HAL open science

Résistance mécanique des comprimés pharmaceutiques tab-in-tab : caractérisation et lien avec les paramètres matériaux et procédés

Léo Picart

▶ **To cite this version:**

Léo Picart. Résistance mécanique des comprimés pharmaceutiques tab-in-tab : caractérisation et lien avec les paramètres matériaux et procédés. Mécanique [physics]. Université de Bordeaux, 2022. Français. NNT : 2022BORD0372 . tel-03960044

HAL Id: tel-03960044

https://theses.hal.science/tel-03960044v1

Submitted on 27 Jan 2023

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.

Thèse présentée
pour l'obtention du grade de

DOCTEUR
DE L'UNIVERSITE DE BORDEAUX

Ecole doctorale Sciences Physiques et de l'Ingénieur

Spécialité Mécanique

Par **Léo PICART**

Résistance mécanique des comprimés pharmaceutiques Tab-in-Tab : caractérisation et liens avec les paramètres matériaux et procédés

Sous la codirection de **Vincent MAZEL** et **Pierre TCHORELOFF**

Encadrement industriel : **Aline MOULIN**

Soutenue le 12 décembre 2022

Membres du jury :

M. Khashayar SALEH	Professeur des universités	Université de Technologie de Compiègne	Rapporteur
M. Tahmer SHARKAWI	Maître de conférences	Université de Montpellier	Rapporteur
M. Mehdi CHERIF	Professeur des universités	ENSAM Bordeaux-Talence	Président
M. Harona DIARRA	Maître de conférences	Université Paris-Saclay	Examinateur
M. Vincent MAZEL	Professeur des universités	Université de Bordeaux	Directeur de thèse
M. Pierre TCHORELOFF	Professeur des universités	Université de Bordeaux	Codirecteur
Mme. Aline MOULIN	Directrice du développement	Skyepharma Production	Invitée

Résumé

Résistance mécanique des comprimés pharmaceutiques Tab-in-Tab : caractérisation et liens avec les paramètres matériaux et procédés

Les comprimés Tab-in-Tab sont un type de comprimés pharmaceutiques destiné à libérer une substance active dans l'organisme, avec un délai après l'administration du comprimé appelé lag-time, et selon une cinétique de libération définie. Ces comprimés font partie des formes pharmaceutiques à libération différée, qui servent entre autres à traiter des maladies à symptômes nocturnes. Ces caractéristiques sont obtenues grâce à une structure cœur/enveloppe, où le cœur contient la substance active. Les Tab-in-Tab sont produits par deux compressions de poudres pharmaceutiques. Premièrement, le comprimé cœur est fabriqué par compression classique en matrice, et deuxièmement une enveloppe solide est formée autour de celui-ci lors de la compression d'enrobage, réalisée avec une poudre ne contenant pas d'actif. De nombreux travaux ont étudié les moyens de contrôler le lag-time en modifiant la formulation du cœur et de l'enveloppe, avec des excipients accélérant ou retardant la libération. Cependant, assez peu de travaux ont été réalisés sur le procédé de compression d'enrobage en lui-même. Pourtant, ce procédé est très particulier par rapport à une compression simple, et pourrait être à l'origine d'une structure atypique du comprimé, avec des effets majeurs sur ses propriétés finales.

Ce travail vise à étudier en détails la répartition des contraintes mécaniques se produisant pendant la compression d'enrobage, et leurs effets sur la structure de l'enveloppe et du cœur. A travers des expériences de compression d'enrobage couplées à des simulations numériques par éléments finis, il a été montré que les couches de poudre à l'aplomb du cœur se densifient fortement par rapport au reste de l'enveloppe. Il en résulte une contrainte axiale fortement concentrée sur le cœur, avec comme conséquences des modifications de ses dimensions et une diminution de sa densité relative à basse pression apparente. Cet effet est d'autant plus marqué que l'épaisseur de couche est faible, ce qui fait de ce paramètre un nouveau paramètre d'intérêt dans la conception de Tab-in-Tab. L'épaisseur de la bande, déterminée par le choix des poinçons, joue aussi un rôle sur la répartition des contraintes, et il en résulte une différence de densité entre la bande et les couches de l'enveloppe plus importante avec une faible épaisseur de bande.

Cette structure hétérogène de l'enveloppe et la différence de propriétés mécaniques avec le cœur ont des conséquences sur l'issue du test diamétral, qui est le principal test de résistance mécanique réalisé sur les comprimés pharmaceutiques. En effet ce test est applicable sur des comprimés qui rompent diamétralement, mais dans le cas des Tab-in-Tab, il est montré dans ce travail, que le profil de rupture peut être de quatre types différents. Chaque profil de rupture reflète la résistance d'une zone différente et est dépendant des rigidités des différentes régions du Tab-in-Tab, ce qui a été étudié par une approche expérimentale et numérique. Ces conclusions questionnent donc l'applicabilité de ce test pour les Tab-in-Tab.

Enfin, les propriétés de libération d'actif des Tab-in-Tab ont été étudiées en fonction des paramètres du procédé. Une forte dépendance à la pression de compression et aux dimensions a été montrée. En particulier un lag-time élevé est favorisé par une haute épaisseur de la bande et dans une moindre mesure de la couche. Cela montre l'intérêt de prendre en compte ces deux paramètres géométriques lors du développement. Les structures différentes dues à ces paramètres ont non seulement un effet sur le lag-time, mais aussi sur le mode d'ouverture lors du test de dissolution. Il en résulte donc une cinétique de dissolution rapide ou lente après le lag-time, selon les paramètres de fabrication des Tab-in-Tab.

Mots clés : Compression, libération d'actif, comprimé pharmaceutique, résistance mécanique, procédé, propriétés mécaniques

Institut de Mécanique et d'Ingénierie de Bordeaux

I2M, UMR 5295, Université de Bordeaux - bât A4 RdC, 351 cours de la libération, 33405 TALENCE Cedex, France

Abstract

Mechanical resistance of press-coated tablets: characterization and influence of the process parameters and materials

Press-coated tablets are a type of pharmaceutical tablets intended to release an active substance in the body, with a delay after the administration, called lag-time, and with defined release kinetics. These tablets belong to the delayed-release pharmaceutical forms, which are used, among other things, to treat diseases with nocturnal symptoms. These features are achieved through a core/shell structure, where the core contains the active substance. Press-coated tablets are produced by two compactions of pharmaceutical powders. Firstly, the core tablet is manufactured by conventional die-compaction, and secondly, a solid shell is formed around it during coating compression, carried out with a powder containing no active ingredient. Many works have studied ways to control the lag-time by modifying the formulation of the core and the shell, with excipients accelerating or delaying the release. However, relatively little work has been done on the coating compression process itself. Nevertheless, this process is very particular compared to a simple compression and could be at the origin of an atypical structure of the tablet, with major effects on its final properties.

This work aims to study in detail the distribution of mechanical stresses occurring during coating compression, and their effects on the structure of the shell and the core. Through coating compression experiments coupled with finite element numerical simulations, it has been shown that the layers of powder directly above the core become very dense compared to the rest of the shell. This results in a highly concentrated axial stress on the core, consequently changing its dimensions and reducing its relative density at low apparent pressure. This effect is even more marked when the layer thickness is low, which makes this parameter a new parameter of interest in the design of press-coated tablets. The thickness of the band, determined by the choice of the punches, also plays a role in the distribution of the stresses, and this results in a difference in density between the band and the layers of the envelope that is greater with a low band thickness.

This heterogeneous structure of the shell and the difference in mechanical properties with the core have consequences on the outcome of the diametral test, which is the main test for the mechanical strength performed on pharmaceutical tablets. Indeed, this test is applicable on tablets which fail diametrically, but in the case of press-coated tablets, it is shown in this work that the rupture profile can be of four different types. Each fracture profile reflects the resistance of a different zone and is dependent on the stiffness of the different regions of the tablet, which was studied through an experimental and numerical approach. These conclusions question the applicability of this test for the press-coated tablets.

Finally, the active release properties of press-coated tablets were studied according to the process parameters. A strong dependence on compression pressure and dimensions was shown. In particular, a high lag-time is favoured by a high thickness of the band and, to a lesser extent, of the layer. This shows the interest of taking into account these two geometric parameters during development. The different structures due to these parameters have not only an effect on the lag-time, but also on the opening mode during the dissolution test. This therefore results in rapid or slow dissolution kinetics after the lag-time, depending on the manufacturing parameters of the tablets.

Key words: compression, drug release, pharmaceutical tablet, mechanical resistance, process, mechanical properties

Institut de Mécanique et d'Ingénierie de Bordeaux

I2M, UMR 5295, Université de Bordeaux - bât A4 RdC, 351 cours de la libération, 33405 TALENCE Cedex, France

Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé conjointement à l'institut de mécanique et d'ingénierie (I2M) de l'Université de Bordeaux ainsi qu'à Skyepharma Production dans le cadre d'une CIFRE. La réussite de ces trois années de doctorat et mon intégration dans le domaine de la pharmacie qui m'était inconnu ont reposé sur l'investissement de nombreuses personnes, que je tiens à remercier.

En premier lieu, j'adresse mes remerciements à Khashayar Saleh et Tahmer Sharkawi pour avoir accepté de rapporter sur mon manuscrit. Merci également à Mehdi Cherif et à Harona Diarra pour avoir accepté de prendre part au jury en tant qu'examinateurs.

Je remercie chaleureusement les trois personnes à l'origine de cette thèse, et qui ont été mes encadrants pendant celle-ci : Pierre Tchoreloff et Vincent Mazel, mes directeurs de thèse, au laboratoire de l'I2M, et Aline Moulin à Skyepharma. Ces trois personnes brillantes m'ont appris énormément, chacune et chacun avec leurs visions différentes et complémentaires. Merci pour votre soutien, vos conseils et votre accompagnement toujours bienveillant.

Je remercie les chercheuses et chercheurs, doctorantes et doctorants du laboratoire, avec qui j'ai également appris beaucoup et passé d'agréables moments au quotidien : Virginie, Hassana, Benjamin, Léo, Julie, Charbel, Joane, Sylvain, merci pour votre soutien, vous comptez beaucoup pour moi.

J'ai également un message à destination des équipes de Skyepharma. Dès mon arrivée, l'équipe d'encadrement m'a accordé sa confiance et a tout mis en œuvre pour mon intégration dans l'entreprise. Je vous en remercie sincèrement, cela a beaucoup compté. Merci aux équipes techniques de Skyepharma, avec qui j'ai pu avoir des échanges d'une grande richesse et qui ont également contribué à mon intégration dans le domaine.

Big up à Arthur, mon coloc et confident officiel des péripéties du doctorat. Ta présence à mes côtés a énormément compté pendant ces années. Bravo à toi pour ta thèse !

Merci aux Rageux pour être le meilleur groupe d'amis du monde. Vous avez toujours été là quand j'avais besoin de courage et de bonne humeur. Merci pour votre soutien.

Pour finir, merci à ma famille pour leur soutien et leur amour inconditionnel. Papa et Maman, les filles, Papi, Mamie et tous les tontons, tatas, cousins, cousines, merci d'avoir écouté mes histoires même si vous ne compreniez pas toujours tout, et merci d'avoir toujours été à mes côtés, en particulier pendant le confinement de 2020.

Table des matières

Résumé 3

Abstract 4

Remerciements 7

Table des matières 9

Table des figures 11

Liste des tableaux 15

Introduction générale 17

Chapitre 1. Aspects généraux et contextualisation du travail de thèse 19

1.1 Généralités à propos des comprimés pharmaceutiques et conditions de libération de substances actives associées 21

1.2 Etat de l'art concernant les comprimés Tab-in-Tab 46

1.3 Conclusion 55

Chapitre 2. Matériaux, matériels et méthodes 57

2.1 Compression 58

2.2 Test de compression diamétrale 65

2.3 Simulation numérique 68

2.4 Test de dissolution 71

Chapitre 3. Procédé, structure et propriétés 75

3.1 Introduction 76

3.2 Effets des paramètres de compression sur la structure finale et les propriétés des Tab-in-Tab 77

3.3 Influence de la forme des poinçons 96

3.4 Laminage à l'éjection 107

3.5 Conclusion 113

Chapitre 4. Résistance mécanique et rupture 115

4.1 Introduction 116

4.2 Méthode expérimentale 118
4.3 Résultats 119
4.4 Discussions 121
4.5 Conclusion 130
Chapitre 5. Lag-time et libération d'actif 131
5.1 Introduction 132
5.2 Etude du mécanisme d'ouverture 133
5.3 Influence des paramètres du procédé sur la libération 142
5.4 Conclusion 153
Conclusions générales 155
Bibliographie 159
Annexes 165

Table des figures

Figure 1.1 - Outillage de compression : Poinçon supérieur (A), poinçon inférieur (B), matrice (C) 23

Figure 1.2 - Procédé de compression d'un comprimé monocouche 24

Figure 1.3 - Schéma constructeur du fonctionnement d'une presse rotative 26

Figure 1.4 - Contraintes axiale et radiale appliquées au comprimé par l'outillage pendant la compression 28

Figure 1.5 - Représentation schématique de la diminution de la porosité sous l'effet de la compression 29

Figure 1.6 - Représentation schématique des déformations qui peuvent être subies par les grains en compression 30

Figure 1.7 - Exemple de courbe de compressibilité d'une poudre..... 31

Figure 1.8 - Liens entres les propriétés d'un comprimé - schéma adapté de USP <1062> Tablet « compression characterization »..... 33

Figure 1.9 - Schéma du test de compression diamétrale et profil de rupture attendu du comprimé 33

Figure 1.10 - Paramètres de l'enveloppe du modèle Drucker-Prager-Cap (A), représentation de l'augmentation de densité avec la compression en matrice - Sinka et al., 2003 (B)..... 36

Figure 1.11 - Répartition de densité issue de simulation numérique. (A) Comprimé plat - Diarra et al. 2012 . (B) Comprimé biconvexe - Mazel et al. 2019..... 38

Figure 1.12 - Profils typiques de dissolution in vitro : Libération instantanée (A), libération prolongée (B) et libération différée (C)..... 42

Figure 1.13 - Différents principes schématiques pour la libération différée : Réservoir diffusif (A), Matrice diffusive (B), Matrice érodable (C), Tricouche « sandwich » (D)..... 43

Figure 1.14 - Procédé de d'enrobage par compression 47

Figure 1.15 - Vue schématique en coupe d'un Tab-in-Tab et des différentes zones 48

Figure 1.16 - Mécanisme de libération du médicament par un Tab-in-Tab à enveloppe cassable ou érodable (Lin & al. 2004) 50

Figure 1.17 - (Conte et al. 2003) Photographies de comprimés Tab-in-Tab à enveloppe gélifiante, prélevés et sectionnés après 4 h (A) et 8 h (B) de dissolution. 51

Figure 2.1 - Photographies de la Styl'One Evolution et de la station de compression..... 59

Figure 2.2 - Système de distribution des noyaux pour Styl'One 60

Figure 2.3 - Propriétés en compression des mélanges de MCC (Vivapur 200), de lactose (Excipress) et d'amidon (Lycatab C). Compressibilité (A), Comprimabilité (B), Tablétabilité (C), Recouvrement élastique axial (D) 62

Figure 2.4 - Propriétés en compression de la poudre pour la fabrication de la barrière des comprimés étudiés en dissolution. Compressibilité (A), Comprimabilité (B), Tablétabilité (C), recouvrement élastique axial (D) 64

Figure 2.5 – Photographie de l'analyseur de texture TA.HD plus 65

Figure 2.6 - Schéma du montage pour l'acquisition du test diamétral filmé 67

Figure 2.7 - Modélisation de la compression en matrice et maillage de la géométrie 69

Figure 2.8 - Modélisation du test diamétral et maillage de la géométrie 70

Figure 2.9 - Appareil de dissolution : Sotax AT7 72

Figure 3.1 - Variations de dimensions et masse volumique des cœurs MCC (A,B,C) et Lactose (D,E,F) en fonction de la pression d'enrobage pour différentes épaisseurs de couche : diamètre du cœur (A,D), épaisseur du cœur (B,E) et masse volumique (C,F) 81

Figure 3.2 - Contrainte de rupture des cœurs MCC (A,B) et lactose (C,D) après compression en fonction de la pression (A,C) et de leur masse volumique (B,D) 82

Figure 3.3 - Variations relatives de dimensions et masse volumique des cœurs MCC (A,B,C) et lactose (D,E,F) de différentes tailles après compression d'enrobage : diamètre du cœur (A,D), épaisseur de cœur (B,E) et masse volumique (C,F) 85

Figure 3.4 - Contrainte de rupture de cœurs de différents diamètres après compression d'enrobage en fonction de la pression apparente de compression (A,C) et de leur masse volumique (B,D) 86

Figure 3.5 - Champs de contraintes axiale (A) et radiale (B) simulés à une pression apparente de 50 MPa avec différentes épaisseurs de couche de 0,6 mm (i) 1,0 mm (ii) et 1,8 mm (iii) 88

Figure 3.6 - Contrainte radiale expérimentale lors de la compression de Tab-in-Tab MCC Ø6 mm dans MCC Ø11,28 mm, en fonction de l'épaisseur de couche 90

Figure 3.7 - Champs de contrainte axiale (A) et radiale (B) simulés à une pression apparente de 50 MPa avec différentes épaisseurs de bande : 5 mm (i) 4 mm (ii) et 2,4 mm (iii) 91

Figure 3.8 - Contrainte radiale expérimentale lors de la compression de Tab-in-Tab MCC-MCC à épaisseur de couche 1,0 mm, en fonction du diamètre du cœur 91

Figure 3.9 - Champs de densité relative simulés pour une pression de compression apparente de 50 MPa avec différentes épaisseurs de couche (A) de 0,6 mm (i) 1,0 mm (ii) et 1,8 mm (iii) et avec différentes épaisseurs de bande (B) de 5 mm (i) 4 mm (ii) et 2,4 mm (iii) 92

Figure 3.10 - Images MEB de la surface d'un comprimé Tab-in-Tab (cœur MCC de 8mm dans enveloppe MCC, 1,0 mm d'épaisseur de couche, 50 MPa de pression de compression) au niveau du centre (A) et de la bande (B) 94

Figure 3.11 - Vue en coupe des comprimés Tab-in-Tab de différentes formes et définition de l'épaisseur de couche 97

Figure 3.12 - Variation de diamètre et d'épaisseur des cœurs MCC150 (A, B), LAC150 (C, D), et LAC300 (E, F) après la compression d'enrobage. Forme des poinçons : plat (carrés noirs), plat chanfreiné (ronds rouges), concave (triangles bleus) 99

Figure 3.13 - Variation de masse volumique et de contrainte de rupture des cœurs MCC150 (A, B), LAC150 (C, D) et LAC300 (E, F) après la compression d'enrobage. Forme des poinçons : plat (carrés noirs), plat chanfreiné (ronds rouges), concave (triangles bleus) 101

Figure 3.14 - Evolution de la contrainte radiale sur la matrice en fonction de la contrainte axiale pendant la compression avec différentes formes de poinçons : expérimentale (A) et simulée (B) 102

Figure 3.15 - Evolution des contraintes sur le cœur au cours de la compression d'enrobage obtenue par simulation par éléments finis pour différentes formes de poinçons 103

Figure 3.16 - Représentation dans le plan p-q des contraintes subies par le cœur pendant la compression d'enrobage en simulation numérique 104

Figure 3.17 - Distribution simulée des contraintes dans le comprimé au maximum de compression pour les différentes formes de poinçons. Contrainte axiale (gauche) et contrainte radiale (droite) 105

Figure 3.18 - Distribution de densité relative simulée dans l'enveloppe au maximum de compression 106

Figure 3.19 - Photographies d'un Tab-in-Tab MCC-LAC (6-11,28 mm) après l'éjection (A) et après avoir ôté la couche supérieure (B) 109

Figure 3.20 - Photographie d'un Tab-in-Tab Amidon-Lactose (8-11,28 mm, 150 MPa) 109

Figure 4.1 - Chemin de rupture pour les quatre profils de rupture et exemples photographiés : Rupture diamétrale totale (A) Laminage de couche (B) Rupture diamétrale de l'enveloppe (C) Rupture autour du noyau (D) 119

Figure 4.2 - Champ de déformation de la surface des comprimés Tab-in-Tab à l'amorce de fissure : LAC300-MCC – Ep.1,0 mm – 150 MPa (A) ; MCC150-MCC – Ep.1,8 mm – 150 MPa (B) ; LAC300-MCC–ep.1,0mm – 50 MPa (C), respectivement avec les profils de rupture : diamétrale totale, diamétrale enveloppe et autour du noyau 123

Figure 4.3 - Modèle pour la simulation du test diamétral. Champ de densité issu de la simulation de compression (A), modèle simplifié en trois zones de propriétés élastiques (B), visualisation 3D de la modélisation (C) 125

Figure 4.4 - Contrainte σ_{11} simulée lors du test diamétral d'un MCC150-MCC-ép.0,6mm-50MPa (A) et d'un MCC150-MCC-ép.1,8mm-150MPa (B) 126

Figure 4.5 - Déformation élastique simulée ε_{11} lors du test diamétral d'un MCC150-MCC-ep.0,6mm-50MPa (A) et d'un MCC150-MCC-ep.1,8mm-150MPa (B) 127

Figure 4.6 - Contrainte σ_{11} simulée pendant le test diamétral de comprimés Tab-in-Tab avec différents modules d'élasticité du cœur de 1400 MPa (A) and 2800 MPa (B) 129

Figure 5.1 - Comprimés Tab-in-Tab prélevés après différents temps d'immersion dans l'eau colorée. Comprimés fabriqués par procédé standard (A) et sans interface de remplissage (B). 134

Figure 5.2 - Photographies de comprimés ouverts au niveau du plan de fissure (sauf C) après différents temps de dissolution dans l'eau colorée. Comprimés Tab-in-Tab dont le tassage a été fait à une force de 50 N (A) et de 1000 N (B). Photographies de comprimés bicouches dont le tassage a été fait à une force 1000 N (C) 135

Figure 5.3 - Comprimé Tab-in-Tab après 200 minutes d'immersion dans l'eau colorée, et ouverture manuelle 136

Figure 5.4 - Courbes de dissolution de comprimés Tab-in-Tab en milieu agité à 100 tr/min et au repos 136

Figure 5.5 - Géométrie des poinçons à méplats (Mazel et al. 2016) 137

Figure 5.6 - Masse (A), contrainte de rupture (B) de comprimés mono-couche de barrière, diamètre 11 mm, après une durée dans l'eau à 37°C. Courbes force-déplacement lors du test diamétral, exemple des comprimés 25 MPa (C) et pentes des courbes en fonction du temps d'immersion (D) 138

Figure 5.7 - Evolution des propriétés des comprimés de poudre barrière en fonction de l'humidité relative, comparées à une humidité relative de 45% : épaisseur et masse, cas du 25 MPa (A), contrainte de rupture des 25 MPa et 50 MPa (B) 139

Figure 5.8 - Variation d'épaisseur et de masse des cœurs placébo en fonction de l'humidité relative, comparées à leur état après production à une humidité relative de 45% 140

Figure 5.9 - Influence de l'épaisseur de bande sur le lag-time pour des épaisseurs de couche données : 0,6 mm (A) ; 1,1 mm (B) ; 1,5 mm (C) ; 2,0 mm (D) 143

Figure 5.10 - Influence de l'épaisseur de couche sur le lag-time à épaisseurs de bande données : 1,5 mm (A) ; 2,5 mm (B) ; 3,1 mm (C) 145

Figure 5.11 - Résumé de l'influence de la pression de compression, de l'épaisseur de couche et de l'épaisseur de bande sur le lag-time 146

Figure 5.12 - Ouverture par la couche (A) et ouverture par la bande (B) d'un comprimé Tab-in-Tab pendant le test de dissolution après le lag-time 147

Figure 5.13 - Courbes de libération de deux Tab-in-Tab avec différents modes d'ouverture : Epaisseur bande 1,5 mm / épaisseur couche 2,0 mm / 75MPa (courbe rouge) ; Epaisseur bande 2,5 mm / épaisseur couche 1,5 mm / 25MPa (courbe noire) 148

Figure 5.14 - Courbes de dissolution et suivi visuel des modes d'ouvertures hybrides : Epaisseur de bande 1,5 mm / épaisseur de couche 1,5 mm / 75 MPa (A); Epaisseur de bande 2,5 mm / épaisseur de couche 1,0 mm / 75 MPa (B) 149

Figure 5.15 - Mode d'ouverture des comprimés Tab-in-Tab en fonction des paramètres de compression. Epaisseurs de bande de 1,5 mm (A) ; 2,5 mm (B) ; 3,1 mm (C) 152

Liste des tableaux

Tableau 2.1 - Formulation du cœur 63

Tableau 2.2 - Formulation de l'enveloppe..... 63

Tableau 3.1 - Paramètres de fabrication des comprimés cœurs..... 77

Tableau 3.2 - Occurrence du laminage à l'éjection. Pas de laminage ( ), Laminage simple fissure (×), Laminage fissures multiples (××) 110

Tableau 4.1 - Résistance à la traction, masse et fraction solide des cœurs utilisés 118

Tableau 4.2 - Profils de rupture des comprimés Tab-in-Tab en fonction de la pression de compression, de l'épaisseur de couche et des matériaux 120

Tableau 5.1 - Rapport entre les lag-times des comprimés produits à 75 MPa et à 25 MPa de pression apparente de compression, pour toutes les épaisseurs de bande et de couche. Comparaison faite sur la moyenne des trois valeurs individuelles de lag-time 144

Introduction générale

Les comprimés Tab-in-Tab sont une forme pharmaceutique à administration par voie orale, dont la production comporte deux étapes de compression de poudres pharmaceutiques. Premièrement, un comprimé, contenant généralement la substance active, est produit par compression de poudre en matrice. Deuxièmement, une enveloppe solide est formée par compression de poudre autour de ce comprimé, lors de la compression d'enrobage. A l'issue de cette deuxième compression en matrice, un comprimé avec une structure cœur-enveloppe est obtenu.

Les comprimés Tab-in-Tab permettent notamment de réaliser une délivrance de la substance active dans l'organisme avec un délai après l'administration (lag-time). Les Tab-in-Tab ne sont pas la seule forme pharmaceutique à libération différée, mais ils offrent des avantages comme l'absence de solvant dans le procédé de fabrication et une production peu onéreuse et possible à haute cadence.

Néanmoins la compression de l'enveloppe autour du cœur présente une certaine complexité par rapport à la fabrication de comprimés à une seule couche, et les paramètres de ce procédé qui influencent la libération de la substance active doivent absolument être maîtrisés. Communément dans la littérature, des leviers pour allonger ou réduire le lag-time sont les excipients utilisés pour le cœur et l'enveloppe des Tab-in-Tab.

Cette forme pharmaceutique est déjà commercialisée, et notamment produite par Skyepharma Production, l'entreprise avec laquelle cette thèse CIFRE est réalisée. Skyepharma Production est producteur pharmaceutique, mais réalise également une activité de développement de produits pharmaceutiques, et en particulier de formes complexes comme le Tab-in-Tab. C'est donc en considérant ces deux activités qu'il y avait un intérêt à générer des connaissances supplémentaires sur les comprimés Tab-in-Tab, ce qui a constitué le point de départ du travail de thèse effectué.

Ce travail vise à préciser l'influence de paramètres comme la géométrie du cœur et de l'enveloppe sur la structure du produit fini, et finalement sur ses propriétés de libération d'actifs thérapeutiques. En effet, la structure mécanique des Tab-in-Tab est relativement peu étudiée, et la compréhension de celle-ci au regard des paramètres de fabrication peut représenter une avancée intéressante pour le développement de comprimés Tab-in-Tab.

Les résultats issus de ces recherches sont présentés dans ce manuscrit en cinq chapitres.

Premièrement, une partie introductive de bibliographie servira de cadrage au sujet de thèse. Comme ce sujet de thèse est centré sur le procédé de fabrication des Tab-in-Tab, des notions générales sur la compression des poudres pharmaceutiques seront présentées. Des notions

générales concernant la libération de substance active à partir de comprimés seront également apportées, avec une attention particulière sur la libération différée et ses enjeux. Un état de l'art plus détaillé sur les comprimés Tab-in-Tab sera ensuite présenté, mettant en évidence l'intérêt de l'étude des paramètres de leur procédé de fabrication.

Les quatre chapitres suivants sont la restitution du travail expérimental et interprétatif qui a été réalisé au cours de cette de thèse. Par ailleurs, ce travail a conduit à la production de quatre articles scientifiques, publiés dans la revue International Journal of Pharmaceutics. Les références à ces articles sont proposées en annexe de ce manuscrit.

Le deuxième chapitre décrira les procédés, les méthodes et les machines utilisés pour les expériences réalisées dans cette étude. Les méthodes et modèles de simulation numérique utilisés en parallèle des expériences seront également développés.

Le troisième chapitre sera consacré aux effets de la compression d'enrobage sur la structure du cœur et de l'enveloppe des Tab-in-Tab. Les variations de dimensions et de propriétés du cœur seront étudiées et pourront renseigner sur l'état de contrainte pendant la compression, ce qui sera supporté par des simulations numériques de la compression d'enrobage. L'influence de paramètres comme les épaisseurs des couches et de la bande de l'enveloppe et la forme des poinçons sera notamment étudiée, et les informations acquises sur la structure des Tab-in-Tab pourront supporter les chapitres suivants.

Dans le quatrième chapitre, l'intérêt sera porté sur l'application du test de compression diamétrale aux comprimés Tab-in-Tab. Nous verrons comment l'issue de ce test mécanique peut être influencée par les matériaux utilisés et les paramètres du procédé. Le lieu d'initiation de la fissure pourra être déterminé grâce à une technique de corrélation d'images, puis des simulations numériques du test renseigneront sur les contraintes qui se développent dans le comprimé en fonction des rigidités des différentes zones.

Le cinquième et dernier chapitre portera sur les attributs de libération de substance active des comprimés Tab-in-Tab. A travers des expériences de dissolution, nous étudierons comment des Tab-in-Tab produits avec différentes épaisseurs de couche, épaisseurs de bande et pressions de compression peuvent avoir des délais de libération différents. La quantité de substance active libérée sera suivie par analyse spectrophotométrique, ce qui sera couplé au suivi visuel de l'état du comprimé dans le bain de dissolution. Ainsi, nous verrons comment le mode d'ouverture de l'enveloppe peut avoir un impact sur la cinétique de libération, qui est tout aussi importante à contrôler que le délai d'ouverture.

Chapitre 1.
Aspects généraux et contextualisation du travail de thèse

Les Tab-in-Tab étant un type particulier de comprimés pharmaceutiques, une première partie de ce chapitre donnera des éléments généraux sur les comprimés et la délivrance d'une substance active par les comprimés. Ce cadrage servira à contextualiser le sujet de la thèse, ce qui permettra de poursuivre avec un état de l'art plus spécifique, sur le thème des comprimés Tab-in-Tab.

