.1.1. Billes de verre

Les billes de verre choisies sont des microbilles commercialisées par CVP (Linselles, France) et de granulométrie comprise entre 90 µm et 150 µm.

#### II.1.1.1. Granulométrie laser

La distribution en taille des billes de verre a été mesurée par granulométrie laser, à l'aide d'un granulomètre Malvern MasterSizer 2000® utilisé en voie liquide. Les résultats, présentés en Figure 11, montrent que la distribution de taille des billes présente une allure log-normale, avec un diamètre médian de 122 µm, et un span ( $= \frac{d_{90} - d_{10}}{d_{50}}$ ) égal à 0,640.



**Figure 11** Volume (exprimé en pourcentage) des billes de verre en fonction de leur taille (µm)

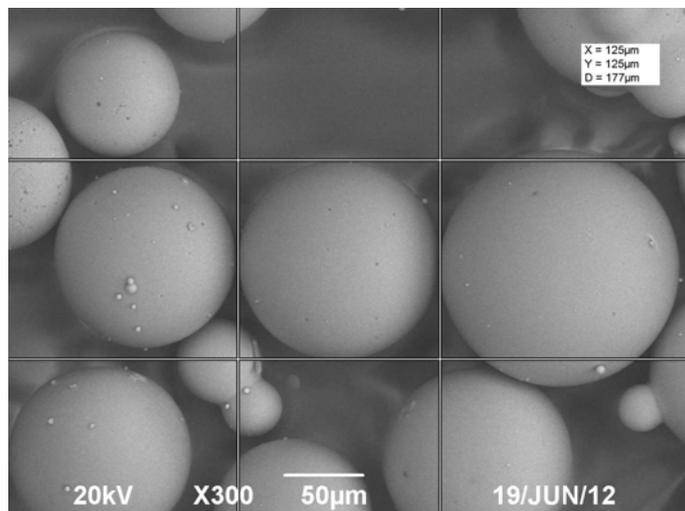
#### II.1.1.2. Microscopie électronique à balayage (M.E.B.)

Dans le but d'envisager leur utilisation comme particules modèles pour cette étude, les billes de verre ont été analysées par Microscopie Electronique à Balayage.

Ces particules ont été fixées sur un support métallique à l'aide de ruban adhésif double-face, avant d'être introduites dans un appareil de marque Jeol JSM T330, opérant à 20 kV. Un cliché obtenu avec un agrandissement de X300 est présenté sur la Figure 12.

Les dimensions des billes de verre (voir la bille centrale sur la photographie de diamètre de 125  $\mu\text{m}$ ) confirment l'ordre de grandeur que nous avons obtenu par granulométrie laser (Figure 11).

De plus, il apparaît sur le cliché de la Figure 12 que les billes de verre sont sphériques et ne présentent pas de porosité ni de rugosités apparentes, d'où leur rôle de particules modèles dans le cadre de ce travail.



**Figure 12** Microscopie Electronique à Balayage des billes de verre. Agrandissement : x 300. D : Diagonale.

### II.1.2. Sucres utilisés comme liants

Nous avons choisi d'utiliser différents sucres comme adjuvants lors de la compression de poudres modèles, et plus particulièrement dans un rôle de liants. Ce choix est dû à notre volonté d'étudier un système le plus simple possible. Le glucose est utilisé en industrie pharmaceutique comme liant, sous forme de monomère, mais aussi de polymère (cellulose et amidon notamment) (Miyachi et al., 2009 ; Metin, 2011).

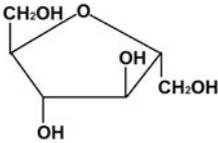
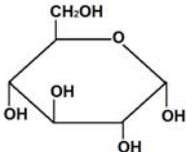
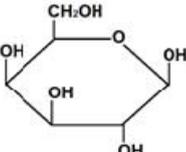
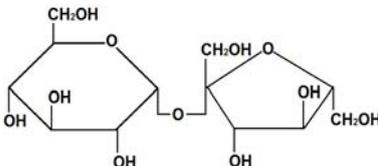
Le choix des autres sucres est effectué de manière à travailler avec des molécules de même famille et de complexité variable. En effet, le fructose, également utilisé en industrie pharmaceutique, est un isomère du glucose, et ils forment à eux deux une molécule de saccharose, possédant de la même façon des propriétés de cohésion entre particules. De même, le galactose et le glucose sont deux isomères formant le lactose. Ces trois sucres sont eux aussi utilisés comme liants en industrie

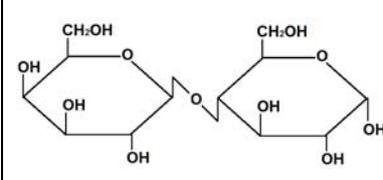
pharmaceutique (Alderborn et Nystrom 1996 ; Bi et *al.*, 1999 ; Singh et Naini, 2007 ; Miyachi et *al.*, 2009).

### II.1.2.1. Description des sucres

Le Tableau 5 présente une description succincte de ces six sucres, mono ou disaccharides.

**Tableau 5 Description et formules chimiques des sucres utilisés dans ce travail : fructose, glucose, saccharose, galactose et lactose (Horton et al., 2000).**

Sucre	Formule brute	Formule de Haworth	Description de la molécule
Fructose	$C_6H_{12}O_6$		Monosaccharide composé de six atomes de carbone (hexose). Il s'agit d'un cétohexose, isomère du glucose et du galactose.
Glucose	$C_6H_{12}O_6$		Monosaccharide composés de six atomes de carbone (hexose). Il s'agit d'un aldohexose, isomère du galactose et du fructose.
Galactose	$C_6H_{12}O_6$		Monosaccharide formé par six atomes de carbone (hexose). Il s'agit d'un aldohexose, isomère du glucose et du fructose.
Saccharose	$C_{12}H_{22}O_{11}$		Disaccharide composé d'une molécule de glucose et d'une molécule de fructose.

Sucre	Formule brute	Formule de Haworth	Description de la molécule
Lactose	$C_{12}H_{22}O_{11}$		Disaccharide composé d'une molécule de galactose et d'une molécule de glucose.

Les sucres sont utilisés sous forme de solutions (sirops). Il s'agit du glucose (Prolabo), du saccharose (Sigma), du fructose (Sigma), du galactose (Sigma) et du lactose (Sigma). Tous sont fournis sous forme de poudre.

### II.1.2.2. Solubilité en solution aqueuse

Les cinq sucres que nous avons choisi d'étudier comme liants présentent des solubilités très différentes en solution aqueuse à 20°C. Elles sont données dans le Tableau 6 suivant.

**Tableau 6 Solubilité du fructose, du glucose, du galactose, du lactose et du saccharose dans l'eau à 20°C, exprimée en  $g \cdot mL^{-1}$  d'eau, en  $mol \cdot L^{-1}$  d'eau et en pourcentage massique.**

Sucres	Solubilité ( $g \cdot mL^{-1}$ d'eau)	Solubilité ( $mol \cdot L^{-1}$ d'eau)	Solubilité (% massique)
Fructose	3,75	20,83	79
Saccharose	2,02	5,91	67
Glucose	0,90	5,00	47
Galactose	0,68	3,78	40
Lactose	0,22	0,65	18

Le sucre le plus soluble est le fructose, suivi du saccharose et celui qui l'est le moins parmi les cinq est le lactose.

### II.1.3. Préparation des sirops

Les solutions de sucre que nous réalisons sont sous-saturées, saturées ou sursaturées, réalisées à des concentrations massiques respectives de 5%, 35% et 55%. Nous avons choisi de conserver ces concentrations des solutions bien que

nous soyons au-dessus de la limite de solubilité pour certains des sucres. Nous pourrions ainsi examiner si pour exprimer son pouvoir le liant doit être sous sa forme dissoute ou s'il peut rester sous une forme solide en suspension.

Pour fabriquer les différents sirops, nous pesons respectivement pour chaque sucre 5 g, 35 g et 55 g de sucres dans un bécher de 100 ml et nous complétons à 100 g avec de l'eau filtrée et désionisée. Nous déposons ensuite un barreau magnétique dans chaque bécher avant de le placer sur un agitateur magnétique multipostes sans chauffage de marque Mix 15 eco® pendant 24 heures.

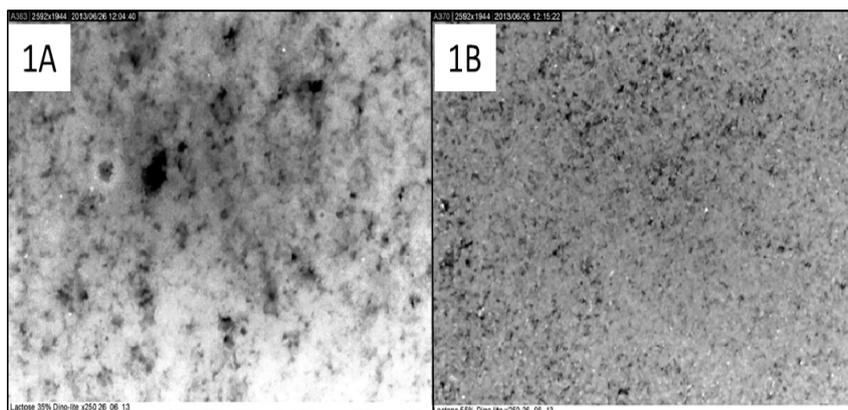
## II.1.4. Caractérisation des sirops

### II.1.4.1. Microscopie digitale

Certains sirops présentant un aspect trouble, nous avons utilisé un microscope digital de marque Dino-Lite® AM7013MZT pour observer les solutions aqueuses de lactose, de galactose et de glucose, réalisées à des concentrations massiques respectives de 35 % et 55 % dans le but d'évaluer l'incidence de ces conditions opératoires sur le sirop obtenu.

Nous avons choisi d'effectuer pour chacune de ces solutions un cliché juste après la fabrication des sirops (T=30 minutes) et un après 24 heures d'homogénéisation des sirops. L'agrandissement choisi est : 250 x.

A 35 %, nous nous situons théoriquement au-delà de la limite solubilité du lactose à 20 °C (18 %), et légèrement en dessous de celle du galactose (40%) et du glucose (47 %) (Cf Tableau 6). A une concentration égale à 55 % massique, nous sommes au-dessus de la limite de solubilité dans l'eau à 20°C pour ces trois sucres. Sur la Figure 13 apparaissent les clichés du sirop de lactose à des concentrations massiques respectives de 35 % (1A) et 55 % (1B), après 24 heures d'agitation.



**Figure 13** Observations en microscopie numérique du sirop de lactose à des concentrations massiques de 35% (cliché 1A) et 55 % (cliché 1B) après agitation pendant 24h. Agrandissement : 250x.

Ces clichés révèlent la présence de poudre de lactose non soluble pour les deux concentrations observées. Sur le cliché 1A, la poudre de lactose paraît être « floconneuse » et plus éparse que sur le cliché 1B où elle est plus dense, à cause de sa concentration plus élevée.

Nous avons également voulu tester l'apparence en microscopie digitale de la solution à une concentration massique de 5 %, valeur située en-dessous de la limite de solubilité du lactose dans l'eau à 20°C. Le cliché est présenté sur la Figure 14 ci-dessous.

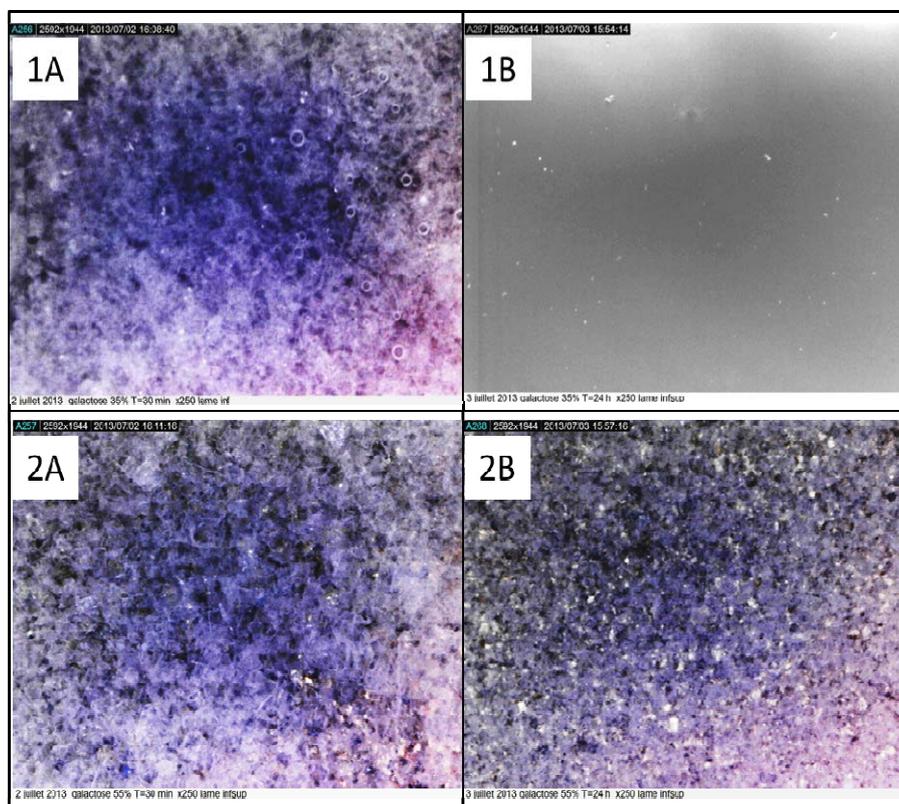


**Figure 14** Observations en microscopie numérique du sirop de lactose à une concentration massique de 35%, après agitation de la solution pendant 24h. Agrandissement : 250x.

Même à une faible concentration massique en comparaison avec la limite de solubilité du lactose dans l'eau à 20°C (égale à 18%), nous nous heurtons

également au problème de la découverte de particules restant en suspension même après agitation de la solution pendant 24 heures.

Sur la Figure 15, nous trouvons les clichés du sirop de galactose à des concentrations massiques respectives de 35 % (clichés 1) et 55 % (clichés 2), juste après la fabrication des sirops (clichés A) et après 24 heures d'agitation (clichés B).

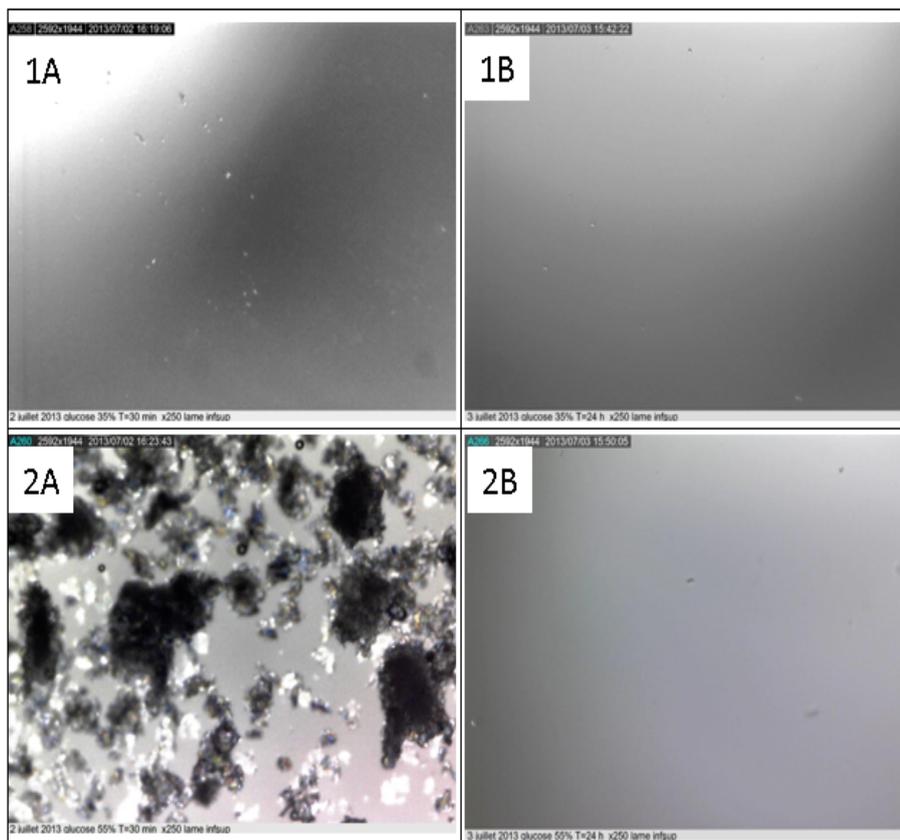


**Figure 15** Observations en microscopie numérique du sirop de galactose à des concentrations massiques de 35 % (clichés 1) et 55% (clichés 2), 30 minutes après préparation des sirops (clichés A) et après agitation pendant 24h (clichés B). Agrandissement : 250x.

Les clichés A montrent une importante quantité de poudre de galactose qui est en suspension dans l'eau au moment de la préparation des deux solutions à des concentrations massiques respectives de 35 % et 55 %. 24 heures après, le cliché 1B montre que le galactose à 35 % est quasiment totalement solubilisé dans l'eau. Cependant, il reste un petit nombre de particules malgré le fait que nous soyons en dessous de la solubilité du sucre dans l'eau à 20 %, qui est de 40 %. Le cliché 2B révèle quant à lui que le galactose est toujours en suspension malgré l'agitation de

la solution pendant 24 heures, car pour cette concentration en sirop nous nous situons au-dessus de la solubilité pour ce sucre dans l'eau à 20°C (égale à 40 %).

La Figure 16 présente les clichés du sirop de glucose à des concentrations massiques respectives de 35 % (clichés 1) et 55 % (clichés 2), juste après la fabrication des sirops (clichés A) et après 24 heures d'agitation (clichés B).



**Figure 16 Observations en microscopie numérique du sirop de glucose à des concentrations massiques de 35% (clichés 1) et 55% (clichés 2), 30 minutes après préparation des sirops (clichés A) et après agitation pendant 24h (clichés B). Agrandissement : 250x.**

Les clichés 1A et 1B montrent que le glucose à 35 % présente une dissolution quasiment instantanée dans l'eau, et il ne reste aucune particule après 24 heures d'agitation de la solution. Ce résultat est attendu du fait que nous nous situons en dessous de la solubilité du glucose dans l'eau à 20°C, qui est égale à 47 %.

A une concentration massique de 55 % (cliché 2A), le glucose en solution apparaît au départ sous forme de cristaux, phénomène probablement dû au mottage visible

de ce sucre lors de l'ouverture du flacon contenant le glucose pour la préparation de ce sirop. Après 24 heures d'agitation, la solution ne contient plus de particules solides, bien que nous nous trouvions alors au-dessus de la limite de solubilité de ce sucre (47 % massique).

L'ensemble de ces clichés nous montrent qu'il est important de prendre des précautions, donc de bien homogénéiser les solutions lors du prélèvement des différentes masses de sirops afin que les particules de lactose et de galactose non solubilisées dans l'eau soient réparties de façon homogène dans tous les échantillons.

#### *II.1.4.2. Masse volumique*

La masse volumique des sirops a été déterminée aux trois concentrations massiques suivantes : 5 % ; 35 % et 55 %. Les mesures ont été réalisées à l'aide d'un pycnomètre de volume 35 mL. Les résultats sont présentés dans le Tableau 7.

*Tableau 7 Masses volumiques des sirops (g.mL<sup>-1</sup>) mesurées à l'aide d'un pycnomètre de 35 mL de volume, pour des sirops de concentrations massiques respectives égales à 5 % ; 35 % et 55 %.*

Nature du sirop	Masse volumique du sirop (g.mL <sup>-1</sup> ) en fonction de la concentration massique en sirop (%)		
	5% massique	35% massique	55% massique
<b>Fructose</b>	1,008	1,139	1,248
<b>Glucose</b>	1,012	1,140	1,230
<b>Saccharose</b>	1,009	1,143	1,258
<b>Lactose</b>	1,002	1,145	1,270
<b>Galactose</b>	1,006	1,174	1,279

## **II.2. Préparation des mélanges**

La solution de liant est ajoutée aux billes de verre afin d'obtenir le mélange à comprimer. Un des paramètres étudiés, relevant de la formulation, est la fraction de liquide ajouté aux billes. On peut définir le taux de saturation comme étant le ratio entre le volume interstitiel total disponible dans le comprimé final et le volume occupé par le liant. Il a été déterminé en calculant la porosité finale du comprimé ( $\epsilon$ ) :

$$\varepsilon_{finale} = \frac{V_{comprimé} - V_{billes}}{V_{comprimé}}$$

Avec :

$\varepsilon_{finale}$  la porosité finale du comprimé ;

$V_{comprimé}$  le volume du comprimé ;

$V_{billes}$  le volume occupé par les billes de verre dans le comprimé, défini par :

$$V_{billes} = \frac{m_{billes}}{\rho_{billes}}$$

Avec :

$m_{billes}$  la masse des billes de verre ;

$\rho_{billes}$  la masse volumique des billes de verre ;

Dans ce travail, la porosité finale du comprimé est estimée à  $\varepsilon = 0,4$ . Les porosités réelles calculées montrent que les valeurs se situent à  $0,37 \pm 0,02$ .

Connaissant la masse volumique des billes de verre ( $\rho_{billes} = 2320 \text{ kg.m}^{-3}$ ), nous pouvons calculer le volume de liant à ajouter, dans le but d'atteindre le taux de saturation choisi. Ce taux varie selon l'étude, avec trois valeurs choisies : 9 % de saturation, correspondant à l'état pendulaire des particules, 35 % de saturation pour avoir une valeur basse de l'état funiculaire et 70 % correspondant à une valeur haute de ce même état (se reporter aux différents états physiques des poudres humides décrits en section I.1.2.6).

Un exemple est donné sur le Tableau 8, dans lequel nous considérons la quantité de liant à ajouter à 15 g de billes de verre, sous forme de sirop à 35 % de concentration massique.

**Tableau 8 Exemple de masses de sirop à une concentration de 35 % massique à ajouter à 15 g de billes pour obtenir un taux de saturation à 35 %.**

Nature du sucre	Masse de liant sous forme de sirop (g)
Fructose	1,709
Glucose	1,710
Saccharose	1,714

Une fois que le liant est ajouté aux billes de verre dans un flacon en plastique fermé, il est placé pendant 20 minutes dans un mélangeur à cuve de type Turbula®T2F dans le but d'obtenir un mélange homogène des deux ingrédients.

## **II.3. Mise en forme des poudres par compression**

### **II.3.1. Matériel utilisé pour la compression**

La compression est effectuée à l'aide d'une machine universelle d'essais INSTRON®5569, équipée d'un poinçon et d'une matrice de 20 mm de diamètre. Une photographie de cet appareil, ainsi que de la matrice et du poinçon utilisés, sont présentés sur la Figure 17.

Dans ce travail, le protocole d'utilisation de la presse est le suivant :

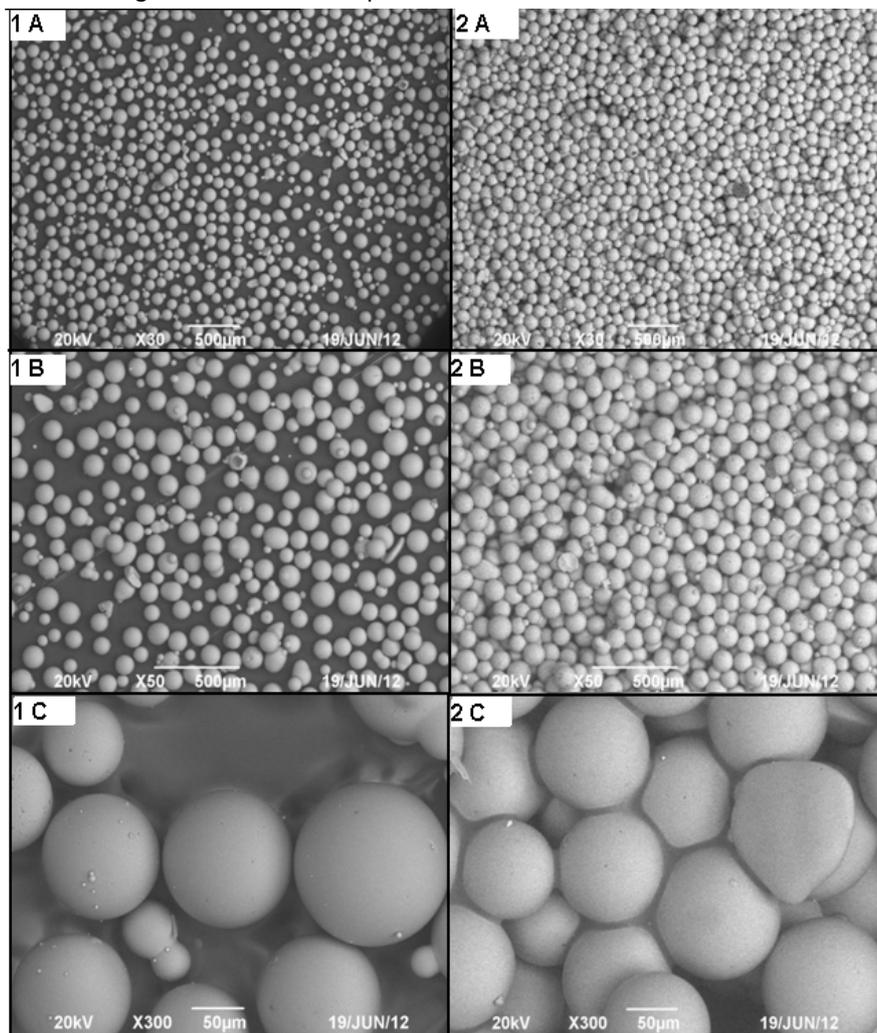
- Remplissage manuel de la matrice (2,5 g de mélange permettant d'obtenir des comprimés d'une épaisseur d'environ 5 mm).
- Approche du poinçon à une vitesse de 20 mm/min jusqu'à une force mesurée de 0,01 kN (qui correspond au contact poinçon/poudre).
- Compression à une vitesse de 5 mm/min jusqu'à une force mesurée de 35 kN.
- Remontée du poinçon à une vitesse de 10 mm/min.