Sommaire

1.1 Généralités à propos des comprimés pharmaceutiques et conditions de libération de substances actives associée 21

1.1.1 Généralités sur les comprimés pharmaceutiques 21

1.1.2 La compression pharmaceutique 21

1.1.2.1 Les excipients 21

1.1.2.2 Les étapes du procédé 23

1.1.2.3 Les machines de compression 25

1.1.3 Etude expérimentale de la compression 27

1.1.3.1 Instrumentation des presses 27

1.1.3.2 La porosité 28

1.1.3.3 Compressibilité 29

1.1.3.4 Recouvrement élastique 31

1.1.3.5 Résistance à la traction 32

1.1.4 Le test de compression diamétrale 33

1.1.5 Etude numérique de la compression 34

1.1.5.1 Modèle Drucker-Prager-Cap 35

1.1.5.2 Simulation numérique de la compression 37

1.1.6 Traitement thérapeutique et libération d'actif par des comprimés 39

1.1.6.1 Généralités sur la libération 39

1.1.6.2 Libération immédiate 39
1.1.7 Chronothérapie 40
1.1.8 Libération modifiée 41
1.1.8.1 Libération prolongée 41
1.1.8.2 Libération différée 43
1.1.8.2.1 Intérêt pour le moment et le lieu de la libération 43
1.1.8.2.2 Mise en œuvre de la libération différée 44
1.2 Etat de l'art concernant les comprimés Tab-in-Tab 46
1.2.1 Procédé de fabrication du Tab-in-Tab 46
1.2.1.1 Etapes du procédé 46
1.2.1.2 Avantages du procédé 48
1.2.2 Excipients et modes d'action 49
1.2.2.1 Barrière cassable/érodable 49
1.2.2.2 Barrière gonflante/gélifiante 50
1.2.2.3 Ajustement de lag-time avec la formulation 51
1.2.2.3.1 Excipients accélérants de l'enveloppe 51
1.2.2.3.2 Grades de viscosité 51
1.2.2.3.3 Excipients du cœur 52
1.2.3 Propriétés mécaniques des matériaux 52
1.2.3.1 Propriétés matériaux et caractéristiques mécaniques 52
1.2.3.2 Elasticité et adhésion d'interface cœur/couche 53
1.3 Conclusion 55

1.1 Généralités à propos des comprimés pharmaceutiques et conditions de libération de substances actives associées

1.1.1 Généralités sur les comprimés pharmaceutiques

En fonction des applications thérapeutiques, différentes mises en forme peuvent être utilisées pour l'administration d'un médicament à un patient. La mise en forme pharmaceutique, également appelée forme galénique, a pour objectif de garantir la bonne mise à disposition de la substance active dans l'organisme, ainsi que la stabilité du médicament jusqu'à son administration.

Il existe un grand nombre de formes pharmaceutiques, dont les plus répandues sont les formes solides, les formes liquides et les formes semi-solides (gels, pommades, pâtes…). Ce travail de thèse porte sur les comprimés, qui se classent dans la sous-catégorie des formes solides orales.

Les comprimés sont définis par la pharmacopée européenne dans la monographie générale traitant des formes pharmaceutiques (section comprimés) comme « Une préparation solide contenant 1 unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié […] »

La mise en œuvre d'un médicament sous forme de comprimé comporte de nombreux avantages :

- Administration orale relativement peu invasive, généralement indolore
- Quantité d'actif fixée et maîtrisée dans un comprimé. Le dosage n'est pas à faire avant l'administration.
- Possibilité de fabrication en série avec une forte productivité
- Manutention et transport peu risqués
- Stabilité physique et chimique

La production de comprimés est souvent suivie d'un conditionnement en blister ou en pilulier.

1.1.2 La compression pharmaceutique

1.1.2.1 Les excipients

Les poudres pharmaceutiques utilisées comme matières premières pour la compression sont dans la majorité des cas un mélange de poudres. La composition qualitative et quantitative de ces mélanges est définie lors des étapes de formulation. Ces mélanges contiennent la substance active en quantité nécessaire pour l'action thérapeutique voulue, mais également des composés qui ont d'autres fonctions. Tous les composés présents dans une formulation et n'étant pas une substance

active sont appelés excipients. Une grande variété d'excipients existe dans le domaine de la formulation pharmaceutique. Ils sont généralement regroupés en différentes classes selon leurs définitions chimiques mais également selon leurs fonctions lors de la compression, de l'administration du comprimé ou tout autre étape de son cycle de vie.

Les diluants constituent souvent une grande partie du volume du mélange. Certaines molécules actives sont dosées en très petites quantités, et l'utilisation d'un diluant permet de fabriquer un comprimé de taille acceptable. Ce sont généralement des produits ayant de bonnes propriétés pour la compression (tablétabilité, coulabilité…) pouvant compenser d'éventuelles mauvaises propriétés des autres excipients et de la substance active. Il est nécessaire pour un diluant de ne pas interagir chimiquement avec l'actif, d'être biocompatible et d'avoir un goût acceptable. Il existe une multitude de diluants, des exemples communs sont la cellulose microcristalline (MCC), le lactose, le phosphate de calcium ou le mannitol.

Les liants sont utilisés en particulier pendant la granulation pour leur capacité à créer de la cohésion entre les particules afin de former des grains. Selon leur grade et leur concentration, ils peuvent être utilisés sous forme pulvérulente ou sous forme hydratée, souvent gélifiante en présence d'eau. Des exemples de liants sont la polyvinylpyrolidone (Povidone), l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) ou le polyéthylène glycol (PEG).

Les lubrifiants sont des composés qui permettent de réduire les frottements des particules de poudres entre elles, et entre la poudre et les outils (matrice, poinçons) lors de la compression. En effet des frictions excessives peuvent engendrer du grippage et des défauts sur le comprimé. Dans une moindre mesure, les lubrifiants améliorent la coulabilité du mélange. Des lubrifiants usuels sont le stéarate de magnésium, le talc, ou encore le fumarate de sodium.

Les agents d'écoulement, également appelés glidants, améliorent spécifiquement la coulabilité du mélange. Cela permet de favoriser le bon remplissage de la matrice, dans le but d'obtenir des comprimés de masse uniforme. Un glidant très utilisé est la silice colloïdale.

En plus de ces classes d'excipients qui ont un rôle pour la compression, il existe des excipients qui ont une fonction pour la libération de la substance active.

Les désintégrants sont des composés gonflants sous l'effet de l'hydratation. La présence d'un désintégrant dans une formulation favorise le délitement d'un comprimé, c'est-à-dire sa perte de cohésion et sa désagrégation lors de son immersion in vitro ou in vivo. Des exemples de désintégrants peuvent être cités comme la croscarmellose sodique et la crospovidone [1].

Les agents tensio-actifs sont des excipients ajoutés dans le cas où la mouillabilité et la solubilité de la substance active sont limitées [2]. Ces composés agissent en surface des particules en question pour en améliorer la solubilité ou la cinétique de dissolution, comme le laurylsulfate de sodium, le polysorbate 20 ou le bromure d'hexadecyltriméthylammonium [3].

D'autres excipients ont pour but de modifier le profil de libération de l'actif. Ces excipients seront présentés plus en détail dans la partie traitant de la libération.

On peut également utiliser des excipients qui n'ont pas de fonction pour le procédé et l'action du

médicament, mais ayant pour but le confort du patient et la facilité d'observance du traitement, comme des agents gustatifs (édulcorants …) ou des colorants.

1.1.2.2 Les étapes du procédé

Pour former un comprimé, le procédé utilisé est la compression de poudre en matrice. La matrice est une pièce métallique massive comportant un alésage débouchant dont le diamètre et la forme déterminent ceux du comprimé. La matrice est montée encastrée sur la presse à comprimer, et deux pièces appelées poinçons sont positionnées au-dessus et en-dessous de la matrice dans l'axe de son alésage. Les poinçons sont les pièces mobiles de la presse à comprimer, les rapprocher l'un vers l'autre permet de réduire le volume intérieur de la matrice et d'effectuer la compression. Ces trois pièces constituent l'outillage de compression, la Figure 1.1 montre l'exemple d'un jeu de poinçons/matrice ronds à faces planes et de diamètre 8 mm, mais il en existe de tailles et de formes différentes selon les caractéristiques que l'on cherche à obtenir pour le comprimé.

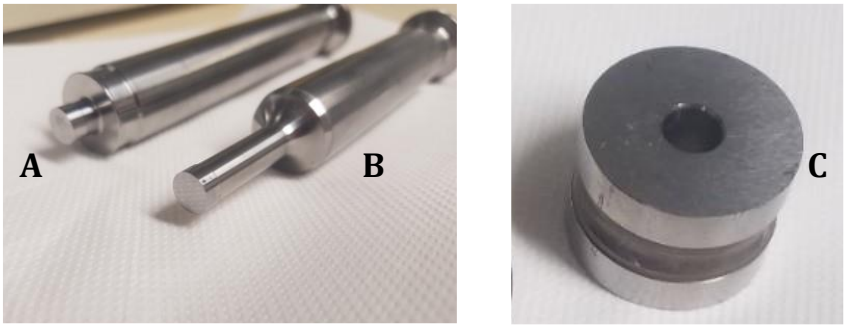


Figure 1.1 - Outillage de compression : Poinçon supérieur (A), poinçon inférieur (B), matrice (C)

La compression en matrice peut se décliner en plusieurs variantes selon le type de comprimé que l'on fabrique, mais nous nous intéresserons dans un premier temps au cas le plus simple et le plus répandu : le comprimé mono-couche. La compression d'un mono-couche ne fait intervenir qu'un seul mélange de poudre et un seul cycle de compression. Les étapes successives de ce procédé sont schématisées dans la Figure 1.2.

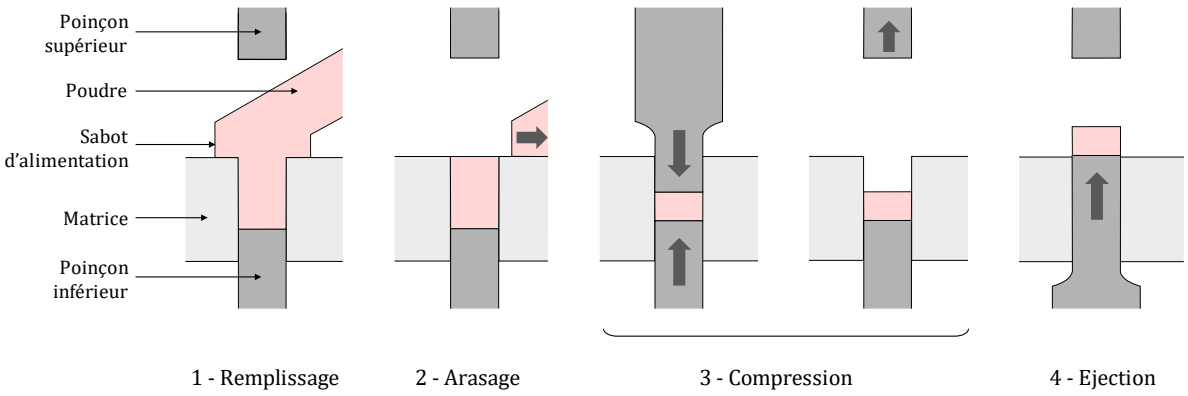


Figure 1.2 - Procédé de compression d'un comprimé monocouche

1- **Le remplissage** est la première étape et consiste à remplir de poudre le volume défini par la matrice et la surface du poinçon inférieur. Une trémie, contenant la poudre, et un sabot d'alimentation sont présents à fleur de la matrice et réalisent le remplissage. Selon la machine utilisée le sabot d'alimentation se déplace au-dessus de la matrice ou la matrice se déplace sous le sabot. La poudre peut alors couler dans la matrice soit uniquement par gravité (on parle d'alimentation gravitaire), soit de façon aidée si le sabot est équipé de pales rotatives qui brassent la poudre et la forcent à pénétrer dans la matrice (on parle d'alimentation forcée). Lors de cette étape, le poinçon supérieur est relevé pour laisser la place à l'alimentation, et la position du poinçon inférieur définit la hauteur de remplissage. La hauteur de remplissage est très importante dans le procédé car en définissant le volume de remplissage, elle détermine la masse du comprimé (en considérant la masse volumique apparente de la poudre au moment du remplissage) qui sera produit et donc la dose finale de substance active dans le comprimé.

2- **L'arasage** du lit de poudre est fait par le retrait du sabot d'alimentation ou par mouvement de la matrice. Le sabot est équipé d'une barrette d'arasage qui est en contact à fleur de la matrice et permet de lisser la surface du lit de poudre sans répandre de poudre en dehors. Cette étape permet de définir précisément et de façon reproductible la hauteur de remplissage, entre la surface du poinçon inférieur et la barrette d'arasage et finalement le volume de poudre qui sera comprimé. L'arasage est souvent suivi d'un recul du poinçon inférieur pour permettre au poinçon supérieur d'entrer dans la matrice sans projeter de poudre à l'extérieur.

3- **La compression** est l'étape principale du procédé. Les poinçons sont mis en mouvement par la machine de telle sorte à réduire le volume du lit de poudre. La résistance du lit de poudre à cette réduction de volume se traduit par l'apparition d'une pression axiale de compression au niveau des poinçons et dans la poudre. Sous l'effet de la pression, la densité de la poudre augmente et des liens se forment entre les grains de la poudre jusqu'à former le comprimé. Cette étape est souvent composée de plusieurs phases, à commencer par une pré-compression destinée notamment à favoriser l'échappement de l'air. S'en suit la compression principale qui est réalisée à pression maximale ainsi qu'un éventuel temps de maintien, c'est-à-dire un temps pendant

lequel la pression maximale reste appliquée au comprimé. Eventuellement plusieurs compressions peuvent avoir lieu à la suite. Finalement, la décompression correspond au recul des poinçons après la compression. La pression axiale appliquée au comprimé chute jusqu'à redevenir nulle.

Plusieurs paramètres sont variables dans la compression, comme la vitesse des poinçons, leur déplacement maximal et donc la pression maximale atteinte, la symétrie ou non du déplacement des deux poinçons ou la position verticale dans la matrice.

4- **L'éjection** est l'étape finale du procédé : le poinçon supérieur sort de la matrice et le poinçon inférieur est mis en mouvement vers le haut, il traverse la matrice dans sa hauteur pour pousser le comprimé en dehors de celle-ci.

Des frictions entre le comprimé et la matrice résultent de la contrainte radiale résiduelle et du coefficient de frottement poudre/matrice. Ainsi, la force nécessaire à l'éjection varie selon ces paramètres. Le comprimé éjecté peut alors être récupéré manuellement ou par un dispositif automatique.

1.1.2.3 Les machines de compression

Les presses à comprimer sont donc des machines conçues pour réaliser toutes ces étapes à la suite. Il en existe deux types : les **presses rotatives** et les **presses à station fixe** (ou presse mono-station).

Le principe d'une presse rotative est d'avoir plusieurs ensembles poinçons/matrice emmenés par une tourelle en rotation. Ce sont donc les matrices et les poinçons qui se déplacent, et les autres éléments permettant la compression qui sont fixes et répartis autour de la tourelle. Successivement, la matrice passe sous le sabot d'alimentation et la barrette d'arasement, les poinçons sont mis en mouvement par des cames à faible force, puis les poinçons passent entre les galets de compression qui les font se rapprocher tout en supportant la force de compression élevée. Une fois le comprimé produit et sorti de la matrice, il rencontre une barrette d'extraction qui extrait le produit fini de la tourelle. Ainsi, chaque ensemble poinçons/matrice produit un comprimé sur un tour de la tourelle. Ce cycle est représenté dans la Figure 1.3 par un schéma « déplié » de la tourelle, où la droite du schéma rejoint la gauche après l'extraction du comprimé.

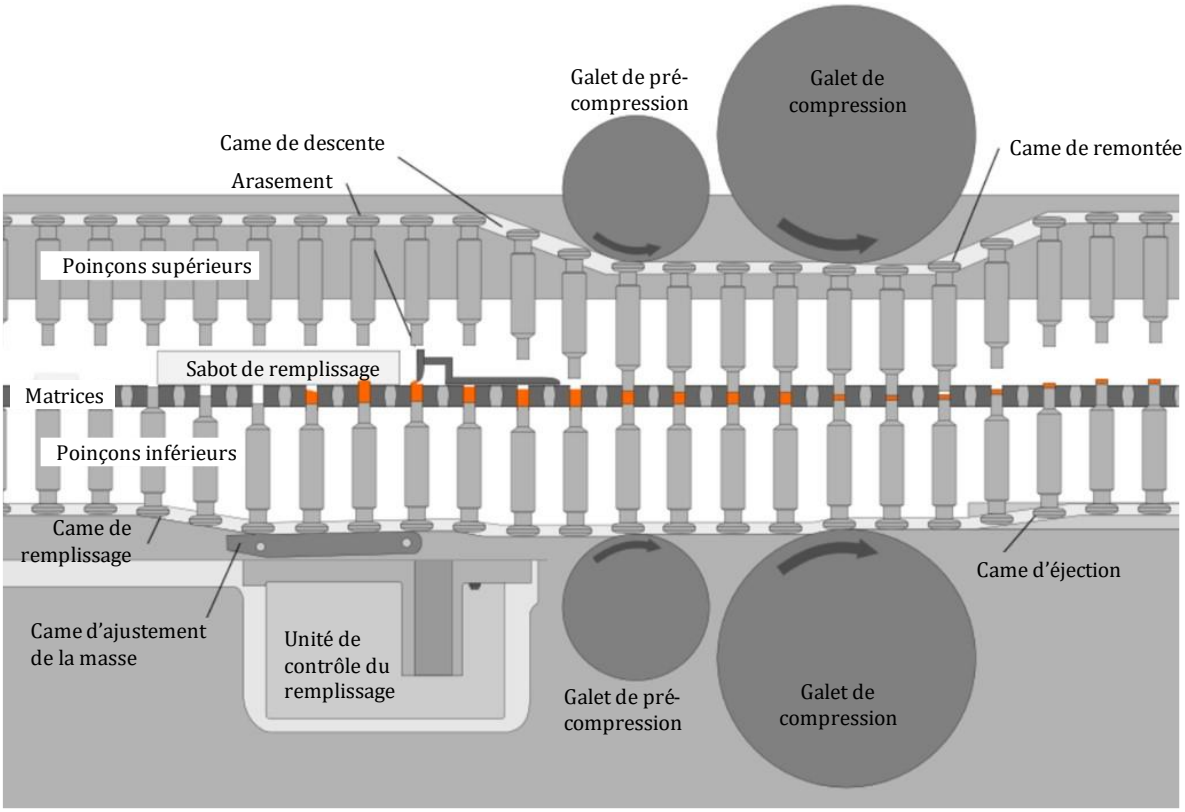


Figure 1.3 - Schéma du fonctionnement d'une presse rotative

Traduit, auteur : Jeff Dahl, source : https://fr.m.wikibooks.org/wiki/Fichier:Tablet_press_animation.gif

On peut régler sur une presse rotative :

- La hauteur de la came d'ajustement, qui détermine la quantité de poudre dans la matrice.
- L'écart entre les galets, qui impose l'épaisseur du comprimé au maximum de compression.
- La profondeur de pénétration du poinçon supérieur, qui détermine la position dans la matrice.
- La vitesse de rotation de la tourelle, qui détermine la cadence de production et la vitesse de compression.

Les presses rotatives sont les machines de choix pour une production industrielle car elles peuvent comporter plusieurs dizaines de jeux de poinçons/matrice sur la tourelle, et ainsi produire à des cadences élevées (de l'ordre de quelques centaines de milliers de comprimés par heure).

Les presses à station fixe sont des machines plus compactes. Elles sont conçues pour un remplissage de la matrice soit avec un sabot d'alimentation qui se déplace au-dessus de la matrice, soit manuellement par l'utilisateur. Selon les modèles, le mouvement des deux poinçons est réalisé par actionneurs hydrauliques, pneumatiques, par came rotative ou par vis sans fin. La cadence des presses mono-station est bien moins élevée que celle d'une presse rotative, ce qui rend ce genre de machine plus adapté lors les phases de développement et pour la recherche.

Certaines presses mono-station sont pensées pour être pilotées par automate, ce qui leur permet de reproduire exactement le mouvement des poinçons de presses rotatives, décrites ci-dessus. Ces machines sont appelées « simulateur de compression », dans la mesure où elles représentent la compression telle qu'effectuée en procédé industriel, bien que de réelles compressions y soient réalisées. Parmi les simulateurs de compression on peut citer les machines des séries « Styl'Cam » et « Styl'One » du constructeur Medelpharm. La presse utilisée pour la production des comprimés au cours de ce travail de thèse est la Styl'One Evolution qui fera l'objet d'une description plus poussée dans une partie ultérieure.

1.1.3 Etude expérimentale de la compression

1.1.3.1 Instrumentation des presses

Dans la compression comme dans tout procédé, il faut mesurer et contrôler des variables adéquates qui ont une influence sur les propriétés du produit final. Dans notre cas, la principale d'entre elles est la force de compression. Elle se mesure en N (souvent de l'ordre de quelques kN) et représente l'effort axial appliqué par les poinçons dans la direction de la compression. La force de compression est mesurée (sur les deux poinçons ou sur un seul selon la machine) par des capteurs intégrés à la pièce qui applique l'effort de compression sur les poinçons (support du galet sur presse rotative, piston porte-poinçon sur presse hydraulique ou à vis sans fin etc.). Sur les presses rotatives, la mesure de la force permet d'appliquer une régulation et des critères de non-conformité pour une éjection en direct des comprimés non conformes.

La force de compression (F_{comp}) est la grandeur mesurée, mais il est important de calculer la **pression de compression**, qui quantifie la force répartie sur la surface du poinçon ($S_{poinçon}$) et est définie par l'équation *(1.1)* :

$$P_{comp} = \frac{F_{comp}}{S_{poinçon}} \tag{1.1}$$

Cette grandeur en MPa est la valeur moyenne de la contrainte axiale de compression (σ_{ax}) appliquée à la surface du comprimé. La poudre comprimée soumise à cette contrainte axiale par les poinçons induit une contrainte radiale de compression (σ_{rad}), appliquée sur la paroi interne de la matrice (voir Figure 1.4). Cette contrainte radiale peut être mesurée si la matrice est équipée d'une jauge de contrainte. Ce type de matrice n'est pas répandu sur les machines industrielles, mais il est utilisé en recherche et développement sur les presses mono-station pour étudier la compression.

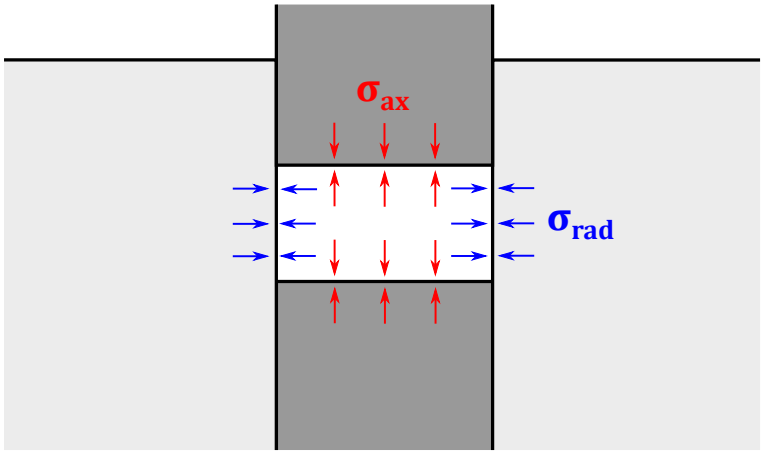


Figure 1.4 - Contraintes axiale et radiale appliquées au comprimé par l'outillage pendant la compression

Pour finir, les presses mono-station sont aussi instrumentées pour mesurer la position précise des deux poinçons. Combinée à l'acquisition des contraintes, l'acquisition de la position a une utilité pour l'étude et l'analyse de la compression afin de pouvoir élaborer des relations contraintes/déformation.

L'étude de la compression repose sur la mise en lien des données mesurées au cours du procédé avec les propriétés du produit fini, du comprimé dans notre cas. Nous allons voir que plusieurs propriétés des comprimés sont classiquement observées.

1.1.3.2 La porosité

La poudre comme les comprimés sont des matériaux discontinus. En effet de l'air est présent entre les grains de la poudre et au sein de ceux-ci. Une partie en est chassée lors de la compression mais le comprimé conserve tout de même des volumes remplis d'air. Afin de suivre l'état de compression d'une poudre et d'un comprimé, on utilise **la porosité**, variable d'état définie comme la proportion du volume (de la poudre ou du comprimé) occupée par de l'air. En pratique, on peut la calculer en fonction de la masse volumique du comprimé ($\rho_{comprimé}$) et de la masse volumique vraie (ρ_{vraie}) du matériau utilisé, c'est-à-dire la masse volumique des grains sans prendre en compte la porosité. La masse volumique vraie peut être approchée expérimentalement par une mesure de pycnométrie à gaz sur un échantillon de poudre. Il est possible de calculer la porosité (ε) avec l'équation (1.2)

$$\varepsilon = \frac{V_{air}}{V_{total}} = 1 - \frac{\rho_{comprimé}}{\rho_{vraie}}$$

(1.2)

Une variable conjointe est également utilisée : la fraction solide. Elle est le complément de la porosité et représente la proportion du volume occupé par le matériau solide. On note S_f la fraction solide et on peut écrire :

$$S_f = \frac{V_{solide}}{V_{total}} = 1 - \varepsilon = \frac{\rho_{apparente}}{\rho_{vraie}}$$

(1.3)

La fraction solide est également appelée « densité relative » car elle représente la masse volumique apparente du comprimé ($\rho_{apparente}$) par rapport à la masse volumique des grains qui le composent (ρ_{vraie}).

1.1.3.3 Compressibilité

On appelle compressibilité la capacité d'une poudre à réduire sa porosité (ou à augmenter sa fraction solide) sous l'effet de la pression (Figure 1.8). Avec la diminution du volume liée au mouvement des poinçons, la porosité diminue de plusieurs manières. Premièrement, la poudre libre subit un réarrangement : ses grains se réorganisent à basse pression pour occuper moins d'espace, comme représenté dans la Figure 1.5. Une fois les grains réarrangés, la porosité peut encore diminuer moyennant la déformation des particules.

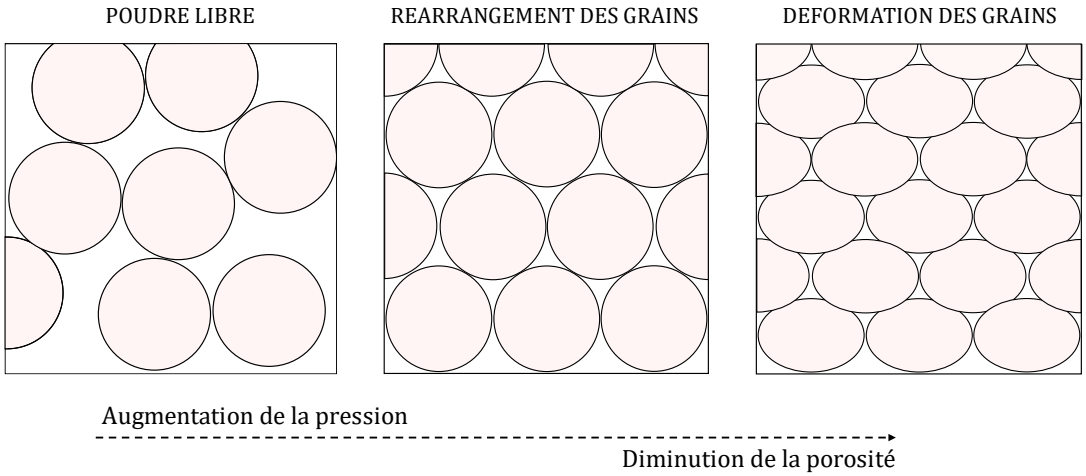


Figure 1.5 - Représentation schématique de la diminution de la porosité sous l'effet de la compression

Cette déformation des grains apparaît à plus haute pression et peut être élastique, ou plastique (par ductilité ou fragmentation) ou une combinaison des deux. Ces types de déformations sous pression sont représentés dans la Figure 1.6.

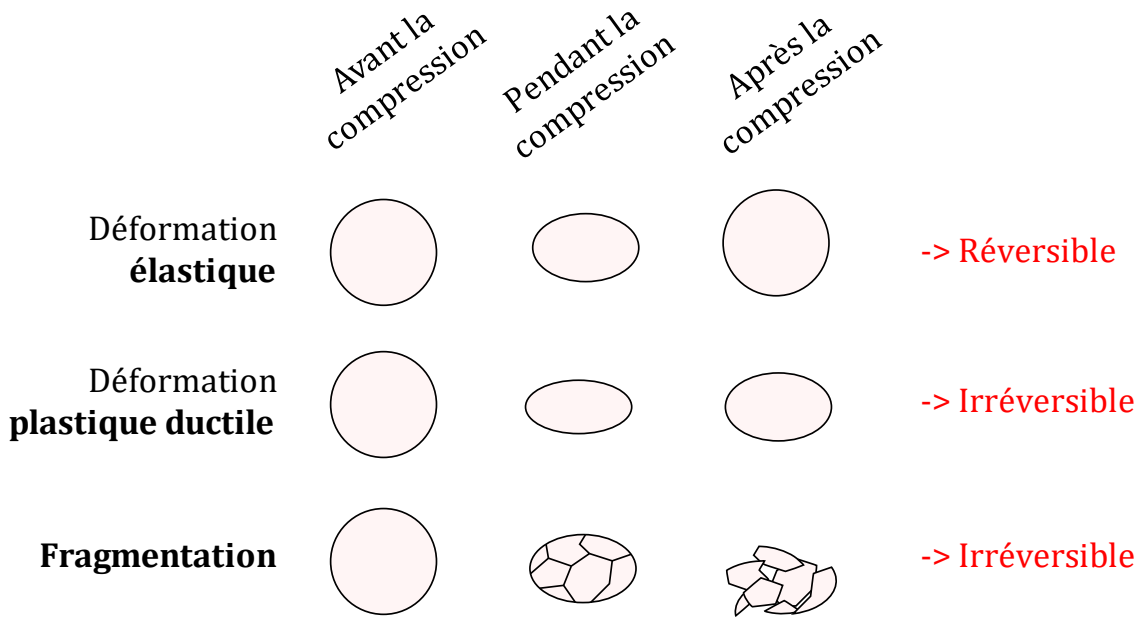


Figure 1.6 - Représentation schématique des déformations qui peuvent être subies par les grains en compression

Les déformations élastiques sont réversibles, c'est-à-dire que le matériau reprend ses dimensions initiales après le déchargement. Au contraire les déformations plastiques sont irréversibles et apparaissent lorsque l'état de contrainte dépasse la limite élastique du matériau. Les déformations irréversibles peuvent être ductiles, c'est-à-dire que les dimensions du matériau sont modifiées en conservant son intégrité, ou bien fragmentaires, c'est-à-dire que des ruptures ont lieu dans le matériau et séparent le solide en plusieurs fragments. Les différents matériaux utilisés en compression ont des propensions différentes à présenter les différents types de déformations.

Macroscopiquement, ces phénomènes se traduisent par une augmentation de la fraction solide du compact avec l'augmentation de la pression de compression. La fraction solide peut se calculer à partir de la masse volumique du comprimé, qui peut être mesurée hors de la matrice après l'éjection (*out of die*) ou à l'intérieur de la matrice en cours de compression (*in die*). La relation entre la pression de compression appliquée à une poudre et la fraction solide du comprimé qui en résulte s'appelle la courbe de compressibilité. Un exemple typique en est donné dans la Figure 1.7. Il est fréquent de voir la fraction solide atteindre un plateau à haute pression de compression.

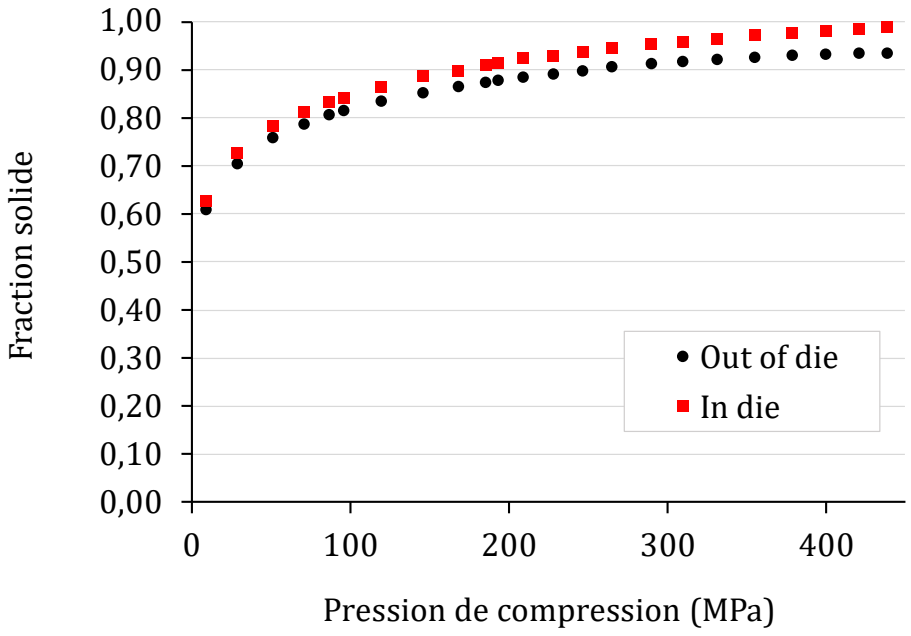


Figure 1.7 - Exemple de courbe de compressibilité d'une poudre

La fraction solide au maximum de compression (*in die*) est supérieure à la fraction solide après l'éjection (*out of die*), pour des raisons détaillées dans la partie suivante.

1.1.3.4 Recouvrement élastique

Une autre propriété pour décrire le comportement en compression d'une poudre, qui découle de la compressibilité, est le recouvrement élastique. Comme nous l'avons vu, lors de la compression, le matériau subit des déformations plastiques, irréversibles et définitives, mais aussi des déformations élastiques, qui sont réversibles et qui s'annulent lorsque l'effort de compression est relâché [4]. On définit le recouvrement élastique d'un comprimé comme la différence entre le volume du comprimé après l'éjection de la matrice (V_f) et le volume minimal du comprimé au maximum de compression (V_{min}), ramenée à V_{min}. On distingue également le recouvrement élastique radial (différence entre les diamètres après l'éjection et dans la matrice) et le recouvrement élastique axial (différence entre les épaisseurs après l'éjection et au maximum de compression). Ces grandeurs se définissent comme suit.

$$\%E_r = \frac{V_f - V_{min}}{V_{min}} \qquad \%E_{r\,radial} = \frac{D_f - D_{min}}{D_{min}} \qquad \%E_{r\,axial} = \frac{e_f - e_{min}}{e_{min}} \tag{1.4}$$

Cette propriété diffère selon les matériaux, et est typiquement de l'ordre de 3-5% pour les recouvrements élastiques très faibles et jusqu'à 30% pour les très élevés. L'énergie élastique stockée dans le comprimé est sensible à la vitesse de compression [5], [6], ce qui peut avoir des

conséquences sur la cohésion des comprimés dans le cas des comprimés mono-couche [7]. Ce paramètre de recouvrement élastique est particulièrement important à considérer dans le cas où plusieurs couches de matériaux sont mises en jeu lors de la compression. En effet, dans le cas de comprimés bicouches, il a été montré que l'adhésion entre les deux couches est réduite si on utilise deux matériaux qui ont des recouvrements élastiques très différents [8], [9]. Cela est en grande partie dû au recouvrement élastique radial, qui crée une contrainte de cisaillement à l'interface si une couche tend à s'étendre plus que l'autre.

Nous allons le voir dans cette étude, le recouvrement élastique sera particulièrement important à prendre en compte dans le cas particulier des comprimés Tab-in-Tab.

1.1.3.5 Résistance à la traction

Avec l'augmentation de la pression et la diminution de la porosité, des liaisons se forment entre les grains de la poudre. Il en existe différents types [10] :

- **Les forces dispersives** sont les principales liaisons qui donnent de la cohésion au comprimé [11]. Ce sont des interactions faibles qui apparaissent entre des particules à très faible distance (quelques Angström). Ces forces sont dues aux liaisons de Van Der Vaals, aux forces électrostatiques ou magnétiques.
- **Les ponts solides** sont des liaisons qui se forment entre les particules de poudre et peuvent être causées par réaction chimique, frittage, fusion locale ou par des agents durcissants.
- **L'enchevêtrement (ou interlocking)** est un type de liaison qui apparaît quand les particules sont de forme aciculaires ou lamellaire et s'accrochent sous l'effet des déformations qu'elles subissent.

Ces liaisons se forment à l'échelle microscopique voire nanoscopique entre les grains de la poudre, et l'ensemble de ces liaisons se manifeste macroscopiquement par de la cohésion et la création d'un compact solide. Pour quantifier cette cohésion, la grandeur classiquement utilisée est la résistance à la traction, qui indique à quel point le comprimé peut supporter un effort mécanique sans rompre. La relation entre résistance à la rupture d'un comprimé et sa fraction solide est dénommée compactibilité (Figure 1.8). Sa détermination expérimentale se fait classiquement via un test de compression diamétrale, qui sera détaillé dans les parties suivantes.

Comme nous l'avons vu précédemment, la fraction solide est liée à la pression de compression appliquée, donc il existe un lien entre la pression de compression et la résistance à la traction, qui s'appelle la tablétabilité. Cette relation est formalisée dans la pharmacopée (USP <1062> Tablet compression characterization) de la façon suivante :

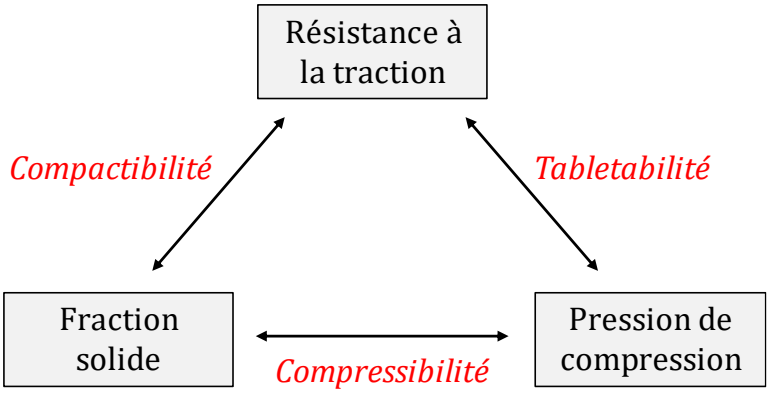


Figure 1.8 - Liens entres les propriétés d'un comprimé - schéma adapté de USP <1062> « Tablet compression characterization »

1.1.4 Le test de compression diamétrale

Pour quantifier la résistance à la traction d'un comprimé, il est nécessaire de lui appliquer un test de sollicitation mécanique qui le fasse rompre sous une contrainte de traction. En mécanique des matériaux, le test indiqué pour appliquer ce type de contrainte est l'essai de traction simple.

Cependant le procédé de fabrication des comprimés pharmaceutiques rend difficile voire impossible la production d'éprouvettes de forme adaptée à l'essai de traction. La problématique est la même pour l'étude des roches et des bétons, c'est pourquoi un test indirect a été développé dans ces domaines [12], [13]. Ce test appelé « test de compression diamétrale » consiste à appliquer une contrainte de compression sur un échantillon cylindrique dans la direction de son diamètre. Perpendiculairement à cette direction, une contrainte de traction se développe et provoque la rupture de l'échantillon. Comme présenté dans la Figure 1.9, le profil de rupture qui en résulte doit suivre le diamètre d'application de la contrainte de compression.

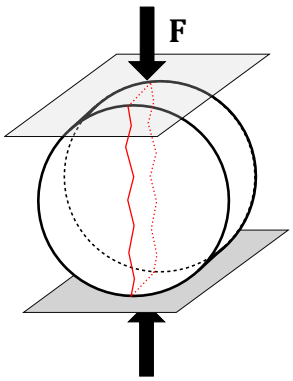


Figure 1.9 - Schéma du test de compression diamétrale et profil de rupture attendu du comprimé

Ce test est a été formalisé dans le cas des comprimés pharmaceutiques en 1970 par Fell & Newton [14]. La validité du test nécessite que l'échantillon soit un cylindre non chanfreiné et repose sur plusieurs hypothèses. Premièrement on suppose que le matériau est homogène et a un comportement linéaire élastique jusqu'à la rupture. On suppose de plus que la rupture a lieu au moment où la contrainte maximale dans le comprimé (théoriquement au centre du comprimé) est égale à la résistance à la traction (rupture fragile). Ainsi on peut calculer la résistance à la traction (σ) comme la valeur théorique de la contrainte au centre du comprimé au moment de la rupture. Elle s'exprime en MPa et est définie selon l'équation (1.5).

$$\sigma = \frac{2.F}{\pi.D.h} \tag{1.5}$$

où **F** est la force de rupture (en N), **D** est le diamètre du comprimé (en mm) et **h** son épaisseur (en mm).

Contrairement à la force de rupture, la contrainte est une propriété intensive, c'est-à-dire qu'elle ne dépend pas de la taille du comprimé. En pratique on considère généralement qu'une contrainte de rupture supérieure à 2 MPa est suffisante pour garantir la cohésion d'un comprimé sur son cycle de vie (convoyage, conditionnement, manutention etc.) [15].

Cette grandeur permet la comparaison de la résistance mécanique entre différents comprimés selon les propriétés de la poudre utilisée (taille des particules, etc.) la formulation (quantité de lubrifiant, etc.) ou les paramètres de procédé [16], [17].

Comme dit précédemment, l'utilisation du test de compression diamétrale et le calcul de la contrainte de rupture en utilisant l'équation (1.5) sont basés sur certaines conditions. Le comprimé doit être homogène et doit se comporter comme un corps élastique linéaire jusqu'à sa rupture [14]. Si ces conditions peuvent être remplies dans le cas du comprimé mono-couche, de toute évidence elles ne le sont pas pour des formes plus complexes. Des études de l'utilisation du test de compression diamétrale sur les comprimés bicouches ont par exemple montré que seule la résistance d'une des couches est testée lors du test [18]. Si le test diamétral appliqué aux bicouches a une particularité, il sera évidemment particulier appliqué aux Tab-in-Tab, cela sera donc un des sujets de cette étude.

1.1.5 Etude numérique de la compression

Les différentes grandeurs de caractérisation des comprimés vues précédemment (porosité, recouvrement élastique, résistance à la traction) sont mesurées macroscopiquement. Les expériences fournissent donc une caractérisation globale du comprimé, mais celle-ci n'est pas représentative des propriétés au niveau local. Or dans certains cas, nous verrons que des grandeurs locales comme les distributions de contraintes pendant la compression ou la porosité dans le comprimé peuvent être hétérogènes. Dans le but de mieux décrire le procédé, il peut donc

être intéressant de réaliser des simulations numériques qui permettent d'accéder à ces valeurs à l'échelle locale.

Pour cela il faut choisir une méthode de simulation et un modèle numérique qui représente le comportement des poudres, et qui puisse prendre en compte leurs déformations élastiques et plastiques combinées. Avec la calibration du modèle selon les propriétés de la poudre choisie, des simulations numériques de la compression peuvent être effectuées. Avec une multitude de paramètres variables en compression (géométrie, vitesse, matériaux…), on peut rapidement en étudier les influences, et accéder aux informations locales difficiles ou coûteuses à obtenir expérimentalement. Classiquement, la simulation par éléments finis (FEM) est utilisée avec le modèle Drucker-Prager-Cap. C'est l'approche qui sera utilisée dans cette thèse.

1.1.5.1 Modèle Drucker-Prager-Cap

Les modèles qu'on utilise classiquement en compression pharmaceutique ont pour origine l'étude des sols, qui sont aussi des milieux granulaires dont on veut étudier la rupture. Celui que nous avons choisi est un modèle basé sur les travaux de Drucker et Prager [19] et complété par un critère de durcissement [20]. Ce modèle statue que le matériau subit des déformations élastiques linéaires lorsque ses contraintes sont dans un certain domaine défini par la pression hydrostatique (p) et la contrainte équivalente de Von Mises (q).

$$p = \frac{\sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3}{3} \qquad q = \sqrt{\frac{(\sigma_1 - \sigma_2)^2 + (\sigma_1 - \sigma_3)^2 + (\sigma_2 - \sigma_3)^2}{2}} \tag{1.6}$$

où σ_1, σ_2 et σ_3 sont les contraintes principales dans le matériau.

Dans le cas d'une compression en matrice axisymétrique, les expressions de p et q sont simplifiées selon les équations (1.7) [21]:

$$p = \frac{\sigma_{axial} + 2.\sigma_{radial}}{3} \qquad q = |\sigma_{axial} - \sigma_{radial}| \tag{1.7}$$

Le domaine de déformations élastiques linéaires est défini par deux courbes : une droite de rupture qui marque une rupture du solide si elle est atteinte par un état de contrainte en traction [22], et un arc de parabole appelé cap de durcissement qui marque une augmentation de la densité s'il est atteint. Ces deux courbes sont nommées respectivement F_s et F_c, et sont définies par les équations (1.8) et (1.9) respectivement [20], [23], [24].

$$F_s : \quad q - p.\tan\beta - d = 0 \tag{1.8}$$

$$F_c : \quad \sqrt{(p - p_a)^2 + (R.q)^2} - R.(d + p_a.\tan\beta) = 0 \tag{1.9}$$

Où **β** est l'angle de friction interne du matériau, **d** la cohésion du compact, **R** l'excentricité du cap, $\mathbf{p_a}$ un paramètre qui représente les effets de durcissement par déformation plastique volumique [20]. Ce sont des paramètres liés aux propriétés mécaniques de chaque matériau. Une représentation dans le plan (p,q) des fonctions F_s et F_c est donnée à la Figure 1.10 (A), avec la signification des paramètres. Un autre paramètre, dépendant des autres, y est ajouté : $\mathbf{p_b}$ la pression hydrostatique de durcissement.

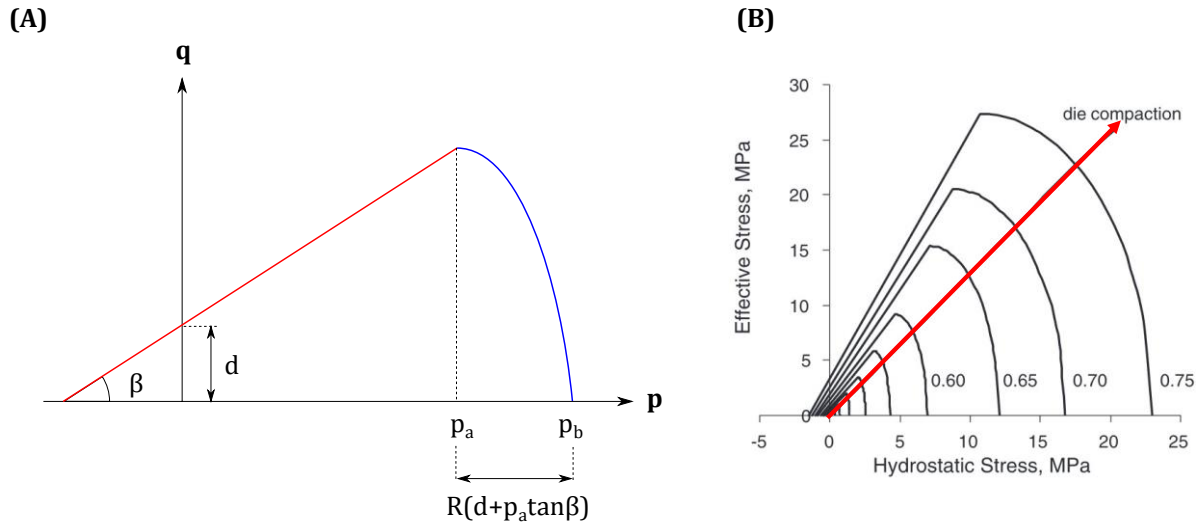


Figure 1.10 - Paramètres de l'enveloppe du modèle Drucker-Prager-Cap (A), représentation de l'augmentation de densité avec la compression en matrice - Sinka et al., 2003 (B)

Le domaine d'élasticité défini par F_s et F_c est valable à une densité relative (ou porosité) donnée, et la Figure 1.10 (B), issue de l'article de Sinka et al. 2003 [23], représente l'extension de ce domaine avec la compression. Si l'état de contrainte atteint un point du cap de durcissement, le matériau subit une déformation plastique volumique, c'est-à-dire une réduction permanente du volume occupé par le solide. Cette réduction de volume s'accompagne d'une augmentation de la masse volumique du solide et donc de sa densité relative. Ainsi, les paramètres des courbes F_s et F_c sont modifiés, ce qui se traduit par une augmentation de la cohésion d (visible graphiquement par l'ordonnée à l'origine de la droite de rupture), une augmentation de l'angle de friction interne β et une augmentation des contraintes nécessaires à la suite du durcissement.

Sur le graphique, une compression en matrice est représentée par la flèche rouge : l'augmentation progressive de la pression fait augmenter la densité de la poudre et donc repousse progressivement le cap de durcissement.

1.1.5.2 Simulation numérique de la compression

Il est possible de programmer des simulations de poudres en compression, en particulier par l'utilisation de la méthode des éléments finis (FEM).

Le principe de la FEM est de reproduire la géométrie expérimentale et d'y appliquer un maillage d'éléments (qui peuvent être en une, deux ou trois dimensions selon le problème), connectés entre eux par des nœuds. Il faut ensuite appliquer des propriétés aux éléments et des conditions aux limites, c'est-à-dire imposer des forces ou des déplacements sur certains nœuds afin de reproduire l'expérience. Par une méthode numérique, les éléments peuvent ensuite se déformer et transmettre les efforts de proche en proche.

Pour utiliser la FEM, il faut donc que les éléments aient un comportement similaire à celui de la poudre dont on veut simuler la compression. Le modèle DPC, décrit précédemment, est adapté et peut être utilisé pour les simulations par FEM.

Pour cela il faut calibrer le modèle DPC pour la poudre utilisée, c'est-à-dire déterminer expérimentalement les paramètres de la droite de rupture et du cap vus précédemment sur un grand intervalle de densités relatives [25]. Les propriétés élastiques sont aussi déterminées sur cet intervalle, ce qui permet d'utiliser la densité relative comme variable d'état pour décrire à tout emplacement la réaction du matériau (déformations élastiques et plastiques) à l'état de contrainte qui y règne.

Grâce à l'instrumentation des presses il est possible de comparer un certain nombre de données entre les expériences et les simulations, comme les contraintes axiales (sur les poinçons) et radiales (sur la paroi de la matrice) tout au long de la compression. Ainsi, la simulation permet une bonne description de la répartition des contraintes, des déformations plastiques et de la densification, mais décrit moins bien la décompression et les déformations élastiques [25], [26].

La méthode étant validée, divers apports sur la compression en matrice ont pu être donnés grâce à la simulation. Par exemple en ce qui concerne la distribution de la densité au sein du compact, la simulation a pu montrer des hétérogénéités liées aux frictions poudre/outils [25]–[27]. Dans l'exemple de la Figure 1.11.A, la compression est asymétrique : le poinçon inférieur est immobile tandis que le poinçon supérieur de déplace et applique la compression. La simulation met bien en évidence l'importance des frictions car la densité finale est légèrement supérieure proche du poinçon supérieur (où la vitesse de glissement de la poudre le long de la paroi de la matrice est la plus élevée) et légèrement inférieure proche du poinçon inférieur (où la poudre est immobile par rapport à la matrice). Si la compression est symétrique, la densité est supérieure à la moyenne à proximité des arêtes des deux poinçons et légèrement inférieure à proximité de la matrice au niveau du plan médian de la compression [26].

L'hétérogénéité de la densité est encore plus marquée dans les simulations de compression réalisée avec des poinçons concaves, où la zone extérieure est plus densifiée que la zone centrale [27]–[29] (Figure 1.11.B). En effet, la courbure des outils provoque une déformation relative moins importante de la zone centrale.

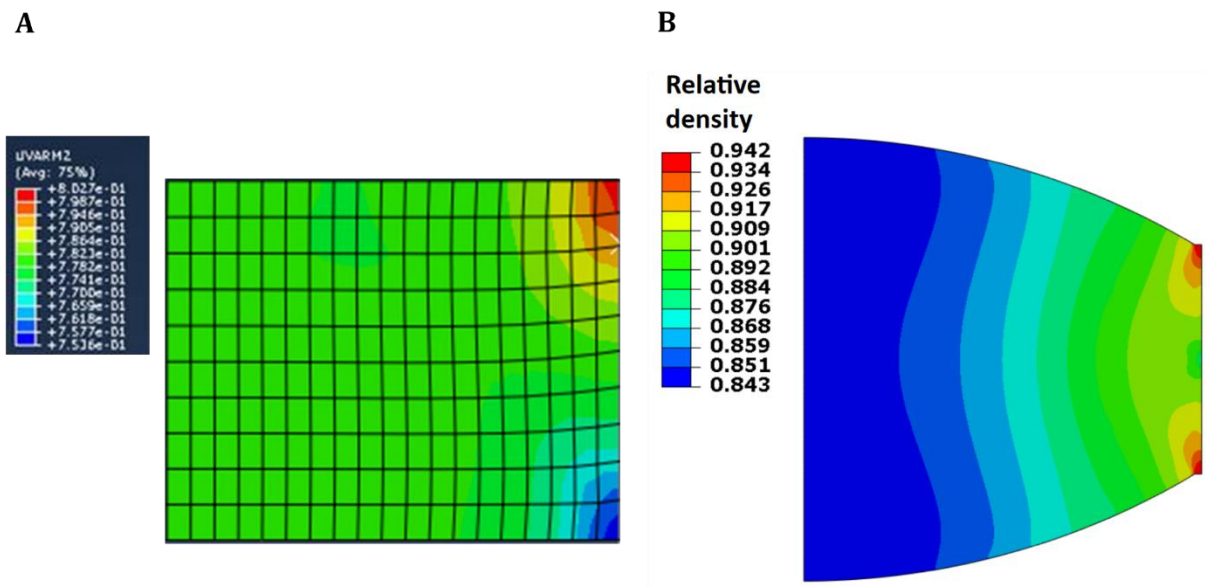


Figure 1.11 - Répartition de densité issue de simulation numérique. (A) Comprimé plat - Diarra et al. 2012 . (B) Comprimé biconvexe - Mazel et al. 2019

La simulation permet également d'accéder aux champs de contraintes. Par exemple il a été montré que dans le cas des comprimés biconvexes, la décompression provoque des contraintes de cisaillement à la jonction entre la partie convexe et le trottoir plat du comprimé[30]. Cela explique la tendance au décalottage des comprimés biconvexes par rapport aux comprimés plats, qui est un problème fréquemment rencontré en production pharmaceutique.

A la manière des résultats obtenus lors de ces études, il sera intéressant de coupler les expériences menées au cours de cette thèse sur des comprimés Tab-in-Tab à des simulations numériques. Ainsi, il sera possible d'acquérir de l'information sur la répartition des contraintes en compression et sur la structure de notre type particulier de comprimés.

1.1.6 Traitement thérapeutique et libération d'actif par des comprimés

1.1.6.1 Généralités sur la libération

L'objectif de toute forme pharmaceutique, et entre autres des comprimés, est de libérer une dose définie de substance active dans l'organisme afin de traiter une maladie ou ses symptômes. Le principe de la libération est de faire passer la substance active de la forme galénique vers l'organisme. Le type de mise en forme pharmaceutique et son procédé de fabrication déterminent le lieu, le moment et la nature de ce transfert.

Dans le cas des comprimés, la libération repose sur la désagrégation du solide et la dissolution de la substance active dans le liquide digestif. La substance active passe de l'état solide dans le comprimé à l'état dissous, dans le tractus gastro-intestinal. Cela permet soit un transfert vers la circulation générale (sanguine ou lymphatique) pour une délivrance systémique de l'actif, soit une délivrance locale pour une action sur un lieu précis du tractus gastro-intestinal.

Selon les applications thérapeutiques, les profils de libération recherchés peuvent être variables : libération immédiate, prolongée ou retardée par exemple. Le contrôle de ce profil de libération est un des enjeux du développement galénique parmi les plus importants. Le but du développeur pharmaceutique est donc de maîtriser les paramètres de formulation et de procédé pour garantir le profil de libération voulu.

1.1.6.2 Libération immédiate

Le profil de libération d'actif le plus simple pour un comprimé est la libération immédiate. Ce type de libération consiste à promouvoir une libération rapide après l'administration pour une mise à disposition rapide dans l'organisme de toute la dose de substance active. Ce type de libération est adapté pour une action immédiate d'antalgique et d'anti-inflammatoire par exemple, tel l'acide acétylsalicylique ou le paracétamol [31]–[33].

Comme la dissolution se fait depuis la surface du solide en contact avec les liquides biologiques, la rapidité de libération de l'actif est conditionnée par le délitement du comprimé. Le délitement correspond à la désagrégation du comprimé et la dispersion des grains qui le constituent, exposant ainsi une grande surface au milieu de dissolution. La surface spécifique développée est un des paramètres fondamentaux qui va ensuite définir la cinétique de dissolution de la molécule active. Bien que nécessaire à la résistance d'un comprimé sur son cycle de vie, une bonne cohésion constitue un frein au délitement. C'est pourquoi les comprimés à libération immédiate contiennent souvent, en plus d'éventuels excipients choisis pour leur cohésion, des désintégrants tels la croscarmellose sodique, le glycolate d'amidon sodique ou l'amidon [1], [31].

La libération instantanée est simple à mettre en œuvre car elle peut être obtenue en réalisant un comprimé mono-couche constitué d'un unique mélange de poudres contenant l'actif et les excipients.

1.1.7 Chronothérapie

Les pratiques pharmaceutiques sont anciennes, mais elles ont beaucoup évolué à partir du siècle dernier. Par exemple dans les années 1940-1950, l'industrie pharmaceutique a commencé à se standardiser dans le but d'améliorer la qualité des médicaments en se concentrant sur la pureté du médicament ou l'uniformité de dose [34].

A partir des années 1970 les pratiques ont évolué en ce sens, avec le développement de la compréhension des mécanismes mis en jeu lors de la mise à disposition dans l'organisme des molécules d'intérêt pharmaceutique. Les démarches scientifiques menées ont conduit au développement d'une démarche d'évaluation biopharmaceutique des formes galéniques avec en particulier, l'intégration de standards de dissolutions in vitro, ainsi qu'une attention accrue pour le suivi de concentration sanguine en substance active et l'apparition de modèles de corrélation vivo-vitro.

La recherche de la performance clinique évolue de plus en plus loin et à partir de la fin des années 1980 on commence à prendre en compte le rythme circadien. En effet plusieurs paramètres physiologiques varient selon l'heure de la journée comme la pression sanguine, la température corporelle, ou le rythme cardiaque. Ce sont des exemples parmi la liste exhaustive [34], [35] de constantes dont la fluctuation est périodique sur 24 heures. Le rythme circadien humain est connu et étudié depuis assez longtemps, mais les maladies peuvent elles aussi suivre un rythme circadien [35]–[37], avec des pics de symptômes à des heures données de la journée. On peut citer des exemples répandus comme l'asthme et l'apnée qui ont tendance à se maximiser la nuit, ou l'arthrite rhumatoïde et la bronchite qui ont leurs pics de symptômes en début de matinée.

Des études ont montré le grand intérêt de synchroniser la libération du médicament avec les rythmes circadiens [34], [38]–[40]. Cette synchronisation permet d'augmenter l'efficacité clinique du médicament, et il est ainsi possible de réduire ou d'optimiser la dose totale à administrer. Les avantages sont notamment de limiter l'apparition d'effets toxiques ou indésirables, de réduire la charge à métaboliser et de prévenir les effets d'accoutumance de l'organisme à certains médicaments.

Ainsi est né le concept de chronothérapie, qui consiste à élaborer des formes pharmaceutiques permettant des mises à disposition des substances actives planifiées dans le temps pour prendre en compte le maximum de variations qui dépendent du temps [41]. Un grand intérêt y est porté depuis les années fin 1990.

Il y a donc un intérêt majeur pour les pharmaciens et les développeurs galénistes de disposer de formes pharmaceutiques capables de mettre à disposition une substance active à une heure voulue et contrôlée. En effet il faut bien distinguer l'administration du médicament (qui est le moment où la forme pharmaceutique est administrée au patient par la voie choisie) de la libération de la substance active qui est le moment où la celle-ci est rendue disponible pour l'organisme. Dans l'intérêt de synchroniser le traitement avec les pics symptomatiques, plusieurs types de libération d'actifs existent.

Nous allons nous concentrer dans la partie suivante sur les types de libération de substance active par des comprimés, et comment ils s'inscrivent dans des applications chronothérapeutiques.

1.1.8 Libération modifiée

Le terme de libération modifiée (*modified release*) s'applique à tous les profils de libération qui ne sont pas instantanés après l'administration [42]. Cela inclut en particulier les libérations prolongées et les libérations différées. L'appellation « libération contrôlée » est également répandue pour désigner les libérations modifiées, bien que la libération doive aussi être contrôlée si elle est instantanée.

1.1.8.1 Libération prolongée

Dans le cadre de certaines pathologies, le bon traitement peut dépendre du maintien d'une certaine concentration plasmatique de la substance active sur un temps long. C'est le cas par exemple du Verapamil dans le traitement de l'angine de poitrine ou de l'hypertension [43], [44] et de l'Aclofenac dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde ou de la spondylarthrite ankylosante [45].

Dans ces cas, l'objectif peut être réalisé avec des administrations multiples de comprimés à libération instantanée au cours du temps nécessaire à l'action du médicament. Cependant cette méthode a les inconvénients de prises multiples pour le patient et surtout de variations importantes des concentrations plasmatiques entre deux prises. C'est pourquoi les comprimés à libération prolongée ont été développés, c'est-à-dire une libération de la dose d'actif sur plusieurs heures à rythme lent et continu, selon une cinétique de mise à disposition maîtrisée. Un profil typique de libération prolongée est présenté dans la Figure 1.12, et comparé à la libération immédiate. Les études mentionnées précédemment montrent que l'administration d'un seul comprimé à libération prolongée a les mêmes effets sur les symptômes que l'administration de plusieurs comprimés à libération immédiate, en permettant en plus d'éviter les pics de concentration sérique en substance active.

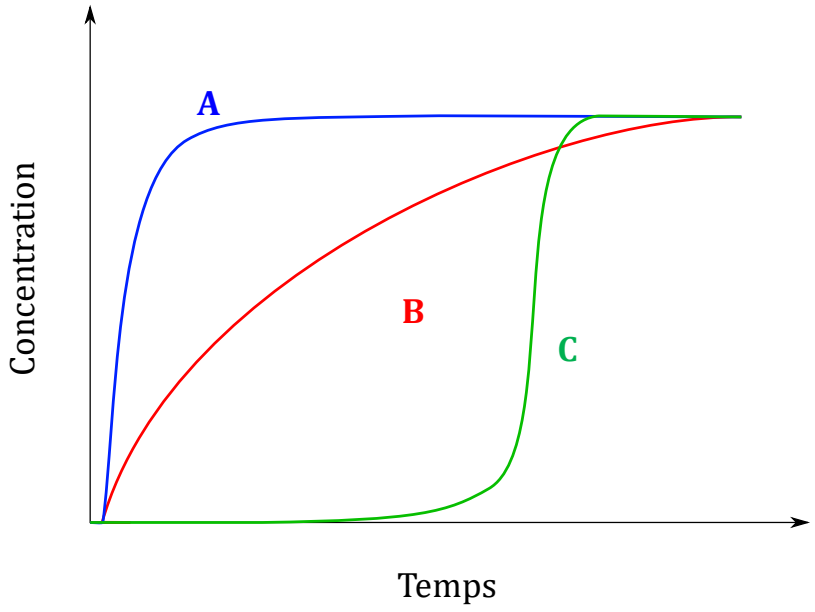


Figure 1.12 - Profils typiques de dissolution in vitro : Libération instantanée (A), libération prolongée (B) et libération différée (C)

Plusieurs moyens de formulation existent pour réaliser une libération prolongée [46], [47]. Une option est de produire un comprimé enrobé par un film (soluble ou non) qui laisse lentement diffuser l'actif dans le milieu de dissolution, on parle alors de système « réservoir ». Le mode d'action des systèmes à réservoir est schématisé dans la Figure 1.13.A. La cinétique de diffusion peut être modulée par les aspects de formulation et les paramètres procédés et peut être modélisée par des modèles physiques ou analytiques.