***Figure 17 Photographies d'une presse uniaxiale Instron 5569® (à gauche), ainsi que du poinçon et de la matrice utilisés de diamètre 20 mm (à droite).***

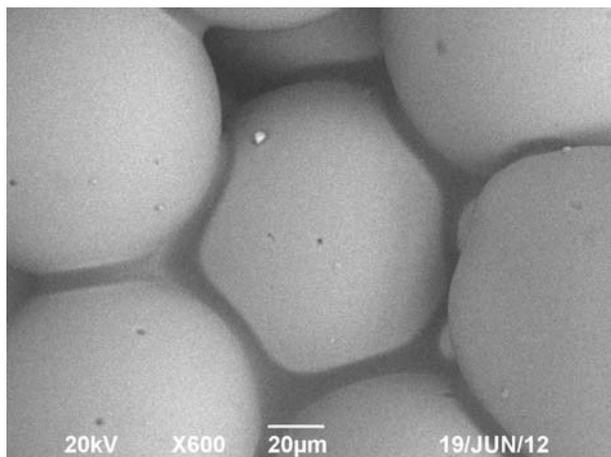
### II.3.2. Essais préalables

Nous avons procédé à des tests préalables de compression sur des billes de verre à 35 kN en utilisant du lactose comme liant, afin de nous assurer que les billes de verres ne subissent ni déformation ni fragmentation à la pression de compression utilisée, dans le but de les utiliser comme particules modèles au cours de cette étude. Ainsi, nous avons analysé au Microscope Electronique à Balayage des échantillons de billes de verre avant (Figure 18, clichés 1A, 1B, et 1C) et après compression et séchage des comprimés (Figure 18 clichés 2A, 2B et 2C). Des clichés à différents agrandissements sont présentés ci-dessous.



**Figure 18** Microscopie Electronique à Balayage des billes de verre avant (1) et après compression à 35 kN et séchage (2). Les agrandissements sont respectivement : x 30 (A) ; x 50 (B) et x 300 (C).

Il apparaît sur la Figure 18 que les billes de verre sont bien sphériques. Certaines présentent quelques irrégularité ou sont fusionnées avec des billes plus petites (clichés 1), mais il s'agit de la même proportion que sur les clichés après compression (clichés 2). Les billes de verre ne subissent donc ni déformation ni fragmentation lorsqu'elles sont soumises à une pression de 35 kN. Nous pouvons donc conclure à la pertinence de l'utilisation de ces billes, elles n'engendreront pas de biais lors de l'interprétation des résultats. Les variations de tenue mécanique des comprimés ne seront imputables qu'au liant, à sa quantité, à sa proportion et non aux modifications des particules. Par ailleurs, il est à noter que le liant utilisé (ici le glucose) est visible sur le cliché 2C de la figure 14. Il apparaît sur la Figure 19 dont l'agrandissement est deux fois plus important (600 x).



**Figure 19 Microscopie Electronique à Balayage des billes de verre après compression à 35 kN et séchage. Le sucre utilisé comme liant forme des ponts solides entre particules. Agrandissement : x 600.**

Nous observons sa répartition autour des billes de verre, de façon continue pour certaines et discontinue pour d'autres. Le liant va assurer la cohésion interparticulaire, améliorant ainsi la tenue mécanique du comprimé. On perçoit également sur ce cliché l'intérêt d'utiliser un liant sous forme de sirop car sa répartition peut se faire de manière assez homogène.

### II.3.3. Séchage des comprimés

Après sa mise en forme par compression, chaque comprimé est pesé en sortie de la presse uniaxiale, afin d'en déterminer la masse humide. Ensuite, l'objectif est d'aboutir à la disparition de tout ou partie de l'eau des sirops, par évaporation du liquide présent dans les comprimés. Pour chaque condition expérimentale testée,

quatre comprimés sont fabriqués. L'un d'eux servira de témoin tout au long du processus, c'est-à-dire que ce quatrième comprimé sera utilisé uniquement comme indicateur dans les mesures d'activité de l'eau des comprimés. Les trois autres comprimés fabriqués pour chaque série permettront de vérifier la répétabilité des mesures de contraintes de rupture.

### II.3.4. Maîtrise des conditions de stockage et de séchage

Afin de contrôler les conditions de stockage et l'activité de l'eau des comprimés, ils sont placés dans un dessiccateur en présence de différents sels régulateurs de l'activité de l'eau ( $0,25 \leq A_w \leq 0,75$ ) fournis par Fischer Scientific®.

Ces sels sont utilisés sous forme de solutions sursaturées. Ils régulent la pression de vapeur d'eau donc l'humidité relative de l'atmosphère en contact, et par suite s'il y a équilibre, l' $A_w$  des comprimés qui s'y trouvent.

Chaque dessiccateur est ensuite mis à l'étuve à 25 °C, jusqu'à atteindre une valeur stationnaire d'activité de l'eau. Les sels utilisés sont présentés dans le Tableau 9.

Afin d'atteindre les valeurs les plus basses possibles dans les valeurs d' $A_w$ , une des séries d'expérimentation consiste à employer du desséchant à la place des solutions de sels. Il s'agit du sulfate de calcium anhydre.

**Tableau 9** Description des sels régulateurs de l'activité de l'eau utilisés pour cette étude.

Sel	Formule brute	$A_w$	Solubilité (g.mL <sup>-1</sup> d'eau)	Concentration utilisée (g.mL <sup>-1</sup> d'eau)
Acétate de potassium	CH <sub>3</sub> COOK	0,22	2,5	3,1
Dichlorure de magnésium	MgCl <sub>2</sub>	0,33	0,5	1,1
Carbonate de potassium	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0,43	1,1	1,9
Nitrate de magnésium	Mg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,53	1,3	2,1
Nitrite de sodium	NaNO <sub>2</sub>	0,64	0,8	1,5
Chlorure de sodium	NaCl	0,75	0,4	0,9

Une fois que l'équilibre en activité de l'eau des comprimés est atteint, ceux-ci sont alors caractérisés selon deux méthodes.

## **II.4. Caractérisation des comprimés**

La caractérisation des comprimés se fait à la fois sur sa composition et plus particulièrement sa teneur en eau résiduelle après séchage et stockage et sur ses propriétés mécaniques.

### **II.4.1. Mesure de l'activité de l'eau des comprimés**

L'un des quatre comprimés fabriqués pour chaque condition de stockage est utilisé comme témoin pour les mesures de l'activité de l'eau. Il est prélevé de chaque dessiccateur à cet effet toutes les 24 heures. Les mesures d'activité de l'eau des comprimés ont été réalisées à l'aide d'un Awmètre de marque ROTONIC®, ce qui permet de déterminer l'eau libre dans les comprimés.

L'activité de l'eau ( $A_w$ ) est définie par la relation :

$$A_w = \frac{P}{P_0}$$

Où  $P$  est la pression de vapeur de l'eau et  $P_0$  la pression de vapeur saturante de l'eau à l'équilibre à la même température. Il est à noter que le concept de l'humidité relative d'équilibre peut être également utilisé pour se référer à l'eau libre d'un composé. Cette humidité est liée à l'activité de l'eau par la relation :

$$HR_E = A_w \times 100$$

Où  $HR_E$  est l'humidité relative à l'équilibre.

La mesure d'activité de l'eau nous a permis de déterminer le moment où l'équilibre en humidité est atteint dans chaque dessiccateur. Une fois cet équilibre obtenu, les comprimés sont pesés afin de déterminer leur masse à l'équilibre, puis caractérisés mécaniquement.

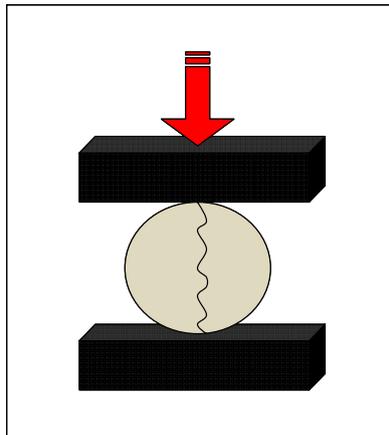
### **II.4.2. Test de rupture diamétrale des comprimés (ou test brésilien)**

La deuxième caractérisation des comprimés est mécanique, et consiste en un test de rupture diamétrale, appelé également test brésilien. Ce test est classiquement utilisé pour la caractérisation de matériaux fragiles.

Il a pour but d'atteindre un état de contrainte dans la zone centrale d'un échantillon cylindrique de faible épaisseur, et est réalisé par la compression de cet échantillon selon le diamètre, comme le montre la Figure 20.

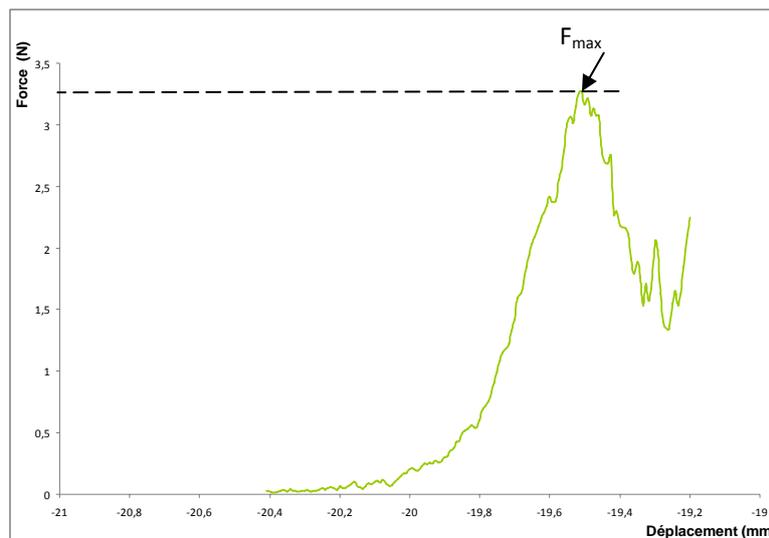
Ce test est effectué à l'aide la presse INSTRON®5569, en utilisant un capteur de force d'une capacité maximale de 2 kN programmé pour effectuer un déplacement maximal de 7 mm à une vitesse de 5 mm/min.

Afin de valider la reproductibilité des résultats, des séries d'essais ont été effectués en doublon, par deux opérateurs.



**Figure 20** Schéma illustrant le principe du test de rupture diamétrale, effectué sur un comprimé.

Comme l'illustre la Figure 21, la force maximale de rupture ( $F_{\max}$ ) est mesurée grâce à ce test.



**Figure 21** Mesure de la force exercée sur la tranche du comprimé en fonction du déplacement du poinçon.

La mesure de la force maximale de rupture permet de déterminer la contrainte de rupture, qui caractérise l'apparition du mécanisme de fissuration.

Par définition, dans le cas d'un comprimé, la contrainte de rupture  $\sigma$ , généralement exprimée en MPa, se calcule par l'équation suivante :

$$\sigma = \frac{2F_{\max}}{\pi d e}$$

où  $F_{\max}$  est la force de rupture du comprimé (N),  $d$  le diamètre du comprimé (mm) et  $e$  l'épaisseur du comprimé (mm), mesurés ici à l'aide d'un pied à coulisse.

Podczec (2012) a répertorié certaines méthodes de détermination de la tenue mécanique de comprimés. Il mentionne que la Pharmacopée Européenne (2010) contient une monographie permettant de déterminer la "Résistance à la force d'écrasement" (méthode 2.9.8.) mais que celle-ci ne donne aucune description de la vitesse à laquelle doit être effectué le test de rupture du comprimé, ni de l'orientation de celui-ci, ni les spécifications de l'équipement à utiliser, ni même si les comprimés doivent tomber d'une manière contrôlée à l'issue de leur rupture. Enfin, aucun critère d'acceptabilité et/ou de rejet de ce test en termes de valeur de force ou de contrainte de rupture n'y est mentionné.

Dans la littérature, seuls de rares travaux sont consacrés à ces critères. Concernant la force de rupture minimale (en N), Hauer et *al.*, (1991 *in* Podczec, 2012) ont proposé de la prendre comme égale à dix fois le diamètre du comprimé (en mm), soit dans notre cas : 203 N, ce qui représente une contrainte de rupture minimale de 0,1 MPa. Nous choisissons de prendre cette valeur comme référence basse.

Dans les travaux de Sugimoto et *al.* (2001 ; 2005), il est admis qu'à partir d'une valeur de contrainte de rupture de 1 MPa, la tenue mécanique des comprimés est considérée comme correcte. Nous choisissons de prendre cette valeur comme référence haute.

Il est important de noter que dans la discussion de nos résultats du test de rupture diamétrale, nous tenons compte des recommandations ci-dessus. Il s'agit de valeurs arbitraires, mais elles sont adaptées dans le cadre de notre expérimentation. Nous choisissons donc de considérer que la zone d'acceptabilité du test de rupture diamétrale est située entre 0,1 MPa et 1 MPa.

## **II.5. Caractérisation des liants**

Afin de caractériser certaines propriétés physico-chimiques des sucres, deux types d'analyses ont été effectuées : l'une par calorimétrie différentielle à balayage (DSC), et l'autre de façon gravimétrique, par sorption dynamique de vapeur (DVS).

### **II.5.1. Isothermes de sorption des sucres**

Les isothermes de sorption d'eau sur les sucres ont été déterminées gravimétriquement, à une température fixée de 37 °C, à l'aide de la technique du DVS (Surface Measurement Systems, London, UK). L'appareil DVS suit les capacités de sorption d'eau pour des poudres entre 0 % et 95 % d'humidité relative (RH). Environ 20 mg d'échantillon sont introduits dans la cuve en quartz. Le programme a été initialement établi pour contrôler l'humidité à 0 %.

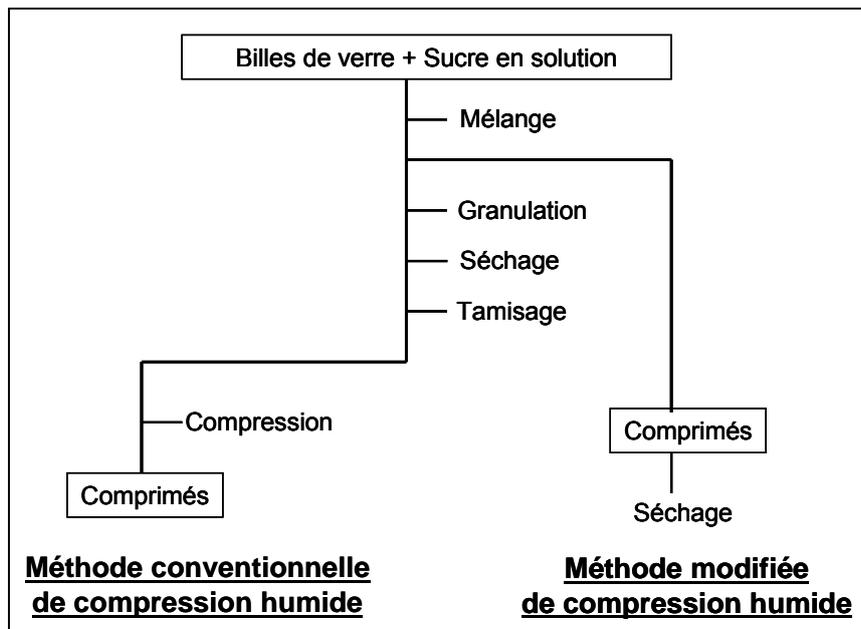
L'échantillon subit ensuite des paliers successifs d'humidités relatives croissantes, allant de 0 % à 95 %. A chaque étape, les changements en masse ( $m$ ) sont donnés en fonction du temps. L'équilibre est considéré comme atteint quand les changements en masse en fonction du temps ( $dm/dt$ ) sont inférieurs à 0,002 % / min. Tous les essais sont effectués en doublon. La précision du système est respectivement +/- 1,0 % pour RH et +/- 0,2 % °C.

### **II.5.2. Température de transition vitreuse des sucres**

Les températures de transition vitreuse ( $T_g$ ) des sucres ont été déterminées par la technique de calorimétrie différentielle à balayage (DSC). Les mesures ont été effectuées par un appareil de marque Diamond DSC (Perkin-Elmer, Etats-Unis). Il suit les échanges de chaleur pour chaque échantillon de sucre en poudre. Environ 10 mg de chaque sucre ont été soigneusement placés dans un creuset avec un couvercle scellé en aluminium. Un balayage se fait à une vitesse de chauffage de 10 °C/minute, en allant de 0 °C et 250 °C. Tous les tests ont été effectués en doublon.

## **II.6. Conclusion**

Dans ce chapitre sont présentées les différentes étapes du procédé original de fabrication de comprimés que nous utilisons. Celui-ci est résumé sur la Figure 22.



*Figure 22 Procédé de fabrication de comprimés avec la méthode conventionnelle de compression humide et avec la méthode modifiée utilisée dans ce travail.*

Comme le montre ce schéma, ce procédé est basé sur une méthode modifiée de compression humide, appliquée dans cette étude à des poudres considérées comme modèles mélangées à différents sucres utilisés comme liants. L'accent est surtout mis sur la caractérisation des particules ainsi que des adjuvants qui les accompagnent dans la formulation des comprimés.

Le contrôle des conditions expérimentales (température, humidité ambiante notamment) s'avère être primordial dans cette étude car elles conditionnent fortement les propriétés mécaniques finales des comprimés, paramètre que nous cherchons à évaluer.

Enfin, l'objectif global de cette thèse est d'étudier la tenue mécanique de comprimés en fonction de variations dans leur formulation et leurs conditions de stockage.

## **Chapitre III.**

Résistance mécanique de  
comprimés modèles :

**Influence de l'activité de  
l'eau et de la nature des  
sucres utilisés comme liants**



### **III.1. Contexte de l'étude**

Comme nous l'avons développé dans le chapitre précédent de synthèse bibliographique, les trois méthodes classiques de mise en forme de particules sont : la granulation humide, la granulation sèche suivies ou non d'une étape de compression et la compression directe.

La méthode originale que nous avons mise en place est une quatrième voie qui aboutit à la mise en forme de particules modèles en passant par une compression humide suivie d'une étape de séchage du comprimé final. Les étapes de cette méthode sont schématisées en section II.6., sur la Figure 22.

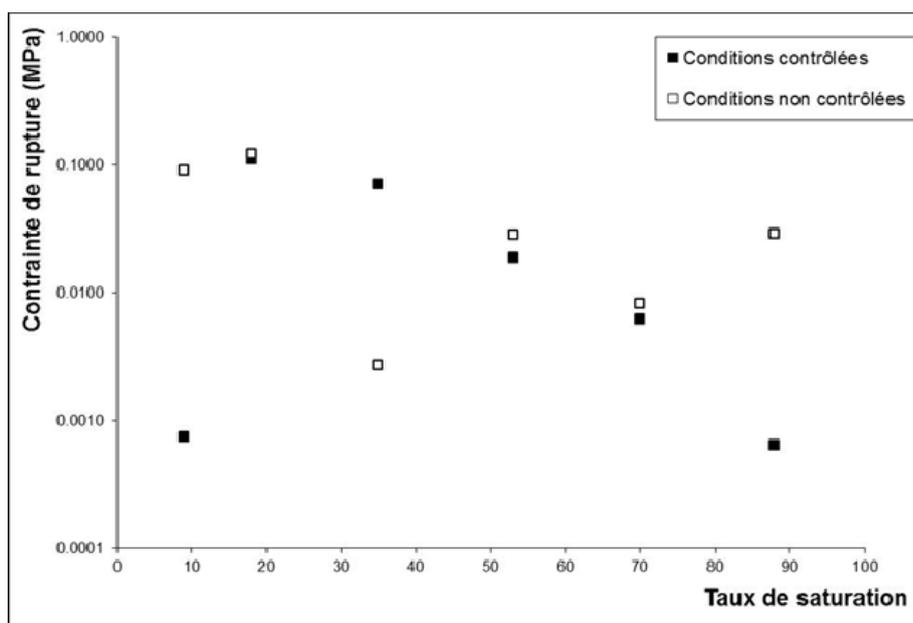
Nous appliquons ce procédé inédit à un mélange composé de particules modèles et de différents liants. Les particules sont des billes de verre, décrites dans le Chapitre II. Ce choix nous permet de nous focaliser uniquement sur le rôle du liant dans la tenue mécanique des comprimés, en nous affranchissant de l'influence d'une déformation et/ou fragmentation des particules.

Parmi les liants commercialisés, les oses sont fréquemment utilisés en tant qu'excipients et plus particulièrement comme liants dans la formulation des comprimés pharmaceutiques (Myachi et *al.*, 2009). Ils font l'objet de notre travail. Les liants choisis sont des sucres de formule simple et connue : le saccharose, le glucose, le fructose, le lactose et le galactose. Nous examinons la possibilité de les utiliser sous forme dissoute, afin de réduire leur quantité dans le produit final.

### **III.2. Mise en place du protocole expérimental**

D'un point de vue expérimental, les effets des conditions de stockage, et plus particulièrement ceux de l'humidité, se sont vite révélés être des paramètres fondamentaux qu'il s'est avéré crucial de maîtriser : en effet, au départ les comprimés sont stockés en laboratoire à température et atmosphère ambiantes pendant 7 jours avant le test de rupture diamétrale. Les mesures de résistance mécanique des comprimés ainsi obtenues ont mis en évidence la présence d'un biais : selon la saison, le jour ou le moment de la journée, les mêmes tests donnent des valeurs de contrainte de rupture totalement différentes à cause des variations de température et/ou d'humidité de l'air. La Figure 23 montre une série d'essais réalisés avec et sans contrôle des conditions de stockage des comprimés. Les conditions contrôlées correspondent à un stockage des comprimés dans une étuve

à 25 °C, dans un dessiccateur contenant du chlorure de magnésium pour avoir une  $A_w$  finale égale à 0,33.



**Figure 23** Contrainte de rupture en fonction du taux de saturation en sirop de glucose, pour des comprimés stockés 7 jours en conditions contrôlées (étuve à 25°C) et non contrôlées (température ambiante). La concentration du sirop de glucose est de 35 % massique.

Comme nous pouvons le constater sur la Figure 23, des variations aléatoires apparaissent dans les mesures de contraintes de rupture des comprimés stockés de façon non contrôlée. Les essais en conditions non contrôlées montrent qu'il ne s'agit pas d'une évaporation totale mais d'une mise à l'équilibre avec une atmosphère plus ou moins saturée en eau. Ces résultats sont liés aux conditions d'humidité et de température variables au laboratoire. En effet, un des facteurs déterminants est l'humidité relative de l'air. Celle-ci varie de 25% l'hiver à plus 60% l'été. L'autre facteur est la température, variant de 17 °C à 26 °C selon la saison.

Constatant ce biais significatif, le contrôle des conditions de stockage et donc de séchage des comprimés s'impose, afin d'avoir des résultats répétables quelle que soit la période de l'étude. Plusieurs semaines d'expérimentation ont été nécessaires afin d'être en mesure de proposer un protocole permettant d'obtenir des résultats fiables et répétables. Il implique de placer les comprimés dans un dessiccateur immédiatement après leur fabrication, en présence de différents sels régulateurs de l'activité de l'eau ( $0,25 \leq A_w \leq 0,75$ ) puis dans une étuve à 25°C.

### ***III.3. Choix des liants***

Ce chapitre a été décomposé en deux études, qui diffèrent de par la nature des sucres utilisés comme liants.

Dans un premier temps, il s'agit du saccharose, du glucose, et du fructose. Le choix de ces trois sucres comme liants de la compression correspond au fait que le saccharose est un disaccharide constitué de deux monosaccharides qui sont le glucose et le fructose.

Ensuite, nous avons étudié le lactose, fructose et le galactose. Ce choix est lié également au fait que le lactose est un disaccharide constitué du fructose et du galactose.

En changeant les sucres, on souhaite vérifier si le changement de longueur de chaîne engendre un changement dans les liaisons et donc dans la résistance mécanique des comprimés qui est un des indicateurs de l'acquisition de cohésion par le comprimé.

L'autre objectif étant de voir si une corrélation peut s'opérer entre les résultats obtenus pour un dissaccharide et ceux des monosaccharides qui le constituent.

Les différents sucres sont utilisés sous forme de solutions aqueuses à une concentration massique fixée à 35 %. Il s'agit d'une concentration choisie moyenne par rapport aux concentrations limites en sucres avoisinant les 60 % pour des sirops à usage pharmaceutique.

Le taux de saturation du mélange billes de verre/liant est constant et égal à 35 %. Cette valeur a été choisie suite à des études préliminaires qui ont montré que cette teneur en liquide permet d'obtenir des comprimés présentant une cohésion satisfaisante, sans que des pertes de liquides ne soient constatées sur le poinçon ou sur les parois de la matrice de compression. La température de stockage des comprimés est fixée à 25 °C.

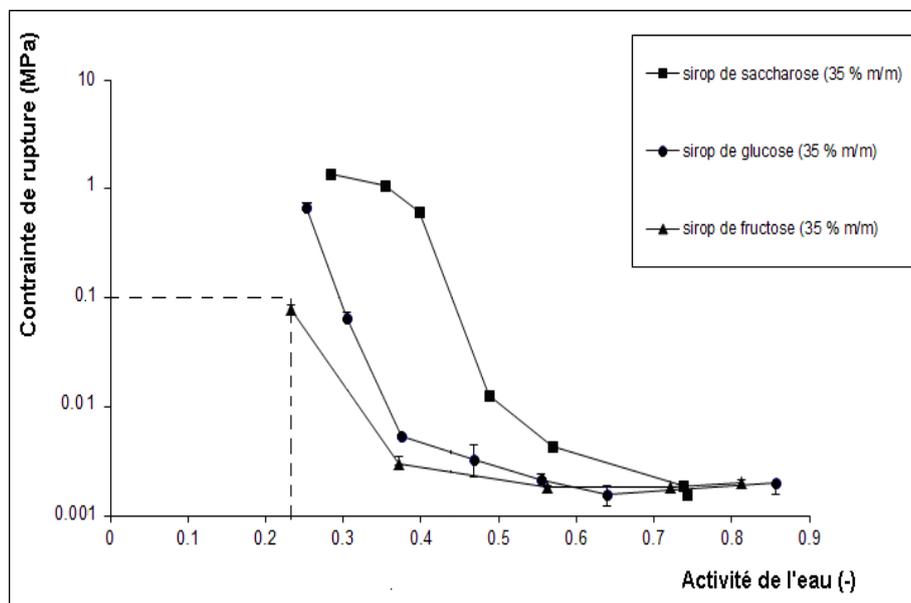
L'objectif de ce chapitre est de déterminer la résistance mécanique de comprimés en faisant varier la nature du liant et les conditions de stockage.

### ***III.4. Comprimés avec du fructose, du glucose et du saccharose***

Pour fabriquer les comprimés, les billes de verre sont mélangées à respectivement du saccharose et ses deux monomères, à savoir le glucose et du fructose, afin d'aboutir à des comprimés qui sont stockés à différentes activités de l'eau.

### III.4.1. Test de rupture diamétrale

Les résultats présentés sur la Figure 24 montrent l'influence de l'activité de l'eau sur la résistance mécanique des comprimés fabriqués à partir de billes de verre additionnées de sirop de saccharose, glucose et fructose. L'interprétation des résultats tient compte du fait qu'une contrainte de rupture de 1 MPa est considérée comme satisfaisante pour un comprimé (Sugimoto *et al.*, 2005).