Une autre option est que la formulation du comprimé contienne elle-même un composé qui limite la vitesse de libération. Le comprimé est alors un système « matriciel ». Les composés utilisés pour réaliser de telles matrices peuvent être de nature multiple [46], souvent polymérique. Par exemple l'HPMC de haut poids moléculaire est un polymère hydrophile qui a tendance à former un gel de haute viscosité au contact de l'eau [45], [48], [49]. Ainsi, cela crée une matrice qui ne se dissout pas et laisse l'actif lentement diffuser au travers jusqu'au milieu de dissolution. Le mécanisme de diffusion est le mécanisme qui régit de façon majoritaire la cinétique de libération de la substance active.

En plus des matrices diffusives, les systèmes à matrice incluent aussi des formulations où la matrice est érodable. Dans ces cas, l'actif est également réparti uniformément dans la masse, et le comprimé perd lentement son intégrité pour exposer la substance active au milieu de dissolution. Ce principe est réalisé grâce à des excipients comme des HPMC à plus faible grade de viscosité [50], le mono stéarate de glycérol et polyéthylène glycol [51]. Les modes d'actions des systèmes à matrices diffusives et érodables sont représentés respectivement dans la Figure 1.13.B et C.

Dans de nombreux cas, les mécanismes de diffusion et d'érosion sont associés et peuvent être

décrits par des modèles mécanistiques les associant [52].

D'autre conceptions de comprimés permettent de réaliser des libérations prolongées. Par exemple des comprimés tricouches où la couche contant l'actif est prise en sandwich entre deux couche dites « barrière » [53]. De cette manière, la surface de la phase du comprimé contenant la substance active est faiblement exposée au milieu de dissolution et se dissout lentement, comme représenté schématiquement dans la Figure 1.13.D.

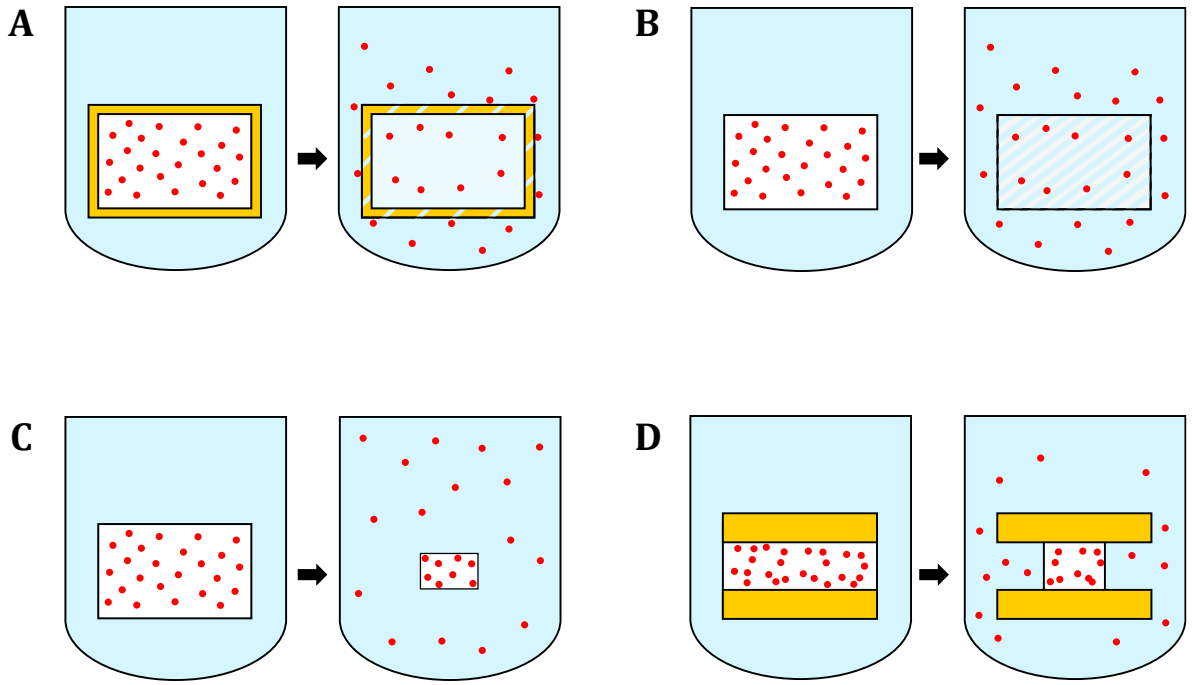


Figure 1.13 - Différents principes schématiques pour la libération différée : Réservoir diffusif (A), Matrice diffusive (B), Matrice érodable (C), Tricouche « sandwich » (D)

1.1.8.2 Libération différée

1.1.8.2.1 Intérêt pour le moment et le lieu de la libération

Le troisième grand type de libération d'actif est la libération différée. Il s'agit de mettre au point un comprimé qui est capable de commencer la libération d'actif seulement après un délai, appelé lag-time. On définit donc le **lag-time comme un temps pendant lequel aucune quantité de substance active n'est libérée à partir de l'administration (in vivo) ou du début de la dissolution (in vitro).**

L'intérêt de la libération différée est d'une part lié à sa temporalité. En effet on peut chercher à obtenir une telle libération pour traiter des maladies dont les symptômes sont nocturnes, comme l'asthme, l'arthrite, l'angor de Prinzmetal [36], [54]. Le délai de libération peut permettre une

délivrance nocturne du principe actif avec une administration le soir, ce qui épargne au patient d'être réveillé la nuit par ses symptômes pour devoir prendre le médicament. L'intérêt de bien maîtriser le lag-time pour synchroniser la libération d'actif avec l'apparition des symptômes est donc majeur.

En plus de l'intérêt de temporalité, une libération différée peut avoir un intérêt pour modifier la localisation de la libération de l'actif. En effet si la libération est différée, le comprimé peut avoir parcouru une certaine partie du tractus digestif avant de libérer le médicament. En particulier il peut être avantageux de libérer l'actif au niveau du colon, pour traiter des inflammations locales, des proliférations bactériennes, de cancer colorectal ou la maladie de Crohn [55]–[58] ou encore pour des raisons de fenêtres d'absorption très localisées du fait des mécanismes mis en jeu.

Il existe également des applications où il faut utiliser des combinaisons de plusieurs types de libération. Par exemple le carvédilol, un beta bloquant pour traiter l'insuffisance cardiaque congestive et l'hypertension, est efficace avec plusieurs pics de concentration espacés de plusieurs heures [59], [60]. Dans ce cas il est avantageux de combiner une libération instantanée et une libération différée.

La libération différée peut aussi être envisagée à des fins de protection de certaines substances actives particulièrement sujettes à être dégradées à certains niveaux du tractus gastro-intestinal (dégradation pH dépendante, systèmes enzymatiques). Ainsi, pour pouvoir les mettre à disposition de l'organisme, il faut faire usage d'une forme pharmaceutique qui résiste au passage dans l'estomac et à son pH très acide. Ces comprimés sont appelés gastro-résistants.

Les produits sensibles au pH acide de l'estomac sont entre autres les probiotiques [61], [62] et les produits antibactériens [63]. D'autres produits peuvent avoir des effets secondaires sur l'estomac comme les biphosphates oraux [64], ce qui est une autre raison qui pousse à l'utilisation d'une forme gastro-résistante.

Enfin, la libération différée peut aussi servir à protéger les muqueuses du tractus de certains effets indésirables liés à la substance active. Par exemple les anti-inflammatoires non stéroïdiens présentent un risque d'ulcération de la muqueuse gastrique.

1.1.8.2.2 Mise en œuvre de la libération différée

Les moyens pour réaliser une libération différée sont multiples. Dans le cas des comprimés gastro-résistants, le délai peut être obtenu en ajoutant dans la formulation des composés dont la solubilité dépend du pH comme l'acétate phtalate de cellulose ou l'alginate de sodium [61], [65]. L'agent retardant peut être mélangé dans la masse de la poudre en vue de fabriquer un comprimé mono-couche.

Un autre moyen, plus couramment utilisé, repose sur un enrobage gastro-résistant du comprimé contenant la substance active. Cet enrobage est destiné à bloquer l'exposition de l'actif au milieu extérieur pendant le lag-time, et ensuite à permettre cette exposition. L'enrobage de l'actif peut prendre différentes formes. Il peut être mis en œuvre par pelliculage [55], [66]–[68], c'est-à-dire

la pulvérisation sur les comprimés d'une solution ou d'une suspension contenant un agent d'enrobage, qui forme un film après l'évaporation des solvants. Ces enrobages peuvent être de plusieurs natures, souvent des polymères : dérivés cellulosiques, vinyles, acryliques ou des polymères naturels, choisis en fonction de leurs propriétés de solubilité dépendante du pH.

L'enrobage peut aussi être réalisé par compression de poudre autour de partie active, pour former un comprimé de type Tab-in-Tab. Cela rejoint précisément le sujet de cette thèse et la partie suivante détaillera cette forme de façon développée.

Dans cette partie nous avons vu que différentes pathologies nécessitent différents traitements dans le temps. L'adaptation du traitement à la temporalité de la maladie est la chronothérapie, et nous avons vu les généralités concernant les grands types de libération de substance active qui peuvent être recherchés lors des phases de développement galénique. Les concepts de libération différée et de lag-time sont centraux dans ce sujet de thèse car ils sont ce qui différencie les Tab-in-Tab des autres comprimés, et les raisons pour lesquelles ces comprimés sont produits.

1.2 Etat de l'art concernant les comprimés Tab-in-Tab

Après cette introduction concernant les comprimés pharmaceutiques permettant de contextualiser les travaux réalisés, l'intérêt va être porté sur le type particulier de comprimés qui fait l'objet de cette thèse : les Tab-in-Tab (un comprimé dans un comprimé). On trouve également différentes appellations dans la littérature comme « comprimé enrobé par compression » (*press-coated tablet, compression-coated tablet*) ou « comprimé enrobé à sec » (*dry-coated tablet*). Leur architecture cœur/enveloppe leur permet de réaliser une libération différée du principe actif et de s'inscrire dans des applications de chronothérapie.

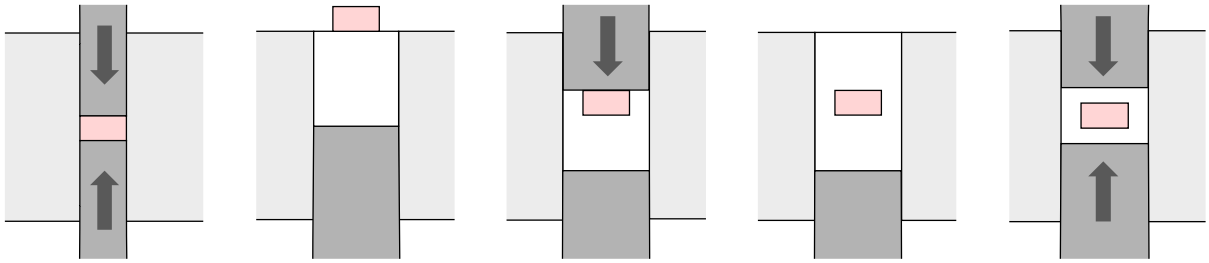
Bien qu'actuellement de grand intérêt, cette forme pharmaceutique est relativement ancienne. Le premier brevet décrivant l'enrobage d'un comprimé par compression (US n° 207 013) date de 1878 et la première machine totalement automatisée de fabrication des comprimés enrobés est inventée en 1897 [69]. Ce type de comprimés connaît un essor dans les années 1950, où il représente une solution pour stabiliser des produits sensibles à l'humidité comme la pénicilline ou l'aspirine [70], [71].

Dans cette partie, nous allons détailler le procédé de fabrication des Tab-in-Tab, ses mécanismes d'action, et présenter les études existantes sur cette technologie. Les applications actuelles des Tab-in-Tab concernent en grande partie la libération différée, ce qui sera donc un point majeur de cette partie.

1.2.1 Procédé de fabrication du Tab-in-Tab

1.2.1.1 Etapes du procédé

Le procédé de fabrication des Tab-in-Tab repose sur la compression de poudres pharmaceutiques, mais de façon plus complexe que pour les comprimés mono-couche car il met en œuvre deux mélanges de poudres pharmaceutiques et deux compressions. Le principe est de produire dans un premier temps un comprimé mono-couche, et dans un deuxième temps de former une enveloppe solide par compression de poudre autour de ce comprimé lors de ce qu'on appelle la compression d'enrobage. Les deux étapes du procédé sont schématisées dans la Figure 1.14.



1 - Compression du cœur (voir section précédente)

2 - Premier remplissage de poudre et dépôt du cœur sur le lit de poudre

3 - Tassage du cœur dans le lit de poudre

4 - Deuxième remplissage au dessus du cœur

5 - Compression d'enrobage

Figure 1.14 - Procédé de d'enrobage par compression

La compression du cœur se fait lors d'une première étape, nécessairement avec un jeu de poinçons/matrice de plus petit diamètre que celui utilisé pour la compression d'enrobage. Dans l'industrie, la compression du cœur est même souvent réalisée sur une machine différente de celle utilisée pour la compression de l'enveloppe. Cette première étape est une compression mono-couche classique, comme celle décrite précédemment dans la Figure 1.2.

Dans un second temps, avec l'outillage de plus grande taille et la poudre utilisée pour former l'enveloppe, un premier remplissage est fait avec le même principe de sabot d'alimentation que décrit dans la partie 1.1.2.2. Le cœur préalablement comprimé est déposé à la surface du lit de poudre, au centre. Le poinçon supérieur est ensuite déplacé vers le bas afin de « tasser » le cœur dans le lit de poudre. Ce tassage est fait à faible pression et sert à figer le centrage du cœur pendant le deuxième remplissage. Ce deuxième remplissage complète la poudre nécessaire à la formation de la barrière, puis la compression d'enrobage peut avoir lieu. La porosité dans l'enveloppe diminue et celle-ci devient cohésive. L'éjection n'est pas représentée sur le schéma mais cette étape est la même que pour tout comprimé et permet de récupérer le comprimé Tab-in-Tab produit.

Il est à noter que dans certains cas de la littérature, l'étape de tassage et de dépose du noyau sont réalisés dans l'ordre inverse, c'est-à-dire d'abord le tassage du lit de poudre inférieur, puis la dépose du cœur et le deuxième remplissage de poudre [72]. L'étape de tassage est même parfois absente [73]–[76]. Ces choix semblent être faits par défaut, par exemple du fait des cinématiques imposées par les presses à comprimer, mais nous allons voir dans cette étude que la présence ou non de l'étape de tassage peut avoir une importance.

Il existe un procédé alternatif pour comprimer des Tab-in-Tab sur une seule presse sans changer d'outillage [77]–[79]. Basé sur l'utilisation de poinçons coaxiaux, ce procédé est marginal mais a tout de même démontré des propriétés de comprimés équivalentes au procédé conventionnel, tant en termes de propriétés mécaniques que de libération d'actif.

Du fait du procédé mis en œuvre pour son obtention, un comprimé tab in tab est par essence même un solide hétérogène. Dans la suite de ce manuscrit, il sera important de différencier

plusieurs zones dans les comprimés Tab-in-Tab, comme schématisé dans la Figure 1.15.

- **Le cœur**, également appelé noyau, issu de la première étape de compression.
- **Les couches** : correspondent à l'épaisseur de poudre comprimée recouvrant le noyau dans la direction axiale.
- **La bande** : correspond à la poudre comprimée qui entoure le cœur latéralement.
- **L'enveloppe** : regroupe la bande et les couches, on l'appelle également « barrière »

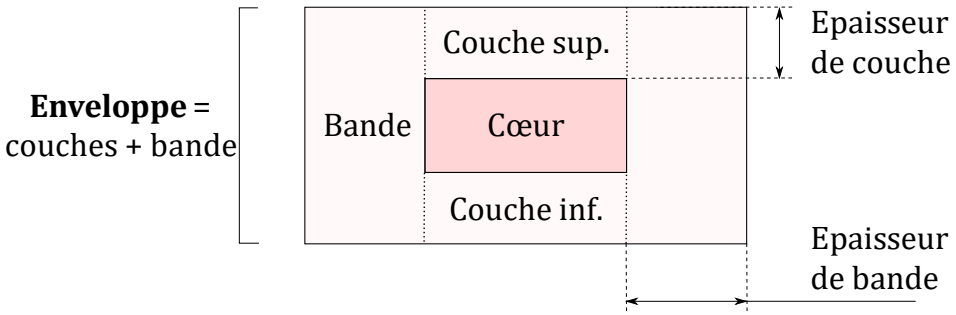


Figure 1.15 - Vue schématique en coupe d'un Tab-in-Tab et des différentes zones

Il n'existe pas de frontière physique dans l'enveloppe entre les couches et la bande, ces démarcations ne sont qu'indicatives et serviront de repères pour parler de la géométrie des Tab-in-Tab.

On distingue la couche inférieure de la couche supérieure lors de la compression d'enrobage. Le premier remplissage de poudre d'enveloppe constitue la couche inférieure et une partie de la bande, tandis que le deuxième remplissage constitue la couche supérieure et la partie restante de la bande. La couche supérieure est en contact avec le poinçon supérieur et est celle qui sort de la matrice en premier lors de l'éjection.

1.2.1.2 Avantages du procédé

L'enrobage par compression peut être comparé aux autres procédés vus plus tôt permettant d'obtenir une libération différée, comme le pelliculage. Comparé au pelliculage, l'enrobage par compression a l'avantage d'être un procédé sec, c'est-à-dire qui n'utilise pas de solvant. D'une part cela évite la présence de tout solvant résiduel dans le produit fini. D'autre part dans le contexte actuel où une attention particulière est portée à l'écologie, c'est une bonne chose de ne pas utiliser de solvants qui peuvent être toxiques ou polluants. On peut notamment citer le méthanol, le chloroforme, le dichlorométhane qui sont parfois utilisés en tant que solvant de pelliculage [68], même si des dispersions en milieu aqueux sont également répandues pour le pelliculage. L'autre avantage à ne pas avoir de liquide en jeu dans le procédé réside dans la stabilité des produits utilisés. En n'utilisant pas de solvant, on s'affranchit de potentiels effets de dissolution ou de réactivité moléculaire.

La compression d'enrobage a un autre avantage sur le pelliculage : elle est beaucoup plus rapide que le pelliculage et ne nécessite pas d'étape de séchage [36]. De plus, la compression est aisément transposable à échelle de production de masse, ce qui a pour conséquence de présenter un coût réduit, ce qui est un argument important dans le choix d'un procédé industriel.

En revanche ce procédé comporte des difficultés, notamment la dépose du cœur sur le lit de poudre, qui doit se faire à haute cadence et avec une bonne précision pour le centrage. Sur une presse rotative, cela est réalisé en pratique par une tourelle de distribution des noyaux, synchronisée avec la tourelle principale. Cette étape de centrage demande des réglages précis, et est automatiquement contrôlée sur chaque comprimé entre le tassage du noyau et le deuxième remplissage, afin d'éjecter les comprimés au centrage non conforme.

1.2.2 Excipients et modes d'action

Pour réaliser une libération différée, il faut sélectionner les matériaux adéquats pour constituer la formulation de l'enveloppe et du cœur. Les formulations de poudre pour enveloppe de Tab-in-Tab se caractérisent par la présence d'au moins un excipient dont le rôle est de retarder la libération d'actif.

Selon les composés choisis, l'enveloppe peut notamment être prévue pour se rompre ou pour gonfler et gélifier. Nous allons voir que la nature des deux poudres utilisées peut avoir de fortes influences sur la libération du principe actif, comme le montre une littérature assez fournie sur le sujet [80]. Ces influences sont liées aux propriétés physico-chimiques des excipients et à leurs interactions avec le milieu de dissolution.

1.2.2.1 Barrière cassable/érodable

Le principe de ce mode d'action est de former autour du cœur une enveloppe qui va perdre son intégrité après un certain temps passé en milieu de dissolution pour libérer le cœur qu'elle contenait.

Pour cela, il faut faire l'usage d'excipients qui permettent à l'enveloppe de ne pas se dissoudre et de ne pas perdre sa cohésion trop vite dès sa mise en solution. L'enveloppe qui en résulte peut être hermétique au passage de la substance active car sa rupture ou son érosion expose le cœur directement au milieu.

Globalement les excipients utilisés pour réaliser cette fonction sont des polymères insolubles et hydrophobes. Parmi eux on relève l'utilisation de l'éthylcellulose (EC)[81], [74] ou le behenate de glycérol [82], [83]. Pour ces excipients le mécanisme d'action repose sur la pénétration de l'eau à travers les pores de l'enveloppe, qui est relativement lente étant donné que les matériaux sont hydrophobes. Le cœur contient souvent un agent désintégrant/gonflant, comme nous allons le voir ensuite. Ainsi dès que l'eau l'a atteint le cœur peut, en fonction de sa composition, gonfler et provoquer la rupture de l'enveloppe.

Il est également possible de réaliser une enveloppe érodable contenant par exemple de l'HPMC

de grade peu visqueux (Methocel E5, E3, E50) [73]. Mélangé à des excipients solubles comme le lactose et le mannitol, l'enveloppe va perdre de la matière peu à peu tout en limitant la progression du liquide jusqu'au cœur grâce à la présence de l'HPMC.

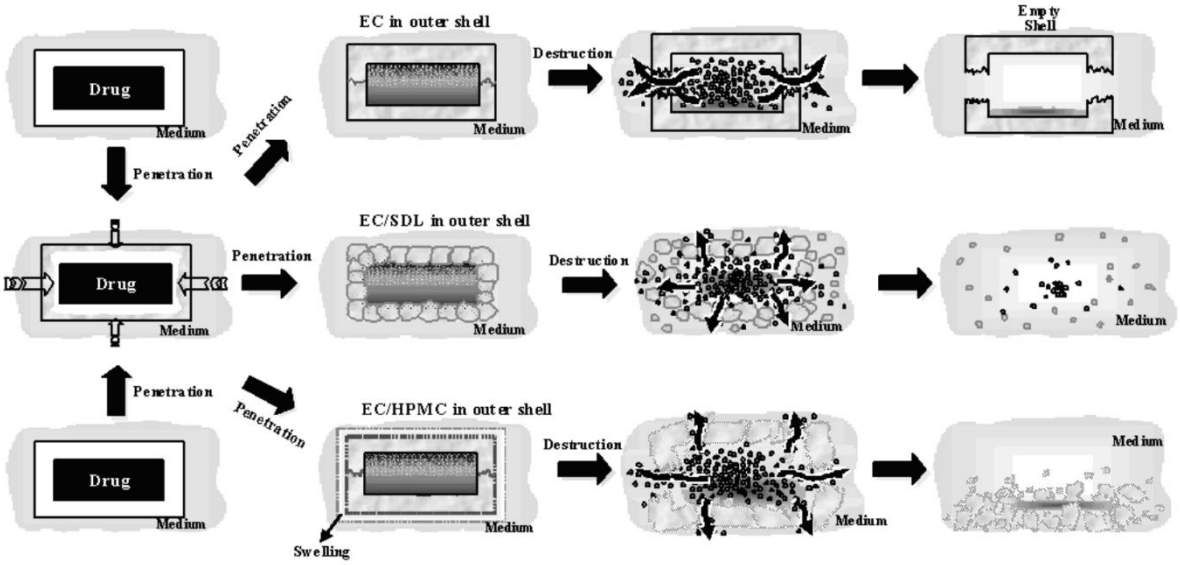


Figure 1.16 - Mécanisme de libération du médicament par un Tab-in-Tab à enveloppe cassable ou érodable (Lin & al. 2004)

1.2.2.2 Barrière gonflante/gélifiante

Le deuxième mode d'action possible pour un comprimé Tab-in-Tab repose sur une enveloppe qui n'est pas destinée à rompre, mais à former un gel au contact du milieu de dissolution et permettre à l'actif de diffuser au travers. Des exemples de matériaux réalisant cette fonction sont des polymères dérivés de la cellulose tels l'hydroxyéthylcellulose (HEC) [72], l'hydroxypropylcellulose (HPC) ou des grades visqueux d'HPMC (Methocel K4M, K100M) [73]. On peut également utiliser de l'oxyde de polyéthylène, des polysaccharides tels la gomme xanthane [58], [75], [84] ou la gomme de guar. Dans ces cas la phase de délai comprend le temps de pénétration à travers l'enveloppe pour former un gel, et le temps de passage de la substance active à travers le gel. Comme le montre la Figure 1.17, la barrière gélifiée reste intègre, mais permet à la substance active (diclofénac dans cet exemple) de diffuser vers le milieu extérieur.

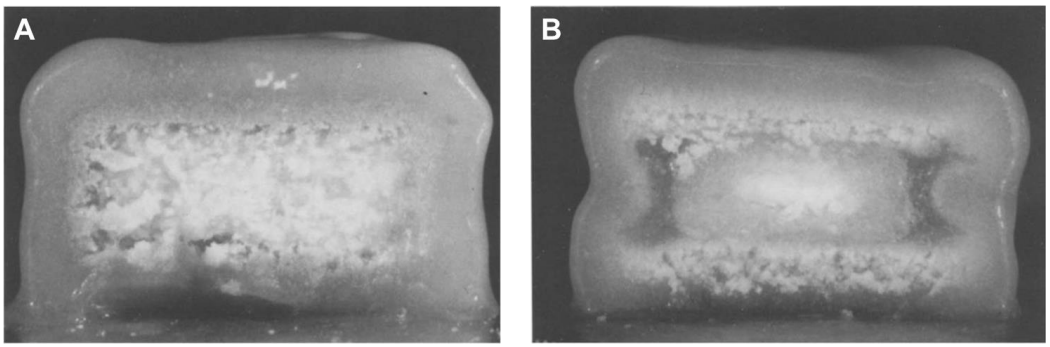


Figure 1.17 - (Conte et al. 2003) Photographies de comprimés Tab-in-Tab à enveloppe gélifiante, prélevés et sectionnés après 4 h (A) et 8 h (B) de dissolution.

1.2.2.3 Ajustement du lag-time avec la formulation

Une fois le mode d'action choisi, un des objectifs est de pouvoir ajuster le lag-time selon les besoins chronologiques du traitement. Cela peut être réalisé avec différents moyens de formulation.

1.2.2.3.1 Excipients accélérants de l'enveloppe

Avec un matériau « retardant » donné, on peut jouer sur la concentration en d'autres composés qui vont avoir un rôle d'agent « canalisant ». Par exemple Sunil et al. [85] ont utilisé des enveloppes contenant une quantité donnée d'oxyde de polyéthylène (PEO), qui est l'agent retardant, avec différentes quantités de lactose anhydre, d'amidon 1500, de mannitol et d'HPMC 5cps. L'HPMC et l'amidon choisis sont des polymères hydrophiles qui gonflent à l'hydratation, tandis que le lactose et le mannitol sont solubles dans l'eau. Dans les deux cas, chacun de ces excipients a la capacité de créer des « canaux » à travers l'enveloppe gélifiée, ce qui permet à l'actif de diffuser. Le lag-time est d'autant plus court que l'excipient en question est concentré.

Un exemple encore plus marqué fait intervenir l'éthylcellulose (retardant) et l'HPC (désintégrant) [74], où des concentrations relatives de 0 à 100% de ces deux excipients dans l'enveloppe permettent de faire varier le lag-time de 0,5 h à 4 h.

1.2.2.3.2 Grades de viscosité

Tout comme on peut passer d'une barrière érodable à une barrière gélifiante en changeant fortement le grade de viscosité de l'HPMC, on peut aussi modifier le lag-time en changeant faiblement ce grade [73]. En effet, à paramètres de compression égaux, une HPMC avec un plus haut grade de viscosité tend à faire résister une enveloppe érodable plus longtemps et à allonger le lag-time. Une amplitude de 1 h à 5 h est notamment possible avec les excipients utilisés. L'observation est la même avec les formulations pour enveloppe gélifiantes, avec en plus une cinétique de dissolution allongée avec les HPMC à haut grade de viscosité.

Le formulateur peut aussi jouer sur les concentrations relatives des excipients. En augmentant la proportion de l'excipient retardant par rapport au diluant, le lag-time se voit augmenter. Kaljevic

et al. [59] montrent un autre exemple avec l'oxyde de polyéthylène en tant qu'excipient retardant, où faire passer sa concentration de 30% à 35% allonge le délai avant la libération.

1.2.2.3.3 Excipients du cœur

Les excipients du cœur peuvent aussi avoir des effets sur le lag-time. En particulier l'ajout dans le cœur de crospovidone, de glycolate d'amidon sodique, ou de chlorure de sodium a des effets significatifs sur le lag-time et sur la cinétique de libération [59]. Dans une autre étude, ce sont la MCC, la carboxyméthylcellulose calcique, la crospovidone et l'amidon de maïs qui sont utilisés en tant qu'agent gonflant du cœur [86]. Selon la présence ou non de désintégrant, et selon le choix de celui-ci, la force de gonflement du cœur sur l'enveloppe est différente et est une cause des différences dans le lag-time des Tab-in-Tab.

1.2.3 Propriétés mécaniques des matériaux

Nous allons maintenant voir quels autres paramètres de fabrication ou des matériaux peuvent avoir des effets sur les attributs du produit final, quelles sont les études existantes à ce sujet, et quels apports ce travail de thèse peut y ajouter.

1.2.3.1 Propriétés matériaux et caractéristiques mécaniques

Un article récent [87] montre l'intérêt d'autres paramètres qui peuvent être variables dans la compression des Tab-in-Tab : les propriétés mécaniques des matériaux utilisés. Cet article vise à étudier pour la première fois l'influence des matériaux et de paramètres procédés sur les propriétés mécaniques des Tab-in-Tab.

Seule l'influence du matériau du cœur a été étudiée. En effet le matériau de l'enveloppe est le même dans toutes les expériences : de l'HPMC (+ Stéarate de Magnésium). Les noyaux étudiés sont de différents matériaux et porosités : Cellulose Microcristalline (à 50%, 25% et 15% de porosité), HPMC (à 33%, 25% et 15% de porosité), phosphate dicalcique (à 25% de porosité) et lactose (à 15% de porosité). Ces matériaux sont choisis par les auteurs pour leurs différentes propriétés viscoélastiques, c'est-à-dire les propriétés élastiques en fonction de la vitesse de déformation, et mesurées par Analyse Mécanique Dynamique (DMA).

Tout au long de cet article, l'analogie est faite entre viscoélasticité et faible rigidité : il semble que pour les auteurs, viscoélastique signifie peu rigide, et rigide signifie peu viscoélastique. Or, en dehors du test de DMA réalisé sur les cœurs, il n'y a pas notion de cinématique dans l'article, l'utilisation de la notion de viscoélasticité semble donc inadaptée. De plus pour les matériaux « moins viscoélastiques » comme le lactose et le phosphate de calcium, les auteurs n'ont pas fait varier la pression de compression. Il est donc discutable de conclure que la pression de compression ne joue que dans le cas des matériaux viscoélastiques.

Un autre élément est discutable : le lien est clairement fait entre viscoélasticité du cœur et propriétés du Tab-in-tab (force de rupture, force d'adhésion), car les deux sont corrélées, mais

ont probablement une cause commune : la porosité du noyau, elle-même la conséquence de la pression de compression du noyau.

Toutefois, des observations intéressantes et prometteuses sont faites dans cette étude. Premièrement des profils de ruptures anormaux sont relevés lors du test de compression diamétrale des Tab-in-Tab. Cette rupture ne se fait pas selon le diamètre du comprimé comme communément observé, mais par laminage d'une couche de l'enveloppe, semblable au laminage d'un comprimé bicouche. Les causes de cette observation n'ont pas été investiguées.

Deuxièmement, la présence de colorant dans l'enveloppe permet l'observation visuelle d'une zone plus sombre au-dessus du noyau. Cela signifie une densité plus élevée dans cette zone.

Ainsi dans ce travail de thèse, ces observations pourront servir de point de départ mais devront être précisées. Notamment un travail approfondi est nécessaire sur les profils de rupture et leurs conséquences, car cela remet en cause le formalisme du test diamétral. L'hétérogénéité de densité dans l'enveloppe est également un point à explorer, car ses causes résident vraisemblablement dans le procédé de compression d'enrobage et des conséquences quant à la structure du comprimé pourraient avoir lieu.

1.2.3.2 Elasticité et adhésion d'interface cœur/couche

Une autre étude, qui est parue au cours de la période de thèse, s'est intéressée aux caractéristiques mécaniques des Tab-in-Tab [76]. Les auteurs se sont concentrés sur l'intégrité structurale des Tab-in-Tab en fonction des matériaux choisis et de leurs propriétés. Le principe de l'étude est de fabriquer des comprimés Tab-in-Tab avec différentes combinaisons de matériaux cœur/enveloppe : cellulose microcristalline (MCC), phosphate dicalcique (DCP), éthylcellulose (EC), HPMC K4M et amidon prégélatinisé. Ensuite l'adhésion entre le cœur et l'enveloppe est mesurée par un procédé particulier. La bande du Tab-in-Tab est retirée par abrasion pour laisser uniquement le cœur, en sandwich entre les deux couches (ce qui s'apparente à un tricouche), et un test de cisaillement est appliqué à l'interface cœur/couche supérieure.

Il ressort de cette étude que l'adhésion est en partie affectée par la résistance du matériau de l'enveloppe. C'est-à-dire qu'avec un cœur donné, les forces d'adhésions sont classées dans le même ordre que la résistance de l'enveloppe (valeur sur un comprimé mono-couche produit à 150 MPa). L'étude conclut aussi que l'adhésion d'interface est affectée par une différence de recouvrement élastique entre le cœur et l'enveloppe, comme cela a été montré pour les bicouches [9]. Cependant tous les résultats ne vont pas dans ce sens, par exemple les Tab-in-Tab DCP-MCC ont une plus haute adhésion d'interface que les MCC-MCC, alors que le recouvrement élastique du phosphate de calcium dihydrate (DCP) est faible celui de la MCC. Le constat est le même avec les Tab-in-Tab DCP-EC qui montrent une plus forte adhésion que les MCC-EC, alors que la différence de recouvrement élastique est supérieure. Les différences d'adhésion sont donc probablement dues à l'état de surface du cœur (en particulier pour la MCC qui est plastique et forme des surfaces assez lisses), comme le confirme le résultat suivant : l'adhésion est plus grande

si le cœur a été comprimé à plus faible pression, et en particulier dans le cas du cœur MCC.

Au-delà des conclusions faites sur l'adhésion de couche, il a été observé que les écarts de recouvrement élastique peuvent provoquer une fissure en laminage à l'éjection si le cœur recouvre plus d'épaisseur que l'enveloppe. Cela est un phénomène important à prendre en compte pour la conception de comprimés Tab-in-Tab car il sera bon d'anticiper des incompatibilités entre matériaux du cœur et de l'enveloppe. Le laminage à l'éjection pourra donc être étudié plus en détails dans notre travail, notamment en faisant varier le diamètre du cœur et la pression de compression.

Une dernière observation très prometteuse de cette étude a été faite grâce à la tomographie aux rayons X. En effet, là où la densité est à peu près homogène dans un comprimé mono-couche, elle est hétérogène dans l'enveloppe d'un Tab-in-Tab, avec une densité plus faible dans la bande que dans les couches à l'aplomb du noyau.

En résumé, la méthode de mesure de l'adhésion de couche est innovante et adaptée pour mesurer cette valeur. Cependant le mode de contrainte en cisaillement uniquement à l'interface cœur/couche ne semble pas être représentatif d'efforts qui pourraient être appliqués au comprimé lors de son cycle de vie. De plus, ce test n'évalue pas la cohésion de l'enveloppe, alors même que l'étude a mis en évidence des particularités dans sa structure.

1.3 Conclusion

Nous avons vu dans cette partie les bases de la compression pharmaceutique nécessaire à contextualiser notre étude : le procédé de compression, les poudres et les mécanismes de libération de l'actif à partir des comprimés. Les Tab-in-Tab sont une forme particulière de comprimés utilisée dans des cadres de chronothérapie, car elle permet une libération différée du principe actif après l'administration du comprimé.

La libération différée est atteinte grâce à une structure cœur/enveloppe et des excipients adéquats qui protègent le cœur et ralentissent la progression du milieu de dissolution. L'influence des excipients du cœur et de l'enveloppe sur la libération a été étudiée de façon extensive depuis les années 1990.

Cependant, l'étude d'un point de vue mécanique de la compression d'enrobage et des paramètres du procédé est récente et peu fournie. Les travaux existants mettent en évidence une complexité dans la compression des Tab-in-Tab et des phénomènes mécaniques qui lui sont propres. Ce travail de thèse vise à réaliser une investigation poussée sur les liens entre les paramètres de la compression et la structure des différentes zones du comprimé, et finalement les liens entre structure et propriétés d'usage. Les paramètres étudiés seront en l'occurrence la pression de compression et les paramètres géométriques : dimensions de l'enveloppe par rapport au cœur et forme de l'enveloppe.

Chapitre 2.
Matériaux, matériels et méthodes

Sommaire

2.1 Compression 58
2.1.1 Presse à comprimer : la Styl'One 58
2.1.1.1 Reproduction de compression industrielle 58
2.1.1.2 Instrumentation 60
2.1.2 Poudres et mélanges 61
2.1.2.1 Mélanges sans actif 61
2.1.2.2 Formulations pour dissolution 63
2.2 Test de compression diamétrale 65
2.2.1 Analyseur de texture 65
2.2.2 Caméra haute vitesse et corrélation d'images 66
2.3 Simulation numérique 68
2.3.1 Logiciel 68
2.3.2 Simulation de la compression en matrice 68
2.3.3 Simulation du test diamétral 70
2.4 Test de dissolution 71
2.4.1 Appareil de dissolution et paramétrage 71
2.4.2 Mesures de concentration 73
2.4.3 Suivi visuel 73

2.1 Compression

2.1.1 Presse à comprimer : la Styl'One

Tous les comprimés réalisés au cours de cette étude, mono-couche comme Tab-in-Tab, ont été fabriqués sur une machine à comprimer de type Styl'One Evolution. Cette machine est une presse mono-station produite par le constructeur français Medelpharm.

2.1.1.1 Reproduction de compression industrielle

La Styl'One est une presse résolument orientée développement et recherche. En effet, c'est un simulateur de compression conçue pour pouvoir reproduire les cycles de compression des machines industrielles, et ce dans un maximum de cas. Pour cela, la Styl'One est pilotée par ordinateur grâce au **logiciel Analis**, développé également par Medelpharm.

Les poinçons de la presse sont montés dans les deux pistons (inférieur et supérieur), qui sont entrainés par des vis sans fin actionnées par deux moteurs électriques indépendants à commandes numériques. Les moteurs sont pilotés informatiquement, ce qui permet de réaliser des mouvements précis et séparés des deux poinçons. Le pilotage de la machine peut s'effectuer de deux manières : par le contrôle du déplacement des poinçons ou par les niveaux d'efforts appliqués. Les pistons peuvent appliquer une force de compression jusqu'à 50 kN sur les poinçons.

L'avantage premier en développement pharmaceutique est la possibilité d'imiter le cycle de compression (c'est-à-dire le mouvement des poinçons en fonction du temps) de nombreuses presses rotatives. La Styl'One et autres machines de ce type sont souvent appelées « simulateurs de compression » pour cette caractéristique, bien que de réelles compressions y soient réalisées. Pour pouvoir reproduire le plus grand nombre de cas, les pistons sont conçus pour pouvoir accueillir des poinçons aux standards Euro B ou Euro D de toutes tailles et géométries. Deux types de porte-matrices sont disponibles, pour pouvoir accueillir une matrice Euro B ou Euro D.

La station de compression étant fixe, les remplissages de la matrice se font à l'aide d'un sabot d'alimentation monté sur une tourelle, également contrôlée par l'automate. La tourelle fait tourner le sabot pour le positionner à l'aplomb de la matrice et permettre le remplissage, puis tourne à nouveau pour araser et libérer la station. La tourelle en question possède trois emplacements pour sabots, ce qui permet de produire en série des comprimés avec au maximum trois poudres différentes. L'alternance de remplissages et compression est totalement réglable par l'utilisateur, ce qui augmente encore les possibilités de production de comprimés complexes comme des multicouches.

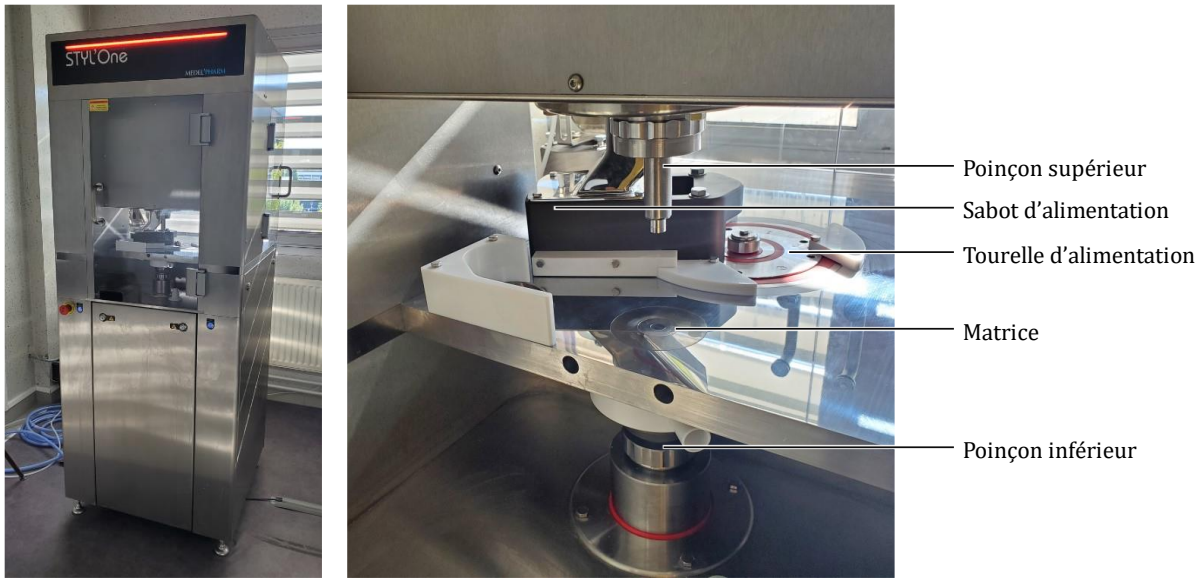


Figure 2.1 - Photographies de la Styl'One Evolution et de la station de compression

Un remplissage manuel est également possible, en effet le cycle est programmable pour effectuer un arrêt au moment où le poinçon inférieur est positionné à la hauteur de remplissage. L'utilisateur doit ensuite ouvrir la porte du carter de machine, déposer la poudre dans la matrice, puis réarmer la machine pour poursuivre le cycle. Cela est adapté dans le cas où la poudre est disponible en quantité limitée, insuffisante pour remplir le sabot d'alimentation.

Par ailleurs, cette option de remplissage manuel est utilisable pour produire des comprimés Tab-in-Tab. Le logiciel peut arrêter la presse après le premier remplissage pour permettre la dépose manuelle du cœur d'un Tab-in-Tab, à l'aide d'une petite pince. Ceci a été le principal mode de fabrication des comprimés Tab-in-Tab dans cette étude. Avec cette fonctionnalité, il est possible de régler la hauteur du premier remplissage, l'épaisseur de tassement du noyau dans le lit de poudre, la hauteur de second remplissage et l'épaisseur (ou la force) de compression d'enrobage.

Medelpharm a également conçu une unité de distribution automatique des noyaux. Comme présenté dans les photographies de la Figure 2.2, les noyaux sont chargés dans une colonne, en dessous de laquelle se trouve une pince qui peut saisir les noyaux un par un. Le système est positionné sur la table de compression, et la pince est actionnée par air comprimé, toujours sous contrôle de l'automate. Cela lui permet de se mettre à l'aplomb du lit de poudre, pour qu'un doigt coulissant (aussi actionné par air comprimé) pousse le noyau dans le lit de poudre.

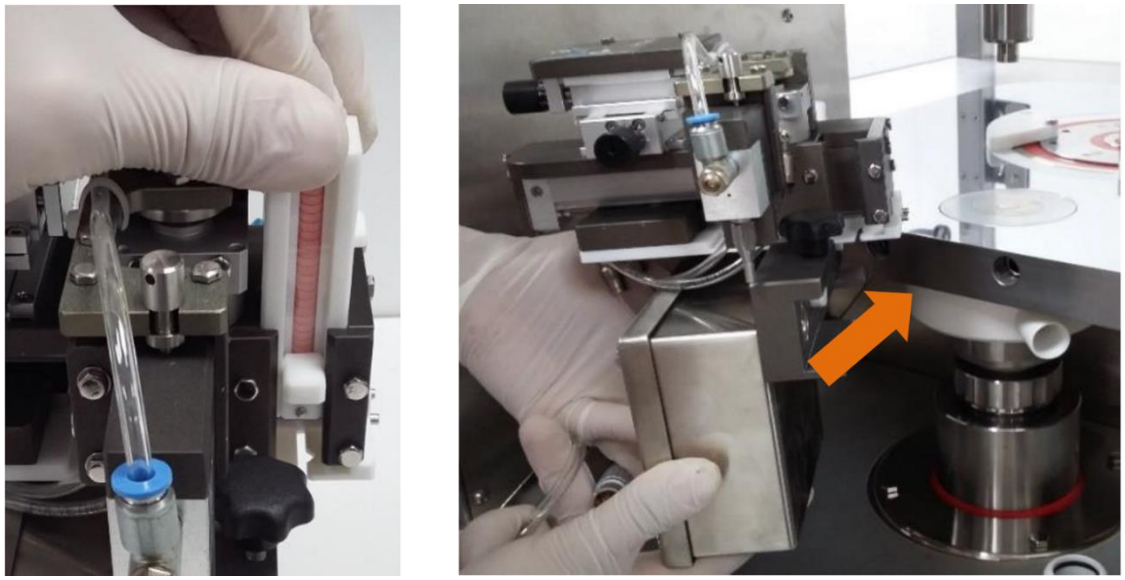


Figure 2.2 - Système de distribution des noyaux pour Styl'One

Ce système est utile pour produire une petite série de Tab-in-Tab avec les mêmes paramètres de compression. Cependant la plupart des comprimés Tab-in-Tab de notre étude ont été fabriqués avec une dépose manuelle du cœur. En effet le centrage à l'œil s'est montré plus précis et reproductible que le centrage par l'unité de distribution.

2.1.1.2 Instrumentation

En plus d'être versatile en pouvant reproduire un grand panel de compression de machines rotatives, la Styl'One est hautement instrumentée à des fins d'analyse et de recherche poussée. Premièrement les deux pistons sont équipés de capteurs de force précis à ±10 N. Les forces sur les deux poinçons sont mesurées indépendamment et sont visualisées en direct sur le logiciel.

Les pistons disposent également d'un capteur incrémental de déplacement, précis à ±0.2 µm. Pour mesurer la position précise de la surface des poinçons au cours des expériences, leur position est tarée à chaque allumage de la machine et changement d'outillage. Ce tarage s'effectue grâce à une cale d'une épaisseur précise de 1,000 mm et permet de replacer la position « zéro » des poinçons.

Lors d'une compression, la mesure de la distance entre les surfaces des poinçons pourrait être faussée par la déformation de la machine. En effet l'application d'une force de plusieurs kN provoque des déformations élastiques non négligeables des poinçons et du bâti de la machine. La valeur mesurée par les capteurs inclut donc cette déformation, en plus de la position réelle des poinçons, c'est pourquoi une correction de la déformation machine est appliquée pour plus d'exactitude. Cette correction doit être déterminée pour chaque jeu d'outils. Si la surface des poinçons est plate, la correction est déterminée en appliquant une compression poinçon contre poinçon, et en mesurant le déplacement des poinçons (qui est uniquement la déformation élastique de la machine) en fonction de la pression. Cette méthode est applicable uniquement

avec des poinçons plats, et la correction des outils dont la surface n'est pas plate est calculée en prenant les poinçons plats pour référence.

Une dernière instrumentation concerne la contrainte radiale sur la paroi de matrice, qui peut être mesurée par une matrice qui comporte une jauge de déformation et transmet le signal à la machine par câble.

Toutes ces données font l'objet d'une acquisition au cours de la compression, jusqu'à 10000 Hz, permettant la génération de graphiques d'intérêt. On peut ainsi comparer les forces et déplacements des deux poinçons, les contraintes axiale et radiale, et tout cela en fonction du temps et de l'étape du procédé (pré-compression, compression, éjection…). Toutes les données générées par l'instrumentation de la Styl'One sont automatiquement enregistrées par Analis, ce qui peut permettre de comparer plusieurs compressions entre elles.

2.1.2 Poudres et mélanges

2.1.2.1 Mélanges sans actif

Des mélanges simples ont été utilisés comme modèles dans les expériences de compression de cette thèse. Notamment car l'investigation portait sur les phénomènes mécaniques et structuraux, il n'y avait pas forcément le besoin d'intégrer d'excipients fonctionnels ni de principe actif dans les formulations utilisées.

Deux mélanges principaux sont utilisés dans les compressions de cette étude :

- 99,5% Cellulose microcristalline (MCC), 0,5% stéarate de magnésium
- 99,0% Lactose monohydrate (LAC), 1,0% stéarate de magnésium

La MCC utilisée est le Vivapur 200 (JRS pharma, Rosenberg, Allemagne). Le lactose est l'Excipress GR150 (Armor Pharma, Loudéac, France). Le stéarate de magnésium est le Partek Mg Lub (Darmstadt, Allemagne). Le lactose et la MCC sont des diluants très communs en formulation, et ont été utilisés avec uniquement du lubrifiant, pour s'affranchir de tout problème de friction et également améliorer l'écoulement.

Le choix de ces deux produits est basé sur leurs différents comportements mécaniques, le lactose étant généralement considéré comme fragmentaire et la MCC comme plastique ductile [88]. Cela permettra d'élargir l'applicabilité des résultats présentés.

Pour les expériences traitant du recouvrement élastique, une poudre avec un recouvrement élastique élevé était recherchée. Le mélange suivant a donc été ponctuellement utilisé :

- 99,0% amidon de maïs (AMI), 1,0% stéarate de magnésium

L'amidon sélectionné est le Lycatab C (Roquette, Lestrem, France).

Grâce aux capacités de la presse instrumentée, les propriétés en compression de ces trois poudres ont pu être caractérisées. La Figure 2.3 présente leur compressibilité (A), comprimabilité (B), tablétabilité (C) et recouvrement élastique axial (D) de 0 à 400 MPa de pression de compression.

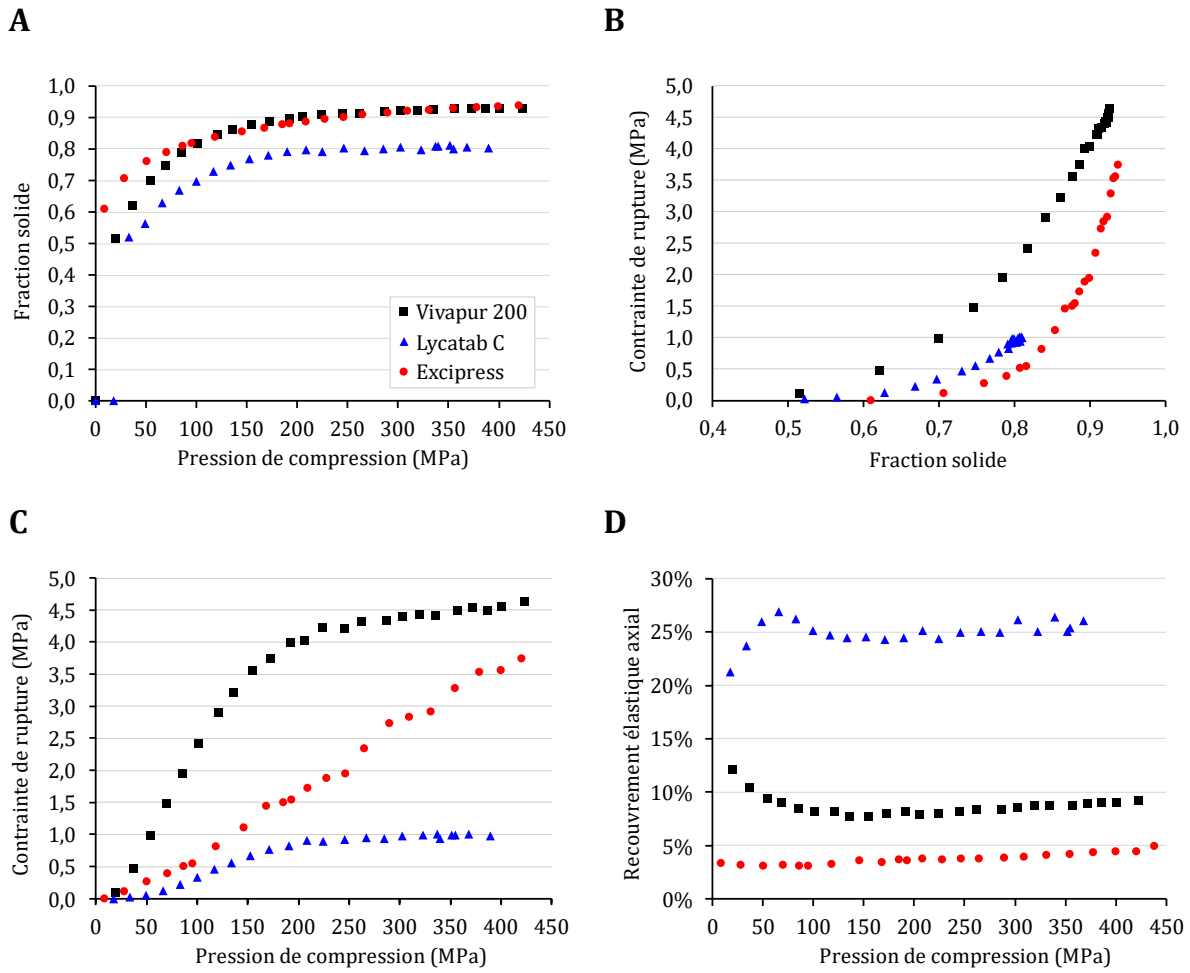


Figure 2.3 - Propriétés en compression des mélanges de MCC (Vivapur 200), de lactose (Excipress) et d'amidon (Lycatab C). Compressibilité (A), Comprimabilité (B), Tablétabilité (C), Recouvrement élastique axial (D)

2.1.2.2 Formulations pour dissolution

Pour les expériences dissolution, des fonctions précises sont nécessaires pour l'enveloppe et le cœur des comprimés Tab-in-Tab. Dans cette optique nous avons utilisé les formulations de Skyepharma Production, qui sont celles de produits commercialisés. Pour cette raison, les grades et origines des excipients ne seront pas détaillés. Cependant la formulation étant sous brevet, les compostions peuvent être précisées. Les formulations du cœur et de l'enveloppe sont respectivement données dans les Tableau 2.1et Tableau 2.2.

Composé	Concentration (m/m)	Fonction
Prednisone	8,33%	Substance active
Lactose monohydrate	64,67%	Diluant
Povidone	6,67%	Liant
Croscarmellose sodique	18,33%	Désintégrant
Silice colloïdale	0,50%	Glidant
Stéarate de magnésium	1,00%	Lubrifiant
Oxyde de fer rouge	0,50%	Colorant

Tableau 2.1 - Formulation du cœur

En plus de la substance active, l'excipient d'importance dans le cœur est le désintégrant. Présente en très grande quantité, la croscarmellose sodique permet au cœur de gonfler en présence d'eau et de perdre son intégrité pour se dissoudre rapidement. On retrouve ensuite des excipients classiques pour compression, avec un colorant rouge.

Composé	Concentration (m/m)	Fonction
Phosphate dicalcique	50,00%	Diluant
Béhénate de glycérol	40,10%	Agent retardant
Povidone	8,40%	Liant
Silice colloïdale	0,50%	Glidant
Stéarate de magnésium	1,00%	Lubrifiant
Oxyde de fer jaune	0,50%	Colorant

Tableau 2.2 - Formulation de l'enveloppe

L'excipient de l'enveloppe permettant de retarder la pénétration du liquide en dissolution est le béhénate de glycérol. C'est un ester de glycérol et d'acide béhénique dont trois formes existent en fonction du degré d'estérification : monobéhénate, dibéhénate et tribéhénate de glycérol [82]. Il est principalement utilisé dans la formulation cosmétique et pharmaceutique en tant

qu'émollient, matrice diffusive pour libération prolongée [89] et barrière pour libération différée [83], qui est le cas qui nous intéresse. Le béhénate de glycérol n'est pas soluble dans l'eau, ce qui rend globalement l'enveloppe insoluble. La caractérisation des propriétés de la couche barrière sous compression a été effectuée et ses caractéristiques mécaniques sont présentées dans la Figure 2.4. Comme montré dans la Figure 2.4.A, l'enveloppe conserve de la porosité pour permettre au liquide de dissolution de pénétrer. On note que la masse volumique de la barrière augmente particulièrement vite avec la pression aux faibles sollicitations mais qu'au-delà de 100 MPa elle se comprime très peu et gagne très peu de cohésion (Figure 2.4.C).

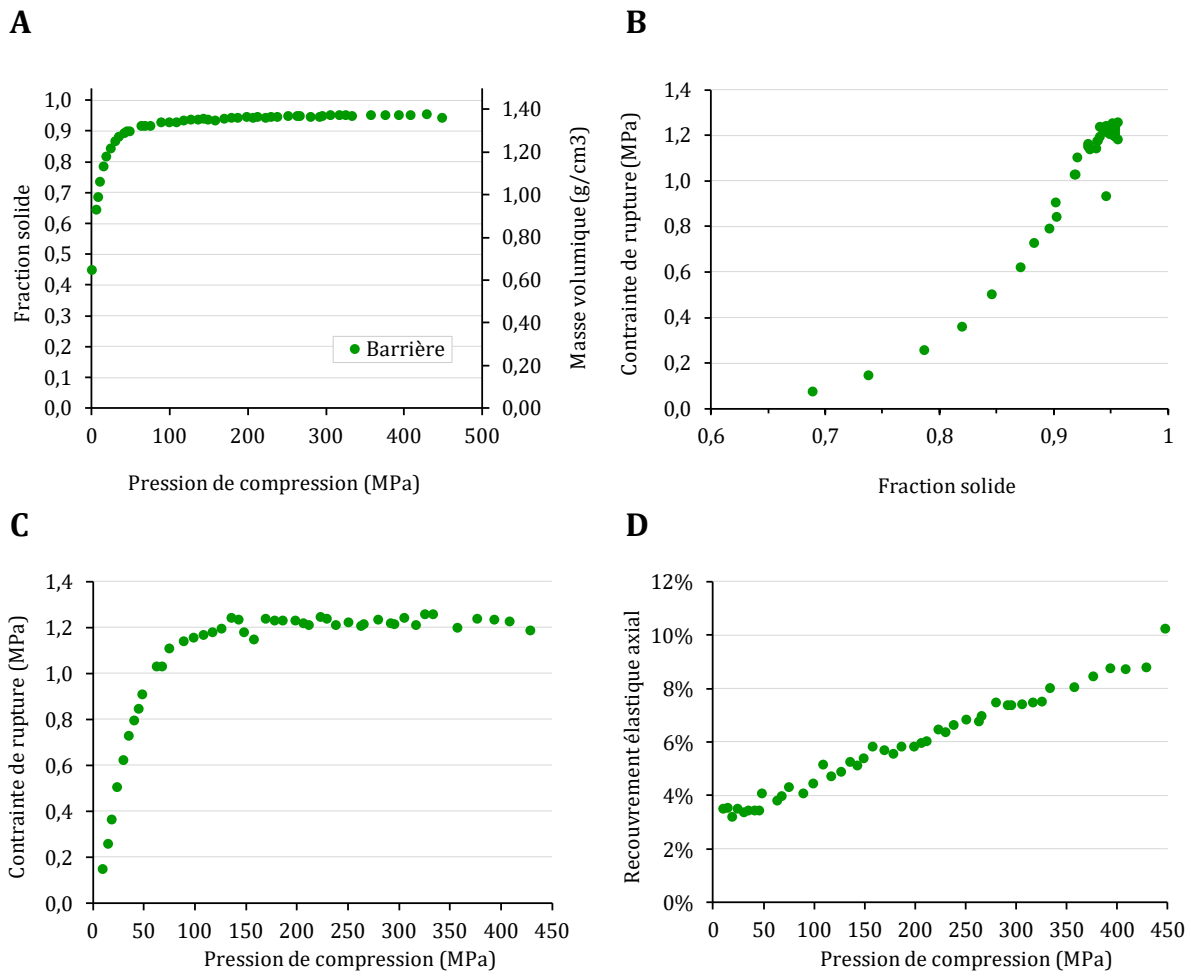


Figure 2.4 - Propriétés en compression de la poudre pour la fabrication de la barrière des comprimés étudiés en dissolution. Compressibilité (A), Comprimabilité (B), Tablétabilité (C), recouvrement élastique axial (D)

2.2 Test de compression diamétrale

2.2.1 Analyseur de texture

Les expériences de test de compression diamétrale sont réalisées avec un analyseur de texture de type TA.HD.plus (Stable Microsystems, Surrey, Royaume-Uni). Cette machine de traction-compression de paillasse est prévue pour les tests mécaniques sur des échantillons de petite taille. Elle est composée d'une table et deux colonnes solidaires du bâti, et d'un bras mobile en glissière sur les colonnes, comme le montre la photographie de la Figure 2.5. Le bras mobile porte un capteur de force pour en faire l'acquisition au cours du test et un outil adéquat au test voulu. Différents outils sont disponibles comme des indenteurs, un cylindre, des dispositifs de flexion trois points, et toute une variété d'autres outils. Dans le cas du test diamétral, c'est un cylindre qui est monté dans le cas standard, face plane vers le bas de telle sorte que le comprimé soit chargé en compression entre les deux surfaces parallèles de la table et du cylindre.

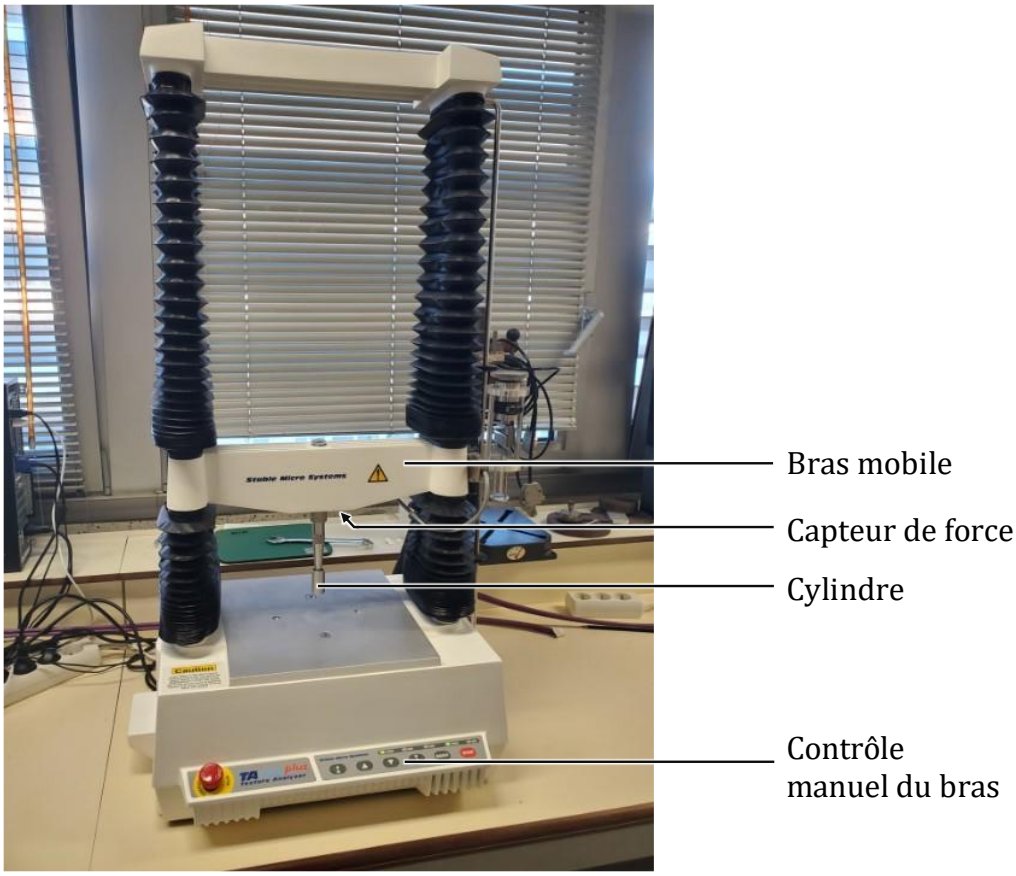


Figure 2.5 – Photographie de l'analyseur de texture TA.HD plus

Les capteurs de force sont également interchangeables. En effet les cellules de charges sont prévues pour fonctionner et être précises sur un certain intervalle de force. Le capteur le plus

sensible proposé par le fabriquant est optimisé pour des efforts de l'ordre de 1 à 5 N, tandis que le plus résistant peut mesurer des efforts de l'ordre de 500 à 7500 N. Le capteur de force utilisé dans nos tests de compression diamétrale est un intermédiaire, prévu pour une charge maximale de 500 N, ce qui est adapté aux efforts nécessaires à la rupture des comprimés.