**Figure 24** Contraintes de rupture moyennes (MPa) en fonction de l' $A_w$  des comprimés pour les différents sirops : saccharose (■), glucose (●) et fructose (▲). Ces sirops sont à une concentration de 35% massique et à un taux de saturation en liant égal à 35%.

La Figure 24 met en évidence une différence dans les valeurs de contrainte de rupture en fonction de la nature du sucre utilisé comme liant. Les trois courbes présentent une même tendance, mais elles sont décalées. Aux plus faibles valeurs d'activité de l'eau, les comprimés sont les plus résistants mécaniquement, avec une contrainte de rupture supérieure à 1 MPa uniquement dans le cas du saccharose. A une activité de l'eau donnée, les comprimés avec du saccharose sont les plus résistants et ceux avec du fructose présentent la résistance la plus faible.

De plus, il apparaît une valeur d' $A_w$  que l'on peut qualifier de critique, au-delà de laquelle pour chaque sucre, une chute brutale des valeurs de contrainte de rupture des comprimés se produit, ce qui révèle un effondrement de leur résistance

mécanique. Par commodité, nous avons défini les  $A_w$  critiques ( $A_{w_c}$ ) comme étant les abscisses respectives des points d'intersection de la droite  $\sigma = 0,1$  MPa avec les trois courbes de la Figure 24.  $\sigma = 0,1$  MPa étant la valeur de référence basse que nous avons choisie, correspondant ici au point d'inflexion quand il est visible. Les pointillés l'illustrent pour le fructose, avec  $A_{w_c} = 0,23$ . Les autres valeurs obtenues sont :  $A_{w_c} = 0,31$  pour le glucose,  $A_{w_c} = 0,44$  pour le saccharose.

Afin d'expliquer le comportement des comprimés, nous nous sommes intéressés à un paramètre caractéristique de changements des propriétés physiques, mécaniques, et thermiques d'un matériau, qui est la température de transition vitreuse ( $T_g$ ) (Rahman, 1999).

### III.4.2. Température de transition vitreuse ( $T_g$ )

La température de transition vitreuse caractérise l'évolution de l'état vitreux à un état caoutchouteux. Il s'agit d'un descripteur pratique en raison de sa bonne corrélation avec les propriétés de structure et la thermodynamique d'un matériau (Ronkart et al., 2009). Les valeurs expérimentales de  $T_g$  des sucres, déterminées par calorimétrie, sont présentées dans le Tableau 10.

**Tableau 10 Valeurs expérimentales de température de transition vitreuse, obtenues par DSC pour le fructose, le glucose et le saccharose sous atmosphère inerte (azote), et comparaison avec la littérature.**

Sucre	Présente étude	Littérature (Roos, 1995)
	T <sub>g</sub> (°C)	
Fructose	6	5
Glucose	35	31
Saccharose	Pic non détectable	57-79

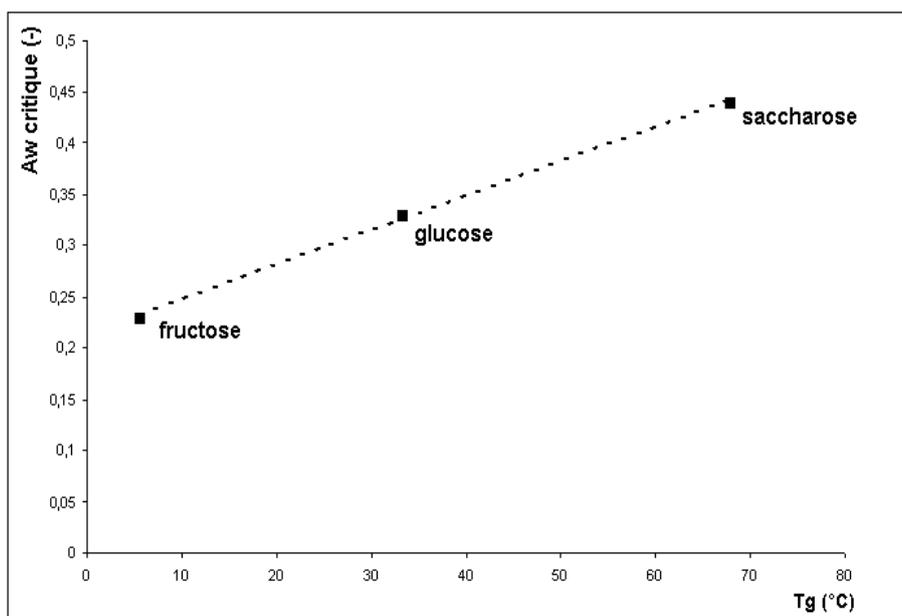
Le Tableau 10 montre que la température de transition vitreuse du fructose est inférieure à celle du glucose, elle-même inférieure à celle du saccharose. Donc pour des valeurs d'activité de l'eau supérieures aux valeurs critiques, l'effondrement de la résistance mécanique des comprimés (Figure 24) peut être lié au phénomène de transition vitreuse qui apparaît respectivement pour le fructose, le glucose puis le saccharose, ceci en raison des conditions de stockage et en particulier de l'augmentation de l'activité de l'eau. En effet, le phénomène de transition vitreuse peut être induit par l'augmentation de la température jusqu'au dépassement de la

Tg, ou par l'introduction d'une quantité suffisante de plastifiant, tel que l'eau (Roos, 2012).

Enfin, le décalage observé entre les courbes de la Figure 24 semble être lié au décalage dans l'apparition de la Tg pour les trois sucres (Tableau 10).

### III.4.3. Evolution de l'Aw critique en fonction de la Tg

La Figure 25 présente les valeurs d'activité de l'eau critique en fonction de la température de transition vitreuse du fructose, du glucose et du saccharose.



**Figure 25 Evolution de l'activité de l'eau critique (-) en fonction du phénomène de transition vitreuse des sucres (°C).**

Une évolution linéaire est observée entre l'Aw critique et la Tg pour chaque sucre. D'autres études ont également confirmé l'existence d'une telle corrélation (Roos et Karel, 1991 ; Aguilera et al., 1993).

Dans le but de préciser le comportement des sucres, le fructose, le glucose et le saccharose ont été caractérisés par gravimétrie, en utilisant la technique DVS (décrite en section II.4.3. du Chapitre II) qui permet de quantifier l'eau sorbée par les sucres. Les expériences ont été réalisées sur les poudres telles qu'elles se présentent en phase sèche.

### III.4.4. Modélisation des isothermes de sorption

#### III.4.4.1. Paramètres du modèle G.A.B.

Grâce aux valeurs expérimentales obtenues par la technique DVS, nous avons pu prédire le tracé des isothermes en utilisant le modèle mathématique G.A.B. (Guggenheim, Anderson et Boer).

Son équation, applicable pour les activités de l'eau comprises entre 0,05 et 0,90, est définie par :

$$X_e = \frac{X_m CKA_w}{(1 - KA_w)(1 - KA_w + CKA_w)}$$

Avec :

$X_e$  la teneur en eau à l'équilibre (g eau sorbée/g matière sèche) ;

$X_m$  la teneur en eau de la monocouche (g eau sorbée/g matière sèche), définie par :

$$X_m = X_{m0} \cdot \exp\left(\frac{q_m}{RT}\right)$$

Avec :

$A_w$  l'activité de l'eau ;

$C$  la constante de Guggenheim en relation avec la chaleur de sorption de la monocouche, définie par :

$$C = C_0 \cdot \exp\left(\frac{\Delta H_c}{RT}\right)$$

Avec :

$K$  le facteur de correction des propriétés des multicouches, défini par :

$$K = \exp\left(\frac{\Delta H_k}{RT}\right) = \exp\left(\frac{E_{2 \rightarrow 9} - E_L}{RT}\right)$$

Ce modèle introduit un nouveau paramètre,  $K$ , par rapport au modèle B.E.T :

- Si  $K = 1$  : le modèle G.A.B se réduit au modèle B.E.T.

- Si  $K < 1$  :  $(E_{2 \rightarrow 9} - E_L) < 0$  : la chaleur de sorption des molécules d'eau sur les couches 2 à 9 est inférieure à la chaleur de liquéfaction. Ainsi, les molécules d'eau adsorbées sur les couches 2 à 9 sont dans un état plus stable que dans la phase liquide.

De plus, lorsque  $(E_{2 \rightarrow 9} - E_L) \rightarrow -\infty$  alors  $K \rightarrow 0$  et si  $(E_{2 \rightarrow 9} - E_L) \rightarrow 0$  alors  $K=1$ .

-  $K > 1$  est impossible pour deux raisons : l'une physique liée aux énergies d'adsorption et l'autre mathématique liée aux équations. Le lecteur intéressé par la démonstration pourra se reporter à la référence (Brooks, 2000).

#### III.4.4.2. Détermination des variables $X_m$ , $K$ et $C$

Grâce au solveur d'Excel, nous avons déterminé les paramètres variables ( $X_m$ ,  $K$  et  $C$ ) en optimisant (minimisant) la somme des carrés des écarts :

$$S = \sum_{i=1}^n (X_{\text{exp}} - X_{\text{calculé}})^2$$

Le Tableau 11 regroupe les valeurs prédites des différents paramètres du modèle G.A.B. pour le glucose, le fructose et le saccharose.

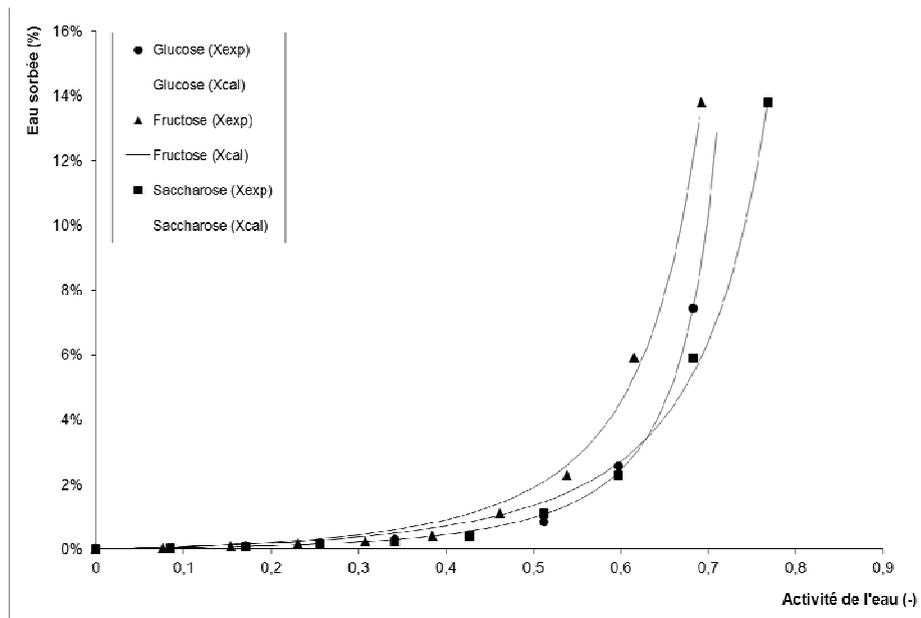
**Tableau 11 Valeurs prédites des différents paramètres du modèle G.A.B. pour le glucose, le fructose et le saccharose.**

Sucre	Température (°C)	$X_m$ (g eau/g solide sec)	$K$	$C$
Glucose	37	0,01466	1,302	0,162
Fructose	37	0,24408	1,202	0,021
Saccharose	37	0,19171	1,082	0,028

Le résultat de la modélisation des courbes de sorption respectives du glucose, du fructose et du saccharose est présenté en section Annexes de ce travail (Figures 48, 50 et 51), avec la comparaison avec les données de la littérature (Tableaux 17, 19 et 20).

#### III.4.4.3. Isothermes de sorption du fructose, du glucose et du saccharose

La Figure 26 présente les isothermes de sorption des trois sucres étudiés (glucose, fructose et saccharose) avec les valeurs expérimentales obtenues ainsi que celles prédites en utilisant le modèle mathématique G.A.B.



**Figure 26 Isothermes de sorption à 37 °C du fructose (▲), du glucose (●) et du saccharose (■) et courbes associées obtenues avec le modèle G.A.B. (—).**

Ces isothermes mettent en évidence la quantité d'eau liée pour chaque sucre. Le fructose a la plus importante quantité d'eau sorbée, suivi du glucose puis du saccharose qui en a le moins. Cette observation est confirmée dans les travaux de Mathlouthi (1995) où, à partir d'une  $A_w$  égale à 0,30 la teneur en eau à l'équilibre du glucose est inférieure à celle du fructose, ce dernier étant donc plus hygroscopique que le glucose.

Ces isothermes de sorption peuvent être corrélées à l'importante chute de la résistance mécanique des comprimés (Figure 24).

Pour une même valeur d' $A_w$ , la contrainte de rupture des comprimés avec du sirop de fructose comme liant est plus faible que celle avec du glucose, elle-même plus faible qu'avec du saccharose. Ceci peut s'expliquer par le fait que la plus grande quantité d'eau liée se trouve dans les comprimés préparés avec le fructose, suivis de ceux avec le glucose, et enfin ceux avec le saccharose.

Cet effet plastifiant de l'eau liée engendre une moins bonne résistance mécanique pour les comprimés de fructose par rapport à ceux avec du glucose, eux aussi moins résistants que ceux avec du saccharose. D'autre part, les mesures d' $A_w$  effectuées sur chaque type de comprimés montrent que pour la même quantité initiale d'eau dans chaque comprimé, ceux contenant du fructose ont une  $A_w$  plus faible que ceux avec du glucose, elle-même plus faible que ceux avec du saccharose. Etant admis que l' $A_w$  représente l'eau libre dans un composé, pour

une même concentration initiale d'eau dans les comprimés, nous déduisons que la répartition de l'eau totale ajoutée dans le comprimé (eau libre et eau liée) est différente selon la nature du sucre ajouté comme liant.

Un lien peut également être établi entre la résistance mécanique des comprimés et la Tg des sucres qui les constituent : pour chaque valeur d'Aw, la Tg du saccharose est plus élevée que celle du glucose, elle-même plus élevée que celle du fructose. Pour des conditions initiales identiques, à savoir la quantité d'eau, la concentration de liant et les mêmes conditions de stockage des comprimés, la valeur d'Aw du fructose est toujours plus faible que celle du glucose, elle-même plus faible que celle du saccharose.

De plus, le classement suivant les valeurs de contrainte de rupture des comprimés suit le même ordre.

Un récapitulatif de ce classement est présenté dans le Tableau 12.

**Tableau 12** *Tableau récapitulatif des résultats pour les comprimés réalisés avec des billes de verre et respectivement du glucose, du fructose et du saccharose, avec un classement comparatif.*

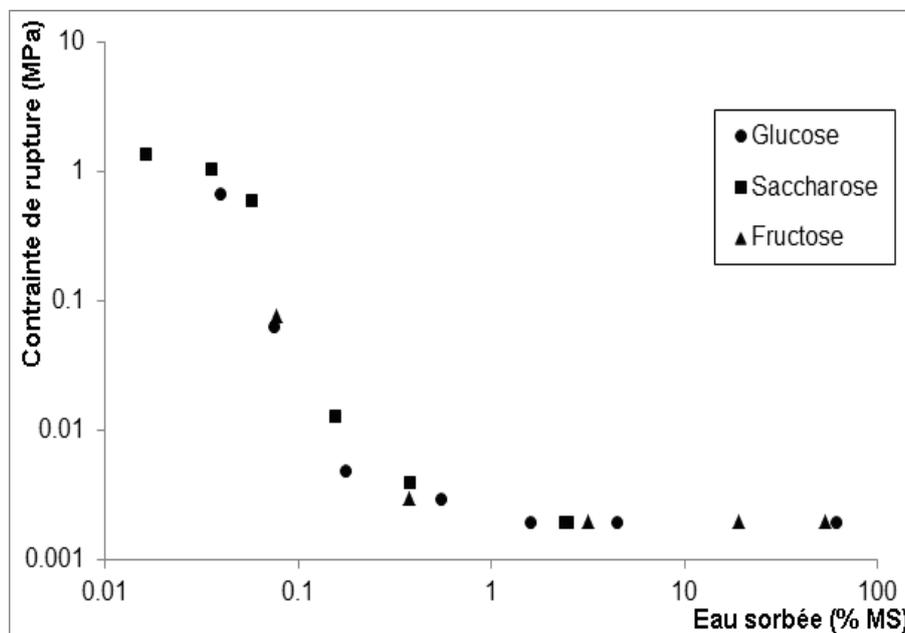
Pour les mêmes conditions de stockage	$A_{w_c}(\text{fructose}) < A_{w_c}(\text{glucose}) < A_{w_c}(\text{saccharose})$
Pour les mêmes valeurs d'Aw	$T_g(\text{fructose}) < T_g(\text{glucose}) < T_g(\text{saccharose})$ $\sigma(\text{fructose}) < \sigma(\text{glucose}) < \sigma(\text{saccharose})$

Pour résumer, à une valeur d'Aw donnée, l'adsorption d'eau et la contrainte de rupture des comprimés varient selon la nature du sucre. La répartition de l'eau est donc dépendante du sucre : il y a plus d'eau liée dans le cas du fructose, que du glucose ou du saccharose. A l'inverse, l'eau libre est moins importante dans les comprimés avec du fructose que dans ceux avec du glucose ou du saccharose.

#### III.4.4.4. *Rôle de l'eau liée sur la tenue mécanique des comprimés*

Les résultats expérimentaux présentés sur les Figures 24 et 26 précédentes ont une variable commune qui est l'activité de l'eau. Nous avons alors choisi de faire une figure unique en compilant les résultats des deux figures, donc en représentant l'évolution de la contrainte de rupture directement en fonction du pourcentage d'eau sorbée.

Pour la Figure 26, étant donné que les valeurs d'Aw des isothermes ne coïncident pas forcément avec celles mesurées sur les comprimés (Figure 24), nous avons eu recours aux valeurs prédites par le modèle G.A.B. afin d'avoir les contraintes de rupture correspondantes aux activités de l'eau mesurées après mise en équilibre en Aw des comprimés. Tous les résultats expérimentaux s'insèrent dans une seule et unique courbe maîtresse, présentée sur la Figure 27.

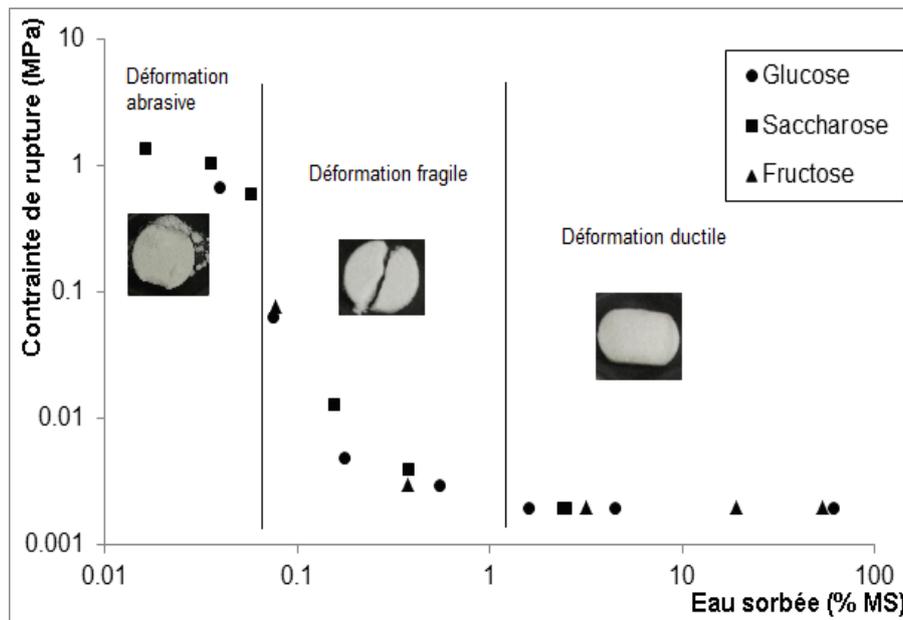


**Figure 27** Contrainte de rupture des comprimés, exprimée en MPa, en fonction du pourcentage d'eau sorbée par les sucres qui les composent. Ces sucres sont le fructose, le glucose et le saccharose.

Ceci montre que, pour le saccharose et ses deux monomères, c'est bien la quantité d'eau sorbée qui est le paramètre fondamental de contrôle de la résistance mécanique des comprimés pour cette série de sucre, et non le type de sucre en lui-même.

#### III.4.4.5. Déformations observées lors du test de rupture diamétrale

Par ailleurs, lors du test de rupture diamétrale, différents types de déformation des comprimés ont été observés. Celles-ci sont décrites sur la Figure 28.



**Figure 28** Nature de la déformation des comprimés en fonction de l'activité de l'eau, avec des photographies illustrant les trois types de déformation.

La courbe maîtresse de la Figure 27 peut être divisée en trois zones. Pour les valeurs d'Aw les plus faibles, les comprimés subissent une déformation que nous qualifierions d'abrasive : ils ne cassent pas réellement, ne se déforment pas, mais émettent des poussières lors du test de rupture diamétrale.

Dans l'intervalle de transition vitreuse, marqué par une chute au niveau des valeurs de contraintes de rupture, les comprimés présentent une déformation fragile. Il s'agit d'une cassure nette du comprimé en deux pendant le test de rupture diamétrale. La déformation fragile peut être attribuée à l'apparition de la Tg des liants aux valeurs correspondantes d'Aw. De façon générale, l'eau adsorbée agit comme plastifiant car elle induit la cassure des liaisons hydrogènes entre les molécules de sucre. A cause de cette adsorption d'eau, la Tg des sucres contenus dans les comprimés diminue quand l'Aw augmente (Sugimoto et *al.*, 2005), jusqu'à ce que le phénomène de transition vitreuse ait lieu.

Enfin, pour les valeurs d'Aw les plus élevées, la déformation des comprimés est ductile. Elle est caractérisée par une déformation plastique des comprimés, qui est irréversible.

Remarque : cette première partie du Chapitre III a donné lieu à une publication scientifique dans la revue « Powder Technology » (Tita et *al.*, 2012).

Nous allons maintenant poursuivre cette étude de la résistance mécanique des comprimés avec une autre famille de sucre : du lactose ainsi que ses deux monomères constitutifs, à savoir le galactose et le glucose.

### III.5. Comprimés avec du galactose, du glucose et du lactose

Pour la fabrication des comprimés, nous mélangeons maintenant les billes de verre à respectivement des sirops de galactose, de glucose et de lactose.

#### III.5.1. Test de rupture diamétrale

La Figure 29 présente les résultats obtenus lors du test de rupture diamétrale de comprimés constitués de billes de verre et de sucres sous forme de sirop à une concentration massique de 35 %.

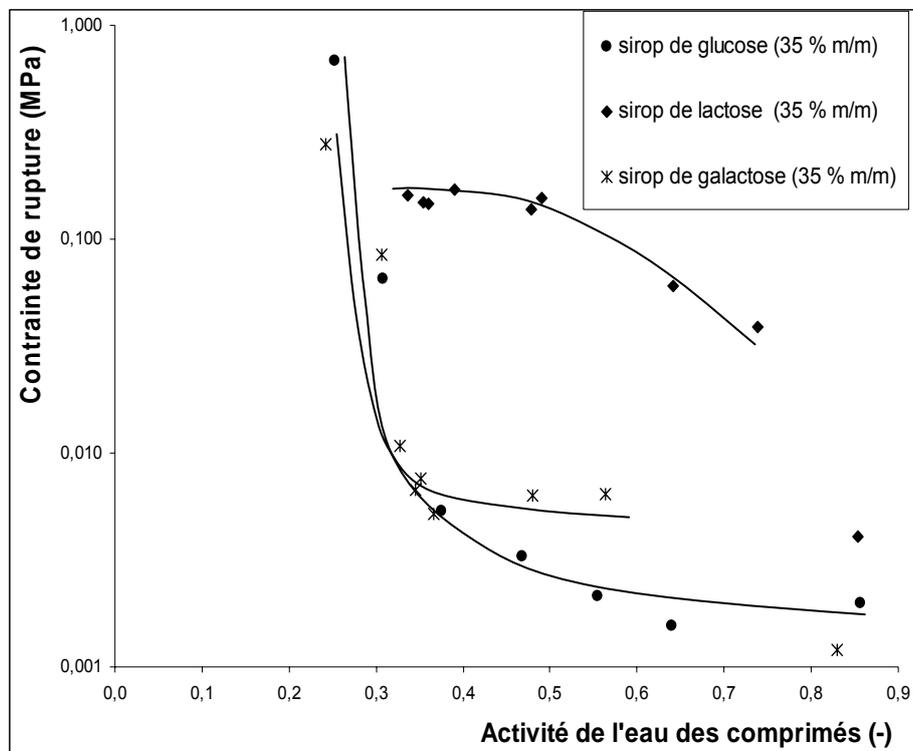


Figure 29 Contrainte de rupture (exprimée en MPa) en fonction de l'activité de l'eau des comprimés constitués de billes de verre et respectivement de sirop de glucose, de galactose et de lactose. Le taux de saturation est de 35 %. La concentration massique en sucre est de 35%.

Les contraintes de rupture des comprimés avec le galactose et ceux avec le glucose suivent une même tendance, qui diffère de celle de la courbe du lactose. Ceci peut s'expliquer par le fait que ces deux sucres ont une structure proche : leur même formule brute est identique (ils sont isomères l'un de l'autre). La résistance mécanique des comprimés préparés avec le lactose comme liant est moins élevée aux  $A_w$  faibles par rapport à ceux avec du glucose et du galactose. Cela peut être dû à la solubilisation non totale du lactose dans l'eau lors de la fabrication des sirops (Cf section II.1.4.1). Malgré tout, ces comprimés maintiennent une résistance mécanique constante sur une plus large plage d' $A_w$  et la diminution de celle-ci est moins brutale aux  $A_w$  élevées qu'avec les deux autres sucres.

Comme dans le cas de l'étude précédente avec les comprimés contenant du saccharose et du fructose, nous avons déterminé les valeurs d' $A_w$  critique de chaque sucre comme étant l'abscisse lue à l'intersection de la droite  $\sigma = 0,1$  MPa avec les trois courbes. Ce point permet de déterminer la valeur de l' $A_w$  critique pour chaque liant : pour le glucose,  $A_{w_c} = 0,31$ . Pour le galactose,  $A_{w_c} = 0,30$ . Concernant le lactose,  $A_{w_c} = 0,55$ .

### III.5.2. Température de transition vitreuse (Tg)

Les valeurs expérimentales de Tg des sucres, déterminées par calorimétrie sur le galactose, le lactose et le glucose sous forme de poudres sèches, sont présentées dans le Tableau 13, avec les valeurs respectives retrouvées dans la littérature pour ces mêmes sucres.