En plus du type d'outil et de l'intervalle d'effort mesurable, l'utilisateur a la possibilité de contrôler la vitesse du test. En effet, le bras mobile est actionné par des vis sans fin, elles-mêmes contrôlées par automate. L'automate est programmable par ordinateur via le logiciel proposé par le fabriquant : Exponent. Ce logiciel permet de régler les vitesses de la partie mobile pendant l'essai (vitesses d'approche, de test et de retrait), de 0.01 mm/s à 20 mm/s. Exponent est également l'interface d'acquisition : les capteurs de force et de déplacement du bras mobile sont reliés à l'ordinateur, ce qui permet au logiciel d'enregistrer les données et de tracer les graphiques voulus (Force-Temps ; Force-Déplacement par exemple).

2.2.2 Caméra haute vitesse et corrélation d'images

La technique de corrélation d'images est largement utilisée dans le domaine de la mécanique pour accéder aux champs de déformations expérimentaux [90]. C'est une méthode numérique qui consiste à comparer des images successives de l'échantillon, prises pendant un test où celui-ci se déforme. Pour cela l'échantillon doit comporter un mouchetis, c'est-à-dire une multitude de points colorés qui contrastent avec la couleur de la surface. Cela permet par analyse d'image de suivre chaque point individuellement, et donc d'évaluer le déplacement des uns par rapport aux autres. Dans le cas des échantillons métalliques, le mouchetis est généralement réalisé par projection de peinture. Dans notre cas des comprimés, cela est réalisé différemment, comme il sera expliqué ensuite.

Les données de sorties peuvent être multiples : champs de déformation normale dans les deux directions, champs de déformation de cisaillement, champs de déplacement dans les deux directions.

Cette méthode est également utilisée dans le domaine des poudres comprimées et particulièrement dans le domaine pharmaceutique [91], [92] et est utilisée dans cette étude pour évaluer la déformation de la surface du comprimé **pendant le test de compression diamétrale**. Les déformations étant souvent très rapides, il faut disposer d'images acquises à haute fréquence et de bonne définition.

Pour cela nous avons utilisé une caméra haute vitesse FASTCAM mini (Photron, San Diego, USA), placée devant l'analyseur de texture pendant le test diamétral de telle sorte à filmer une face du comprimé testé. Cette caméra permet d'enregistrer jusqu'à 1000 images/s à une définition de 2048×2048 (4 Mpx), ou jusqu'à 80 000 images/s à une définition réduite de 256×32. Pour détecter avec précision les déformations de la surface du comprimé et les fissures, la définition maximale a été choisie pour nos expériences, avec la fréquence maximale correspondante de 1000 images/s.

Cependant, à cause du faible temps d'exposition de 1 ms, le flux de lumière incidente dans l'objectif doit être élevé. Par conséquent, le comprimé est placé sous un éclairage intense par deux lampes 70 W (Multiled ST, GSVitec, Bad Soden-Salmünster, Allemagne) pendant le test. Les lampes sont allumées quelques secondes avant le début du test pour ne pas avoir de chauffe du comprimé (il a été constaté qu'une température élevée modifie la rigidité du matériau, et donc fausse les déformations).

Le montage présenté dans la Figure 2.6 permet une acquisition synchronisée des images et de la force. En parallèle de l'ordinateur qui contrôle l'analyseur de texture, un ordinateur d'acquisition est utilisé avec le logiciel Dewesoft X3, qui permet le paramétrage de plusieurs voies d'acquisition. Les différents signaux sont centralisés dans la carte d'acquisition externe Dewesoft qui communique avec le logiciel.

La fréquence d'acquisition élevée et le poids des images nécessite d'enregistrer le minimum de temps tout en captant le moment important de la déformation et de la rupture. Un système de déclenchement automatique a donc été mis en place, avec la condition de déclenchement fixée dans le logiciel à 1 N, ce qui correspond à la mise en contact de la surface du cylindre avec le comprimé. Cela signifie que lorsque l'essai est lancé sur Dewesoft X3, le logiciel se met en attente de la détection d'une force de 1 N par le capteur de force pour commencer l'enregistrement. Dès que cette condition est remplie, un signal de déclenchement est envoyé à la caméra, qui commence l'enregistrement de ses images.

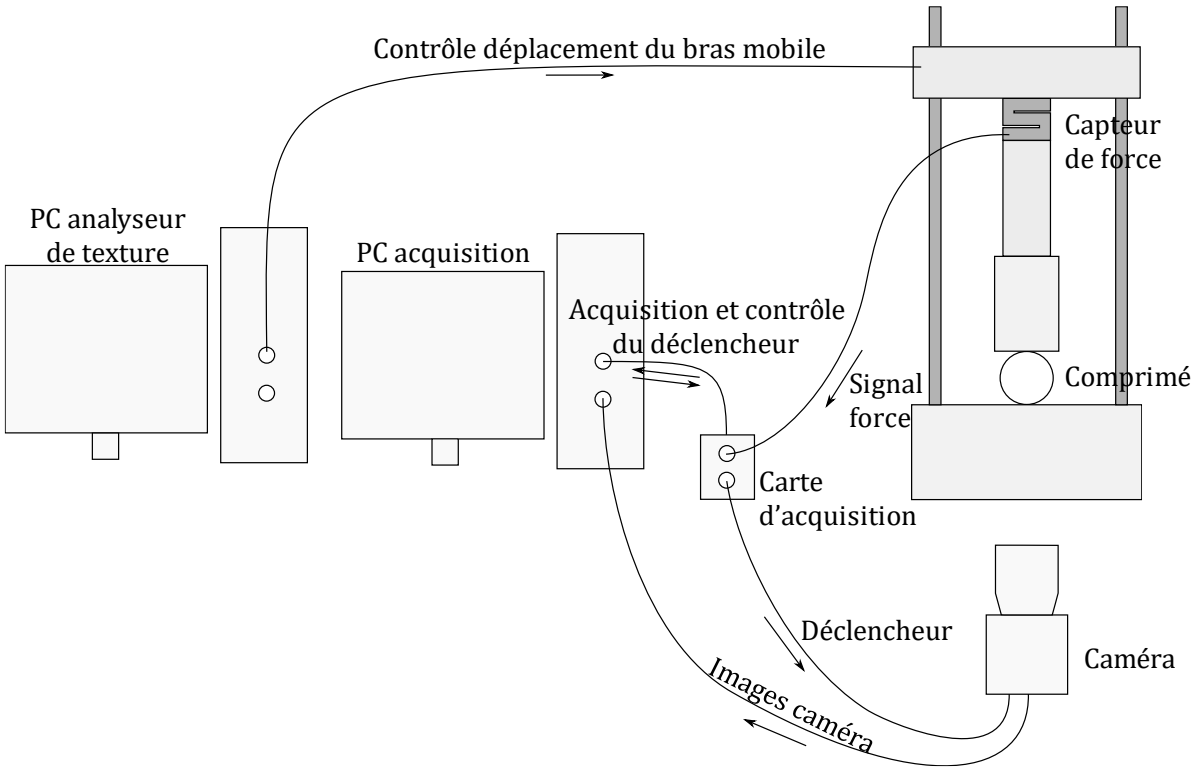


Figure 2.6 - Schéma du montage pour l'acquisition du test diamétral filmé

Préalablement au test, la surface des comprimés est colorée à l'encre noire. Grâce aux pores de surface qui restent blancs, un mouchetis blanc sur fond noir est créé. Ce mouchetis permet le suivi par points de la corrélation d'images et est indispensable à l'utilisation de cette technique.

Les images de la caméra haute vitesse ainsi obtenues sont analysées via le logiciel Vic-2D (v.6, Correlated Solutions).

2.3 Simulation numérique

2.3.1 Logiciel

A l'instar de très nombreuses études faisant intervenir la simulation numérique, le logiciel Abaqus (Dassault Systèmes, Vélizy-Villacoublay, France) a été utilisé pour les simulations effectuées au cours de ce travail. Abaqus est un logiciel de simulation par éléments finis utilisé notamment pour la mécanique et la thermodynamique.

Dans le cas de la simulation mécanique, l'utilisateur a la possibilité de modéliser une structure en 3D, 2D ou 1D qui correspond au système réel ou expérimental, avec ses différentes pièces et liaisons. Les propriétés mécaniques correspondant aux matériaux en jeu peuvent être appliquées au modèle numérique, et des « conditions aux limites » sont imposées à certaines zones (cela peut être un déplacement, une force ponctuelle, une pression…). Aux différentes pièces du modèle, on applique un maillage de nœuds et d'éléments finis, ce qui permet de transmettre les efforts et les déplacements de proche en proche lors de la simulation.

Ainsi la simulation est un outil pour prédire le comportement d'un système soumis à des efforts, avec notamment l'accès aux champs de contraintes et de déformations qui règnent dans les pièces au cours du temps. Nous allons maintenant voir comment réaliser les modélisations qui reproduisent les expériences mécaniques de cette thèse : la compression en matrice et le test diamétral.

2.3.2 Simulation de la compression en matrice

Pour modéliser la compression en matrice des comprimés Tab-in-Tab, il faut reproduire les outillages : poinçons et matrice, et les deux parties du comprimé. Le cœur est déjà comprimé et l'état initial de l'enveloppe est très faiblement densifié, ce qui sera détaillé dans les paragraphes suivants. L'ensemble des pièces, des propriétés mécaniques, des efforts appliqués et des conditions aux limites sont symétriques selon l'axe vertical central. Ainsi on peut se permettre une modélisation axisymétrique du problème, ce qui permet de réduire la charge de calcul et se traduit par la modélisation d'uniquement une tranche du comprimé et des outillages, comme représenté dans la Figure 2.7.

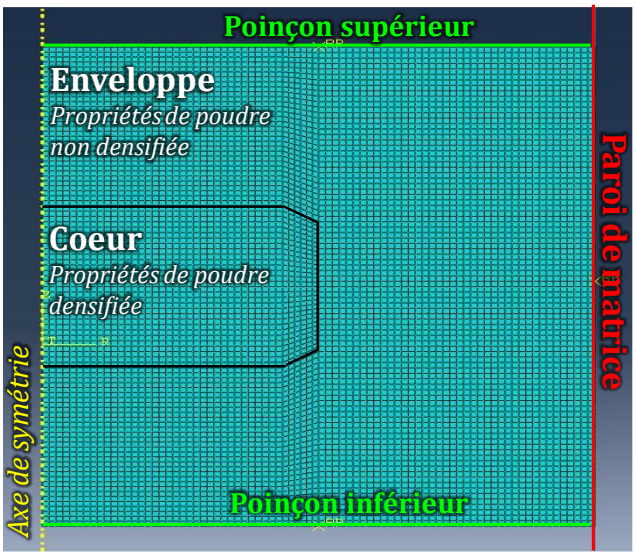


Figure 2.7 - Modélisation de la compression en matrice et maillage de la géométrie

Les poinçons et la paroi de la matrice sont modélisés avec des surfaces analytiques rigides, c'est-à-dire que la simulation ne leur permet aucune déformation. Ce choix est fait car la rigidité effective de l'acier surpasse très largement celle des poudres comprimées, donc les déformations sont faibles devant celles du comprimé. De plus, la déformation en compression des poinçons, bien que critique lorsqu'il s'agit de mesurer la position précise de la surface de poinçon par la machine, n'a aucun effet du point de vue du comprimé pour lequel seule la force de compression compte.

Comme ces pièces ne se déforment pas dans la simulation, elles ne sont pas maillées par éléments finis et sont uniquement définies par des surfaces qui interagissent avec les surfaces du comprimé.

Le cœur et l'enveloppe sont quant à eux voués à subir des déformations, ils sont donc maillés par éléments finis. Le choix du type d'éléments a été porté sur les éléments quadrangulaires axisymétriques, la géométrie permettant les maillages de cette forme. Pour ces éléments des zones du cœur et de l'enveloppe, on applique un modèle de comportement de type Drucker-Prager-Cap, tel que présenté en partie 1.1.4. Pour rappel, la variable d'état de ce modèle est la densité relative, les propriétés élastiques en sont dépendantes, tout comme les conditions de plasticité (état de contrainte nécessaire à densifier le solide). Les propriétés utilisées dans les simulations de cette étude sont celles de la cellulose microcristalline, issues d'un précédent travail de calibration de l'équipe de recherche [26]. Cette calibration nécessite de produire des comprimés et de leur appliquer un test de rupture, ainsi la calibration du modèle commence à la densité relative où la poudre acquiert de la cohésion. La densité relative minimale qu'on peut appliquer à des éléments finis est donc légèrement supérieure à celle de la poudre libre.

Ainsi, pour représenter le cas du Tab-in-Tab, l'état initial de densité relative est fixé à 0,474 pour

l'enveloppe, qui est la densité relative minimale pour la modélisation et correspond à une pression de tassage de 12 MPa, tandis que l'état initial de densité dans le cœur est plus élevé. Par exemple, une densité relative de 0,862 a beaucoup été utilisée pour le cœur, ce qui correspond à la densité d'un comprimé produit à une pression de 150 MPa. A partir de ces densités initiales, la densité de chaque élément pourra donc évoluer au cours de la simulation selon l'état de contrainte. Ainsi le champ de densité final sera accessible, ce qui est l'une des raisons de recourir à la simulation numérique.

Les propriétés des différentes pièces étant fixées, il reste à imposer les conditions de la simulation pour reproduire les mouvements d'une compression. En l'occurrence, la matrice est totalement contrainte en déplacements et rotations pour être immobile, et le déplacement des poinçons est imposé verticalement jusqu'à atteindre l'épaisseur de compression voulue.

2.3.3 Simulation du test diamétral

En plus de la simulation de compression, le logiciel Abaqus peut nous permettre de réaliser des simulations du test de compression diamétrale sur les comprimés densifiés. Le but n'est plus ici de comprimer la poudre, mais d'accéder aux champs de contraintes et de déformations avant la rupture du comprimé.

L'expérience de test de compression diamétrale comporte des symétries planaires dans la géométrie, les efforts appliqués, et les propriétés si le cœur est centré. Dans ce cas encore, pour économiser du temps de calcul, on peut se permettre de réduire le problème. Comme représenté dans la Figure 2.8, seul un quart du comprimé est modélisé.

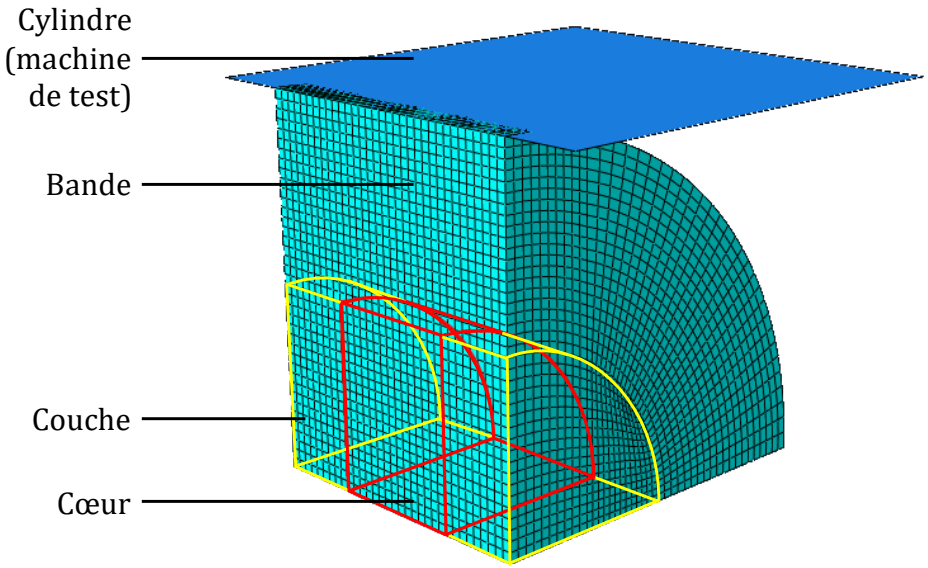


Figure 2.8 - Modélisation du test diamétral et maillage de la géométrie

Cependant, contrairement à la compression, le test diamétral n'est pas axisymétrique dans la géométrie. La modélisation adaptée est donc volumique. On modélise ainsi les différentes pièces de l'expérience (voir Figure 2.8), à commencer par le cylindre de l'analyseur de texture. Sa surface est plane, en acier, en contact avec le sommet du comprimé. Pour les mêmes raisons que précédemment, on la modélise par un plan analytique rigide, qui ne peut pas se déformer et n'est pas maillé par éléments finis.

Le cœur et l'enveloppe du comprimé Tab-in-Tab sont quant à eux maillés avec des éléments finis hexaédriques. Des propriétés élastiques linéaires sont appliquées aux éléments, ce qui permet de simuler la déformation et la répartition des contraintes dans le comprimé, mais pas sa rupture.

Comme nous allons le voir au cours de l'étude, les propriétés mécaniques ne sont pas homogènes sur l'ensemble du Tab-in-Tab. En revanche elles sont quasiment homogènes sur trois zones : le cœur, les couches et la bande, qui ont donc été modélisées avec des propriétés différentes (voir partie 4.4.2).

2.4 Test de dissolution

2.4.1 Appareil de dissolution et paramétrage

Les expériences de dissolution ont été réalisées sur un bain de dissolution AT7 (Sotax, Aesch, Suisse), une photo en est montrée à la Figure 2.9. C'est un appareil très répandu dans l'industrie pharmaceutique pour les analyses in vitro visant à contrôler la qualité des comprimés produits avant de les commercialiser.

Il est constitué de 7 bols, remplis avec le liquide dans lequel a lieu la dissolution, appelé milieu de dissolution. Des milieux de dissolution courants sont :

- Milieu à pH 1,2, qui reproduit le pH gastrique, préparé par dissolution d'acide chloridrique
- Milieu tampon à pH 4,5, préparé avec de l'acétate ou du phosphate de calcium
- Milieu tampon à pH 6,8, préparé avec de l'acétate ou du phosphate de calcium et reproduisant le pH intestinal
- Eau purifiée

Ces milieux sont décrits dans la pharmacopée (Ph.Eur. 5.17.1) et peuvent influencer la dissolution des médicaments testés [93], [94]. Les bols sont plongés dans un bain-marie, dont la température est réglée par l'utilisateur, de telle sorte à avoir une température homogène et stabilisée dans le milieu de dissolution. La température communément réglée est de 37°C, pour reproduire la température qui règne dans le corps humain.

Figure 2.9 - Appareil de dissolution : Sotax AT7

Le milieu de dissolution est agité par une hélice à deux pales, dont la forme est standardisée et précisément décrite dans la pharmacopée (Ph.Eur. 2.9.3). La rotation de la palette crée un mouvement de convection dans le fluide, qui favorise l'érosion et la dissolution des comprimés. Comme la température, la vitesse de rotation des pales est réglable par l'utilisateur. Un autre mode d'agitation existe : les pales sont remplacées par des paniers dans lesquels on peut insérer les comprimés. Ils sont également standardisés dans la pharmacopée. Nous utilisons uniquement l'agitation par hélice dans cette étude.

Toutes les expériences de dissolution de cette étude ont été réalisées dans les mêmes conditions, qui sont calquées sur les conditions des contrôles qualité industriels pour le comprimé de prednisone produit par Skyepharma et inscrites dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché :

- Milieu de dissolution : Eau purifiée
- Volume : 1000 mL, mesuré à la fiole jaugée
- Température : 37°C
- Vitesse de rotation des pales : 100 tr/min

L'eau purifiée de dissolution est dégazée à l'aide d'un bain à ultrasons pendant 10min avant l'expérience, pour éviter la formation excessive de bulles à la surface des comprimés. Une fois dégazée, l'eau de dissolution est mise à chauffer dans le bain marie, et le comprimé y est manuellement immergé une fois que la température de 37°C est atteinte.

2.4.2 Mesures de concentration

Un des objectifs de l'étude est de caractériser les liens entre les paramètres de fabrication des Tab-in-Tab et leurs propriétés de libération. Afin de mesurer le délai et la vitesse de libération du principe actif des Tab-in-Tab, des analyses sont effectuées sur des prélèvements réguliers.

Les prélèvements de 2 mL de solution sont faits toutes les 5 min autour du moment d'intérêt, c'est-à-dire l'ouverture de l'enveloppe du Tab-in-Tab. Ce moment est facilement anticipable moyennant surveillance, car, comme nous allons le voir dans les résultats, une fissure est visible sur la bande de l'enveloppe avant le début de la libération. Des prélèvements sont donc faits au plus proche avant l'ouverture pour avoir un point à concentration de substance active nulle et jusqu'à ce que la concentration d'actif ait atteint son maximum.

La concentration des échantillons est déterminée par spectroscopie UV à une longueur d'onde de 244 nm, qui est la longueur d'onde de maximum d'absorbance de la substance active utilisée. Le spectrophotomètre utilisé est de type Genesys 10S UV-Vis (Thermo Fischer Scientific, Waltham, USA).

Pour confirmer qu'il n'y a pas d'interférence des composés autres que l'actif, une analyse « témoin » a été faite avec un cœur placébo. Ce comprimé contient les mêmes excipients que les cœurs avec la substance active et a été dissout et analysé par spectroscopie dans les mêmes conditions. L'absorbance est bien restée au même niveau que celle de l'eau purifiée, ce qui signifie bien que l'absorption de lumière à la longueur d'onde choisie est uniquement due à la substance active en solution. La poudre barrière contient uniquement des excipients insolubles ainsi que de la povidone, également présente dans la formulation du cœur. Malgré cela, la même opération de dissolution « témoin » a aussi été réalisée avec un comprimé de poudre barrière. A l'instar du cas précédent, aucune variation d'absorbance par rapport à l'eau purifiée n'a été constatée.

Les absorbances des échantillons données au spectrophotomètre sont comparées à l'absorbance d'une solution standard préparée en laboratoire, contenant précisément la dose nominale de substance active dans un cœur. Ainsi il est possible d'exprimer à tout moment de la dissolution le pourcentage d'actif libéré par rapport à la dose totale.

2.4.3 Suivi visuel

En supplément de la concentration en principe actif dans la solution, l'état physique du comprimé est suivi par prise d'images grâce à un appareil photo (Lumix DC-G9, Panasonic, Kadoma, Japon). L'appareil photo est monté sur trépied devant le bain de dissolution, et un paramétrage de focalisation a été fait pour avoir de la netteté sur les trois comprimés en façade de l'appareil de dissolution. L'appareil photo a été réglé pour prendre une image toutes les minutes du début à la fin de l'expérience.

Ainsi il est possible de voir apparaitre les fissures à la surface de l'enveloppe du Tab-in-Tab, de voir le délai d'ouverture à la minute près ainsi que la manière dont s'ouvre l'enveloppe.

Chapitre 3.
Procédé, structure et propriétés

Sommaire

3.1 Introduction 76

3.2 Effets des paramètres de compression sur la structure finale et les propriétés des Tab-in-Tab 77

3.2.1 Méthode expérimentale 77

3.2.1.1 Compression du cœur 77

3.2.1.2 Compression d'enrobage 78

3.2.1.3 Caractérisation 79

3.2.2 Résultats 80

3.2.2.1 Influence de l'épaisseur de couche 80

3.2.2.2 Influence de l'épaisseur de la bande 84

3.2.3 Simulations et discussions 88

3.2.3.1 Influence de l'épaisseur de couche 88

3.2.3.2 Influence du rapport de diamètres cœur/enveloppe 90

3.2.3.3 Distribution de densité relative dans l'enveloppe 92

3.2.4 Conséquences 94

3.3 Influence de la forme des poinçons 96

3.3.1 Méthode expérimentale 96

3.3.1.1 Compression du cœur 96

3.3.1.2 Compression d'enrobage 97

3.3.1.3 Caractérisation 97

3.3.2 Résultats et discussions 98

3.3.2.1 Influence de la forme des outils sur la structure du cœur 98

3.3.2.2 Etude en simulation numérique des contraintes pendant la compression 102

3.4 Laminage à l'éjection 107

3.4.1 Introduction 107

3.4.2 Méthode expérimentale 108

3.4.3 Résultats et discussions 108

3.4.3.1 Paramètres procédé et matériaux en lien avec les différents laminages observés 108

3.4.3.2 Effet de la matrice conique 111

3.4.4 Conclusion sur le laminage 112

3.5 Conclusion 113

3.1 Introduction

Comme détaillé dans le Chapitre 1, des travaux récents mettent en évidence l'intérêt d'étudier l'aspect mécanique de la compression d'enrobage. Dans ces travaux, l'attention était portée sur l'influence des propriétés mécaniques du cœur et de l'enveloppe, comme la rigidité et les propriétés viscoélastiques [87]. Il a été confirmé que ces propriétés ont d'importants effets sur les attributs du produit fini, comme la résistance mécanique, les défauts dans l'enveloppe et la distribution de masse volumique. Un autre travail récent a également apporté des liens entre les paramètres procédé/ formulation et les propriétés finales dans le cas des comprimés Tab-in-Tab [95]. Dans cette étude, plusieurs paramètres ont été étudiés tels que les matériaux du cœur et de l'enveloppe, la masse volumique initiale du cœur et la vitesse de compression.

Dans le cas des Tab-in-Tab, le profil de libération est considéré comme un attribut critique de qualité en lien direct avec le profil cible attendu du produit (TPP Target Product Profile), et doit par conséquent être maîtrisé. Or, cet attribut dépend d'une part du cœur qui contient le principe actif, et d'autre part de l'enveloppe qui le protège. Il est donc nécessaire de comprendre comment et dans quelles proportions la compression d'enrobage affecte le cœur et l'enveloppe, un aspect qui n'est pas abordé dans la littérature traitant du sujet. La modification de la géométrie du comprimé Tab-in-Tab, notamment le rapport de diamètre entre le cœur et l'enveloppe et l'épaisseur de la couche au-dessus du cœur (c.à.d. la distance entre la surface du cœur et la surface de l'enveloppe) permettra l'étude des effets sur la structure du cœur et de l'enveloppe. Ces paramètres pourraient être des paramètres critiques de procédé, qui n'ont jusqu'ici été que peu considérés dans la conception des comprimés Tab-in-Tab, et qui méritent d'être étudiés de façon plus extensive.

Dans cette partie nous allons premièrement chercher à évaluer l'évolution du cœur au cours de la compression d'enrobage. **Le principe des expériences qui vont suivre est de comparer l'état physique et mécanique du cœur avant et après la compression d'enrobage**. Pour permettre d'élargir l'applicabilité des résultats présentés, les expériences sont menées sur des cœurs en MCC et en lactose. Le choix de ces produits est basé sur leurs différents comportements mécaniques, le lactose étant généralement considéré comme fragile et la MCC comme ductile [88].

Des Tab-in-Tab seront donc fabriqués à différentes pressions, avec différentes épaisseurs de bande, différentes épaisseurs de couche (voir Figure 1.15), et même différentes formes de poinçons. Les cœurs en seront ensuite extraits et seront caractérisés en dimensions, masse volumique et résistance mécanique.

Parallèlement aux expériences réalisées, la simulation numérique par éléments finis sera utilisée comme outil pour comprendre les répartitions de contraintes mécaniques qui ont lieu pendant la compression d'enrobage. **Ces simulations permettront notamment d'étudier la répartition de densité relative dans l'enveloppe**. Cela aidera à interpréter les résultats expérimentaux et à conclure sur les liens entre les paramètres de la compression et la structure mécanique du comprimé.

3.2 Effets des paramètres de compression sur la structure finale et les propriétés des Tab-in-Tab

Les travaux présentés dans cette partie ont fait l'objet d'une publication :

Effect of the compaction parameters on the final structure and properties of a press-coated tablet (Tab-in-Tab): Experimental and numerical study of the influence of core and shell dimensions, 2021, International Journal of Pharmaceutics, Volume 596, 120260, 10.1016/j.ijpharm.2021.120260

3.2.1 Méthode expérimentale

3.2.1.1 Compression du cœur

Les comprimés cœurs ont été fabriqués en trois tailles, de diamètres 6 mm, 8 mm et 11,28 mm respectivement. Pour chacune des tailles de cœur, un jeu correspondant de poinçons ronds plats Euro B a été utilisé. Les épaisseurs des cœurs ont été réglées pour conserver un rapport diamètre/épaisseur constant de 8/3. Les cœurs en lactose ont été comprimés à une pression de 300 MPa et les cœurs en MCC à 150 MPa. Les forces de compression ont été ajustées pour obtenir la même pression de compression sur chaque taille. Ces paramètres de fabrication ont été reportés dans le Tableau 3.1. Les comprimés cœurs ont été réservés pour relaxation 48 h à 45% d'humidité relative avant la compression d'enrobage.

		Cœur MCC		Cœur LAC	
Diamètre du cœur (mm)	Epaisseur du cœur (mm)	Force de compression cible (kN)	Pression équivalente (MPa)	Force de compression cible (kN)	Pression équivalente (MPa)
6	2,25	4,2	150	8,4	300
8	3,00	7,5	150	15,0	300
11,28	4,23	15,0	150	30,0	300

Tableau 3.1 - Paramètres de fabrication des comprimés cœurs

3.2.1.2 Compression d'enrobage

Tous les comprimés Tab-in-Tab ont été réalisés avec un jeu de poinçons ronds plats Euro B de 16 mm de diamètre, c'est donc uniquement par la taille du cœur que nous avons fait varier l'épaisseur de la bande. Ces grandes tailles de cœur et d'enveloppe ont été choisies pour faciliter la mesure des différences dans les dimensions.

Concernant le matériau d'enrobage, toutes les enveloppes de cette partie expérimentale sont réalisées en utilisant la cellulose microcristalline. Il était aussi projeté d'utiliser le lactose en tant qu'enrobage afin de comparer avec la MCC, mais cela n'a pas été possible pour deux raisons. Premièrement, dans le cas des cœurs MCC, la compression d'enrobage mène à un laminage quasi-systématique à l'éjection, un point qui sera étudié plus en détail dans la partie 3.4 de ce chapitre. Deuxièmement, dans le cas du cœur en lactose, il a été impossible d'extraire le cœur du comprimé final sans l'endommager.

Après le premier remplissage de poudre d'enrobage, le cœur est placé manuellement au centre du lit de poudre. Une force minimale de tassage a été appliquée pour amener la surface supérieure du cœur au niveau du lit de poudre, cela dans un but de reproductibilité dans la masse de poudre remplie. S'ensuivent le deuxième remplissage et la compression principale.

Les hauteurs de remplissage ont été ajustées pour obtenir une épaisseur cible après compression de 0,6 mm, 1,0 mm ou 1,8 mm pour la couche supérieure et la couche inférieure. Dans la suite du texte, les deux couches (inférieure et supérieure) seront désignées comme « couche », étant donné qu'elles ont la même épaisseur.

Deux séries de comprimés Tab-in-Tab ont été faites. La première en utilisant des cœurs de même diamètre (8 mm) avec différentes épaisseurs de couche de 0,6 mm, 1,0 mm et 1,8 mm. La seconde en utilisant différentes tailles de cœurs, de 6 mm, 8 mm et 11,28 mm de diamètre, correspondant à des épaisseurs de bande de 5 mm, 4 mm et 2,4 mm respectivement. Cette deuxième série est réalisée en conservant une épaisseur de couche constante de 1,0 mm.

Pour chaque configuration « Epaisseur de bande / épaisseur de couche », une compression d'enrobage symétrique est réalisée à cinq différentes pressions, respectivement 25 MPa, 50 MPa, 75 MPa, 100 MPa et 150 MPa. Comme mentionné précédemment, ces expériences ont été menées sur deux combinaisons. Chaque système a une enveloppe en MCC, alors que le cœur est en MCC pour le premier et en lactose pour le second.

Pour s'assurer de la reproductibilité des résultats, quatre comprimés Tab-in-Tab ont été faits pour chaque configuration « Epaisseur de bande / épaisseur de couche / pression ». Les comprimés produits ont été réservés 48h à 45% d'humidité relative pour permettre leur relaxation avant leur caractérisation.

3.2.1.3 Caractérisation

Juste avant la compression d'enrobage, les cœurs ont été mesurés manuellement : leur diamètre et épaisseur avec une jauge d'épaisseur (Mitutoyo, Japon, précis à 3 µm), et leur masse avec une balance de précision (AT261, Mettler Toledo, Suisse, précis à 0,015 mg).

Après l'enrobage et la relaxation, les comprimés Tab-in-Tab ont été ouverts en appliquant une lame de scalpel sur la bande du comprimé pour ôter une couche. De cette manière, les efforts subis par le cœur lors de cette opération sont faibles. Les cœurs ont ensuite été récupérés manuellement pour les conserver intacts. Cette opération a été réalisée assez aisément, et les dimensions des cœurs ont ensuite pu être mesurées de nouveau selon le même processus.

Comme les comprimés étaient tous cylindriques, leur masse volumique a été calculée à partir de leur masse et de leurs dimensions :

$$\rho = \frac{4.m}{\pi.d^2.h}$$

où m est la masse du comprimé, d son diamètre and h son épaisseur.

Pour une sensibilité maximale, chaque cœur extrait a été comparé avec ses propres dimensions et masse volumique initiales.

Après l'extraction et la mesure, les cœurs ont été soumis au test de compression diamétrale, comme détaillé dans la partie 2.2.1. Pour pouvoir comparer la résistance de comprimés de différentes tailles, la résistance à la traction du cœur a été calculée selon l'équation suivante (Fell and Newton, 1970) :

$$\sigma = \frac{2.F}{\pi.D.h}$$

où F est la force maximale atteinte au cours du test, D est le diamètre du comprimé et h son épaisseur.

3.2.2 Résultats

3.2.2.1 Influence de l'épaisseur de couche

Dans cette partie, l'intérêt est porté sur les variations d'épaisseur et de diamètre du cœur en fonction de la pression apparente appliquée, et sur l'influence qu'a l'épaisseur de couche sur ces variations. Dans ce but, une série d'expériences a été menée avec l'épaisseur de couche comme paramètre variable, en utilisant uniquement des cœurs de 8 mm de diamètre. En mesurant les cœurs avant et après la compression, les variations de diamètre, épaisseur et masse volumique ont été obtenues. Les résultats sont présentés dans la Figure 3.1.

Premièrement, on remarque que dans tous les cas, le diamètre du cœur a augmenté et son épaisseur a diminué dans de fortes proportions après la compression d'enrobage (Figure 3.1.A-B-D-E). Ces variations de dimensions augmentent toutes les deux avec la pression de compression. Avec une variation de diamètre allant jusqu'à +15% pour les cœurs MCC et +20% pour les cœurs lactose, ainsi qu'une variation d'épaisseur jusqu'à -30%, l'effet d' «aplatissement» est visible à l'œil nu. Deuxièmement, il est apparu que ces effets étaient d'autant plus importants que la couche est fine. Ainsi, une couche fine joue le rôle d'un facteur aggravant, faisant atteindre des déformations significatives aux cœurs même à de très faibles pressions apparentes de compression d'enrobage comparées à leurs pressions de compression initiales de 150 MPa et 300 MPa, pour les cœurs MCC et lactose respectivement.

Les variations de masse volumique en fonction de la pression ont ensuite été étudiées, avec les trois mêmes épaisseurs de couche. Les résultats sont reportés dans la Figure 3.1.C,F. Pour les trois épaisseurs de couche considérées, l'évolution de la masse volumique du cœur a suivi la même tendance avec l'augmentation de la pression. D'abord, la masse volumique a diminué, avant de remonter après une certaine pression apparente de compression. Une diminution de masse volumique est quelque chose qui n'est normalement pas observé lors de la compression de poudres. Une telle chute de masse volumique peut très certainement être interprétée comme une rupture du cœur à l'intérieur de l'enveloppe. Comme la rupture est confinée dans l'enveloppe, le cœur peut ensuite subir une nouvelle compression à plus hautes pressions apparentes. Dans le cas des cœurs MCC, cela permet même d'atteindre des niveaux de masse volumique supérieurs au cœur initial.

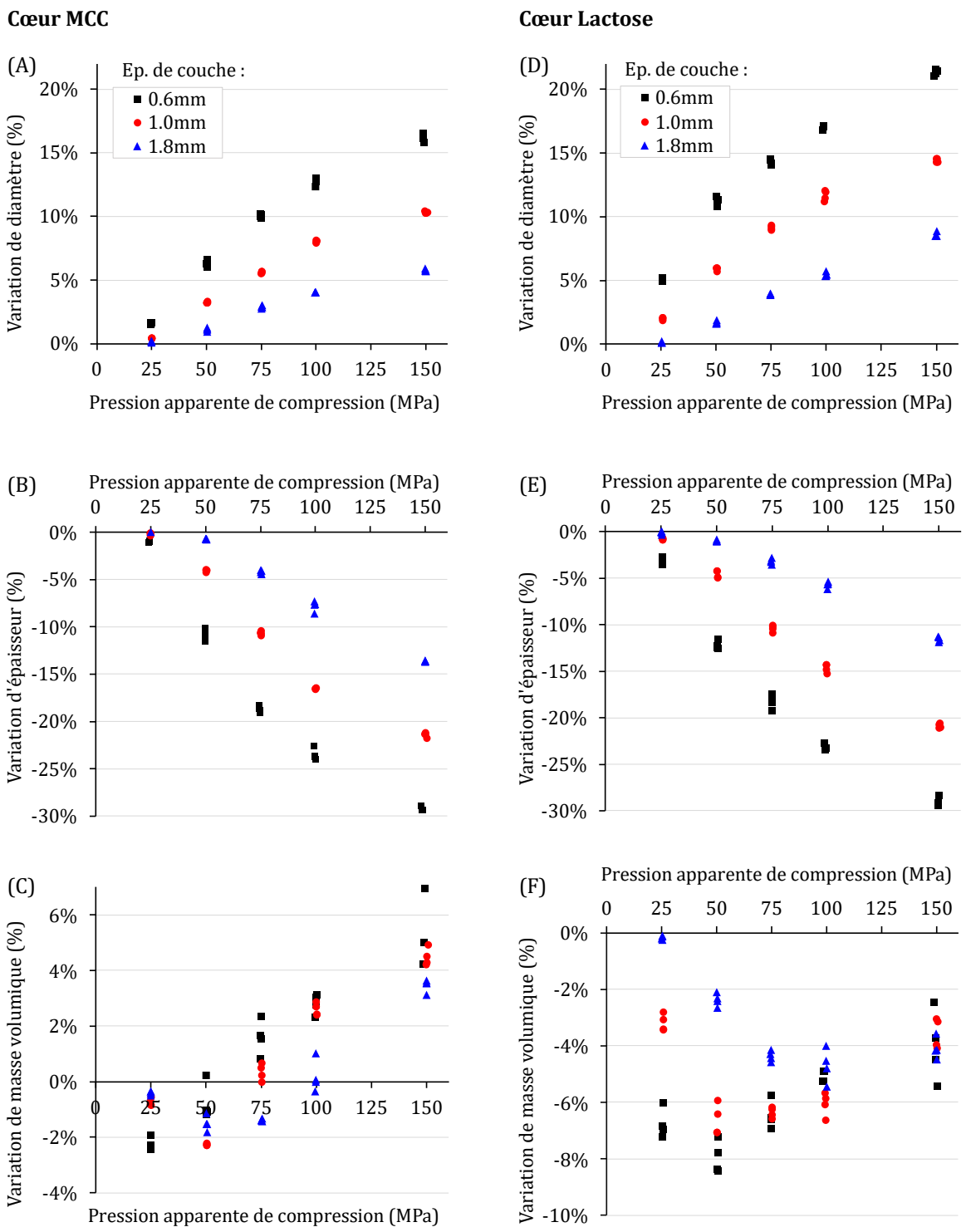


Figure 3.1 - Variations de dimensions et masse volumique des cœurs MCC (A,B,C) et Lactose (D,E,F) en fonction de la pression d'enrobage pour différentes épaisseurs de couche : diamètre du cœur (A,D), épaisseur du cœur (B,E) et masse volumique (C,F)

L'influence de l'épaisseur de couche est également visible sur les courbes de masse volumique. Le minimum de masse volumique du cœur est atteint à plus haut niveau de pression apparente lorsque la couche augmente. Ainsi, les changements de masse volumique du cœur peuvent être observés pour toute épaisseur de couche, mais ce paramètre agit sur un décalage sur l'axe de la pression apparente. Pour les cœurs MCC, le minimum de masse volumique est obtenu pour une pression apparente d'environ 25 MPa avec une couche épaisse de 0,6 mm, mais pour une couche épaisse de 1,8 mm, ce minimum est atteint entre 50 MPa et 75 MPa. La même tendance peut être observée avec les cœurs lactose. Il est par conséquent clair que l'épaisseur de la couche est un paramètre important qui affecte fortement l'état de contrainte à l'intérieur du cœur.

Etant donné que la masse volumique du cœur varie au cours de la compression d'enrobage, il semble important d'étudier sa résistance mécanique car ces propriétés sont fortement liées. Le test de compression diamétrale a été appliqué sur les cœurs extraits de Tab-in-Tab pour évaluer leur résistance mécanique. Les résultats sont donnés dans la Figure 3.2.

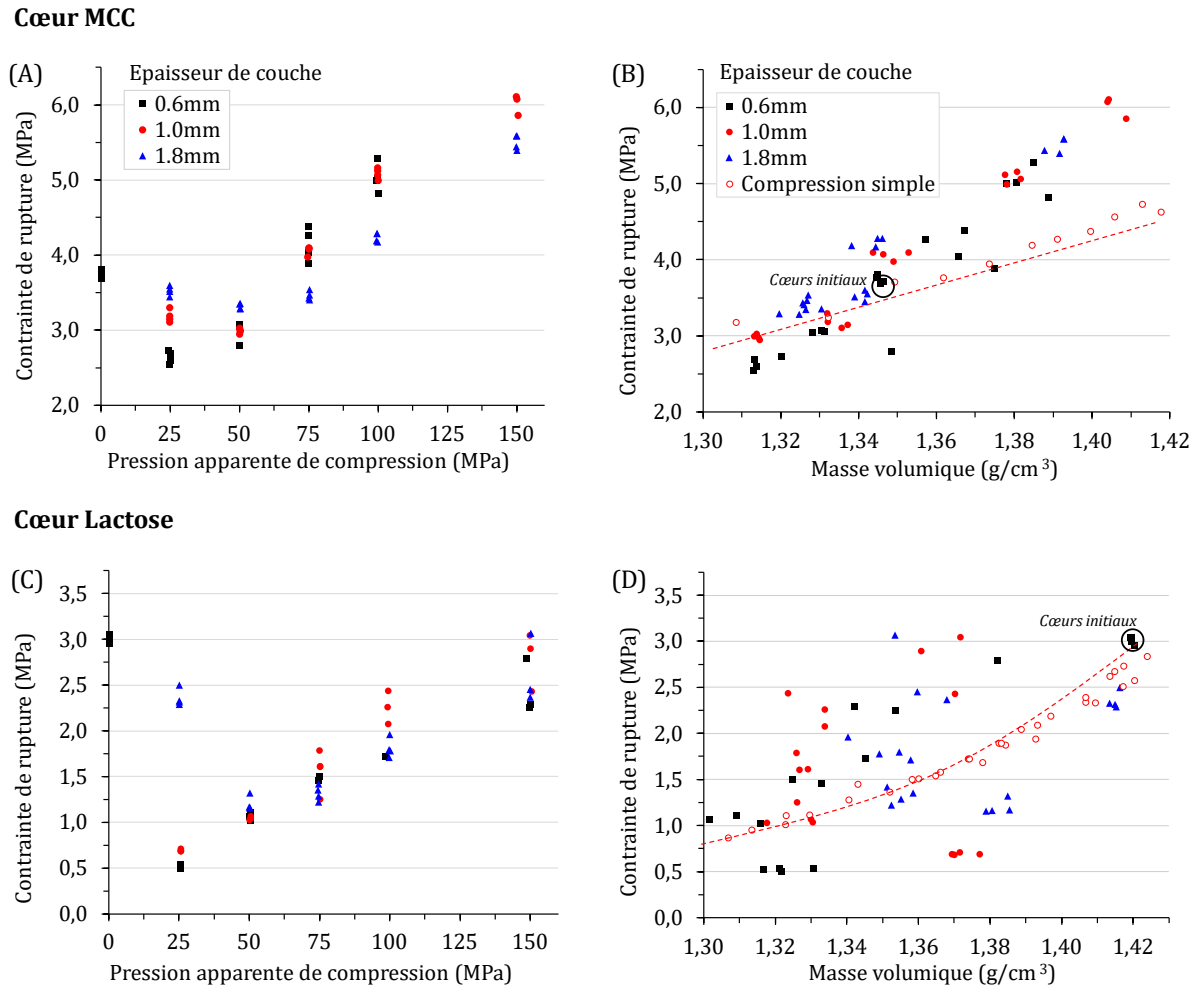


Figure 3.2 - Contrainte de rupture des cœurs MCC (A,B) et lactose (C,D) après compression en fonction de la pression (A,C) et de leur masse volumique (B,D)

Il est à noter que les cœurs MCC extraits de Tab-in-Tab à 150 MPa avec épaisseur de couche de 0,6 mm ne sont pas présentés sur ces courbes. La raison en est que ces cœurs n'ont pas rompu diamétralement, mais ont subi un ébrèchement pendant le test. Ainsi, la force maximale atteinte n'a pas pu être convertie en contrainte de traction et comparée aux autres valeurs.

A des fins de comparaison, une série de comprimés de 8 mm de diamètre a été fabriquée par compression en matrice à différents niveaux de pression. Les comprimés obtenus ont été mesurés et testés pour évaluer la tabletabilité et la compactibilité des poudres (Tye et al., 2005). Les courbes de compactibilité de la MCC et du lactose sont tracées en pointillés rouges sur les graphiques de la Figure 3.2. B et D respectivement.

La résistance mécanique des cœurs (Figure 3.2.A,C) suit la même tendance que celle précédemment observée pour la masse volumique, avec un minimum atteint à une pression dépendante de l'épaisseur de couche, puis une augmentation.

Sur la Figure 3.2.B,D les mêmes valeurs de contrainte de rupture sont tracées en fonction de la masse volumique des cœurs. La comparaison avec les courbes de compactibilité (de la MCC et du lactose) montre que les cœurs dont la masse volumique a diminué à faible pression sont moins résistants que des comprimés de même masse volumique obtenus en compression simple. Cela corrobore l'hypothèse d'une rupture du cœur au début de la compression. La perte de résistance est encore plus prononcée avec les cœurs lactose, qui sont réduits à une résistance extrêmement faible après une compression à seulement 25 MPa, bien que préalablement comprimés à 300 MPa.

En revanche, à de plus hautes pressions apparentes, les cœurs ont une plus haute résistance que les comprimés de même masse volumique obtenus en compression simple. Cet effet semble ne pas être fortement dépendant de l'épaisseur de couche externe. Cela révèle que le chemin de chargement obtenu pendant la compression d'enrobage est capable de modifier la structure interne du cœur, d'une manière différente de la compression simple en matrice. Par conséquent, deux comprimés de même masse volumique obtenus par compression d'enrobage et par compression simple en matrice peuvent avoir différentes résistances mécaniques. Ce point sera développé dans la partie « discussions » de ce chapitre.

Dans la section suivante, en suivant la même méthodologie, un autre paramètre géométrique de la compression d'enrobage a été étudié : l'épaisseur de la bande, c'est à dire l'épaisseur de l'enrobage dans la direction radiale, entre la surface cylindrique du cœur et l'extérieur du Tab-in-Tab.

3.2.2.2 Influence de l'épaisseur de la bande

Pour isoler l'influence de l'épaisseur radiale d'enrobage, les mêmes séries d'expériences ont été menées à diamètre d'enveloppe et épaisseur de couche fixes, respectivement à D = 16 mm et e = 1,0 mm. Le seul paramètre variable était le diamètre du cœur, avec comme valeurs 6 mm, 8 mm et 11,28 mm, ce qui résulte en des épaisseurs de bande de 5 mm, 4 mm et 2,4 mm respectivement. Comme précédemment, les résultats sont donnés en variations relatives pour rendre comparables les différentes tailles. Ceux-ci sont présentés dans la Figure 3.3.

Comme précédemment, on constate une augmentation du diamètre et une diminution de l'épaisseur des cœurs lorsque la pression augmente. Néanmoins, contrairement au cas de l'épaisseur de couche, l'épaisseur de la bande semble avoir une influence moindre sur ses déformations relatives. Tandis que les trois épaisseurs de couche résultaient en trois courbes bien distinctes pour les dimensions du cœur, les épaisseurs de bande ont montré des déformations presque identiques (Figure 3.3.A,B,D,E). Même s'il y a un léger décalage, les résultats ne montrent pas de tendance significative concernant l'épaisseur de la bande. Par exemple, à une pression apparente de 150 MPa, l'épaisseur de bande intermédiaire de 4 mm montre de plus hautes déformations qu'avec la plus faible épaisseur et qu'avec la plus haute épaisseur. Un autre exemple est l'évolution du diamètre des cœurs de diamètre 11,28 mm (épaisseur de bande de 2,4 mm). Pour les cœurs MCC, ils semblent avoir les plus petites variations, mais pour les cœurs lactose, le résultat est plus complexe. En considérant ces résultats, il est difficile de comprendre exactement l'influence de l'épaisseur de la bande sur les variations d'épaisseur et de diamètre du cœur.

Pour les variations de masse volumique, la même tendance est encore une fois obtenue pour toutes les épaisseurs de bande avec une diminution de masse volumique suivie d'une augmentation après une certaine pression. Contrairement à l'épaisseur de la couche, l'épaisseur d'enrobage dans la direction radiale semble ne pas jouer sur la pression apparente correspondant au minimum de masse volumique du cœur (Figure 3.3.C.F). Comme précédemment pour les variations de dimensions, une tendance claire est difficile à observer. Néanmoins, les résultats pour l'épaisseur de bande de 2,4 mm semblent différents, en particulier avec une plus haute masse volumique du cœur atteinte à haute pression, pour les deux types de cœurs. Pour les cœurs en lactose il semble qu'à basse pression apparente (25 MPa) la masse volumique du cœur est proportionnelle à l'épaisseur de la bande, tandis que le résultat opposé est obtenu à haute pression (150 MPa). Cette tendance n'est pas claire pour les cœurs MCC. Donc pour conclure, il apparaît que l'épaisseur de la bande peut avoir une influence sur l'évolution de la masse volumique du cœur, mais les résultats présentés ne permettent pas de définir clairement la tendance.

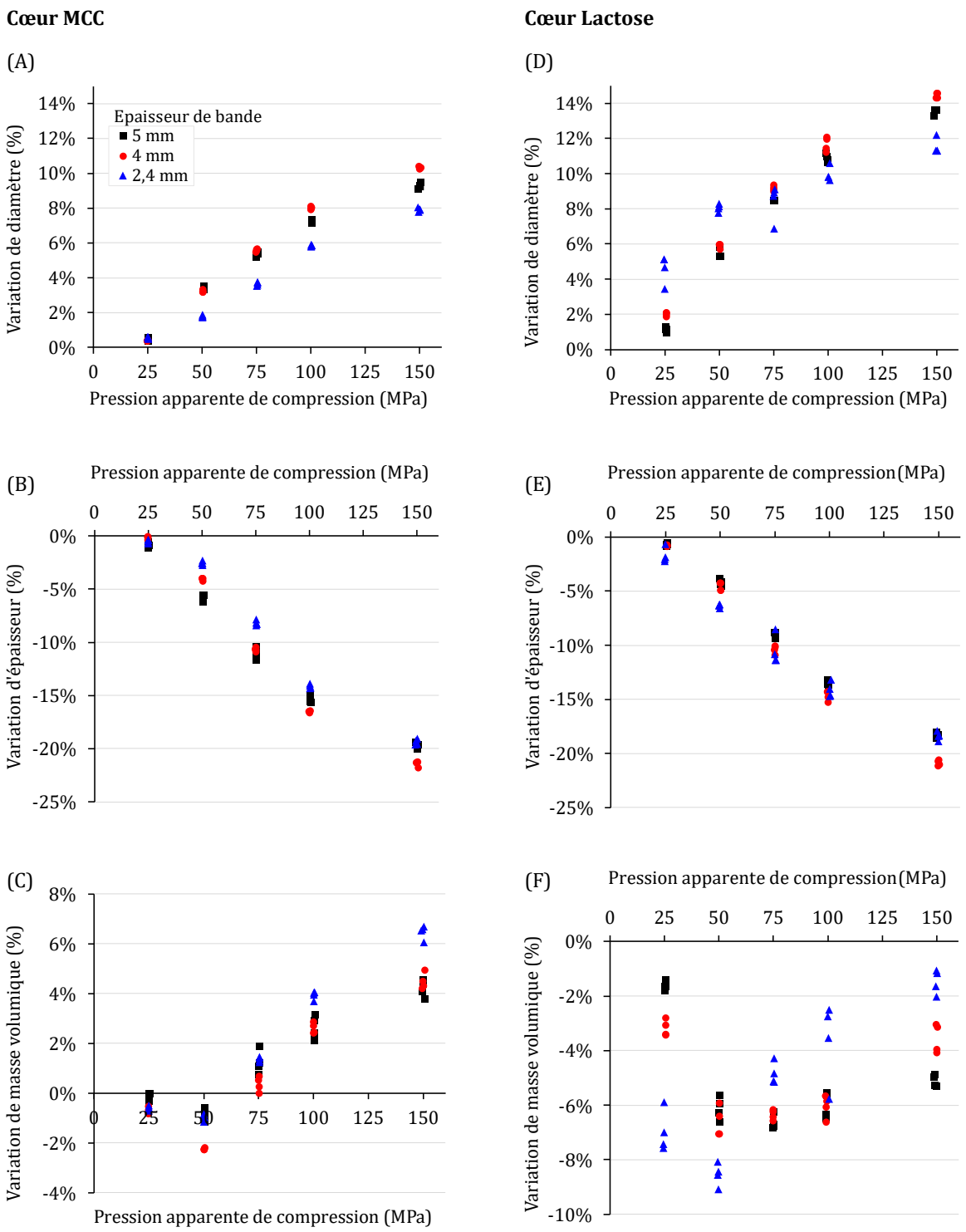


Figure 3.3 - Variations relatives de dimensions et masse volumique des cœurs MCC (A,B,C) et lactose (D,E,F) de différentes tailles après compression d'enrobage : diamètre du cœur (A,D), épaisseur de cœur (B,E) et masse volumique (C,F)

Comme pour la série précédente, la résistance mécanique des cœurs récupérés a été évaluée grâce au test diamétral. Les résultats sont présentés dans la Figure 3.4.A,C en fonction de la pression de compression apparente, et dans la Figure 3.4.B,D en fonction de la masse volumique du cœur. Dans ces graphiques (contrainte de rupture/masse volumique), les lignes fléchées représentent l'augmentation de la pression apparente appliquée par les poinçons.

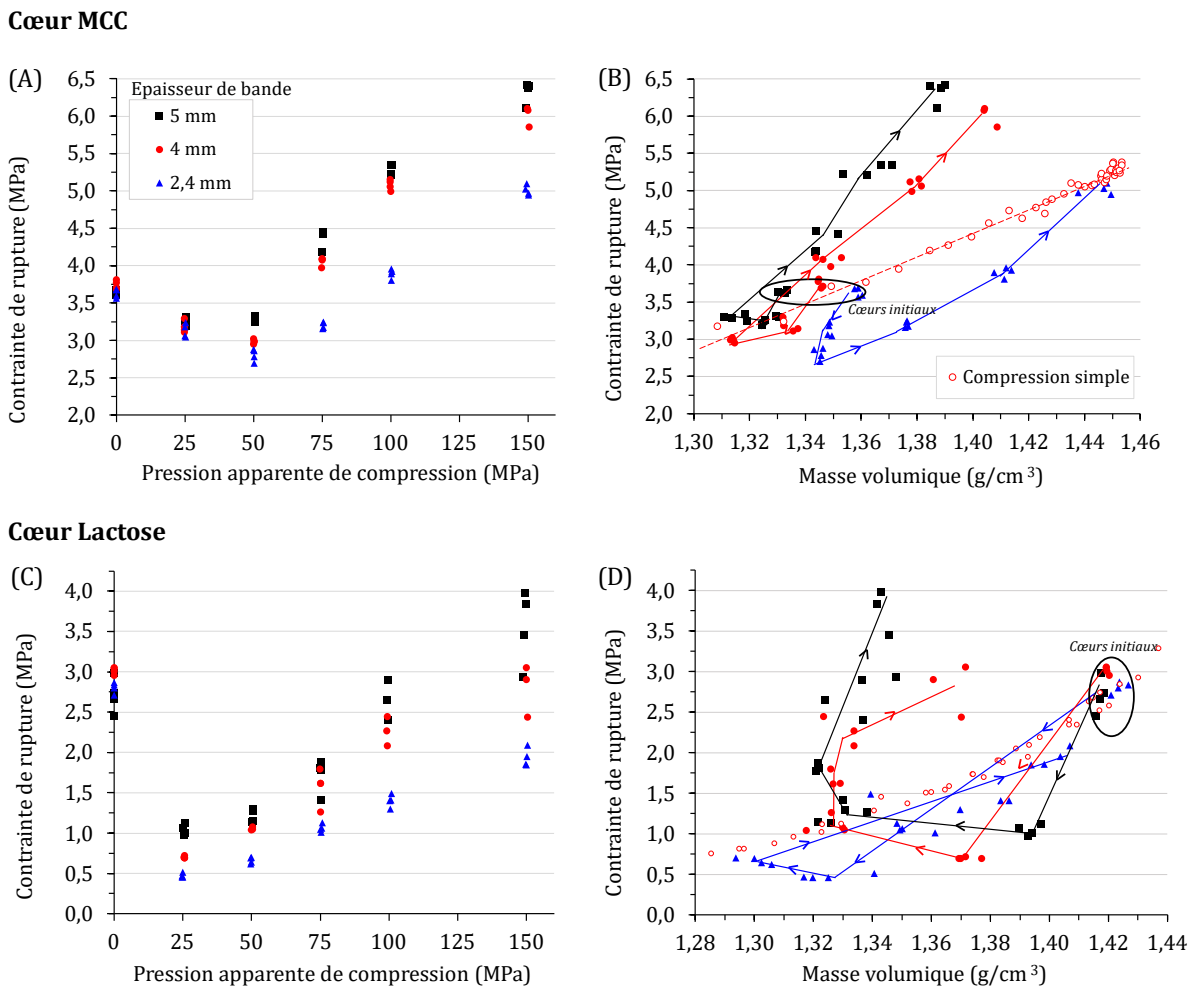


Figure 3.4 - Contrainte de rupture de cœurs de différents diamètres après compression d'enrobage en fonction de la pression apparente de compression (A,C) et de leur masse volumique (B,D)

Premièrement, une légère différence de masse volumique a été mesurée entre les cœurs initiaux en MCC de différents diamètres, bien que comprimés à la même pression. Pour confirmer ce fait, l'expérience a été reproduite plusieurs fois avec différents instruments de mesures et produits, mais le même résultat a été obtenu à chaque fois. Cette tendance n'est pas observée avec les cœurs en lactose. Nous n'avons pas d'explication à cette différence de masse volumique des cœurs en MCC, et des études plus poussées seraient nécessaires pour expliquer ce point. Ces travaux dépassent les objectifs de la présente étude. Cependant cet écart a été considéré comme

acceptable car les résultats reposent sur les variations individuelles de chaque comprimé cœur et pas sur la comparaison des masses volumiques entre cœurs de différents diamètres.

Pour tous les cœurs, comme le montre le profil de tabletabilité (Figure 3.4. A et C), il y a une chute initiale de la résistance mécanique suivie d'une augmentation lorsque la pression apparente de compression augmente. Néanmoins, les courbes de compactibilité (Figure 3.4. B et D) montrent différents comportements en fonction du diamètre du cœur. Comme vu précédemment, dans les cas des épaisseurs de bande de 5 mm et 4 mm, les cœurs se renforcent jusqu'à une résistance supérieure au niveau de référence des comprimés de même masse volumique obtenus par compression simple. En revanche, le comportement opposé est observé avec la plus faible épaisseur de bande de 2,4 mm. Après la dilatation et la diminution de la contrainte à rupture à basse pression, cette contrainte de rupture reste inférieure au niveau de référence de compression simple, y compris jusqu'à une pression apparente de compression de 150 MPa. Ainsi, il est évident que l'épaisseur de la bande a une influence sur l'état triaxial des contraintes qui modifie la structure du cœur, et par conséquent sur ses propriétés.

Les résultats de cette partie mettent de nouveau en évidence que la résistance d'un compact de poudre n'est pas une bijection de sa masse volumique, comme il est souvent supposé dans le cas de compression simple en matrice. La résistance dépend également du chemin de chargement que le comprimé a subi, qui est affecté par le type de compression, et dans le cas de la compression d'enrobage par l'épaisseur radiale d'enrobage.

La triaxialité des contraintes (c.à.d. le rapport entre les contraintes dans les différentes directions) sera discutée dans la partie suivante avec l'utilisation de simulation numérique, expliquant comment les états de contraintes dépendent des paramètres étudiés et peuvent aboutir aux effets observés.

3.2.3 Simulations et discussions

Les changements dans la structure du cœur, et l'influence de l'épaisseur de la couche et de la bande indiquent différents états de contraintes selon la région du comprimé en fonction de ces deux paramètres. Une série de simulations numériques a été menée pour interpréter les résultats expérimentaux et comprendre leur origine mécanique. La simulation numérique de la compression d'enrobage permet d'accéder aux variables locales à l'intérieur du compact à une pression de compression donnée, comme les champs de contraintes dans les différentes directions et le champ de densité relative dans l'enveloppe, qui sont difficiles à évaluer expérimentalement.

La simulation par éléments finis peut ne pas être exactement quantitative car certains phénomènes physiques ne sont pas pris en compte. Cependant, il est possible d'obtenir des tendances et ordres de grandeur, qui sont utiles pour comparer les différentes situations.