**Tableau 13 Valeurs expérimentales de température de transition vitreuse, obtenues par DSC pour le galactose, le glucose et le lactose sous atmosphère inerte (azote), et comparaison avec la littérature.**

Sucre	Présente étude	Littérature (Haque et al., 2006 ; Roos, 1995 ; Zhang et Zografi, 2000)
	Tg (°C)	
Galactose	33	30
Glucose	35	31
Lactose	86	100

Le Tableau 13 montre que les Tg du glucose et du galactose sont similaires, et sont largement inférieures à celle du lactose. Ces résultats confirment comme précédemment que pour des valeurs d'activité de l'eau supérieures aux valeurs critiques, l'effondrement de la résistance mécanique des comprimés observé sur la Figure 29 peut être lié au phénomène de transition vitreuse qui apparaît en même temps pour le galactose et le glucose, puis pour le lactose à des Aw élevées (Aw > 0,75).

Enfin, comme pour l'étude précédente, le décalage observé entre les courbes de la Figure 29 semble être lié aux valeurs de Tg pour les trois sucres (Tableau 13). En effet, les comprimés avec du galactose et du glucose présentent une chute dans leurs propriétés mécaniques aux mêmes Aw de stockage.

De plus, les comprimés avec du galactose sont moins résistants mécaniquement que ceux avec du glucose du fait de la valeur de Tg du galactose qui est légèrement plus faible que celle du glucose.

Nous allons maintenant voir si l'évolution de l'Aw critique peut être corrélée avec les valeurs des Tg respectives pour ces sucres comme c'est le cas pour les sucres étudiés dans la section III.4.

### III.5.3. Evolution de l'Aw critique en fonction de la Tg

La Figure 30 présente les valeurs d'activité de l'eau critique en fonction de la température de transition vitreuse du glucose, du galactose et du lactose.

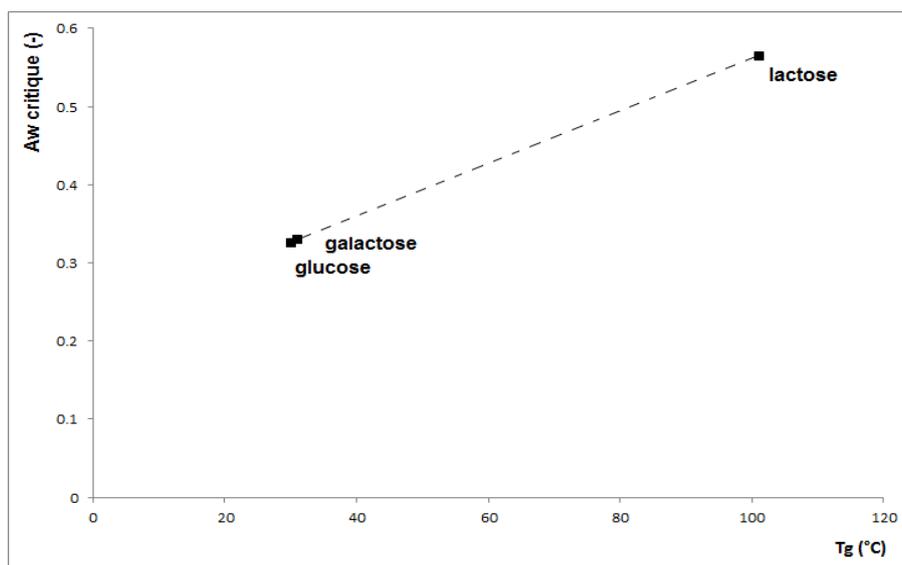


Figure 30 Evolution de l'activité de l'eau critique (-) en fonction de l'apparition de la transition vitreuse des sucres (°C).

Une évolution croissante est observée entre l'Aw critique et la Tg pour le glucose, le lactose et le galactose. Dans le but de préciser le comportement du glucose, du galactose et du lactose, ils ont été caractérisés par gravimétrie, par la technique DVS.

### III.5.4. Modélisation des isothermes de sorption

Comme pour la première étude avec les autres sucres, nous avons pu prédire le tracé des isothermes du glucose, du galactose et du lactose grâce aux valeurs expérimentales obtenues, en utilisant le modèle mathématique G.A.B. (Guggenheim, Anderson et Boer).

#### III.5.4.1. Détermination des variables $X_m$ , K et C

Le tableau 14 regroupe les valeurs prédites des différents paramètres du modèle G.A.B.

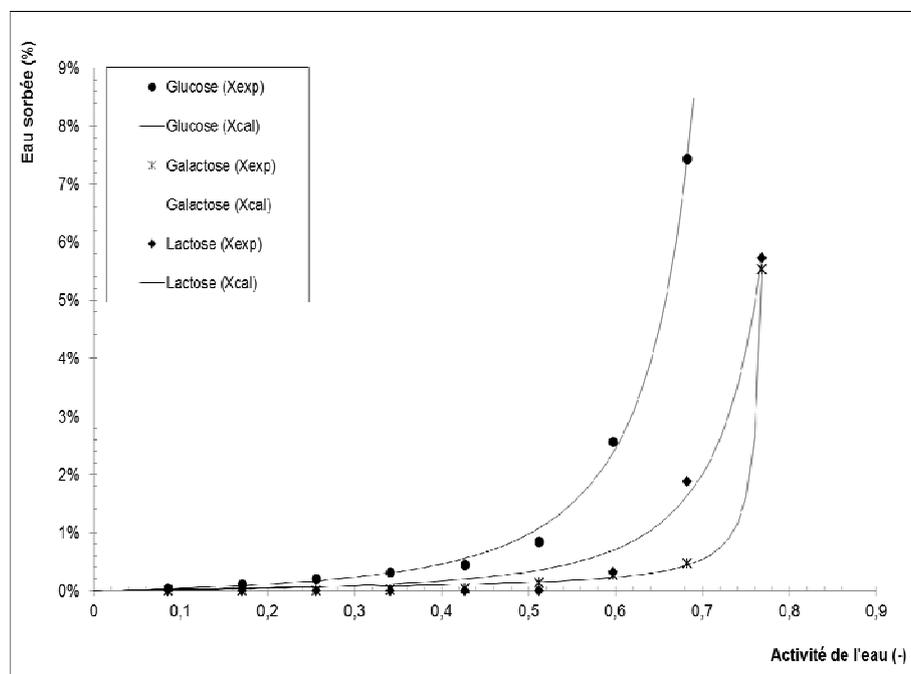
**Tableau 14 Valeurs prédites des différents paramètres du modèle G.A.B. pour le glucose, le galactose et le lactose.**

Sucre	Température (°C)	$X_m$ (g eau/g solide sec)	K	C
Glucose	37	0,01466	1,302	0,162
Galactose	37	0,00054	1,289	5,670
Lactose	37	0,05971	1,147	0,017

La détermination des trois paramètres du modèle G.A.B. nous permet à présent de tracer les isothermes de sorption pour chacun des trois sucres étudié comme liant. Le résultat de la modélisation des courbes de sorption respectives du glucose, du lactose et du galactose est présenté en section Annexes de ce travail (Figures 49, 50 et 53), avec la comparaison avec les données de la littérature (Tableaux 17, 18 et 21).

### III.5.4.2. Isotherme de sorption du galactose, du glucose et du lactose

La Figure 31 présente les isothermes de sorption des trois sucres étudiés avec d'une part les valeurs expérimentales obtenues et d'autre part celles prédites en utilisant le modèle mathématique G.A.B.

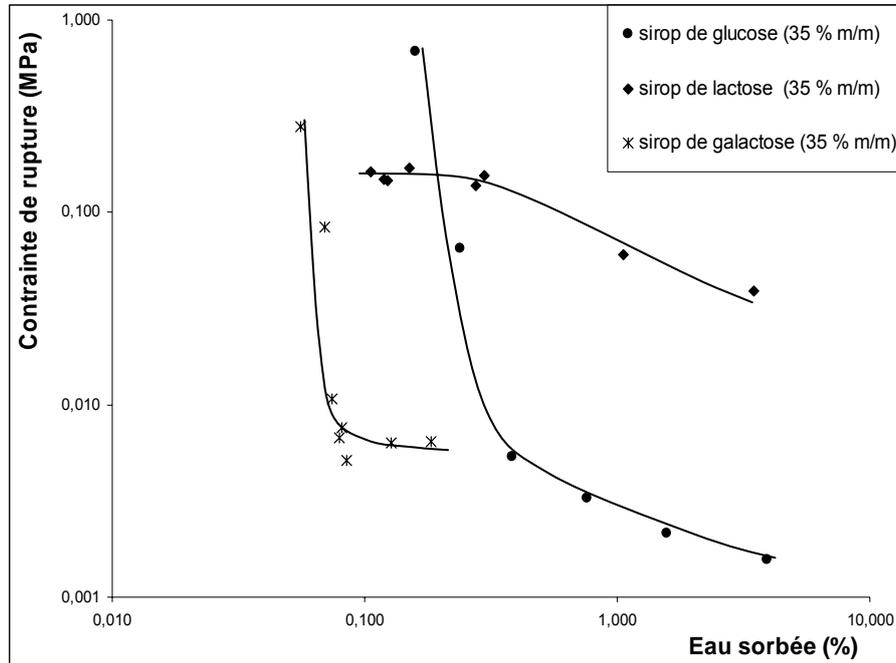


**Figure 31** Isothermes de sorption du glucose, galactose et lactose. Les trois sucres ont été analysés sous forme de poudres à 37 °C.

Il apparaît que l'allure des trois courbes est identique et les courbes isothermes du galactose et du lactose sont les plus proches. De plus, pour une valeur d' $A_w$  donnée, le glucose adsorbe davantage l'eau que le galactose et le lactose. De ce fait, les comprimés fait avec du sirop de glucose sont plus hygroscopiques que ceux fait avec du sirop de galactose, suivis par ceux avec du sirop de lactose.

Comme dans le cas des comprimés avec du fructose, du glucose et du saccharose, l'augmentation de la quantité d'eau sorbée semble corrélée à la chute brutale de la dureté des comprimés (Figure 29). En effet, l'eau agit comme un agent plastifiant et rend les comprimés moins résistants mécaniquement. En conséquent, pour une  $A_w$  donnée, la quantité d'eau adsorbée et la valeur de la contrainte de rupture varient selon la nature du liant pour le galactose, le glucose et le lactose.

La variable commune pour les Figures 29 et 31 étant l'activité de l'eau, nous aboutissons en utilisant le modèle G.A.B. à la Figure 32, qui condense les résultats présentés sur ces deux figures, avec la contrainte de rupture en fonction de l'eau sorbée (%).



**Figure 32** *Contrainte de rupture des comprimés (exprimée en MPa) en fonction de l'eau sorbée par le galactose, le glucose et le lactose (en pourcentage massique).*

Contrairement au cas de la Figure 27 pour l'étude précédente (section III.4.), la Figure 32 ne fait pas état d'une courbe maîtresse, mais de trois courbes bien distinctes.

Ce sont ici les courbes des comprimés avec des sucres isomères (le galactose et le glucose) qui montrent des valeurs initiales de contrainte de rupture plus élevées qu'avec du lactose, mais avec un effondrement de la tenue mécanique des comprimés avec l'augmentation de l'eau sorbée.

De plus, ces courbes ont la même tendance mais sont décalées. La tenue mécanique des comprimés avec du galactose est plus faible qu'avec du glucose. Le lactose, qui est pourtant légèrement plus hygroscopique que le galactose (Figure

31), permet aux comprimés dont il est le liant de maintenir une meilleure résistance mécanique sur une plus large gamme d'eau sorbée.

Enfin, le comportement de ces liants laisse apparaître trois zones d'efficacité en termes de résistance mécanique des comprimés, selon leur quantité d'eau sorbée. Pour de très faibles quantités (< 0,1 %), l'usage de galactose est préconisé. Pour des quantités comprises entre 0,1 % et 0,5 %, l'usage de glucose comme liant est optimal. Enfin, pour les procédés dans lesquels la maîtrise de l'eau sorbée est plus difficile, le lactose permet de maintenir une cohésion particulière sur une échelle plus large, située entre 0,1 % et 10 % d'eau sorbée.

Afin d'avoir une vision d'ensemble sur l'influence de l'augmentation de l'activité de l'eau de stockage sur les cinq sucres étudiés comme liants, nous avons effectué une modélisation des courbes de transition vitreuse du saccharose, du fructose, du glucose, du galactose et du lactose.

### **III.6. Modélisation des courbes de transition vitreuse**

La modélisation des courbes de transition vitreuse des sucres peut être réalisée par le modèle de Gordon et Taylor :

$$T_g = \frac{w_1 T_{g1} + k w_2 T_{g2}}{w_1 + k w_2}$$

Avec  $T_{g1}$  : température de transition vitreuse du composé 1 ;

$T_{g2}$  : température de transition vitreuse du composé 2 (-135°C pour l'eau) ;

K : constante ;

$w_1$  : fraction massique du composé 1 (généralement le composé majoritaire, soit ici le sucre) qui peut se calculer par  $w_1 = 1 - w_2$  ;

$w_2$  : fraction massique du composé 2 (généralement le composé minoritaire ou le diluant, soit ici l'eau).

Cette valeur peut se calculer par  $w_2 = \frac{1}{1 + \frac{1}{X_e}}$ ,

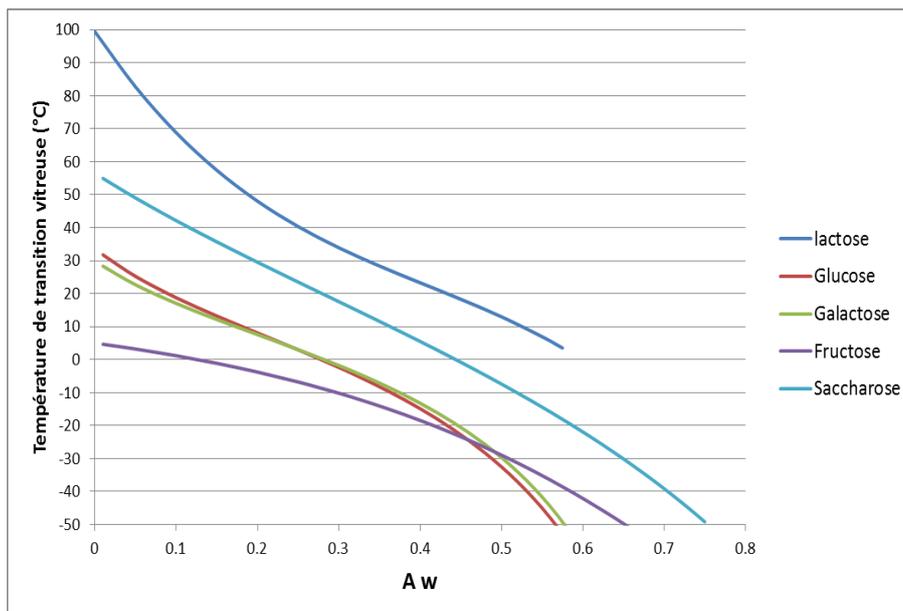
$X_e$  est déterminé par le modèle G.A.B. et en considérant que chacun des sucres se trouve sous sa forme amorphe. Le résultat de la modélisation de la courbe de sorption de chacun de nos sucres est présenté en section Annexes de ce travail. Sachant que qu'ils se trouvent sous forme partiellement cristallisée, nous avons choisi les paramètres G.A.B. de Foster (2002) pour ces sucres sous forme amorphe afin d'effectuer cette modélisation.

**Tableau 15 Paramètres de modélisation des courbes de transition vitreuse par la modèle de Gordon et Taylor.**

Paramètres	Glucose	Galactose	Fructose	Saccharose
Tg1 (°C)	33,7	30	5	56,5
K	4,08	3,58	3,08	4,51

L'évolution de la courbe de transition vitreuse en fonction de l'humidité Aw a été modélisée par une loi cubique (Brooks, 2000) :

$$T_g = 99,458 - 366,33 A_w + 652,06 A_w^2 - 530,66 A_w^3 \quad (0 < A_w < 0,575)$$



**Figure 33 Evolution de la Tg du saccharose, du fructose, du glucose, du galactose et du lactose en fonction de l'activité de l'eau.**

La représentation de l'évolution de la température de transition vitreuse en fonction de l'activité de l'eau montre sur la Figure 33 que l'eau agit comme un plastifiant en diminuant la température de transition vitreuse.

### III.7. Conclusion

Dans ce Chapitre III, nous avons mesuré la résistance mécanique de comprimés modèles, constitués de billes de verres additionnées d'un liant sous forme de solution de sucre. Ces sucres sont le saccharose avec ses monomères : le glucose et

le fructose dans un premier temps, puis le lactose avec ses monomères : le galactose et le glucose.

Les quatre paramètres testés sont la nature du sucre, la contrainte de rupture des comprimés, leur  $A_w$  de stockage et l'eau sorbée pour les sucres utilisés comme liants. Les paramètres fixés sont la température de stockage (25 °C), la concentration ou sirops (35 % massique) et le taux de saturation (35 %).

Pour l'étude avec du saccharose, du glucose et du fructose, nous avons obtenu le classement suivant en termes de résistance mécanique des comprimés :

$$\sigma_{\text{fructose}} < \sigma_{\text{glucose}} < \sigma_{\text{saccharose}}$$

La tenue mécanique des comprimés a ensuite pu être reliée au comportement hygroscopique du sucre utilisé comme liant par le biais de la modélisation des isothermes de sorption des sucres par le modèle GA.B. En effet, le fructose étant plus hygroscopique que le glucose et que le saccharose, les comprimés le contenant se sont révélés les moins résistants mécaniquement.

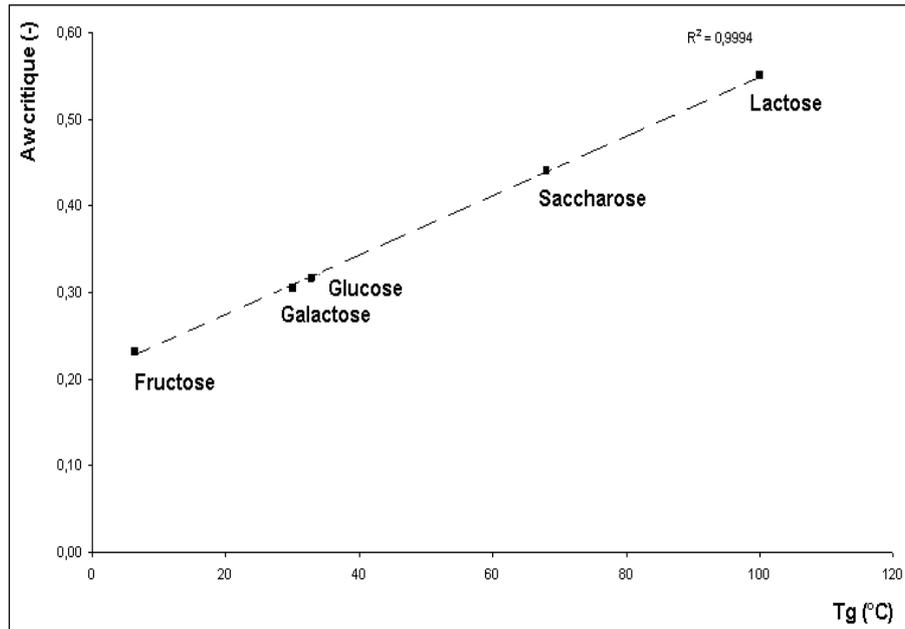
Enfin, un classement des sucres a été établi en fonction de leurs températures de transition vitreuse respectives :

$$T_g_{\text{fructose}} < T_g_{\text{glucose}} < T_g_{\text{saccharose}}$$

Il a permis de confirmer le lien entre la transition vitreuse et la résistance mécanique des comprimés.

Pour l'étude avec du lactose, galactose et du glucose, cette tendance est moins claire. Les comprimés préparés avec du glucose et du galactose comme liants, qui sont des isomères, ont la même évolution concernant leur résistance mécanique en fonction de l' $A_w$  de stockage, ainsi que la même température de transition vitreuse. Cependant, leurs isothermes de sorption sont différentes, montrant un comportement distinct de ces sucres avec une plus forte hygroscopie pour le glucose. Ceci a engendré une différence en termes de résistance mécanique des comprimés en fonction de l'eau sorbée. Quant au lactose, il est à part et conduit à des comprimés possédant une résistance mécanique moindre au départ, mais relativement constante sur une gamme plus large d'activité de l'eau, mais aussi d'eau sorbée. Ce point sera détaillé dans le Chapitre IV.

Enfin, nous avons regroupé les cinq sucres dont a fait l'objet ce Chapitre III, en établissant le graphique présentant l' $A_w$  critique des comprimés fait avec chaque sucre en fonction la température de transition vitreuse du sucre (Figure 34).



**Figure 34** *Activité de l'eau critique en fonction de la température de transition vitreuse pour le fructose, glucose, galactose, saccharose et lactose.*

Comme nous pouvons le voir sur la Figure 34, une corrélation linéaire existe entre l'activité de l'eau critique de chaque sucre et l'apparition du phénomène de transition vitreuse, qui est un indicateur de changements structuraux des sucres utilisés comme liants dans les comprimés, engendrant la chute de leur résistance mécanique.

Nous avons le classement suivant :

$$Aw_c \text{ fructose} < Aw_c \text{ galactose} < Aw_c \text{ glucose} < Aw_c \text{ saccharose} < Aw_c \text{ lactose}$$

Les travaux d'Oksanen et Zografi (1990) ont également montré une corrélation linéaire entre la température de transition vitreuse et l'eau sorbée, pour le liant PVP, entre 5 % et 45 % d'eau sorbée.

Dans l'ensemble, plus la prise d'eau est importante, plus la valeur de la température de transition vitreuse diminue.

Enfin, dans ce Chapitre, la résistance mécanique des comprimés s'est révélée être dépendante de l'humidité relative de stockage mais plus précisément de la quantité d'eau sorbée par le sucre utilisé comme liant. En effet, l'eau est un plastifiant très efficace. Il suffit de quelques traces d'humidité pour faire baisser

rapidement la température de transition vitreuse et déclencher l'instabilité du produit. Ainsi la connaissance de l'activité de l'eau ( $A_w$ ) et de la température de transition vitreuse ( $T_g$ ) constitue un bon moyen de prévention d'accidents tels que l'effondrement de structure, le collage et la prise en masse du produit (Mathlouthi, 1995).

Une des conclusions majeures de ce chapitre est la capacité à prédire l'effet du liant sur la résistance mécanique des comprimés par la connaissance de la quantité d'eau sorbée par le sucre, mais également à travers la connaissance de la valeur de son activité de l'eau critique qui se révèle être un bon indicateur de l'apparition du phénomène de transition vitreuse, à l'origine de l'effondrement de la tenue mécanique des comprimés.



## **Chapitre IV.**

### Résistance mécanique de comprimés modèles : **Influence de la formulation**



## **IV.1. Contexte de l'étude**

Nous avons étudié précédemment le phénomène de transition vitreuse de différents sucres utilisés comme liants, qui se manifeste par un changement brutal dans les propriétés physico-chimiques de ceux-ci.

Pour les cinq sucres étudiés dans le Chapitre III, à savoir le fructose, le glucose, le saccharose, le galactose et le lactose, nous avons pu relever des valeurs critiques d'activité de l'eau ( $A_{w_c}$ ) de stockage des comprimés, qui sont les suivantes :

$$A_{w_c \text{ fructose}} = 0,23 < A_{w_c \text{ galactose}} = 0,30 < A_{w_c \text{ glucose}} = 0,31 < A_{w_c \text{ saccharose}} = 0,44 < A_{w_c \text{ lactose}} = 0,55.$$

Nous avons pu constater, pour chaque sucre, qu'à des valeurs d'activité de l'eau de stockage supérieures à sa valeur d' $A_{w_c}$ , il y a un effondrement de la tenue mécanique des comprimés pour lesquels il joue le rôle de liant. Nous avons alors établi grâce à notre expérimentation ainsi qu'à la littérature que ces valeurs d' $A_{w_c}$  sont révélatrices de la survenue du phénomène de transition vitreuse pour chaque sucre.

En plus de l'étude de l'activité de l'eau de stockage dans la tenue mécanique des comprimés, reflétant l'influence de l'eau libre en surface des comprimés, nous avons mis en évidence l'importance de l'eau sorbée par les sucres utilisés. Effectivement, cette eau liée joue un rôle primordial dans nos résultats de contrainte de rupture pour les comprimés avec du fructose, du saccharose et du glucose. Dans le cas de ceux avec du galactose et du lactose, il semblerait que d'autres paramètres interviennent pour expliquer la tenue mécanique de ces comprimés. Ils font l'objet des travaux réalisés dans ce Chapitre IV.

Ceci nous mène à l'objet de ce Chapitre, dans lequel nous souhaitons éviter la survenue de la transition vitreuse des sucres afin de maximiser la résistance mécanique des comprimés et de pouvoir étudier l'influence d'autres variables que l'activité de l'eau de stockage sur la tenue mécanique de comprimés modèles constitués de billes de verre et d'une solution de sucre comme liant. En effet, nous allons faire varier ici la concentration en liant et du taux de saturation de celui-ci, en se plaçant dans des conditions expérimentales maîtrisées.

## ***IV.2. Maîtrise des conditions hygrométriques***

L'objectif de ce travail est d'aborder le rôle du glucose, du fructose, du galactose, du lactose et du saccharose comme liants avec la volonté de s'affranchir de l'effondrement dans les mesures de contrainte de rupture des comprimés observé suite à la Tg de chaque sucre. En tenant compte des résultats du Chapitre III, nous avons pu déterminer des conditions de stockage adaptées.

Ainsi, afin d'être en mesure d'étudier le rôle de ces sucres comme liants dans la tenue mécanique de comprimés modèles, ces derniers doivent être stockés et étudiés à des activités de l'eau inférieures aux valeurs critiques respectives des différents sucres. Pour cela, les essais doivent être effectués aux conditions les plus basses en humidité.

Les comprimés sont donc immédiatement stockés après leur fabrication dans des dessiccateurs en présence de dessiccants et leur activité de l'eau est contrôlée toutes les 24 h jusqu'à atteindre une valeur stable, à l'équilibre, et la plus faible possible.

En l'absence du phénomène de transition vitreuse des sucres, nous allons pouvoir nous intéresser à l'impact d'autres paramètres sur la résistance mécanique des comprimés : la concentration de la solution de sucre utilisée comme liant ainsi que le taux de saturation de celle-ci.

## ***IV.3. Variation de la concentration et du taux de saturation en liant***

Dans ce chapitre, nous nous intéressons aux cinq sucres étudiés précédemment comme liants dans les comprimés, à savoir : le glucose, le galactose, le lactose, le saccharose et le fructose.

Concernant la variation de la concentration en liant, nous avons choisi de prendre comme concentration maximale 55 % massique pour tous les sucres. Les deux autres concentrations choisies sont : 5 % pour examiner le comportement des comprimés lors d'ajout d'une très faible quantité de liant et 35 % afin d'étudier une valeur intermédiaire entre les deux précédentes et correspondant aux conditions utilisées dans le précédent chapitre.

Après avoir préparé les solutions de sucre aux trois concentrations massiques et fabriqué les comprimés correspondants selon le protocole décrit au Chapitre II,

nous nous plaçons dans les conditions les plus sèches en humidité afin de tester l'effet de l'augmentation du taux de remplissage de l'espace interstitiel des comprimés.

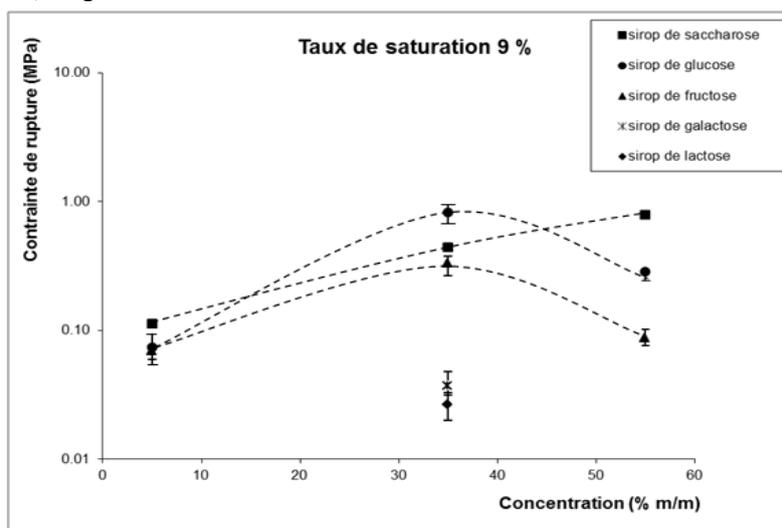
Concernant le taux de saturation, nous avons choisi comme première valeur celle fixée lors des travaux présentés dans le Chapitre III, qui est de 35 % massique. Nous avons également choisi deux autres taux de saturation, qui sont 9 % pour étudier le comportement des comprimés lors d'un faible remplissage de son espace interstitiel final et 70 % de saturation à l'inverse pour une saturation quasi totale de celui-ci.

On fait le choix ici de présenter les résultats séparément pour chaque taux de saturation testé, les variables étant alors la nature du sucre et la concentration en liant.

#### IV.3.1. Taux de saturation en liant de 9 %

La première condition expérimentale consiste en un remplissage interstitiel relativement faible des comprimés par la solution de liant.

La Figure 35 présente la variation des contraintes de rupture de comprimés préparés à 9 % de saturation en fonction de la concentration ajoutée en sirop (5 %, 35 % et 55 % massique) pour les comprimés avec du saccharose, du glucose, du fructose, du galactose et du lactose.



**Figure 35** Contraintes de rupture moyennes (exprimées en MPa) en fonction de la concentration en sirop (en % massique) à un taux de saturation de 9%, pour le glucose, le saccharose, le lactose, le galactose et le fructose.

Sur les courbes présentées, nous observons des valeurs légèrement différentes dans la contrainte de rupture des comprimés en fonction de la nature du sucre utilisé comme liant. Les valeurs maximales de contrainte de rupture enregistrées sont modestes (atteignant au mieux 0,79 MPa) si l'on se base sur le fait qu'une valeur correcte correspond à 1 MPa. Il faut noter que certaines conditions expérimentales n'ont pu être réalisées. Il s'agit des comprimés avec du galactose et ceux avec du lactose aux concentrations les plus faibles et les plus élevées. En effet, cela donne des comprimés que l'on n'est pas en mesure de manipuler pour effectuer le test de rupture diamétrale. La seule mesure possible à ce faible taux de saturation est celle à une concentration en liant égale à 35 % massique. En deçà et au-delà de cette concentration, les comprimés dont ces deux sucres sont les liants ont une résistance mécanique que l'on pourrait considérer comme égale à zéro mais que nous avons choisi de ne pas représenter.

Les comprimés avec du saccharose ont un comportement régulier sur l'intervalle de concentrations étudié (courbe monotone croissante). Ce n'est pas le cas de ceux fabriqués avec les autres sucres, qui présentent un comportement non monotone. De plus, parmi ces derniers, à une concentration massique en sirop de 55 %, la limite de solubilité est dépassée pour tous sauf pour le fructose.

#### IV.3.2. Taux de saturation en liant de 35 %

La Figure 36 présente les résultats de contrainte de rupture obtenus de manière équivalente mais pour un taux de saturation en liant égal à 35 %.

Dans ces conditions expérimentales, les comprimés fabriqués avec deux sucres ont un comportement régulier : le saccharose (courbe monotone croissante comme précédemment) et le fructose (courbe monotone décroissante). Pour ces deux sucres, on se situe en dessous de la limite de solubilité. Seuls les comprimés avec du saccharose ont une tenue mécanique satisfaisante conformément à notre choix, atteignant 1,38 MPa pour 55 % de sirop.

En revanche, les comprimés avec du glucose et ceux avec du lactose montrent un changement de pente quand on arrive à une concentration massique en sirop de 35 %, en particulier pour la valeur de 55 %. A cette concentration, on est au-delà de la limite de solubilité pour ces deux sucres. C'est également le cas pour le galactose pour lequel nous n'avons pas pu obtenir le point à 55 %, en raison de la difficulté de manipulation et du glissement du comprimé évoqués précédemment.

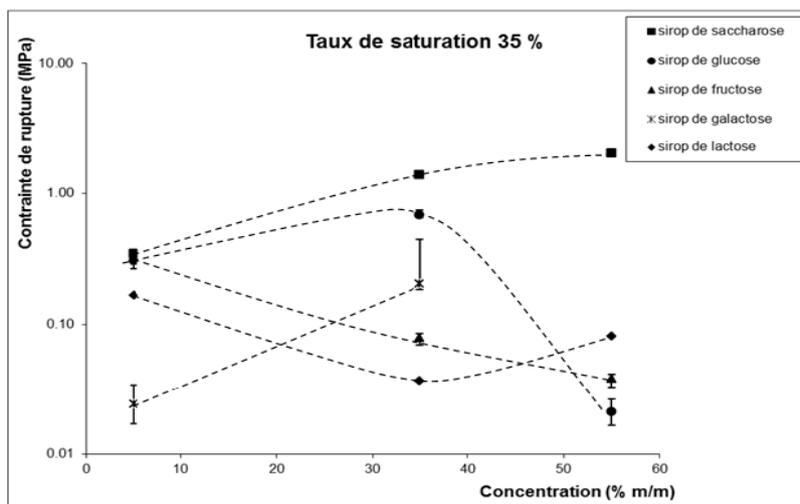


Figure 36 Contraintes de rupture moyennes (exprimées en MPa) en fonction de la concentration en sirop (en % massique) à un taux de saturation de 35 %, pour le glucose, le saccharose, le lactose, le galactose et le fructose.

#### IV.3.3. Taux de saturation en liant de 70 %

La Figure 37 présente les résultats obtenus cette fois-ci à un taux de saturation relativement élevé, égal à 70 %. Pour cette série, il nous a été impossible d'effectuer le test de rupture diamétrale avec les comprimés contenant du saccharose, du glucose et du fructose à une concentration massique de 55 % car ceux-ci sont trop mous donc très difficilement manipulables.

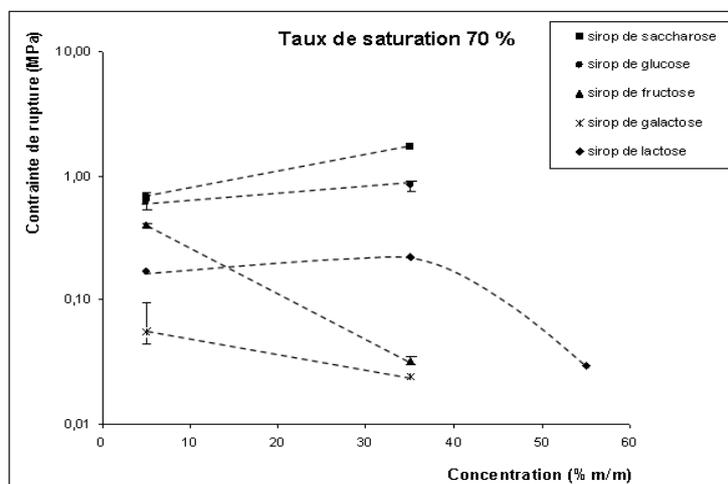


Figure 37 Contraintes de rupture moyennes en fonction de la concentration en sirop (% massique) à un taux de saturation de 70 %, pour le glucose, le saccharose, le lactose, le galactose et le fructose.

Il est plus difficile de conclure en raison de la mollesse des comprimés à une concentration en sirop égale 55 %. Néanmoins, les comprimés avec du saccharose sont en tête et ont un comportement croissant, atteignant une valeur satisfaisante de contrainte de rupture ( $\sigma = 1,70$  MPa) conformément à notre choix, pour une concentration en sirop égale à 35 %.

#### IV.3.4. Classement dans la résistance mécanique des comprimés

Globalement, il apparaît sur les Figures 35, 36 et 37 deux groupes de sucres. Il est plus facile de fabriquer les comprimés avec du saccharose, du glucose et du fructose et de façon générale la tenue mécanique des comprimés avec du saccharose est meilleure qu'avec du glucose, elle-même meilleure qu'avec du fructose.

Le deuxième groupe de sucres contient le lactose et le galactose. Expérimentalement, la mise en solution de ces deux sucres est plus difficile car ils présentent des solubilités dans l'eau à 20 °C les plus basses comparé aux autres sucres : respectivement 18 % et 40 %. De plus, la fabrication des comprimés avec le lactose et le galactose s'est révélée plus délicate que pour les trois premiers sucres, ainsi que la mise en œuvre de leur test de rupture diamétrale. Les résultats montrent une tenue mécanique plus faible des comprimés avec ces deux sucres pour toutes les conditions testées. Pour ces deux sucres, les meilleures valeurs de contrainte de rupture sont obtenues avec une concentration en sirop égale à 35 % massique mais elles restent très insatisfaisantes si l'on se base sur la valeur de 1 MPa choisie comme valeur correcte, ou même par rapport à 0,1 MPa considérée comme la valeur minimale acceptée (Cf section II.4.2.).

#### IV.3.5. Analyse globale des résultats

Dans le cadre de cette étude, nous avons deux variables, à savoir la concentration et le taux de saturation en sirop. Nous nous sommes alors interrogés sur une façon plus pertinente de présenter les résultats de cette étude (Figures 35, 36 et 37). Nous avons choisi de chercher un seul paramètre qui regrouperait à la fois la concentration et le taux de saturation du liant.

Nous savons que le point commun entre ces deux variables est le sucre utilisé sous forme de sirop. De là, nous décidons d'en tirer une variable unique : la teneur en sucre ajouté, qui est l'objet du paragraphe suivant.

#### ***IV.4. Variation de la teneur en sucre dans les comprimés modèles***

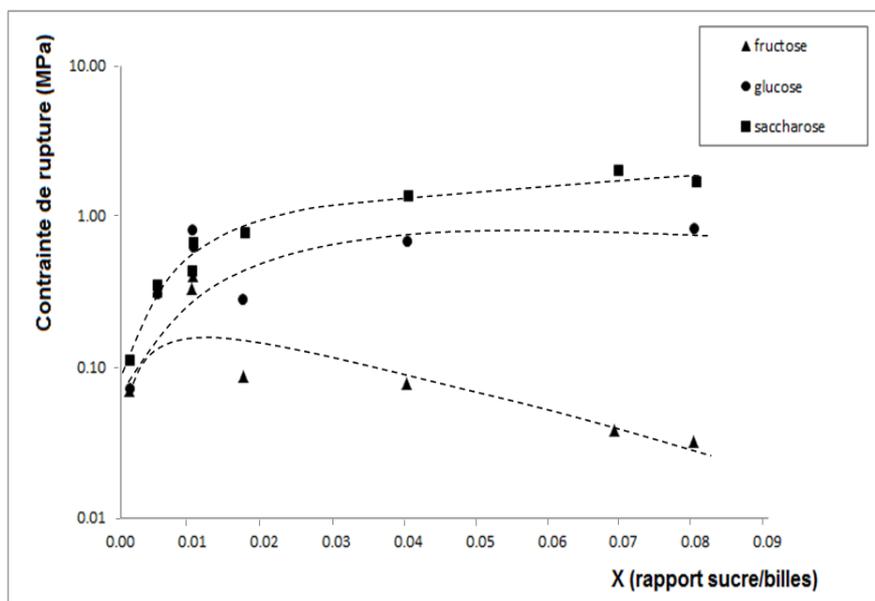
Le calcul de la teneur en sucre ajouté comme liant nous permet de recouper les résultats obtenus sur les Figures 35 à 37. Cette variable unique, notée  $X$ , correspond à la fraction massique de sucre ajouté aux billes de verre pour préparer chaque série de comprimés. Elle rassemble les deux paramètres testés en section IV. : le taux de saturation en liant (variant de 9 % à 70 %) et la concentration massique de celui-ci (variant de 5 % à 55 % massique).

Pour plus de clarté dans la présentation de ces résultats, nous avons séparé les sucres en deux groupes: fructose, glucose et saccharose d'un côté, puis galactose, glucose et lactose de l'autre.

Comme il a été mentionné au Chapitre II, ce choix est lié au fait que le saccharose est un disaccharide constitué de fructose et de glucose, qui sont eux-mêmes isomères l'un de l'autre. De la même façon, le lactose est un disaccharide constitué de deux isomères, le glucose et le galactose.

##### **IV.4.1. Tenue mécanique des comprimés avec du fructose, du glucose et du saccharose**

Sur la Figure 38 apparaît la contrainte de rupture de comprimés avec du fructose, du glucose et du saccharose en fonction de la teneur en sucre ajouté comme liant. L'évolution des contraintes de rupture de comprimés est représentée en fonction du rapport sucre/billes de verre pour les différents sucres. Nous observons que le comportement des comprimés en termes de tenue mécanique est différent selon la nature du sucre utilisé comme liant. Les comprimés avec du saccharose présentent une bonne résistance mécanique pour les valeurs de  $X \geq 0,02$ . Celle-ci se maintient au fur et à mesure de l'augmentation de la fraction massique de saccharose, jusqu'à la valeur maximale étudiée,  $X = 0,08$ , où elle semble atteindre un plateau. Ainsi, il est à noter qu'un ajout de saccharose de seulement 2 % de la masse totale du comprimé suffit pour avoir des comprimés ayant une tenue mécanique correcte, c'est-à-dire avoisinant 1 MPa.



**Figure 38** Contrainte de rupture en fonction de l'ajout croissant de sucre, pour les comprimés fabriqués avec des billes de verre et respectivement du fructose, du glucose et du saccharose comme liants.

Les comprimés dans lesquels se trouve du glucose comme liant montrent une amélioration dans leur résistance mécanique au fur et à mesure de l'augmentation en sucre et il semblerait qu'elle se stabilise entre 4 % et 8 % d'ajout en glucose. Les comprimés contenant du fructose comme liant ont les plus faibles tenues mécaniques. Les comprimés les plus résistants mécaniquement sont obtenus pour 2 % de fructose, mais l'ajout supplémentaire de ce sucre inverse la tendance, en faisant diminuer la tenue des comprimés. Nous remarquons que les valeurs maximales atteintes, proches de 0,33 MPa ne sont pas considérées comme satisfaisantes.

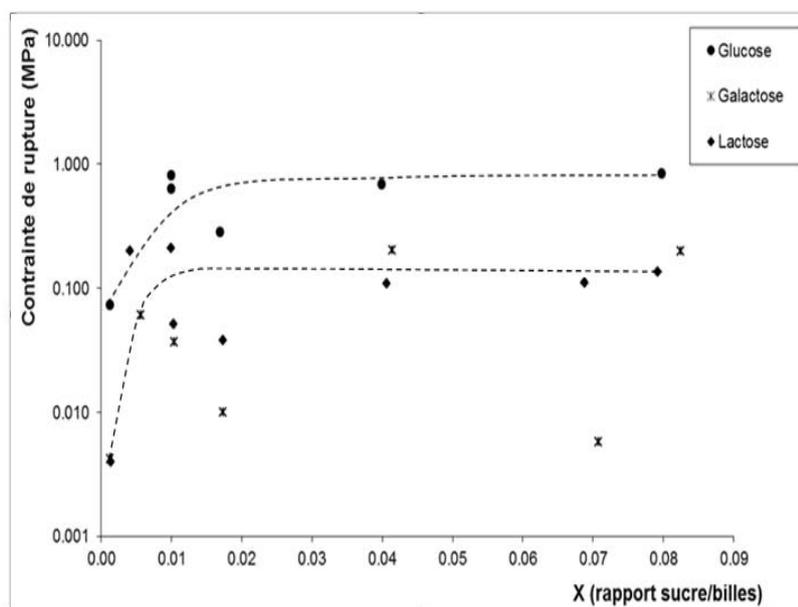
Le classement dans la tenue mécanique des comprimés en fonction du rapport croissant sucre/billes de verre est donc le suivant :

$$\sigma_{\text{saccharose}} > \sigma_{\text{glucose}} > \sigma_{\text{fructose}}$$

Il est intéressant de noter que pour ces trois sucres le classement obtenu pour la tenue mécanique des comprimés est le même que ce soit en fonction de l'augmentation de la teneur de sucre ajouté comme liant ou de l'activité de l'eau de stockage des comprimés comme étudié dans le Chapitre III.

#### IV.4.2. Tenue mécanique des comprimés avec du galactose, du glucose et du lactose

Sur la Figure 39 apparaissent les résultats de contrainte de rupture des comprimés en fonction de la fraction massique de sucre, pour les comprimés fabriqués avec du glucose, du lactose et du galactose.



**Figure 39** Contrainte de rupture des comprimés (MPa) en fonction de l'ajout croissant de sucre aux billes de verre. Les sucres sont le glucose, le galactose et le lactose.

Le comportement des comprimés est différent selon la nature du sucre utilisé comme liant. Néanmoins, ce constat est moins net que pour les résultats de la Figure 38 avec le fructose, le glucose et le saccharose.

Les comprimés avec du glucose ont une meilleure résistance mécanique que ceux avec du lactose ou du galactose.

La solubilité des sucres pourrait jouer un rôle dans ce résultat. Effectivement, le glucose est un sucre plus soluble que le galactose, lui-même plus soluble que le lactose. Or, si l'on se réfère uniquement à ce constat, les comprimés avec du galactose (soluble à 40 %) devraient présenter une meilleure tenue mécanique que ceux avec du lactose (soluble à 18 %). Il se trouve que ces comprimés avec du galactose sont les plus difficiles à manipuler, tombant ou glissant rapidement lors du test de rupture diamétrale et engendrant ainsi les plus faibles tenues

mécaniques parmi les trois sucres si l'on se base sur une valeur moyenne ( $\sigma_{\text{moyen}} = 0,07$  MPa). Les variations trop importantes dans la tenue mécanique des comprimés avec du galactose nous amènent à ne pas pouvoir exploiter les résultats trop aléatoires obtenus pour la tenue mécanique de ses comprimés et à déconseiller son utilisation en tant que liant.

Sur toute la gamme de valeurs de fraction massique de sucre étudiées, les comprimés avec du lactose ont une résistance mécanique également faible et en dessous de la valeur minimale acceptée (égale à 0,12 MPa) (Cf section II.4.2.).

Par conséquent, le classement qui peut être établi pour la dureté des comprimés en fonction de la fraction massique croissante de sucre est donc le suivant :

$$\sigma_{\text{glucose}} > \sigma_{\text{lactose}}$$

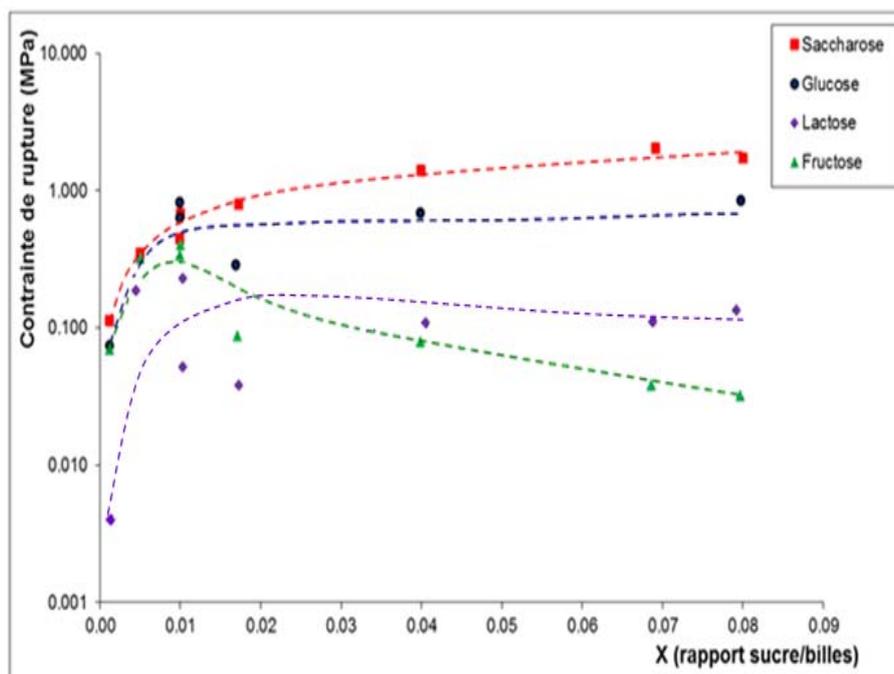
Ainsi, contrairement au cas du saccharose sur la Figure 38, le lactose en tant que dissaccharide n'apporte pas comme liant une résistance mécanique supérieure à celle de chacun de ses deux monosaccharides (glucose et galactose).

Afin d'avoir une vue d'ensemble des résultats obtenus pour les quatre liants dont nous discuterons les effets, nous avons choisi de les rassembler en une figure unique ci-dessous.

#### IV.4.3. Comparaison des 4 sucres : saccharose, glucose, fructose et lactose

D'un point de vue pratique, nous exposons tous les résultats de la résistance mécanique des comprimés en fonction de la nature des sucres étudiés comme liants, pour permettre de les situer les uns par rapport aux autres pour la propriété de tenue mécanique qu'ils confèrent aux comprimés sur toute la gamme étudiée de fraction massique de sucre ajouté.

La Figure 40 présente les résultats de résistance mécanique du glucose, du saccharose, du fructose, et du lactose en fonction de la fraction massique de liant (X) ajouté aux billes de verre, pour X compris entre de 0,1 % et 9 %.



**Figure 40** Contrainte de rupture des comprimés (Mpa) en fonction de X, rapport sucre/billes de verre pour les comprimés fabriqués avec saccharose (rouge), du glucose (bleu), fructose (vert), et lactose (violet).

Classiquement, il est commun d'utiliser en industrie pharmaceutique une concentration massique de 2 % à 5 % de liant dans les comprimés non enrobés destinés à la voie orale (heuristique). Si l'on se situe dans cette marge, le sucre adéquat comme liant est le saccharose, procurant une résistance mécanique satisfaisante aux comprimés, dépassant la valeur de 1 MPa. De plus, nous avons une robustesse vis-à-vis de la formulation pour les comprimés avec du glucose, du saccharose et du lactose du fait de la présence de plateaux.

#### **IV.5. Discussion des résultats**

Cette étude montre que les différences observées dans le comportement des comprimés résident dans la nature des sucres étudiés comme liants.

#### IV.5.1. Les effets des sucres utilisés comme liants

Les résultats obtenus précédemment montrent que les valeurs de contrainte de rupture des comprimés sont assez différentes selon la nature du sucre utilisé comme liant.

D'une part, le disaccharide saccharose est à l'origine d'une bonne tenue mécanique pour les comprimés dont il est le liant. S'ensuivent respectivement le glucose et le fructose, ses monosaccharides, dont le rôle dans la dureté des comprimés est plus faible.

Dans le cas du disaccharide lactose, il donne des comprimés moins résistants que ceux avec du glucose, qui est son monosaccharide. De plus, le galactose, son deuxième monosaccharide, donne des comprimés pour lesquels les valeurs de contrainte de rupture sont inexploitable du fait de leur grande variabilité.

Les différences constatées dans la tenue mécanique des comprimés doivent probablement leur origine aux liaisons interparticulaires générées par chaque sucre, et plus précisément du fait de l'établissement de ponts solides qui maintiennent une cohésion plus ou moins importante des comprimés.

#### IV.5.2. Les effets des ponts solides engendrés par les sucres

Bi et *al.* (1999) ont pu démontrer dans leur étude sur le lactose, qu'après séchage des comprimés des liaisons interparticulaires s'établissent, résultant de la cristallisation du sucre. Ce sont, d'après eux, ces ponts solides qui augmentent la résistance mécanique des comprimés.

Ces observations sont confirmées par les travaux de Busin (1996), qui rapporte que ces ponts s'établissent notamment lorsque des zones amorphes au sein de la particule reprennent l'humidité atmosphérique par exemple. Le produit cristallise et libère alors de l'eau, qui peut ensuite aller se dissoudre sur d'autres zones amorphes de la surface du produit et créer d'autres ponts de cristaux entre les particules.

Un solide cristallin est composé d'un empilement ordonné de molécules, c'est-à-dire qu'un même motif est répété à l'identique selon un réseau régulier. La plus petite partie du réseau permettant de recomposer l'empilement est appelée la maille cristalline (Ronkart et *al.*, 2009). La cristallisation consiste, pour les sucres, à passer de l'état de soluté désordonné à un état ordonné solide caractéristique de la forme cristalline (Burzawa et Heitz, 1994).

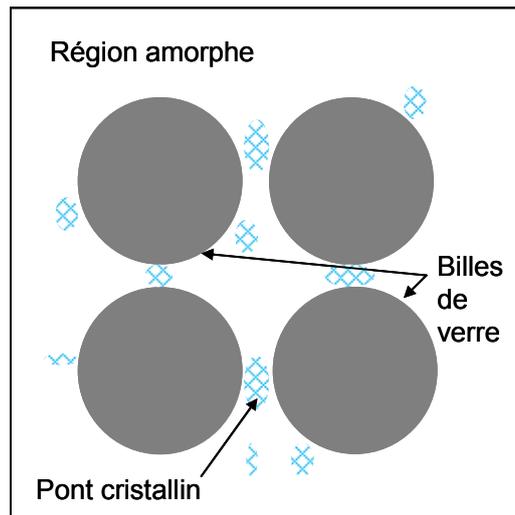
A l'inverse, un solide amorphe est composé de molécules ne respectant aucun ordre à moyenne et longue distance (Ronkart et *al.*, 2009). Le sucre amorphe peut résulter de plusieurs protocoles expérimentaux : d'un broyage à sec, d'un refroidissement rapide du produit fondu, d'un séchage instantané de la solution (atomisation), d'une cryoconcentration des solutions aqueuses et de leur lyophilisation ou encore de l'évaporation ou de l'extrusion de solutions concentrées suivies de refroidissement. On peut alors définir l'état amorphe comme étant un état vitreux avec une absence de cristallinité. L'état vitreux étant un état instable, de non-équilibre, ne devant sa stabilité apparente qu'à la très faible mobilité des molécules, avec un temps de relaxation long. Le solide amorphe va évoluer au cours du temps pour tendre vers l'organisation de l'état cristallin. Cette instabilité peut ainsi provoquer par prise d'eau des défauts tels que le mottage, le collage ou la recristallisation (Bourré, 1997 ; Mathlouthi 1995 ; Ronkart et *al.*, 2009 ).

Dans nos conditions expérimentales de stockage des comprimés, qui consistent à les laisser dans un dessiccateur en présence de dessiccants jusqu'au séchage et l'atteinte d'un équilibre en Aw en plusieurs jours, nous ne sommes dans aucune des conditions données précédemment pour obtenir un sucre totalement amorphe.

#### IV.5.3. Hypothèse globale posée

Ainsi, au vu de la littérature ainsi que de notre expérimentation, nous pouvons poser l'hypothèse globale que dans les conditions de séchage que nous avons choisies, tout le sucre ne va pas rester amorphe au sein des comprimés. Dans cette étude où nous nous plaçons en dessous de la température de transition vitreuse des sucres, nous pouvons également dire que la cohésion interparticulaire ne nécessite pas une cristallisation totale des sucres utilisés comme liants. Nous partons donc de l'hypothèse d'une cristallisation partielle des sucres utilisés comme liants qui formeraient une jonction entre les billes de verre.

Il a été possible de déterminer, par l'étude de divers phénomènes physiques, que l'apparition des cristaux de sucre est le fruit d'une organisation préliminaire des molécules sous forme d'agrégats ou essaims, au cours d'une période de latence dite période de « précristallisation » ou « prénucléation » (Pidoux, 1970 *in* Bourré, 1997 ; Mathlouthi et Genotelle, 2003). En effet, si le processus de solidification est suffisamment lent pour que les molécules s'arrangent les unes par rapport aux autres dans un état d'énergie libre minimale, le produit obtenu est un cristal stable (Mathlouthi, 1995).



**Figure 41 Schéma simplifié des billes de verres entourées de liant sec (sous forme amorphe en blanc et avec des ponts cristallins en quadrillage bleu).**

Nous avons représenté sur la Figure 41 le schéma illustrant notre hypothèse d'un début de cristallisation des sucres créant des points de contact préférentiellement à proximité des billes de verre du fait de la présence d'impuretés et de défauts de surface, générant plus facilement le phénomène de prénucleation.

La dureté des comprimés serait alors essentiellement due au nombre de ponts cristallins et à leur solidité. Les sucres ne cristalliseraient alors pas de la même façon selon leur nature et engendreraient des différences dans la tenue mécanique des comprimés dont ils sont liants.

#### IV.5.4. Confrontation de l'hypothèse globale à l'expérience

Partant de l'hypothèse posée de l'existence d'une corrélation entre le taux de cristallisation des sucres et la tenue mécanique des comprimés dont ils sont liants, nous devrions pouvoir trouver un classement qui va être lié à l'aptitude du fructose, du saccharose, du fructose et du lactose à cristalliser, qui serait le même que le classement que nous avons obtenu pour la tenue mécanique des comprimés dont ces quatre sucres sont liants (Figure 40).

Il est rapporté dans la littérature que le taux de cristallisation des sucres augmente avec la différence entre la température de stockage et la température de transition vitreuse de ceux-ci (Hancock et al., 1995 in Sugimoto 2005). Ceci va nous permettre

de voir si cela va bien dans le sens de notre hypothèse pour les sucres que nous avons étudié comme liants.

Nous connaissons les températures de transition vitreuse de ces sucres car nous les avons précédemment mesurées expérimentalement et comparées aux valeurs trouvées dans la littérature (Cf Tableaux 10 et 13 du Chapitre III). En voici les valeurs moyennes :

$$Tg_{\text{fructose}} = 5,5^{\circ}\text{C} ; Tg_{\text{glucose}} = 33^{\circ}\text{C} ; Tg_{\text{saccharose}} = 68^{\circ}\text{C} ; Tg_{\text{lactose}} = 93^{\circ}\text{C}$$

Sachant que les comprimés ont tous été stockés à 25°C, la différence entre la température de stockage et les Tg respectives des sucres donne le classement suivant :

$$|T-Tg|_{\text{lactose}} > |T-Tg|_{\text{saccharose}} > |T-Tg|_{\text{glucose}} > |T-Tg|_{\text{fructose}}$$

D'après Hancock *et al.* (1995), le lactose devrait donner les comprimés les plus résistants mécaniquement, suivi du saccharose, du glucose et enfin du fructose.

Le résultat de cette expérience ne met pas en défaut notre hypothèse d'une cristallisation des sucres qui jouerait un rôle dans l'augmentation de la tenue mécanique des comprimés. En effet, cela va dans le sens de nos observations pour la tenue mécanique des comprimés avec du saccharose, du glucose et du fructose, sur toute la gamme d'ajout de liant testée (0,1 % < X < 9 %). Les taux de cristallisation décroissants engendreraient pour ces sucres respectifs des comprimés dont la tenue mécanique va en décroissant. Le positionnement de la tenue mécanique des comprimés avec du lactose est différent dans notre expérimentation car il ne donne les comprimés les plus résistants mécaniquement pour aucune des conditions testées.

#### IV.5.5. Autres paramètres : la mise en solution et l'anométrie des sucres

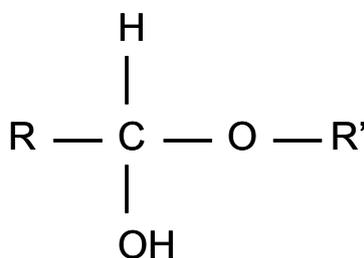
Pour le lactose, si l'on considère uniquement le paramètre qu'est le taux de cristallisation, nous ne sommes pas expérimentalement en adéquation avec la théorie qui implique qu'il donnerait des comprimés plus résistants mécaniquement que les autres sucres. Il y a donc au moins un autre paramètre qui entre en jeu et qui pourrait expliquer cette différence. Nous devons donc trouver des éléments de réponse aux plus faibles tenues mécaniques des comprimés avec du lactose que celles attendues.

Le premier paramètre est la mise en solution du lactose pour la fabrication du sirop servant de liant. Elle s'est avérée être non complète après agitation pendant 24 heures, y compris à une concentration massique de 5 %, située en dessous de la

limite de solubilité de ce sucre dans l'eau à 20 °C (qui est égale à 18 %). En effet, la microscopie digitale a mis en évidence des particules de lactose restées en suspension aux trois concentrations massique de sirop étudiées, respectivement à 5 %, 35 % et 55 %.

Or, nous ne pouvons pas expliquer les résultats de moins bonnes tenues mécanique des comprimés avec du lactose que prévu par ce seul autre paramètre qui est la solubilité de ce sucre. En effet, les résultats montrent que le saccharose sort du lot en tant que liant, donnant les comprimés les plus résistants mécaniquement, pourtant ce n'est pas le sucre le plus soluble dans l'eau à 20°C de notre série. Il s'agit du fructose (79 % m/m à 20°C contre 67 % m/m pour le saccharose).

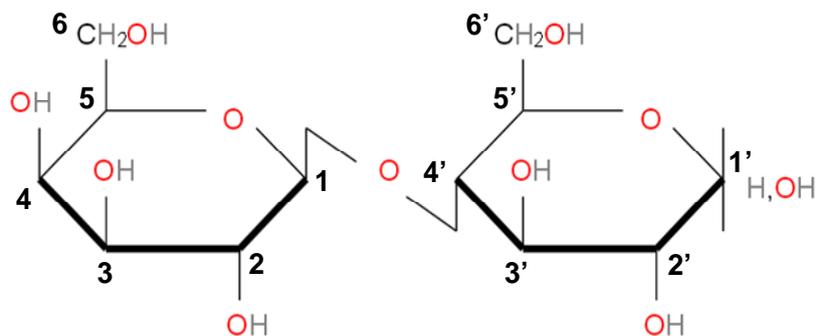
Nous allons nous intéresser à une propriété que présentent certains sucres, qui est l'anomérie. D'une façon générale, l'anomérie d'un sucre est basée sur la présence d'une fonction hémiacétalique dans sa molécule, ce qui implique la présence d'un carbone asymétrique. La figure 42 illustre la formule générale d'un hémiacétal.



**Figure 42** Formule d'un hémiacétal.

Le groupement hydroxyle (OH) du carbone anomérique est dit OH hémiacétalique. L'orientation de ce groupement par rapport au groupement CH<sub>2</sub>OH du sucre et au plan moyen du cycle détermine le type d'anomère. Il y en a deux possibles : si le groupement hydroxyle est en position trans, l'anomérie est dite α et s'il est en cis elle est dite β.

Comme l'illustre la Figure 43, le lactose possède un groupement hydroxyle hémiacétalique porté par le carbone numéro 1' de son glucose. Ce carbone anomérique permet au lactose de présenter les deux formes α et β, qui se différencient par la position du groupement hydroxyle

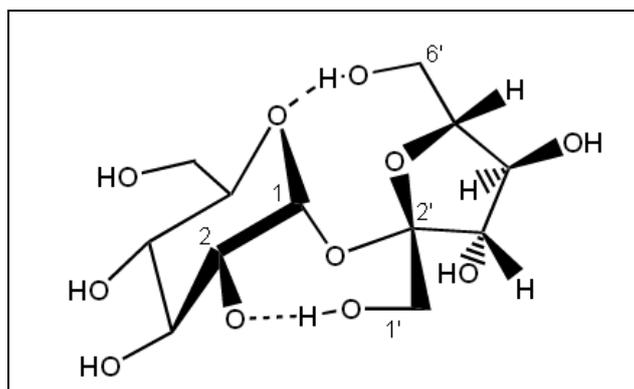


**Figure 43** Molécule de lactose avec numérotation des carbones : en « 1, 2,...6» pour les carbones de la molécule de galactose, et en « 1', 2'...6'» pour les carbones de la molécule de glucose.

De plus, les deux anomères du lactose présentent des propriétés physico-chimiques différentes, notamment au niveau de leur solubilité et de leur cristallisation. En effet, l'anomère  $\beta$  est plus soluble que l' $\alpha$  (50 g pour 100 g d'eau à 15 °C pour le  $\beta$  contre 7 g pour l' $\alpha$ ). Enfin, le  $\beta$  lactose est un matériau cristallin souple et très fin, à l'inverse de l' $\alpha$  lactose qui est dur et confère une texture granuleuse au produit le contenant. En outre, chaque anomère peut se transformer par mutarotation en l'autre, ce qui accroît la difficulté de l'étude du lactose quand il passe sous la forme de solution. La structure cristalline est également différente selon l'anomère (Platteau, 2004).

Comme nous le voyons également sur la Figure 43, le glucose (molécule de gauche), que nous étudions également en tant qu'ose à part entière, présente une anomérie au niveau de son carbone numéro 1. C'est également le cas du galactose (molécule de droite sur la Figure 43), son isomère. Son anomérie est aussi portée par son carbone numéro 1. Enfin, c'est aussi le cas du fructose, leur isomère, dont le carbone anomérique est le carbone numéro 2.

Contrairement à ces quatre autres sucres, le saccharose ne possède pas cette propriété d'anomérie du fait que le carbone asymétrique du glucose (C1) et le carbone asymétrique du fructose (C2') sont tous les deux impliqués dans la liaison osidique, comme l'illustre la Figure 44.



**Figure 44** Molécule de saccharose. Les carbones 1 du glucose et 2' du fructose sont engagés dans la liaison glycosidique.

Cette absence d'anomérisation distingue le saccharose des quatre autres sucres étudiés comme liants et la présence d'une seule conformation en solution pour ce sucre pourrait être une des explications de la meilleure tenue mécanique des comprimés avec du saccharose vis-à-vis des autres sucres testés dans ce travail, qui présentent tous une anomérie.

Enfin, des études menées sur la flexibilité conformationnelle du saccharose à partir d'une carte d'énergie calculée en utilisant un programme de dynamique moléculaire montrent que cette molécule serait plus rigide que d'autres disaccharides, ce qui conforte les observations liées à nos résultats expérimentaux de comprimés de saccharose ayant de meilleures tenues mécaniques que celle avec le lactose (Tran et Brady, 1990).

#### **IV.6. Conclusion**

Dans ce Chapitre IV, nous avons étudié l'influence de la formulation sur la résistance mécanique de comprimés modèles fabriqués avec des billes de verre et cinq sucres comme liants : le fructose, le saccharose, le lactose, le glucose et le galactose. Suite au biais constaté dans le Chapitre III sur les mesures de contraintes de rupture au-delà des  $A_w$  critiques des sucres, nous nous sommes placés dans les conditions les plus sèches pour réaliser des mesures fiables, c'est-à-dire à des valeurs d'activité de l'eau de stockage des comprimés inférieures aux valeurs critiques déterminées précédemment pour chacun des cinq sucres : le fructose ( $A_{w_c \text{ fructose}} = 0,23$ ), le glucose ( $A_{w_c \text{ glucose}} = 0,31$ ), le galactose ( $A_{w_c \text{ galactose}} = 0,30$ ), le saccharose ( $A_{w_c \text{ saccharose}} = 0,44$ ) et le lactose ( $A_{w_c \text{ lactose}} = 0,55$ ).

Les deux paramètres qui ont alors été testés sont : le taux de saturation en sirop (9 %, 35 % et 70 %) et sa concentration massique (5 %, 35 % et 55 %). Nous avons tiré de ces deux paramètres une variable unique, notée X, qui est la fraction massique de sucre ajoutée aux billes de verre. Cette étude a mis en évidence un classement pour la résistance mécanique des comprimés en fonction de la fraction de sucre ajoutée :

**Pour  $0,1 \% < X < 9 \%$**

$$\sigma_{\text{saccharose}} > \sigma_{\text{glucose}} > \sigma_{\text{fructose}}$$

Quant aux comprimés avec du galactose, leurs tenues mécaniques sont apparues très variables, ce qui nous a amené à l'exclure de ce classement. De surcroît, au vu de la difficulté posée par la manipulation de ces comprimés, nous sommes amenés à déconseiller son utilisation en tant que liant.

Afin d'expliquer le classement obtenu, nous avons posé l'hypothèse de l'influence du phénomène de cristallisation des sucres dans la tenue mécanique des comprimés. Nous avons pu conforter notre hypothèse grâce à la littérature, dans laquelle nous trouvons que le taux de cristallisation des sucres augmente avec la différence entre la température de stockage et la température de transition vitreuse de ceux-ci (Hancock et *al.*, 1995 in Sugimoto 2005).

Ainsi, nous avons :

$$|T-T_g|_{\text{lactose}} > |T-T_g|_{\text{saccharose}} > |T-T_g|_{\text{glucose}} > |T-T_g|_{\text{fructose}}$$

Ceci impliquerait le classement suivant pour les résistances mécaniques :

$$\Rightarrow \sigma_{\text{lactose}} > \sigma_{\text{saccharose}} > \sigma_{\text{glucose}} > \sigma_{\text{fructose}}$$

Ce classement va dans le sens de nos résultats sauf pour le lactose. L'un des paramètres pouvant être à l'origine de cette variation de comportement est la solubilisation du lactose, non complète aux trois concentrations massiques de sirop étudiées (5 %, 35 % et 55 %). Cependant, la solubilité des sucres ne peut être le seul paramètre incriminé car le saccharose, qui permet d'obtention des comprimés les plus résistants, n'est pas le sucre le plus soluble de notre série d'essais.

Ainsi, nous avons également examiné la propriété d'anomérisation des sucres, que l'on retrouve pour les sucres possédant un groupement hydroxyle hémiacétalique porté par un carbone asymétrique dit anomérique. Le saccharose est notamment le seul sucre de la série à ne pas posséder d'anomérisation. Cette particularité du saccharose pourrait donc être une des explications des résultats obtenus.

Un approfondissement de cette étude pourrait se faire par la mise en place de certaines techniques expérimentales afin d'évaluer et de prédire l'impact des formes anomériques des différents sucres sur la résistance mécanique des comprimés fabriqués. Cette ouverture est abordée dans la partie Perspectives de ces travaux.



## **Chapitre V.**

# **Conclusions et perspectives**



Ce travail de thèse, au travers de différentes études, nous a permis d'établir des liens entre les propriétés mécaniques de comprimés modèles composés de billes de verre et les caractéristiques physico-chimiques de leurs liants, constitués de sucres et préparés sous formes de sirops. Comme nous l'avons montré, la formulation et les conditions de stockage des comprimés jouent un rôle primordial dans la tenue mécanique de ceux-ci.

Le procédé de fabrication, quant à lui, est resté inchangé tout au long de notre travail. Il s'agit d'une méthode modifiée de compression humide.

Les mesures de la résistance mécanique des comprimés ont permis de mettre en évidence l'influence de deux paramètres : la nature du sucre et l'activité de l'eau des différents comprimés après le stockage. Nous obtenons ce classement pour le saccharose et ses deux monomères constitutifs, le glucose et le fructose :

$$\sigma_{\text{fructose}} < \sigma_{\text{glucose}} < \sigma_{\text{saccharose}}$$

De plus, ce classement des résistances mécaniques des comprimés a pu être relié au comportement hygroscopique de ces trois sucres utilisés comme liant. Une des conclusions majeures de cette étude est la capacité à prédire l'effet du liant sur la résistance mécanique des comprimés, à travers la connaissance de la quantité d'eau sorbée par le sucre utilisé comme liant.

Ensuite, nous avons établi un lien entre la température de transition vitreuse de ces sucres, qui peut être considérée comme représentative d'une caractéristique structurale du liant, et la résistance mécanique des comprimés.

$$T_g_{\text{fructose}} < T_g_{\text{glucose}} < T_g_{\text{saccharose}}$$

Pour l'étude avec du lactose et ses deux monomères, le galactose et le glucose, cette tendance est moins claire. Néanmoins, le lactose se distingue, conduisant à des comprimés possédant une meilleure résistance mécanique sur une gamme plus large d'activité de l'eau, mais aussi d'eau sorbée.

Enfin, nous avons mis en évidence une corrélation linéaire entre l'activité de l'eau critique du fructose, du galactose, du glucose, du lactose et du saccharose et l'apparition du phénomène de transition vitreuse pour chacun de ces sucres. La  $T_g$  est donc un bon indicateur de changements structurels des sucres, expliquant la chute de leur résistance mécanique. Le classement obtenu pour l'activité de l'eau critique des sucres est le suivant :

$$Aw_c_{\text{fructose}} < Aw_c_{\text{galactose}} < Aw_c_{\text{glucose}} < Aw_c_{\text{saccharose}} < Aw_c_{\text{lactose}}$$

Nous concluons des travaux présentés dans le Chapitre III que la connaissance de l'activité de l'eau critique ( $Aw_c$ ) et de la température de transition vitreuse ( $T_g$ )

constitue un moyen intéressant de prédiction de l'effet du liant sur la résistance mécanique des comprimés. Nous avons ainsi, également mis en évidence que certains sucres sont particulièrement sensibles à la présence d'eau et présenteront donc un effondrement des structures mécaniques créées lors de la compression pour des teneurs en eau assez basses. Outre les objectifs sur les propriétés mécaniques, c'est-à-dire la capacité à atteindre des résistances mécaniques importantes, il semble donc capital d'intégrer l'effet plastifiant de l'eau dans le choix des liants afin de s'affranchir des conditions ultérieures de stockage.

Dans l'étude menée dans le Chapitre IV, portant sur l'influence de la formulation sur la résistance mécanique des comprimés, nous avons condensé deux variables, qui sont le taux de saturation et la concentration en sirop, en une seule, représentant la fraction massique de liant ajouté. Nous obtenons, sur toute la gamme étudiée, le classement suivant pour trois des cinq sucres étudiés :

Pour  $0,1 \% < X < 9 \%$

$$\sigma_{\text{saccharose}} > \sigma_{\text{glucose}} > \sigma_{\text{fructose}}$$

Les comprimés avec du galactose ont eu des tenues mécaniques trop variables, ce qui nous a amené à proscrire l'utilisation de galactose comme liant. Nous avons alors posé l'hypothèse du rôle de la cristallisation des sucres dans l'augmentation de la tenue mécanique des comprimés. Dans la littérature (Hancock et *al.*, 1995 in Sugimoto 2005) nous avons trouvé que le taux de cristallisation des sucres augmente avec la différence entre la température de stockage et la température de transition vitreuse de ceux-ci, ce qui donne :

$$|T-T_g|_{\text{lactose}} > |T-T_g|_{\text{saccharose}} > |T-T_g|_{\text{glucose}} > |T-T_g|_{\text{fructose}}$$

Et implique, en termes de résistance mécanique des comprimés :

$$\Rightarrow \sigma_{\text{lactose}} > \sigma_{\text{saccharose}} > \sigma_{\text{glucose}} > \sigma_{\text{fructose}}$$

Nous avons ainsi corrélé ce classement théorique avec nos valeurs expérimentales de contraintes de rupture des comprimés sauf pour les comprimés avec du lactose. Nous avons conclu que la cause de cette variation peut être la mise en solution de ce sucre, non complète aux trois concentrations massiques de sirop étudiées (5 %, 35 % et 55 %). Cependant, nous n'avons pas pu uniquement incriminer la solubilité des sirops étant donné que le saccharose qui sort du lot en obtenant les comprimés les plus résistants mécaniquement n'est pas le sucre le plus soluble de notre série. C'est alors la propriété d'anomérie, que l'on retrouve pour les sucres possédant un groupement hydroxyle hémiacétalique porté par un carbone asymétrique dit anomérique, mais pas pour le saccharose, qui nous a paru être une des explications aux résultats obtenus pour les comprimés avec du saccharose.

C'est, à notre connaissance la première étude reliant les propriétés mécaniques de comprimés aux caractéristiques physicochimiques des liants les constituant.

Afin d'être en mesure d'établir un lien entre la forme anomérique d'un sucre et la résistance mécanique des comprimés dont il est le liant, nous proposons comme suite à nos travaux d'utiliser des techniques analytiques adaptées pour quantifier la cristallisation du sucre en fonction de son anomérie, pour le fructose, le lactose et le glucose. Une des techniques préconisées est la diffraction des rayons X, présentée ci-dessous.

L'autre axe que nous proposons au prolongement de ce travail de thèse est l'influence d'une modification de la méthode de fabrication des comprimés. Une étude préliminaire, dont le but est d'évaluer l'incidence de l'ajout de liquide au mélange à sec de billes de verre et de liant sur la tenue mécanique des comprimés formés, est présentée plus loin.

## **Diffraction des rayons X**

Une forme fréquente d'identification de la structure d'un cristal consiste à utiliser la diffraction des rayons X car les longueurs d'onde de ces rayons sont du même ordre de grandeur que les distances interatomique dans un cristal. De plus, cette méthode d'analyse est communément utilisée car elle est notamment puissante, efficace, rapide et non destructive. Son principe est l'envoi d'un rayonnement électromagnétique sur un échantillon. Le cristal contenu dans celui-ci diffuse alors le faisceau de rayons X qui arrive vers lui selon plusieurs directions.

La relation entre la longueur d'onde  $\lambda$  et la distance  $d$  entre les plans réticulaires est, selon Bragg :

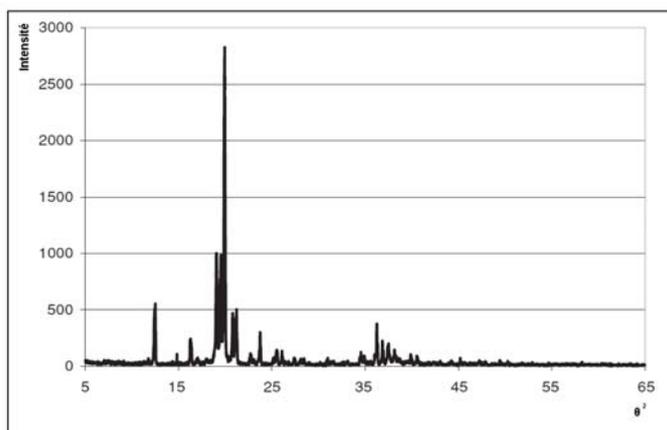
$$\lambda = 2d \sin \theta_i$$

où  $\lambda$  est la longueur d'onde des rayons X incidents et  $\theta_i$  leur angle d'incidence.

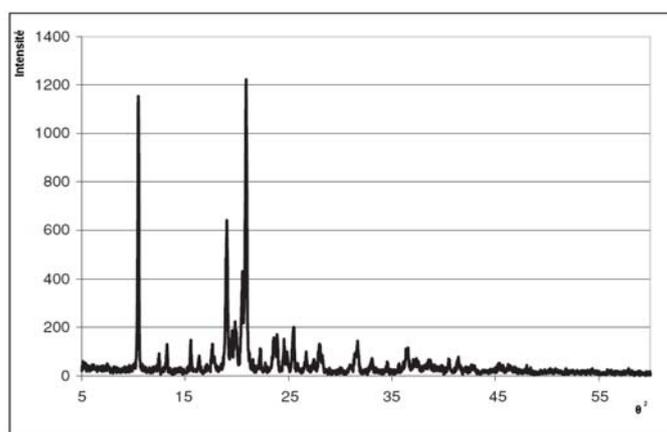
Les corps cristallins sont des assemblages de plans réticulaires plus ou moins denses qui contiennent chacun un certain nombre d'atomes, ces plans étant séparés par une distance qui est caractéristique de chaque cristal. Celle-ci peut être déterminée en connaissant les longueurs d'onde des rayons X et l'inclinaison du faisceau. Si la longueur d'onde de ce rayonnement est inférieure ou égale aux distances interatomiques de l'échantillon, les atomes réémettent une partie du faisceau incident dans des directions de l'espace qui sont caractéristiques de leur

structure. Les différents faisceaux vont ensuite s'imprimer sur une plaque photographique (Platteau, 2004 ; Thomas et *al.*, 2009).

Ainsi, cette technique peut permettre d'identifier rapidement les phases cristallisées présentes dans l'échantillon étudié par comparaison avec des diagrammes de référence de très nombreux composés (Platteau, 2004). La diffraction des rayons X est donc un outil qui permettrait d'affiner l'analyse d'un échantillon contenant du sucre, en distinguant les anomères de celui-ci et en permettant leur quantification. A titre d'exemple, les diagrammes de diffraction donnés par Thomas et *al.* (2009) montrent que l'on peut facilement distinguer le lactose  $\alpha$  monohydrate cristallin et le  $\beta$  lactose. Ils sont respectivement présentés sur les Figure 45 et 46.



**Figure 45** Diagramme de diffraction des rayons X du lactose  $\alpha$  monohydrate.



**Figure 46** Diagramme de diffraction des rayons X du  $\beta$  lactose.

Il semble donc possible d'évaluer les propriétés d'anomérisation des sucres afin d'étudier l'impact de ce paramètre sur la résistance mécanique des comprimés dont ils assurent le rôle de liant.

Les travaux présentés dans le Chapitre IV pourraient se poursuivre par l'étude des trois sucres présentant cette propriété : le lactose, le fructose et le glucose en réalisant des comprimés dans des conditions opératoires identiques à celles du Chapitre III, car nous y avons choisi un protocole permettant d'obtenir les comprimés les plus résistants mécaniquement après séchage à de faibles  $A_w$ .

Le résumé du protocole de cette étude expérimentale serait le suivant :

- Réalisation du mélange sirop/billes de verre avec un taux de saturation de 35 % et une concentration massique en sirop égale à 35 %.
- Passage par une étape d'homogénéisation du mélange décrite en section II.2.
- Fabrication de séries de cinq comprimés suivant le protocole décrit en section II.3.1.
- Séchage des comprimés dans un dessiccateur avec des dessiccants, mise à l'étuve à 25°C pendant la durée nécessaire au séchage des comprimés et à l'obtention d'une  $A_w$  à l'équilibre (valeur d' $A_w$  déterminées grâce à un des cinq comprimés de la série).
- Test de rupture diamétrale pour trois des comprimés de chaque série pour évaluer la répétabilité des tests, décrit en section II.4.2.
- Analyse en diffraction aux rayons X effectuée sur un échantillon d'un des comprimés de chaque série afin de déterminer la proportion de chacun de ses anomères pour les trois sucres qui en possèdent : le lactose, le glucose, et le fructose.

Le but de cette étude serait de définir un classement en termes de résistance mécanique des comprimés, en fonction du taux de cristallinité des anomères respectifs du lactose, du glucose et du fructose. Il est cependant important de rappeler qu'étant donné que les sucres passent à l'état de solution lors de la fabrication des sirops, le phénomène de mutarotation peut compliquer l'interprétation des résultats de cette future étude. En effet, la présence de l'autre anomère de chaque sucre lors de la mise en solution, peut générer des problèmes de non reproductibilité des résultats comme c'est le cas pour le lactose  $\alpha$  monohydrate (Platteau, 2004).

Enfin, à titre indicatif, il est à noter qu'une autre technique courante permet la discrimination des anomères des sucres. Il s'agit de la résonance magnétique du solide (RMN), en particulier du carbone, qui est un outil d'investigation de la structure locale des sucres. Toute modification de la géométrie des liaisons covalentes au voisinage d'un noyau carbone va suffisamment perturber la densité

électronique locale pour être détectée. En phase solide, c'est-à-dire pour l'étude des sucres présents dans les comprimés après séchage, la RMN adaptée se fait au  $^{13}\text{C}$ . Néanmoins la durée d'analyse est d'environ une heure contre 5 minutes pour la diffraction des rayons X (Lefort, 2009).

## **Influence du procédé sur la tenue mécanique des comprimés**

Si l'on se place à l'échelle industrielle, le procédé de fabrication des comprimés que nous avons utilisé ne paraît pas être le plus commode à transposer. En effet, la préparation de sirops peut être longue et nécessiter des conditions d'agitation forte. Il est ensuite nécessaire de stocker ces sirops avec un risque de développement bactérien si les temps sont trop longs et les températures mal maîtrisées. On peut ajouter à cela les difficultés d'écoulement lorsque les viscosités des sirops sont importantes ainsi que les risques d'altération ou de bouchage des conduites et des cuves suite à la recristallisation des sucres.

Partant de ce constat, nous proposons comme perspectives à ces travaux de thèse de tester une autre organisation du procédé de fabrication des comprimés, plus flexible, tout en gardant comme objectif d'avoir une tenue mécanique des comprimés semblable à celle obtenue lors des études précédentes. Il peut notamment s'avérer intéressant de tester si les comprimés réalisés avec des solutions de liants présentent une résistance mécanique identique si l'on mélange dans un premier temps uniquement les billes de verre avec le sucre à sec, avec l'ajout dans un deuxième temps de l'eau à ce mélange, juste avant la mise en forme des poudres par compression.

Si ce nouveau procédé permet d'obtenir des comprimés avec une résistance mécanique adéquate, cela permettrait alors de s'affranchir des inconvénients liés à la préparation et au stockage des sirops au niveau industriel.

Ceci fait l'objet d'une étude préliminaire successive à nos travaux, menée par M<sup>elle</sup> Pszczolinski, dans laquelle des mélanges à sec de billes de verre et de lactose  $\alpha$  monohydrate sont préparés en proportions variables. Une quantité déterminée d'eau y est ensuite ajoutée, puis ce mélange humide est directement comprimé selon le même protocole que celui utilisé dans le Chapitre II. Les conditions de séchage et le test de rupture sont également identiques.

Le protocole peut être résumé selon les étapes suivantes :

- Préparation à sec du mélange des billes de verre (m billes =15g) et du sucre (lactose  $\alpha$  monohydrate, masse variable).

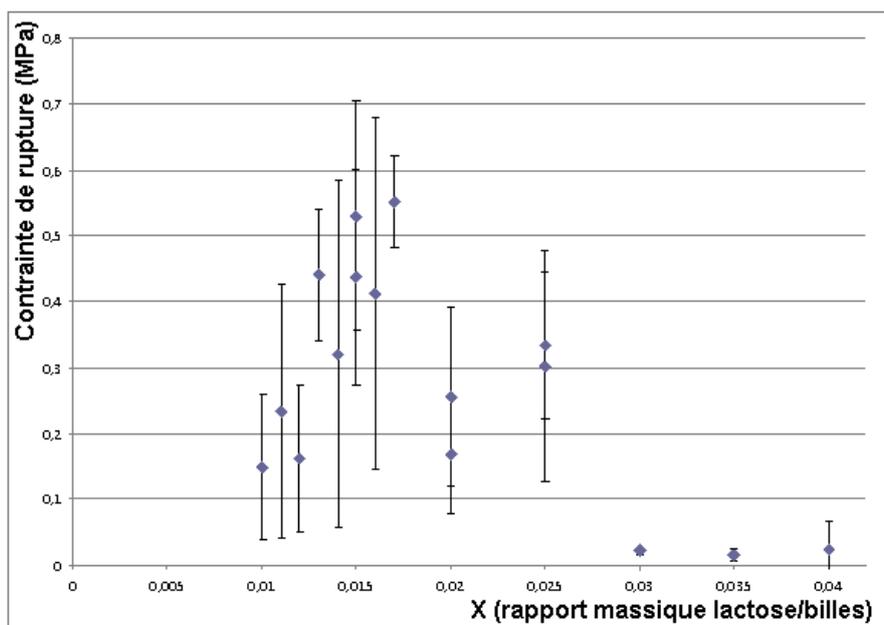
- Ajout d'un volume d'eau fixe (1 mL ou 2 mL) correspondant respectivement à un taux de saturation de 23 % ou 47 %.
- Homogénéisation du mélange durant 20 minutes (Cf section II.2)
- Mise en forme par compression (Cf section II.3.1)
- Séchage des comprimés dans des dessiccateurs avec des dessiccants, à l'étuve à 25°C pendant la durée nécessaire à l'obtention d'une Aw faible et à l'équilibre.
- Test de rupture diamétrale des comprimés (Cf section II.4.2)

En mettant en place ce protocole, nous pouvons ainsi nous intéresser à l'influence de la solubilité du lactose sur la tenue mécanique du comprimé car la quantité d'eau étant variable, le rapport X correspondant à la solubilité sera différent. Le tableau 16 présente les concentrations en lactose obtenues. A titre indicatif, la solubilité du lactose dans l'eau à 20°C est de 220 g/L. Apparaissent en gras les valeurs de la fraction sucre/billes correspondant à la solubilité du lactose respectivement pour l'ajout de 1 mL et de 2 mL d'eau.

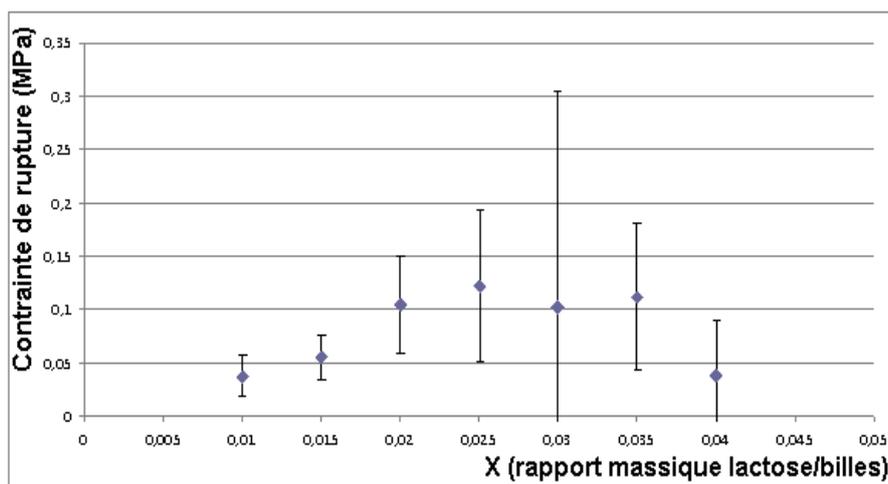
**Tableau 16 Concentrations en lactose obtenues en fonction du rapport lactose sur billes de verre choisi**

X (rapport lactose/billes)	Concentration (g/L) pour $V_{\text{eau}}=1$ mL	Concentration (g/L) pour $V_{\text{eau}}=2$ mL
0,010	150,0	75,0
<b>0,015</b>	<b>225,0</b>	112,5
0,020	300,0	150,0
0,025	375,0	187,5
<b>0,030</b>	450,0	<b>225,0</b>
0,035	525,0	262,5
0,040	600,0	300,0

Sur les Figures 47 et 48 apparaissent les contraintes de rupture mesurées en fonction du rapport massique lactose/billes de verre, pour un ajout d'eau de respectivement de 1 mL et de 2 mL. Les barres d'erreur proposées correspondent aux intervalles de confiance à 95 %.



**Figure 47** Mélange à sec lactose/billes de verre, avec ajout de 1 mL d'eau avant compression.



**Figure 48** Mélange à sec lactose/billes de verre, avec ajout de 2 mL d'eau avant compression.

Sur ces deux figures, la reproductibilité des valeurs de contrainte de rupture des comprimés pourrait être améliorée car les incertitudes sont encore trop élevées. Cependant, des tendances se dégagent : d'une façon générale, les valeurs sont plus faibles sur la Figure 48 avec un ajout plus important d'eau. De plus, aussi bien pour

un ajout de 1 mL d'eau que pour 2 mL, ce qui semble correspondre à un optimum se situe au niveau de la solubilité du lactose (avec des rapports massiques respectifs de 0,015 et de 0,030). Enfin, les résultats présentés sur la Figure 39 pour le lactose vont dans le sens de ceux-ci. Ils s'insèrent entre les valeurs obtenues pour 1 mL d'eau et 2 mL ajoutés. Le mode de préparation des comprimés ne semble donc pas critique pour l'obtention de comprimés résistants et le passage par la voie du sirop doit pouvoir être contournée. A ce niveau, on peut aussi s'interroger sur le rôle de la pression exercée sur le milieu lors de l'opération de compression et son impact sur les paramètres de solubilité. En effet, il est connu qu'il se produit un échauffement des poudres lors d'une compression à sec. Qu'en est-il lorsque le milieu est humide ? Par ailleurs, l'augmentation de pression a-t-elle une influence sur la vitesse de dissolution des liants dans le liquide ? Une modification des paramètres de compression apporterait peut-être des éléments à ces réflexions.

Nous pouvons aussi conclure de cette étude, si cette tendance se confirme avec des mesures reproductibles, que l'optimum d'utilisation du lactose en tant que liant par voie liquide consiste à l'employer à sa valeur de solubilité car au-dessus il reste des particules dispersées qui ne permettent pas de générer du liant entre les billes de verre utilisées. Par ailleurs, en dessous de la solubilité, le liquide présent (ici l'eau) semble atténuer le pouvoir d'adhésion du liant.

D'autre part, l'utilisation d'une faible quantité de liquide semble préférable. Il serait donc intéressant d'évaluer ce paramètre, soit en réalisant des mesures avec d'autres quantités de liquide, soit en modifiant la taille des billes de verre afin de déterminer si l'optimum de résistance mécanique est obtenu, non pour un volume de liquide déterminé, mais pour une épaisseur de film se répartissant sur les billes.

Par la suite, il serait également pertinent de confirmer par d'autres mesures que la tenue mécanique optimale des comprimés se situe bien au niveau de la solubilité du lactose, et d'évaluer avec les autres sucres utilisés lors de nos travaux si ce constat demeure le même. Enfin, la liste des sucres devrait être élargie à des molécules à chaîne plus longues comme la cellulose microcristalline ou la polyvinylpyrrolidone, liants classiquement utilisés dans le secteur pharmaceutique.



## Références bibliographiques

Aguilera J.M., Levi G., Karel M. Effect of water content on the glass transition and caking of fish protein hydrolyzates. *Biotechnology Progress* 9 (1993) 651–654.

Alderborn G., Nyström C., *Pharmaceutical powder compaction technology. Drugs and pharmaceutical sciences. Vol.71.* Marcel Dekker, Inc. (1996).

Althaus T.O., Windhab E.J., Characterization of wet powder flowability by shear cell measurements and compaction curves. *Powder Technology* 215-216 (2012) 59-65.

Ando M., Ito R., Ozeki Y., Nakayama Y., Nabeshima T., Evaluation of a novel sugar coating method for moisture protective tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 336 (2007) 319-328.

Antikainen O., New methods to evaluate applicability of powders and granules for compact compression, *Dissertationes Biocentri Viikki Universitatis Helsingiensis*. 28 (1993) 64.

Armstrong N.A., *Tablet Manufacture by Direct Compression. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, third edition. Edited by James Swarbrick. PharmaceuTech, Inc. 1 (2007)

Augsburger L.L., Zellhofer M.J., *Tablet Formulation. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, third edition. Edited by James Swarbrick. PharmaceuTech, Inc. 1 (2007).

Barois-Cazenave A., *Etude du comportement des milieux granulaires soumis au cisaillement et à la compression. Application aux poudres cosmétiques. Thèse de Doctorat Génie Chimique-Génie des Procédés.* Institut National Polytechnique de Lorraine (1999) 171 p.

Benhali M., *Prédiction des interactions substrat/liant lors de la granulation : Etude expérimentale dans un mélangeur à fort taux de cisaillement –Approches thermodynamiques par simulation moléculaire. Thèse de Doctorat Génie des Procédés et de l'Environnement.* Institut National Polytechnique de Toulouse (2006) 253 p.

Bi Y., Yonezawa Y., Sunada H., Rapidly Disintegrating tablets Prepared by the Wet Compression Method: Mechanism and Optimisation. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 88 (1999) 10.

Bourré M., Cristallisation du saccharose dans la production de sucre dur d'érable. Mémoire pour l'obtention du grade de maître ès sciences. Sciences des Aliments et de Nutrition, Faculté des sciences de l'Agriculture et de l'Alimentation. Université de Laval (1997) 96 p.

Brooks, G.F., The sticking and crystallisation of amorphous lactose, Masterate Thesis, Massey University, Palmerston North (2000).

Brown G.M., Levy H.A., Sucrose : Precise determination of crystal and molecular structure by neutron diffraction. Science 141 (1963) 921-923.

Burina L., Jouppila K., Roos Y.H., Kansikas J., Buera M.P., Retention of  $\beta$ -galactosidase activity as related to Maillard reaction, lactose crystallization, collapse and glass transition in low moisture whey systems. International Dairy Journal, (14) 6 (2004) 517-525.

Burzawa E., Heitz F., La cristallisation du sucre : des bases théoriques à la production industrielle. La Cristallisation, 3<sup>ème</sup> Colloque. Paris (1994).

Busignies V., Recherche de lois de mélange sur des propriétés mécaniques de systèmes granulaires compactés. Thèse de Doctorat en Pharmacotechnie et Physico-chimie. Faculté de Pharmacie de Chatenay Malabry. Université Paris XI (2005) 378 p.

Busin L., Etude des paramètres permettant de prévoir la probabilité de collage lors du séchage par atomisation de solutions glucidiques. Thèse de Doctorat de l'Ecole Nationale Supérieure des Industries Agricoles et Alimentaires, Massy (1996) 86 p.

Celik M., Drindl C.E., An overview of the effects of some physico-chemical and mechanical characteristics of particulates on the compaction and post-compaction properties of compacts, Drug Development and Industrial Pharmacy. 19 (1993) 2119-2141.

Chantraine F., Contribution à la résolution des problèmes posés par la présence de tensioactif au sein de compacts détergents. Thèse de Doctorat en Biologie, Science, Santé. Université de Limoges. Faculté de Pharmacie (2006) 214 p.

Chevalier E., Sphéroïdes phosphocalciques poreux pour implantation osseuse et libération d'ibuprofène : Intérêt de la granulation humide à haut cisaillement. Thèse de Doctorat en Science, Technologie, Santé. Université de Limoges. Faculté de Pharmacie (2008) 102 p.

Condotta R., Coulabilité des poudres cohésives : mesures aux faibles contraintes, granulaires humides et application à une poudre industrielle. Thèse de Doctorat de l'Institut National Polytechnique de Toulouse (2005) 257 p.

Djendoubi Mrad N., Bonazzi C., Boudhrioua N., Kechaou N., Courtois F., Influence of sugar composition on water sorption isotherms and on glass transition in apricots. Journal of Food Engineering 111 (2012) 403-411.

Doelker E., Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, (18) 19 (1993) 2399-2471.

European Pharmacopoeia 4th edition, Council of Europe, Strasbourg, 2001.

Foster K.D. The prediction of sticking in dairy powders. A Doctoral Thesis for the Degree of Philosophy in Bioprocess Engineering at Massey University (2002).

Foster K.D., Bronlund J.E., Paterson A.H.J., Glass transition related cohesion of amorphous sugar powders. *Journal of Food Engineering* 77 (2006) 997-1006.

Gaiani C., Schuck P., Scher J., Ehrhardt J.J., Arab-Tehrany E., Jacquot M., Banon S. Native phosphocaseinate powder during storage: Lipids released onto the surface. *Journal of Food Engineering* 94 (2009) 130–134.

Guigon P., Saleh K., Mise en œuvre des poudres. *Technique de granulation humide et liants. Techniques de l'Ingénieur*, réf. J2254 (2009).

Hancock, B.C., Shamblin, S.L., Zografi, G., Molecular mobility of amorphous pharmaceutical solids below their glass transition temperatures. *Pharm. Res.* 12 (1995) 799–806.

Hapgood K., Khanmohammadi B., Granulation of hydrophobic powders. *Powder Technology*, 189 (2009) 253-262.

Haque, M. K., Kawai K., Suzuki T., Glass transition and enthalpy relaxation of amorphous lactose glass. *Carbohydrate Research*, 341 (2006) 1884–1889.

Hauer B., Mosimann P., Posanski U., Rahm H., Siegrist H.R., Skinner F., Stahl P.H., Völlmy C., Züger O., Solid oral dosage forms. In: Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P., *Pharmaceutical Technology*. , 2nd ed. Georg Thieme, Stuttgart (1991) 244–318.

Horton H.R., Moran L.A., Ochs R.S., Rawn J.D., Scrimgeour K.G., *Principes de biochimie*. Ed. De Boeck, 1<sup>ère</sup> édition, 3<sup>ème</sup> tirage (2000).

Irwin G.R., Washington D.C., Analysis of stresses and strains near the end of a crack traversing a plate. *J. Appl. Mech.*, 24 (1957) 361 – 364.

Iveson S.M., Page N.W., Tensile bond strength development between liquid-bound pellets during compression. *Powder Technology* 117 ( 2001) 113-122.

Iveson S.M., Page N.W., Dynamic strength of liquid-bound granular materials : The effect of particle size and shape. *Powder Technology* 152 (2005) 79-89.

Kirk J.H., Dann S.E., Blatchford C.G., Lactose : a definitive guide to polymorph determination. *Int. J. Pharm.* (334) 1 (2007) 103-14.

Lamy P., Thomas G., Brunet L. Modelling the porosity evolution of a powder under uniaxial compression. *Propellant, Explosives and Pyrotechnics*, (30) 6 (2005) 397-403.

Lazghab M., Khashayar S., Pezron I., Guigon P., Komunjer L. Wettability assessment of finely divided solids. *Powder Technology*, 157 (2005) 79-91.

Lecompte T., Etude expérimentale et numérique de la compression de poudre organique en presse à rouleaux, alimentée par une vis sans fin. Thèse de Doctorat de l'INPG de Grenoble (2005).

Lee B.J., Pharmaceutical Preformulation : Physicochemical Properties of Excipients and Powders and Tablets Characterization. Pharmaceutical manufacturing handbook. Wiley-Interscience (2008).

Lefort R. Point de vue sur les propriétés locales de phases moléculaires piégées. Habilitation à Diriger les Recherches en Physique. Institut de Physique de Rennes, Université de Rennes 1, UMR 6251 (2009) 70 p.

Le Hir A., Abrégé de pharmacie galénique. Ed. Masson et Cie (1974) 342 p.

Lelong G., Etude structurale et dynamique de solutions de sucre confinées. Thèse de Doctorat de l'Université d'Orléans en Physique et physico-chimie de la matière et des matériaux (2007) 199 p.

Mathlouthi M., Le sucre amorphe : structure, obtention et importance dans les produits alimentaires. Ind. Alim. Agric. 112 (1995) 499-505.

Metin C., Pharmaceutical Powder Compaction Technology. Drugs and the Pharmaceutical Sciences, 2<sup>nd</sup> Ed. 197 (2011)

Miyachi M., Onishi H., Yumoto T., Machida Y., Preparation of medicinal carbon tablets by modified wet compression method. Drug Development and Industrial Pharmacy 35 (11) (2009) 1333-1338.

Moufarej Abou Jaoude M.T., Caractérisation, prédiction et modélisation de l'émission de poussières. Thèse de l'Université Technologique de Compiègne (2012).

Newitt D.M., Conway-Jones J.M., A contribution to the theory and practice of granulation. Trans I Chem Eng 36 (1958) 422-441.

Nowak J., Poplewska I., Antos D., Seidel-Morgenstern A., Adsorption behaviour of sugars versus their activity in single and multicomponent liquid solutions, Journal of Chromatography A. 1216 (2009) 8697-8704.

Nystrom C., Alderborn G., Duberg M., Karehill P.G., Bonding surface area and bonding mechanism – Two important factors for the understanding of powder compactibility. Drug development and industrial pharmacy. (17-18) 19 (1993) 2143-2196.

Oksanen C.A., Zografi G. The relationship Between the Glass Transition Temperature and Water Vapor Adsorption by Poly(vinylpyrrolidone). Pharmaceutical Research. 7 (6) (1990) 654-657.

Onishi O., Watano S., Prediction of Granule Physical Property by a Novel Compression Energy of Wet Powder. Chem. Pharm. Bull. (54) 9 (2006) 1244-1427.

Pharmacopée Européenne 4<sup>ème</sup> édition, Conseil de l'Europe, Strasbourg, 2001

Pidoux G., Note sur la nucléation des solutions de saccharose. Industries alimentaires et agricoles. Article no S-02 1 tiré du recueil de Mme Johanne Dumont, CRDq St-Hyacinthe (1970).

Pietsch W., Agglomeration Processes. Phenomena, Technologies, Equipment, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2002).

Platteau C. Détermination de la structure cristalline de matériaux d'intérêt pharmaceutique à partir de diagrammes de diffraction X sur poudre. Thèse de Doctorat de l'Université des Sciences et Technologies de Lille en Sciences des Matériaux (2004) 259 p.

Podczek F., Methods for the practical determination of the mechanical strength of tablets-From empiricism to science. International Journal of Pharmaceutics, 436 (2012) 214-232.

Rahman M.S., Glass transition and other structural changes in foods. In: Rahman M.S. (Eds.), Handbook of food preservation, New York, (1999) 75-93.

Rees J.E., Rue P.J., Work required to cause failure of tablets in diametral compression. Drug Dev. Ind. Pharm., (4) 2 (1978) 131 – 156.

Ribet J. Fonctionnalisation des excipients : application à la comprimabilité des celluloses et des saccharoses. Thèse de Doctorat Science, Biologie, Santé. Université de Limoges (2003) 263 p.

Ronkart S.N., Blecker C.S., Derouanne C., Paquot M., Phénomène de la transition vitreuse appliqué aux glucides alimentaires amorphes à l'état de poudres, Biotechnol. Agron. Soc. Environ., (13) 1 (2009) 177-186.

Roos Y., Characterization of food polymers using state diagrams, J. Food Eng., 24 (1995) 339-360.

Roos Y.H., Water activity and glass transition. In G. Barbosa-Canovas, A.J. Fontana, S.J. Schmidt S.J., Labuza T.P., Water activity in foods (1st ed.). Ames, Iowa: Blackwell Publishing and IFT Press., (2012) 29-46.

Roos Y.H., Karel M., Phase transitions of mixtures of amorphous polysaccharides and sugars. Biotechnology Progress, 7 (1991) 49-53.

Saad M., Gaiani C., Scher J., Cuq B., Ehrhardt J.J., Desobry S., Impact of re-grinding on by hydration properties and surface composition of wheat flour Journal of Cereal Science, 49 (2009) 134-140.

Saleh K., Guigon P., Caractérisation et analyse des poudres - Propriétés physiques des solides divisés. Les techniques de l'ingénieur, réf. J2251 (2009).

Serris E., Influence des conditions de compression sur les propriétés physico-chimiques des comprimés issus de poudres organiques. Thèse de Doctorat de l'Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne et de l'Université Jean Monnet (2002) 237 p.

Singh S.K., V. Naini V., Dosage Forms: Non-Parenterals. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, third edition. Edited by James Swarbrick. PharmaceuTech, Inc. 1 (2007).

Sugimoto M., Maejima T., Narisawa S., Matsubara K., Yoshino H., Factor affecting the characteristics of rapidly disintegrating tablets in the mouth prepared by crystalline transition of amorphous sucrose, International Journal of Pharmaceutics., 296 (2005) 64-72.

Sunada H., Bi Y., Preparation, evaluation and optimization of rapidly disintegrating tablets. Powder Technology, 122 (2002) 188-198.

Thomas N.R., Shumway L.S., Hansen L.D., Quantitative X-Ray Diffraction Determination of  $\alpha$ -Lactose Monohydrate and  $\beta$ -Lactose in Chocolate. Journal of Food Science (74) 7 (2009) 513-518.

Tita A., Campos D., Sadtler V., Marchal Ph., Falk V., Influence of the binder on the mechanical strength of compacts prepared by modified wet compression method. Powder Technology, 230 (2012) 86–92.

Tran V.H., Brady J.W., Biopolymers 29 (1990) 961-76.

Vervaet C., Baert L., Remon J.P., Extrusion-spheronisation A literature review. International Journal of Pharmaceutics, (2) 116 (1995) 131-146.

York P., Ticehurst M.D., Osborn J.C., Roberts R.J., Rowe R.C., Characterisation of the surface energetics of milled d-propranolol hydrochloride using inverse gas chromatography and molecular modelling. International Journal of Pharmaceutics, 174 (1998) 179-186.

Zhang J., Zografi G., The relationship between “BET”- and “Free volume”-derived parameters for water vapor absorption into amorphous solids. J. Pharm. Sci. 89 (2000) 1063–1072.

Zhang Y., Law Y., Chakrabarti S., Physical Properties and Compact Analysis of Commonly Used Direct Compression Binders. AAPS PharmSciTech., (4) 4 (2003) 62.

## Notations et symboles

Aw	Activité de l'eau (sans unité)
Aw <sub>c</sub>	Activité de l'eau critique (sans unité)
B.E.T.	Modèle mathématique de Brunauer, Emmet et Teller
DSC	Calorimétrie Différentielle à Balayage
DVS	Sorption Dynamique de Vapeur
F <sub>max</sub>	Force de rupture du comprimé (N)
Fru	Fructose
G.A.B.	Modèle mathématique de Guggenheim, Anderson et Boer
Gal	Galactose
Glc	Glucose
HR	Humidité Relative (%)
HR <sub>E</sub>	Humidité Relative à l'équilibre (%)
MEB	Microscopie Electronique à Balayage
T	Température (°C)
Tg	Température de transition vitreuse (°C)
X	Rapport massique sucre/billes (sans unité)
σ	Contrainte de rupture des comprimés (MPa)

## Liste des figures

Figure 1 Opérations unitaires permettant la mise en forme des poudres par compression.....	16
Figure 2 Les différentes étapes de la granulation sèche .....	18
Figure 3 Schémas de granulateurs à haut taux de cisaillement.....	19
Figure 4 Exemple de granulateur en lit fluidisé.....	20
Figure 5 Schéma d'une extrusion à vis axiale. ....	20
Figure 6 Energies de surface et angle de contact intervenants entre une goutte de liquide et un solide.....	21
Figure 7 Illustration des types de déformation pouvant survenir pendant et après la compression de particules. ....	23
Figure 8 Elasticité linéaire d'un matériau solide.....	25
Figure 9 Les différentes étapes du cycle de compression. ....	26
Figure 10 Les différents états physiques des poudres humides .....	29
Figure 11 Volume des billes de verre en fonction de leur taille .....	44
Figure 12 Microscopie Electronique à Balayage des billes de verre.....	45
Figure 13 Observations en microscopie numérique du sirop de lactose à des concentrations massiques de 35% et 55 % après agitation pendant 24h. ....	49
Figure 14 Observations en microscopie numérique du sirop de lactose à une concentration massique de 35%, après agitation de la solution pendant 24h.....	49
Figure 15 Observations en microscopie numérique du sirop de galactose à des concentrations massiques de 35 % et 55%, 30 minutes après préparation des sirops et après agitation pendant 24h.....	50
Figure 16 Observations en microscopie numérique du sirop de glucose à des concentrations massiques de 35% et 55%, 30 minutes après préparation des sirops et après agitation pendant 24h.....	51
Figure 17 Photographies d'une presse uniaxiale Instron 5569®, ainsi que du poinçon et de la matrice utilisée de diamètre 20 mm. ....	54
Figure 18 Microscopie Electronique à Balayage des billes de verre avant et après compression à 35 kN et séchage.....	55
Figure 19 Microscopie Electronique à Balayage des billes de verre après compression à 35 kN et séchage. Le sucre utilisé comme liant forme des ponts solides entre particules. Agrandissement : x 600.....	56
Figure 20 Schéma illustrant le principe du test de rupture diamétrale, effectué sur un comprimé.....	59
Figure 21 Mesure de la force exercée sur la tranche du comprimé en fonction du déplacement du poinçon. ....	59

Figure 22 Procédé de fabrication de comprimés avec la méthode conventionnelle de compression humide et avec la méthode modifiée utilisée dans ce travail.....	62
Figure 23 Contrainte de rupture en fonction du taux de saturation en sirop de glucose, pour des comprimés stockés 7 jours en conditions contrôlées (étuve à 25°C) et non contrôlées (température ambiante). La concentration du sirop de glucose est de 35 % massique. ....	66
Figure 24 Contraintes de rupture moyennes (MPa) en fonction de l'Aw des comprimés pour les différents sirops : saccharose (■), glucose (●) et fructose (▲). Ces sirops sont à une concentration de 35% massique et à un taux de saturation en liant égal à 35 %. ....	68
Figure 25 Evolution de l'activité de l'eau critique (-) en fonction du phénomène de transition vitreuse des sucres (°C). ....	70
Figure 26 Isothermes de sorption à 37 °C du fructose (▲), du glucose (⊠) et du saccharose (■) et courbes associées obtenues avec le modèle G.A.B. (⊠).....	73
Figure 27 Contrainte de rupture des comprimés, exprimée en MPa, en fonction du pourcentage d'eau sorbée par les sucres qui les composent. Ces sucres sont le fructose, le glucose et le saccharose. ....	75
Figure 28 Nature de la déformation des comprimés en fonction de l'activité de l'eau, avec des photographies illustrant les trois types de déformation. ....	76
Figure 29 Contrainte de rupture (exprimée en MPa) en fonction de l'activité de l'eau des comprimés constitués de billes de verre et respectivement de sirop de glucose, de galactose et de lactose. Le taux de saturation est de 35 %. La concentration massique en sucre est de 35%. ....	77
Figure 30 Evolution de l'activité de l'eau critique (-) en fonction de l'apparition de la transition vitreuse des sucres (°C).....	79
Figure 31 Isothermes de sorption du glucose, galactose et lactose. Les trois sucres ont été analysés sous forme de poudres à 37 °C.....	81
Figure 32 Contrainte de rupture des comprimés (exprimée en MPa) en fonction de l'eau sorbée par le galactose, le glucose et le lactose (en pourcentage massique).....	82
Figure 33 Evolution de la Tg du saccharose, du fructose, du glucose, du galactose et du lactose en fonction de l'activité de l'eau.....	84
Figure 34 Activité de l'eau critique en fonction de la température de transition vitreuse pour le fructose, glucose, galactose, saccharose et lactose. ....	86
Figure 35 Contraintes de rupture moyennes (exprimées en MPa) en fonction de la concentration en sirop (en % massique) à un taux de saturation de 9%, pour le glucose, le saccharose, le lactose, le galactose et le fructose. ....	93
Figure 36 Contraintes de rupture moyennes (exprimées en MPa) en fonction de la concentration en sirop (en % massique) à un taux de saturation de 35 %, pour le glucose, le saccharose, le lactose, le galactose et le fructose. ....	95
Figure 37 Contraintes de rupture moyennes en fonction de la concentration en sirop (% massique) à un taux de saturation de 70 %, pour le glucose, le saccharose, le lactose, le galactose et le fructose. ....	95
Figure 38 Contrainte de rupture en fonction de l'ajout croissant de sucre, pour les comprimés fabriqués avec des billes de verre et respectivement du fructose, du glucose et du saccharose comme liants. ....	98
Figure 39 Contrainte de rupture des comprimés (MPa) en fonction de l'ajout croissant de sucre aux billes de verre. Les sucres sont le glucose, le galactose et le lactose.....	99

Figure 40 Contrainte de rupture des comprimés (Mpa) en fonction de X, rapport sucre/billes de verre pour les comprimés fabriqués avec saccharose (rouge), du glucose (bleu), fructose (vert), et lactose (violet).....	101
Figure 41 Schéma simplifié des billes de verres entourées de liant sec (sous forme amorphe en blanc et avec des ponts cristallins en quadrillage bleu). .....	104
Figure 42 Formule d'un hémiacétal.....	106
Figure 43 Molécule de lactose avec numérotation des carbones : en « 1, 2,...6» pour les carbones de la molécule de galactose, et en « 1', 2'...6'» pour les carbones de la molécule de glucose.....	107
Figure 44 Molécule de saccharose. Les carbones 1 du glucose et 2' du fructose sont engagés dans la liaison glycosidique. ....	108
Figure 45 Diagramme de diffraction des rayons X du lactose $\alpha$ monohydrate. ....	116
Figure 46 Diagramme de diffraction des rayons X du $\beta$ lactose. ....	116
Figure 47 Mélange à sec lactose/billes de verre, avec ajout de 1 mL d'eau avant compression....	120
Figure 48 Mélange à sec lactose/billes de verre, avec ajout de 2 mL d'eau avant compression....	120
Figure 49 Modélisation GAB de la courbe de sorption du glucose (bleu) et comparaison avec celle du glucose cristallisé (vert) et amorphe (rouge) (Foster, 2002).....	136
Figure 50 Modélisation GAB de la courbe de sorption du galactose et comparaison avec celle du galactose cristallisé et amorphe.....	137
Figure 51 Modélisation GAB de la courbe de sorption du fructose et comparaison avec celle du fructose cristallisé et amorphe.....	138
Figure 52 Modélisation GAB de la courbe de sorption du saccharose et comparaison avec celle du saccharose cristallisé et amorphe.....	139
Figure 53 Modélisation GAB de la courbe de sorption du lactose et comparaison avec celle du lactose amorphe .....	140

## Liste des tableaux

Tableau 1 Exemples de diluants et leurs caractéristiques.....	31
Tableau 2 Exemple de liants et présentation de leurs caractéristiques. ....	32
Tableau 3 Classement de liants en fonction du paramètre étudié (Zhang et al., 2003).....	34
Tableau 4 Caractéristiques de travaux portant sur la compression humide. ....	39
Tableau 5 Description et formules chimiques des sucres utilisés dans ce travail : fructose, glucose, saccharose, galactose et lactose (Horton et al., 2000).....	46
Tableau 6 Solubilité du fructose, du glucose, du galactose, du lactose et du saccharose dans l'eau à 20°C, exprimée en g.mL <sup>-1</sup> d'eau, en mol.L <sup>-1</sup> d'eau et en pourcentage massique.....	47
Tableau 7 Masses volumiques des sirops (g.mL <sup>-1</sup> ) mesurées à l'aide d'un pycnomètre pour des sirops de concentrations massiques respectives égales à 5 % ; 35 % et 55 %.....	52
Tableau 8 Exemple de masses de sirop à une concentration de 35 % massique à ajouter à 15 g de billes pour obtenir un taux de saturation à 35 %.....	53
Tableau 9 Description des sels régulateurs de l'activité de l'eau utilisés pour cette étude. ....	57
Tableau 10 Valeurs expérimentales de température de transition vitreuse, obtenues par DSC pour le fructose, le glucose et le saccharose sous atmosphère inerte (azote), et comparaison avec la littérature. ....	69
Tableau 11 Valeurs prédites des différents paramètres du modèle G.A.B. pour le glucose, le fructose et le saccharose.....	72
Tableau 12 Tableau récapitulatif des résultats pour les comprimés réalisés avec des billes de verre et respectivement du glucose, du fructose et du saccharose, avec un classement comparatif.....	74
Tableau 13 Valeurs expérimentales de température de transition vitreuse, obtenues par DSC pour le galactose, le glucose et le lactose sous atmosphère inerte (azote), et comparaison avec la littérature. ....	78
Tableau 14 Valeurs prédites des différents paramètres du modèle G.A.B. pour le glucose, le galactose et le lactose. ....	80
Tableau 15 Paramètres de modélisation des courbes de transition vitreuse par la modèle de Gordon et Taylor. ....	84
Tableau 16 Concentrations en lactose obtenues en fonction du rapport lactose sur billes de verre choisi.....	119
Tableau 17 Paramètres de modélisation de la courbe de sorption du glucose.....	136
Tableau 18 Paramètres de modélisation de la courbe de sorption du galactose.....	137
Tableau 19 Paramètres de modélisation de la courbe de sorption du fructose.....	138
Tableau 20 Paramètres de modélisation de la courbe de sorption du saccharose .....	139
Tableau 21 Paramètres de modélisation de la courbe de sorption du lactose .....	140



# Annexes

## Modélisation de la courbe de sorption du glucose

Tableau 17 Paramètres de modélisation de la courbe de sorption du glucose

Variables	GAB optimisé	Foster (glucose cristallisé)	Foster (glucose amorphe)
Xm (g eau/g solide sec)	0,01466	0,06341	0,05148
K	1,302	0,923	1,411
C	0,162	0,151	4,014

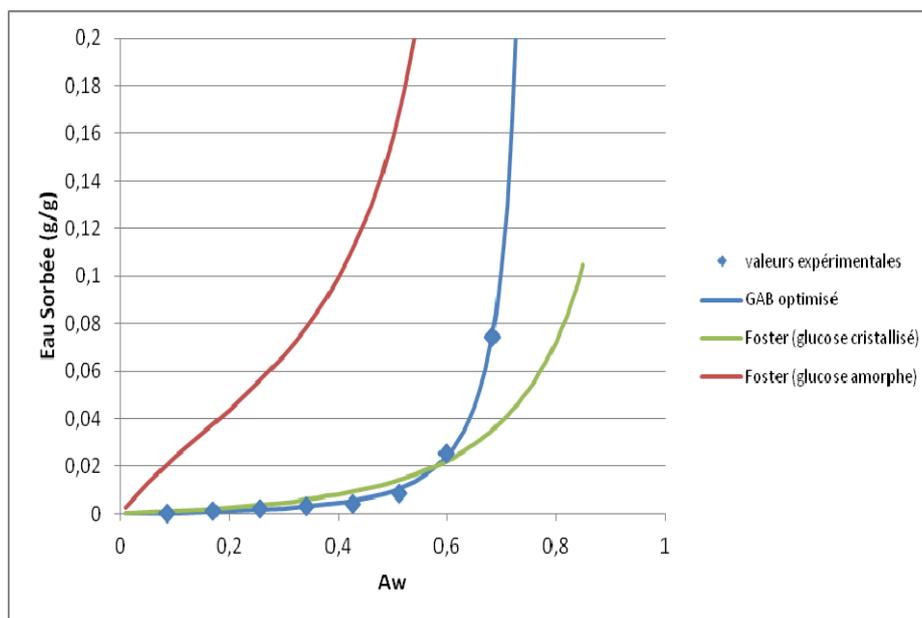
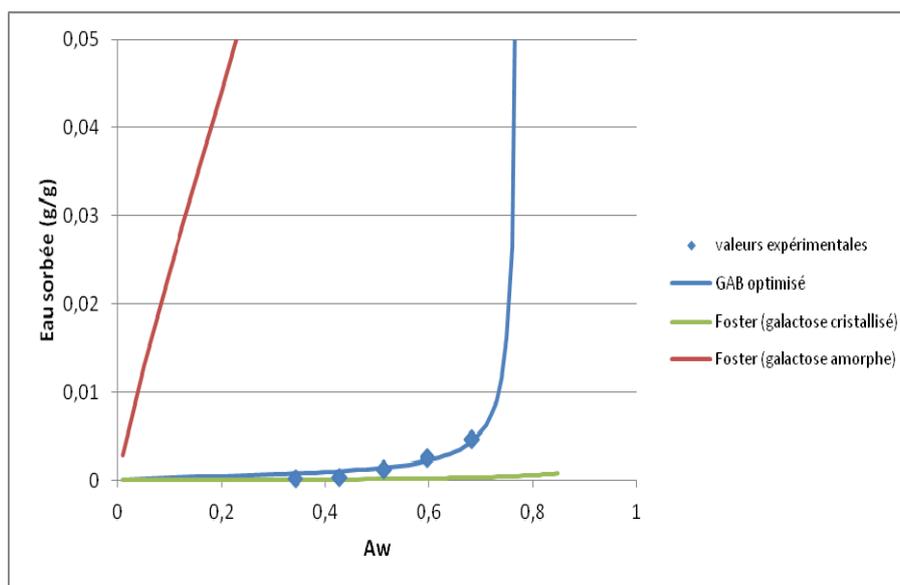


Figure 49 Modélisation GAB de la courbe de sorption du glucose (bleu) et comparaison avec celle du glucose cristallisé (vert) et amorphe (rouge) (Foster, 2002).

## Modélisation de la courbe de sorption du galactose

Tableau 18 Paramètres de modélisation de la courbe de sorption du galactose

Variables	GAB optimisé	Foster (galactose cristallisé)	Foster (galactose amorphe)
Xm (g eau/g solide sec)	0,00054	0,00567	0,05148
K	1,289	0,817	1,411
C	5,670	0,020	4,014



## Modélisation de la courbe de sorption du fructose

Tableau 19 Paramètres de modélisation de la courbe de sorption du fructose.

Variables	GAB optimisé	Foster (fructose cristallisé)	Foster (fructose amorphe)
Xm (g eau/g solide sec)	0,24408	0,00018	0,32059
K	1,202	1,455	0,893
C	0,021	1,533	0,271

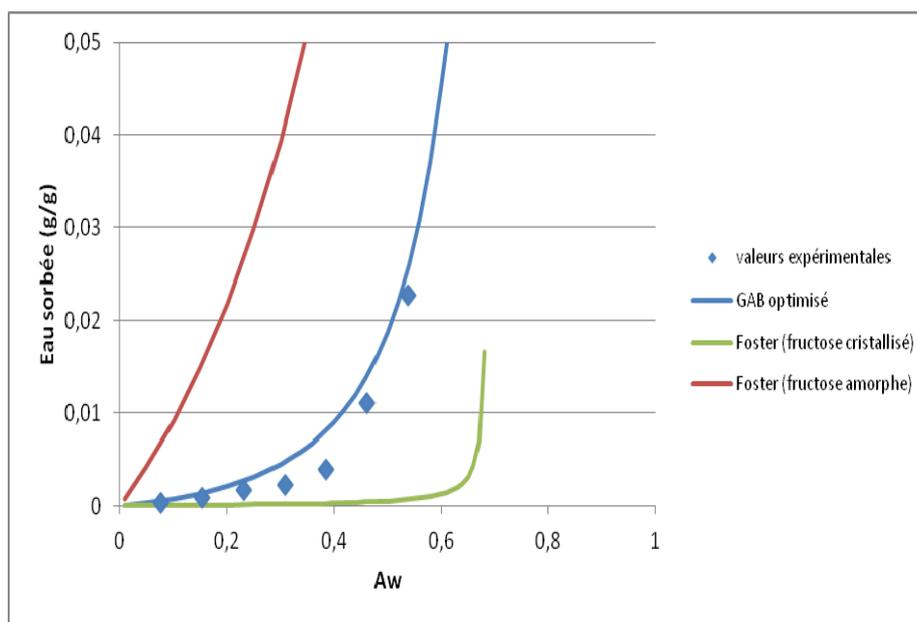


Figure 51 Modélisation GAB de la courbe de sorption du fructose (bleu) et comparaison avec celle du fructose cristallisé (vert) et amorphe (rouge) (Foster, 2002).

## Modélisation de la courbe de sorption du saccharose

Tableau 20 Paramètres de modélisation de la courbe de sorption du saccharose

Variables	GAB optimisé	Foster (saccharose cristallisé)	Foster (saccharose amorphe)
Xm (g eau/g solide sec)	0,19171	0,00013	0,08170
K	1,082	1,097	0,988
C	0,028	14,679	2,256

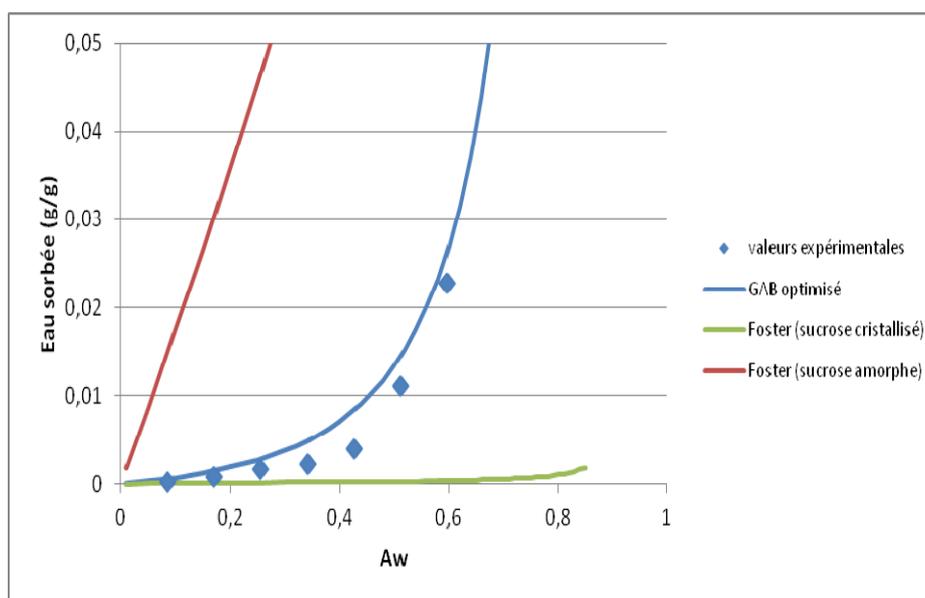


Figure 52 Modélisation GAB de la courbe de sorption du saccharose (bleu) et comparaison avec celle du saccharose (sucrose) cristallisé (vert) et amorphe (rouge) (Foster, 2002).

## Modélisation de la courbe de sorption du lactose

Tableau 21 Paramètres de modélisation de la courbe de sorption du lactose

Variables	GAB optimisé	Foster (lactose amorphe)
Xm (g eau/g solide sec)	0,05971	0,0627
K	1,147	1,010
C	0,017	2,810

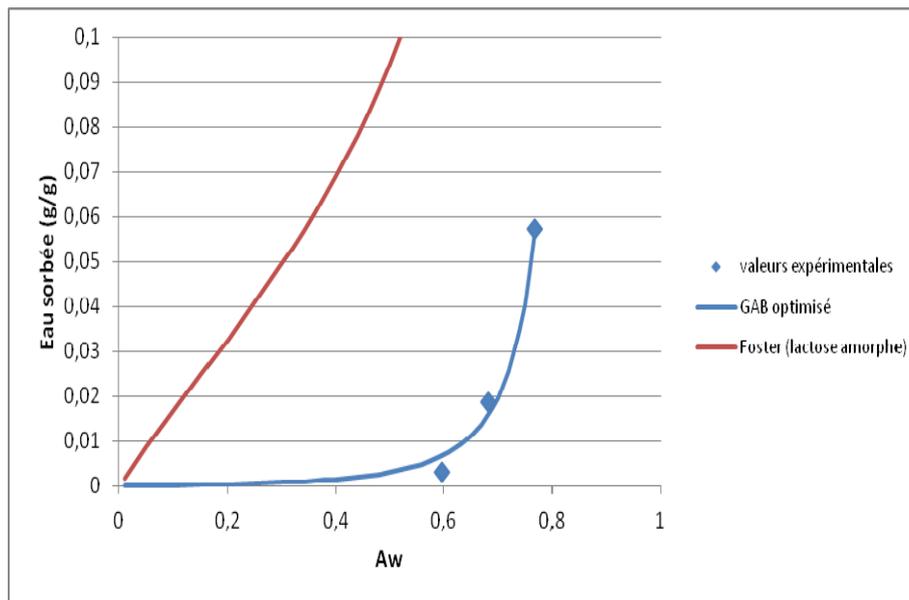


Figure 53 Modélisation GAB de la courbe de sorption du lactose (bleu) et comparaison avec celle du lactose amorphe (rouge) (Foster, 2002).

### **Mise en forme des poudres par compression : Influence du procédé et de la formulation pour la maîtrise des propriétés d'usage.**

**Mots-clés :** Compression humide, sucres, activité de l'eau, contrainte de rupture, propriétés d'usage.

**Résumé :** Ce travail porte sur l'étude de liens entre les propriétés mécaniques de comprimés modèles composés de billes de verre et les caractéristiques physico-chimiques des liants, constitués de sucres et préparés sous forme de sirops. Le procédé de fabrication consiste en une méthode modifiée de compression humide. Deux paramètres de formulation ont été testés : le taux de saturation en sirop et sa concentration massique. Nous en avons tiré une variable unique qui est la fraction massique de sucre ajoutée aux billes de verre. Ces paramètres se sont avérés essentiels dans la maîtrise de la tenue mécanique des comprimés. Il en est de même pour leurs conditions de stockage. Une corrélation linéaire a été établie entre une activité de l'eau, définie comme critique, du fructose, du galactose, du glucose, du lactose et du saccharose et l'apparition du phénomène de transition vitreuse pour chacun de ces sucres, engendrant une chute brutale dans la résistance mécanique de leurs comprimés respectifs. Le taux de cristallisation des sucres et l'absence d'anomérisation sont aussi des paramètres qui semblent être à l'origine d'une meilleure tenue mécanique des comprimés.

### **Particle design by compaction : Influence of process and formulation parameters on end-use properties.**

**Key words :** Wet compression, sugars, water activity, tensile strength, end-use properties.

**Abstract :** This work focuses on the study of relationships between the mechanical properties of model compacts composed by glass beads and the physicochemical characteristics of binders consisting of sugars and prepared in the form of syrups. Fructose, galactose, glucose, lactose and sucrose were used in this study. The manufacturing process consists in a modified wet compression method. Two formulation parameters were tested: the saturation ratio and the mass concentration of the syrup. We deduced from them a single variable which is the mass fraction of sugar added to the glass beads. These parameters were essential in controlling the mechanical strength of the compacts. It has been shown that storage conditions also influence tablets properties. A linear correlation was established between a specific water activity value, defined as critical, and the glass transition temperature for each of sugars, resulting in a collapse in mechanical strength of the compacts. The rate of crystallization of sugar and the absence of anomeric forms are also parameters that seem to be targeted in order to increase compacts mechanical strength.