3.2.3.1 Influence de l'épaisseur de couche

La compression des Tab-in-Tab MCC-MCC a donc été numériquement reproduite sur Abaqus, comme détaillé dans le chapitre 2 (partie 2.3). Comme dans les expériences, l'épaisseur initiale de poudre libre est réglée dans le modèle afin d'aboutir aux épaisseurs de couches voulues à la fin de la compression : 0,6 mm ; 1,0 mm ; 1,8 mm afin de les comparer.

Le modèle a été réglé avec une force de 10,05 kN appliquée aux poinçons pour simuler une compression à 50 MPa apparents. La pression a été choisie pour éviter la déformation excessive du maillage pendant la simulation. L'état des contraintes simulé à cette pression est présenté dans la Figure 3.5 pour les trois épaisseurs de couche des expériences.

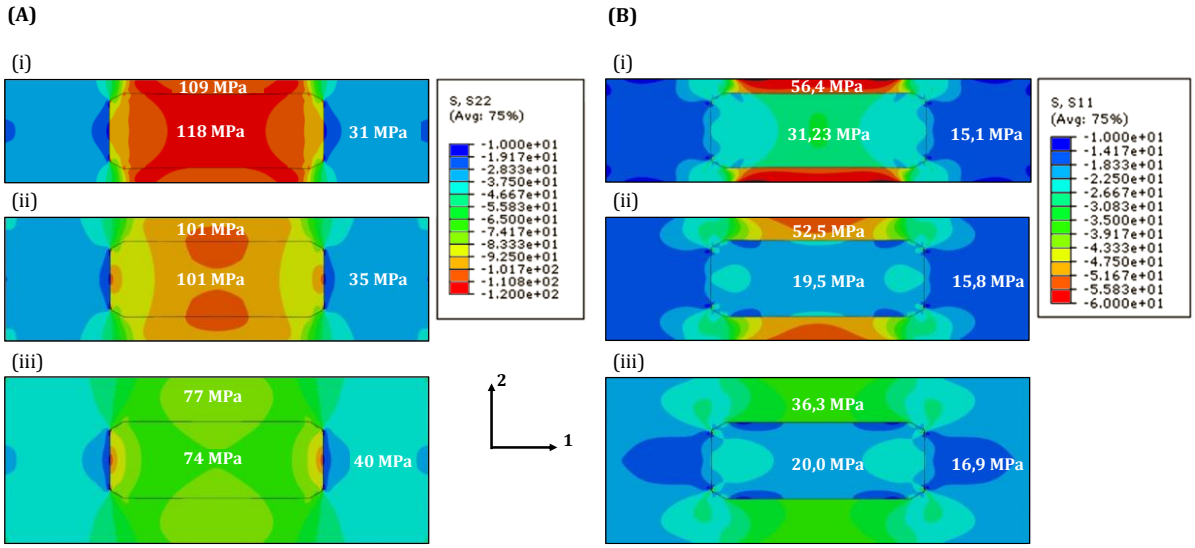


Figure 3.5 - Champs de contraintes axiale (A) et radiale (B) simulés à une pression apparente de 50 MPa avec différentes épaisseurs de couche de 0,6 mm (i) 1,0 mm (ii) et 1,8 mm (iii)

Il doit être précisé que les paramètres matériau utilisés sont connu pour décrire correctement le comportement de densification [26]. Cependant, aucune diminution de densité relative n'a été observée en simulation. Cela révèle que la calibration du seuil de rupture ne décrit pas bien la réalité du matériau, ce qui n'est pas surprenant car le critère de rupture utilisé (Drücker-Prager) peut ne pas représenter avec exactitude le comportement à rupture d'un lit de poudre [22]. C'est pourquoi les résultats sur les dimensions et densités relatives du cœur n'ont pas été pris en compte. Bien qu'on ne puisse pas exclure une influence des changements de dimensions du cœur sur les résultats finaux, ceux-ci sont bien plus faibles que les changements mis en jeu dans l'enveloppe. Nous pouvons ainsi raisonnablement supposer que l'impact sur les champs de contraintes et de densité relative dans l'enveloppe est minime. Les résultats ont montré que contrairement au cas de la compression simple [25], la distributions de contraintes est fortement hétérogène dans le comprimé Tab-in-Tab lors de la compression. En effet, la contrainte axiale (Figure 3.5.A) est hautement concentrée sur le cœur, avec des valeurs excédant deux fois la contrainte axiale moyenne de 50 MPa. Cette concentration de contraintes s'explique par la structure du système : le cœur, très rigide par rapport à la poudre libre, montre des déformations négligeables en début de compression, ce qui implique que la réduction d'épaisseur imposée par le déplacement des poinçons est principalement absorbée par la mince épaisseur des couches inférieure et supérieure. Les couches sont donc soumises à une déformation (variation relative d'épaisseur) très élevée. Dans la bande (c.à.d. la région périphérique de l'enveloppe), la même réduction d'épaisseur est appliquée à la hauteur entière du comprimé, résultant en une déformation relative plus faible, et ainsi en un compact moins dense et moins rigide dans cette région que dans celle des couches à l'aplomb du noyau. Cet effet est d'autant plus prononcé que la couche est fine. Par conséquent, la pression sur le cœur augmente lorsque l'épaisseur de couche diminue. Cela explique les plus fortes déformations du cœur avec une fine épaisseur de couche observées précédemment (Figure 3.1). De plus, la contrainte radiale dans la bande (Figure 3.5.B) a un effet additionnel : la plus haute concentration de contrainte axiale sur le cœur correspond au cas où la contrainte radiale est la plus faible. Par conséquent la bande oppose moins de résistance à l'extension diamétrale et le cœur se déforme plus facilement dans la direction radiale.

Bien que la contrainte radiale s'appliquant sur la bande du cœur ne soit pas accessible expérimentalement, ce n'est pas le cas de la contrainte radiale s'appliquant sur la bande de l'enveloppe. Grâce à la matrice instrumentée de la presse, on peut la mesurer lors de la compression de Tab-in-Tab avec différentes épaisseurs de couche pour confirmer les résultats des simulations. Cette matrice instrumentée n'étant disponible qu'en diamètre 11,28 mm, les Tab-in-Tab destinés à la mesure de contrainte radiale ont été réalisés avec un cœur de 6 mm pour rester proche du rapport de 8 mm/16 mm. Les résultats de contrainte radiale mesurée sur la matrice sont présentés dans la Figure 3.6 avec trois épaisseurs de couche.

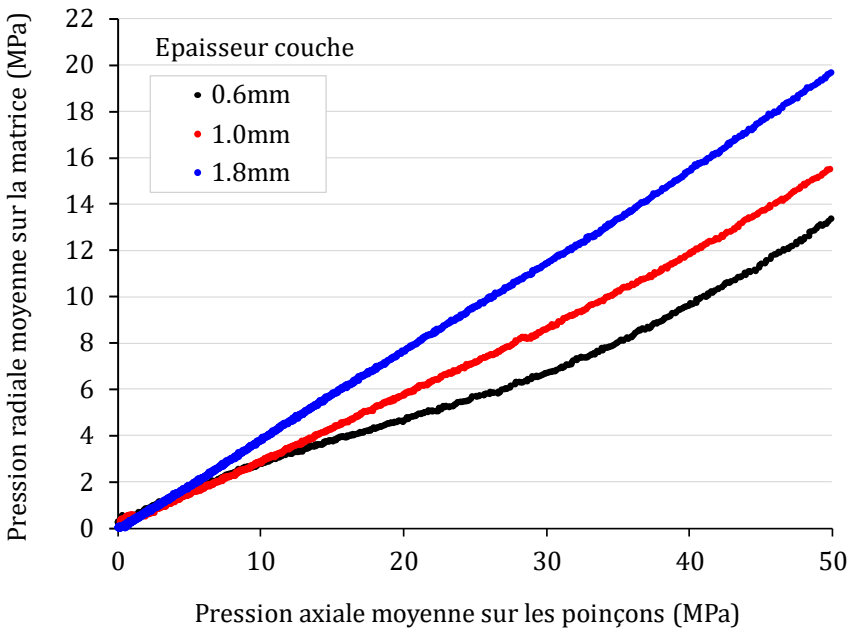


Figure 3.6 - Contrainte radiale expérimentale lors de la compression de Tab-in-Tab MCC Ø6 mm dans MCC Ø11,28 mm, en fonction de l'épaisseur de couche

Avec l'épaisseur intermédiaire de 1,0 mm, la valeur expérimentale (15,5 MPa) s'approche fortement de la valeur simulée de contrainte radiale (15,8 MPa). Cependant l'écart réel de contrainte en modifiant l'épaisseur de couche est supérieur à l'estimation par la simulation. Cela confirme d'autant plus que l'épaisseur de couche joue un rôle important dans la pression radiale que la bande de l'enveloppe oppose au cœur.

3.2.3.2 Influence du rapport de diamètres cœur/enveloppe

Cette fois-ci à épaisseur de couche fixée à 1,0 mm, les simulations ont été menées en modifiant la taille du cœur. Pour la même pression apparente de 50 MPa que précédemment, l'état de contraintes dans les directions axiale et radiale est présenté dans la Figure 3.7. A l'instar de l'épaisseur de couche, l'épaisseur de la bande modifie la contrainte axiale concentrée sur le cœur (Figure 3.7.A), qui tend à augmenter la déformation de ce dernier. Cependant, il y a un effet inverse de la contrainte radiale qui est également supérieure pour la haute épaisseur de bande (Figure 3.7.B), ce qui doit réduire la déformation du cœur. Tandis que les effets des contraintes axiale et radiale étaient additifs dans le cas des épaisseurs de couche, ils sont ici opposés. Cela peut expliquer pourquoi il était plus difficile de dégager une tendance claire des résultats expérimentaux présentés précédemment.

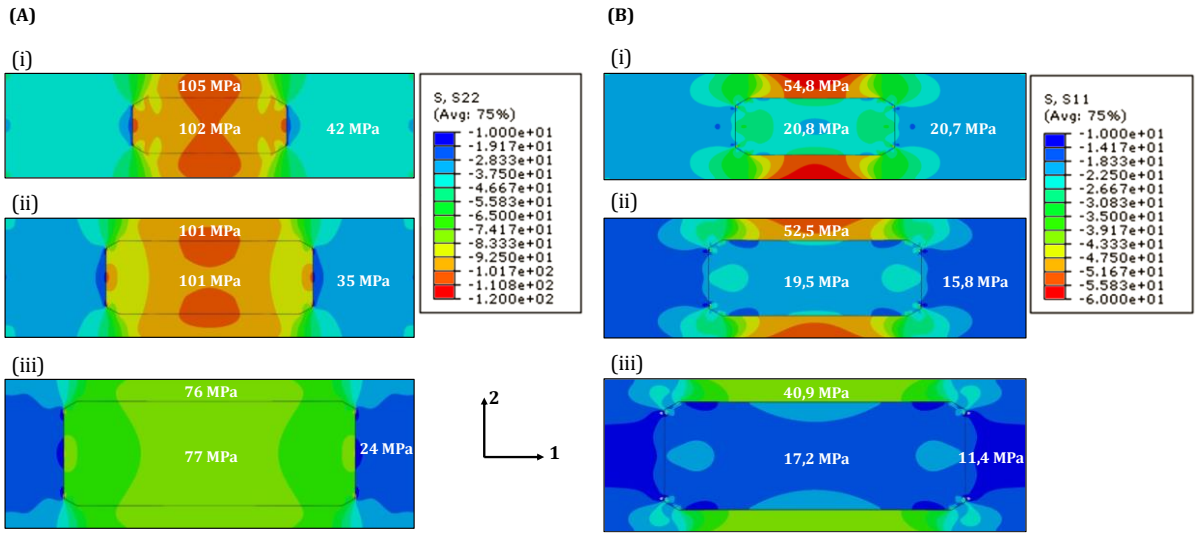


Figure 3.7 - Champs de contrainte axiale (A) et radiale (B) simulés à une pression apparente de 50 MPa avec différentes épaisseurs de bande : 5 mm (i) 4 mm (ii) et 2,4 mm (iii)

Comme précédemment, on peut confirmer le résultat de la simulation par une mesure expérimentale de la contrainte radiale avec la matrice instrumentée. Avec le diamètre extérieur de 11,28 mm imposé, des cœurs de 4 mm, 6 mm et 8 mm de diamètre ont été utilisés pour se rapprocher des rapports précédents. Les courbes de contrainte radiale lors de la compression d'enrobage sont présentées dans la Figure 3.8.

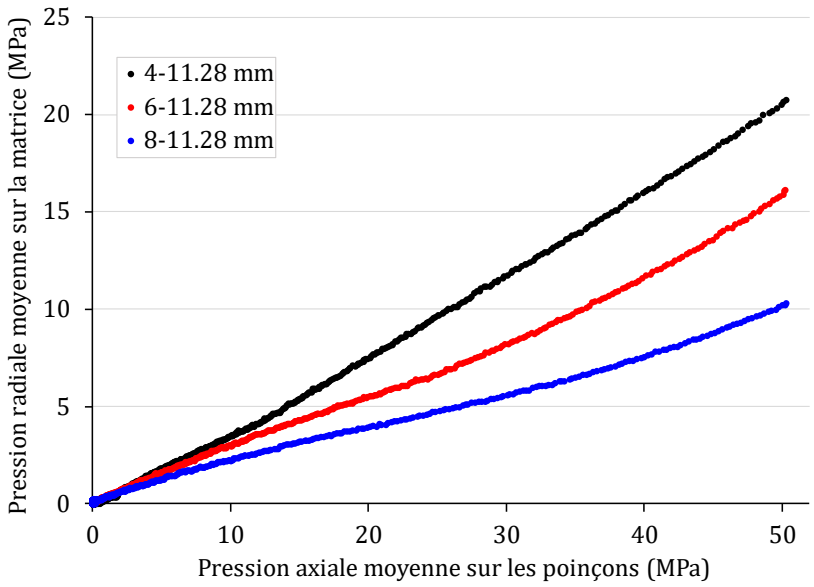


Figure 3.8 - Contrainte radiale expérimentale lors de la compression de Tab-in-Tab MCC-MCC à épaisseur de couche 1,0 mm, en fonction du diamètre du cœur

Non seulement l'ordre est respecté, mais les valeurs sont remarquablement correspondantes entre la simulation et l'expérience, ce qui une fois de plus confirme que l'on peut s'appuyer sur la simulation numérique pour décrire la compression d'enrobage.

Ainsi, la distribution particulière des contraintes appliquées sur le cœur a été mise en évidence au regard de l'épaisseur de la couche et de la bande. L'analyse de la répartition des contraintes donne une interprétation mécanique à la cause des déformations du cœur, mais cela soulève aussi la problématique de l'hétérogénéité de l'enveloppe, qui sera développée dans la partie suivante.

3.2.3.3 Distribution de densité relative dans l'enveloppe

Tout comme les contraintes, la densité relative dans l'enveloppe n'est pas homogène. Cela a déjà été observé visuellement [87] et avec micro-tomographie rayons X [95]. Considérant ces résultats, les régions de l'enveloppe les plus denses sont celles qui ont subi les plus fortes déformations relatives : les couches à l'aplomb du cœur. La distribution de la densité relative dans l'enveloppe peut être extraite des simulations numériques et est présentée dans la Figure 3.9

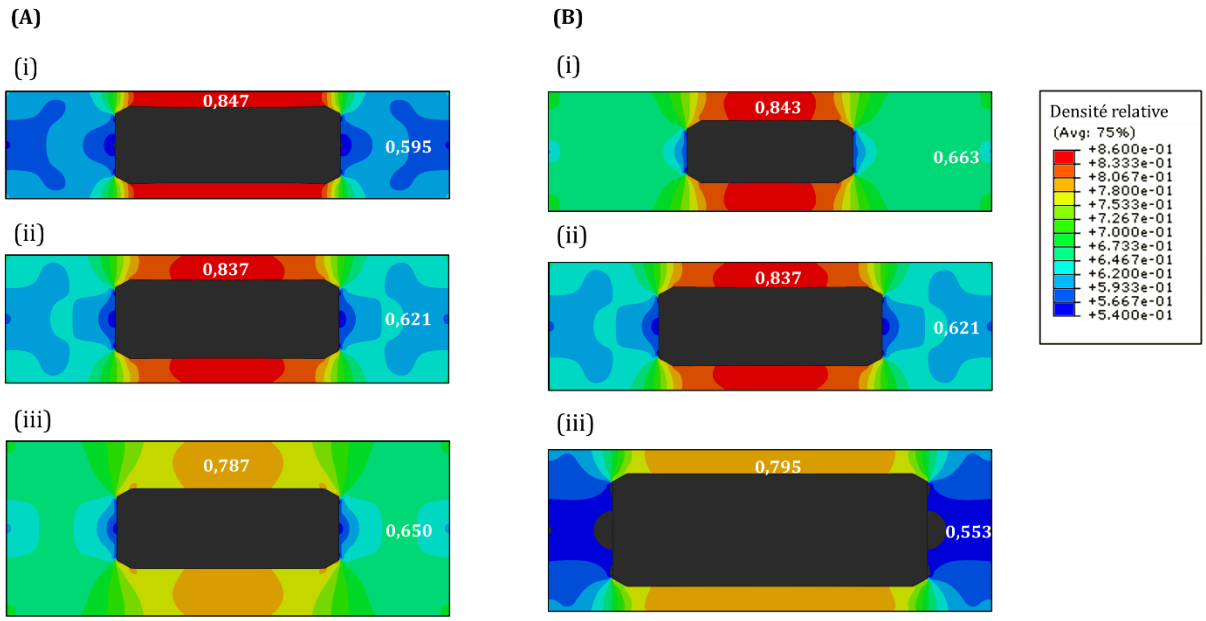


Figure 3.9 - Champs de densité relative simulés pour une pression de compression apparente de 50 MPa avec différentes épaisseurs de couche (A) de 0,6 mm (i) 1,0 mm (ii) et 1,8 mm (iii) et avec différentes épaisseurs de bande (B) de 5 mm (i) 4 mm (ii) et 2,4 mm (iii)

Ces simulations sont parfaitement en accord avec les observations précédentes décrites dans la littérature et avec les résultats expérimentaux de notre étude. Dans tous les cas, la bande est moins dense que les couches, et la distribution des contraintes est bien corrélée avec le champ de densité dans l'enveloppe. En effet, les régions les plus denses sont les plus rigides et sont soumises

à de plus fortes contraintes que les moins denses.

La distribution de densité relative dans l'enveloppe permet également de valider l'interprétation présentée plus haut pour la déformation du cœur. Premièrement sur l'épaisseur de couche, une faible épaisseur de couche qui correspond à une forte contrainte axiale sur le cœur, correspond aussi à une faible densité relative dans la bande, qui résiste moins à la déformation du cœur. Les deux effets sont additifs. Deuxièmement concernant l'épaisseur de bande, la plus épaisse, qui correspond à la plus haute contrainte sur le cœur, correspond aussi à la plus haute densité relative dans la bande, qui de ce fait ajoute de la résistance à la déformation du cœur. Les deux effets sont donc opposés dans ce cas.

Il est possible d'observer expérimentalement l'hétérogénéité de masse volumique à la surface des Tab-in-Tab pour confirmer la simulation. La Microscopie Electronique à Balayage (MEB) a été utilisée (TM3000, Hitachi, Tokyo, Japon) sur un comprimé Tab-in-Tab de cœur MCC diamètre 8 mm et d'épaisseur de couche 1,0 mm, comprimé à 50 MPa de pression apparente. Les images obtenues sont présentées à la Figure 3.10.

Les deux images proviennent d'un seul et même comprimé, mais de zones de différentes densités relatives dans les résultats de simulation : la surface de la couche (Figure 3.10.A) et de la bande (Figure 3.10.B). Cette observation confirme le fort gradient de densité relative des résultats de simulation.

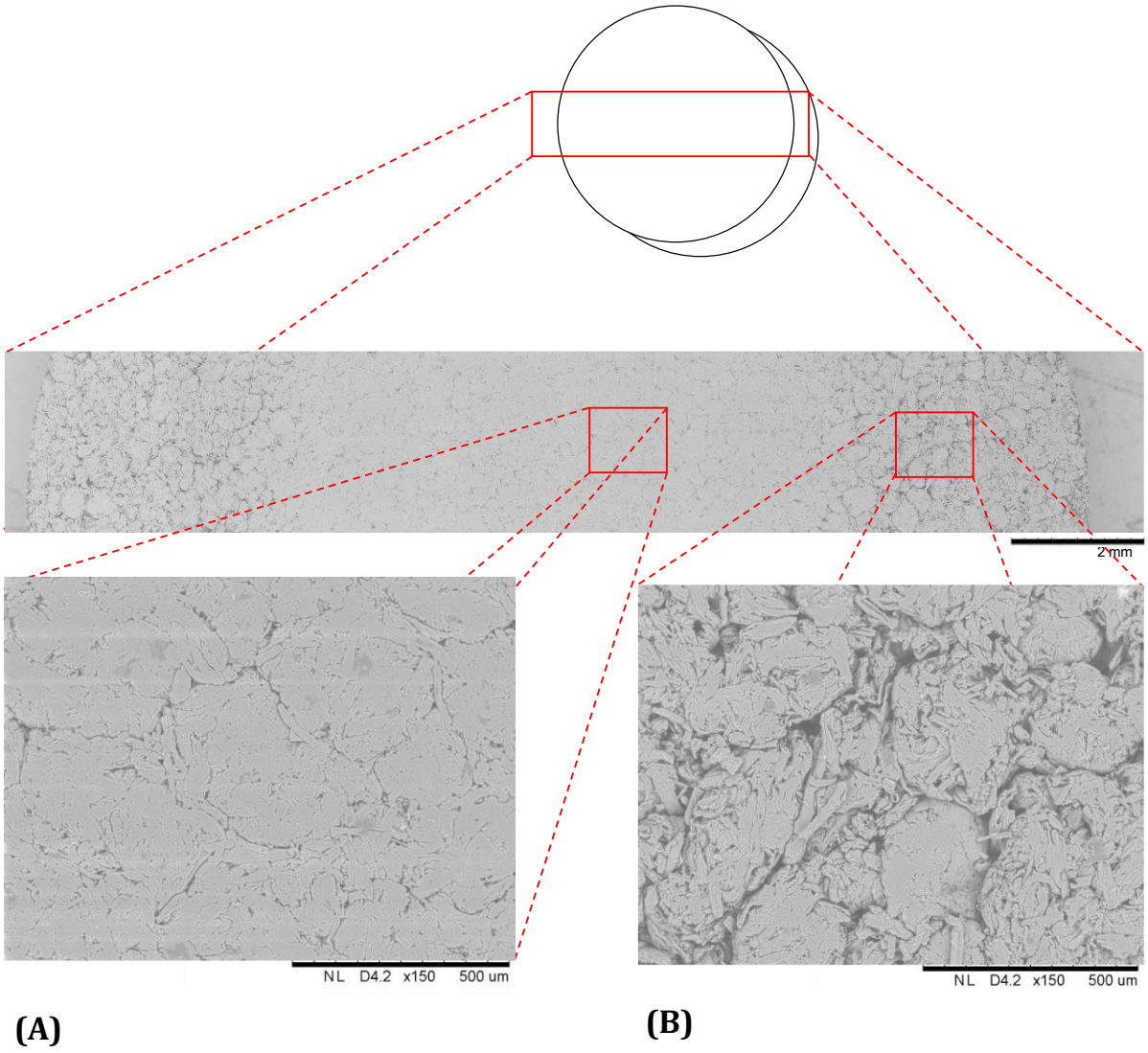


Figure 3.10 - Images MEB de la surface d'un comprimé Tab-in-Tab (cœur MCC de 8mm dans enveloppe MCC, 1,0 mm d'épaisseur de couche, 50 MPa de pression de compression) au niveau du centre (A) et de la bande (B)

3.2.4 Conséquences

Les résultats présentés dans cette étude donnent un nouvel éclairage sur la compréhension de la compression des comprimés Tab-in-Tab.

Le premier résultat important est que même à une très faible pression apparente, l'étape finale de compression induit un changement significatif dans la structure du cœur, en termes de densité/porosité et de résistance mécanique. Il est bien connu que ces propriétés jouent un rôle clé dans le profil de libération final d'un comprimé. Par conséquent, comme la structure du cœur est largement modifiée, le profil de libération de celui-ci après compression d'enrobage pourrait être très différent de celui du cœur original. C'est un résultat marquant qui devrait être pris en

compte pour le développement et la définition des paramètres de procédé. De plus, les caractéristiques géométriques de la forme finale (c.à.d. épaisseur de la couche et de la bande), ont une influence sur les propriétés finales du cœur. Par conséquent, ils pourraient aussi influencer le profil de libération du cœur.

Bien sûr, le profil de libération du comprimé Tab-in-Tab est aussi fortement régi par les propriétés de l'enveloppe, en termes de porosité et de résistance mécanique. Ces deux propriétés sont bien sûr influencées par l'étape de compression finale. Néanmoins, comme montré à la Figure 3.10, la répartition de masse volumique dans l'enveloppe est aussi fortement dépendante de l'épaisseur des couches supérieure et inférieure et par le rapport de diamètre cœur/enveloppe. Ces deux paramètres sont donc très susceptibles d'influencer le profil de libération du comprimé Tab-in-Tab. Cela sera donc développé dans le chapitre 5, avec l'étude de la libération d'actif en fonctions des paramètres de fabrication du Tab-in-Tab.

Le second point que nous voulons souligner est lié à une compréhension plus fondamentale de la compression des poudres. Il est commun de caractériser le comportement en compression d'une poudre en utilisant la compactibilité (c.à.d. la contrainte de rupture d'un comprimé en fonction de sa densité relative ou de sa porosité). Il n'y a en fait pas de bijection entre la masse volumique d'un compact et sa contrainte de rupture. En d'autres termes, il est possible d'obtenir deux comprimés de même porosité mais de résistance différente, si le chemin de compression est différent. Ce phénomène est souvent appelé « dépendance au chemin » (« path dependence ») dans la littérature et a été démontré pour plusieurs poudres [96], [97]. En général, ce phénomène est obtenu en utilisant une compression triaxiale. Le cas d'enrobage par compression est un nouvel exemple intéressant de la dépendance au chemin. En effet, la triaxialité des contraintes sur le cœur n'est pas la même que celle obtenue lors d'une compression en matrice. Par conséquent, la relation entre la résistance du cœur et sa masse volumique n'est pas la même que dans une compression standard en matrice, comme il peut être vu sur la Figure 3.2 et la Figure 3.4. En outre, il peut être supposé que la triaxialité de la contrainte sur le cœur dépend des propriétés mécaniques de la poudre utilisée dans l'enveloppe. Cela a été exploité dans une étude antérieure [98], où les auteurs ont utilisé une technique d'enrobage avec une enveloppe composée de billes de polymère dans le but d'obtenir une triaxialité différente et ainsi éviter le décalottage. Finalement, comme les propriétés mécaniques de l'enveloppe peuvent influencer la triaxialité de la contrainte sur le cœur lors de la compression finale, elles influenceront également l'état final du cœur (masse volumique, résistance), et ainsi, probablement son profil de libération.

3.3 Influence de la forme des poinçons

Les travaux décrits dans cette partie ont fait l'objet d'une publication :

Influence of the punch shape on the core and shell structure of press-coated tablets, 2022, International Journal of Pharmaceutics, Volume 623, 121930, 10.1016/j.ijpharm.2022.121930

Des formes de poinçons variées sont utilisées pour la production de comprimés pharmaceutiques. Pour des raisons de symétrie, des poinçons ronds sont généralement utilisés pour la compression de comprimés Tab-in-Tab, cependant la forme de la surface reste un paramètre potentiellement variable. En l'occurrence, la surface peut être plate, plate avec un chanfrein, ou concave pour donner différentes formes au comprimé final. Généralement choisie pour des raisons esthétiques ou d'administration, la forme des poinçons pourrait aussi avoir des effets sur la compression d'enrobage.

En effet les résultats précédents montrent que la structure du cœur et de l'enveloppe peut être fortement modifiée lors de la compression d'enrobage. En particulier les résultats concernant l'épaisseur de couche indiquent que cela est lié aux déformations relatives très différentes entre les couches et la bande de l'enveloppe.

Or les poinçons concaves, du fait de leur courbure, tendent à réduire davantage l'épaisseur au niveau de la bande qu'au niveau de la couche. Cela est également le cas dans une moindre mesure avec les poinçons chanfreinés.

Ainsi on peut s'attendre à des effets de la forme des poinçons sur la structure et les propriétés du comprimé final. Cette partie de l'étude vise à confirmer ou infirmer cela, par des expériences et simulations semblables à celles présentées précédemment. Ici les diamètres et épaisseurs de couches seront conservés constants pour isoler l'effet de la forme des poinçons.

3.3.1 Méthode expérimentale

3.3.1.1 Compression du cœur

Pour des raisons de comparabilité, le choix a été fait de garder constants les diamètres du cœur et de l'enveloppe. Particulièrement avec des poinçons de formes différentes, il sera intéressant d'étudier la contrainte radiale lors de la compression. Par conséquent, le diamètre de l'enveloppe sera fixé à 11,28 mm. La taille de 6 mm est choisie pour le cœur afin de rester proche d'un rapport de diamètres de 1/2.

Tous les comprimés cœurs ont été produits avec des poinçons ronds plats de diamètre 6 mm. Trois types de cœurs ont été faits : LAC comprimé à une pression axiale de 150 MPa, LAC à 300 MPa et MCC à 150 MPa, ainsi nous pourrons apporter des résultats supplémentaires en utilisant

des cœurs du même matériau mais de résistance mécanique différente. Les remplissages ont été réglés afin d'obtenir la même épaisseur de 2,75 mm pour chaque cœur. Après compression, les comprimés cœurs ont été laissés reposer 48 h, à 20°C et 45% HR avant d'être utilisées pour la compression d'enrobage.

3.3.1.2 Compression d'enrobage.

La compression d'enrobage a été réalisée en utilisant trois jeux de poinçons différents, tous ronds et d'un diamètre de 11,28 mm pour la raison évoquée plus haut. Le premier jeu de poinçons est à faces plates, le deuxième est à face plate chanfreinée (30°, 0,41 mm de profondeur) et le troisième est concave, d'un rayon de courbure de 11 mm.

Pour chaque type de poinçons, des forces de compression d'enrobage de 5 kN, 10 kN et 15 kN ont été appliquées, correspondant à des pressions apparentes moyennes de 50 MPa, 100 MPa et 150 MPa respectivement. Les hauteurs de remplissage ont été choisies à chaque expérience pour obtenir la même épaisseur de 1,0 mm pour chacune des deux couches. L'épaisseur de couche est définie par la distance entre la surface du cœur et la surface de l'enveloppe (plus haut point de la courbure dans le cas des comprimés convexes), comme représenté dans la Figure 3.11.

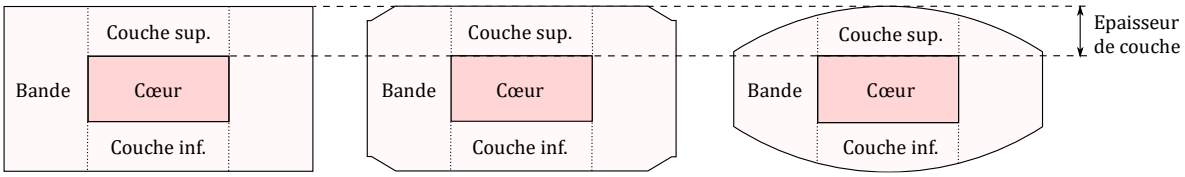


Figure 3.11 - Vue en coupe des comprimés Tab-in-Tab de différentes formes et définition de l'épaisseur de couche

Les trois types de cœurs, trois formes d'outillage et trois pressions de compression résultent en 27 (3×3×3) conditions expérimentales. Trois comprimés ont été faits pour chaque condition.

3.3.1.3 Caractérisation

Les étapes caractérisation du cœur avant et après la compression d'enrobage sont identiques à celles des expériences précédentes. Elles sont détaillées dans la partie 3.2.1.3.

3.3.2 Résultats et discussions

3.3.2.1 Influence de la forme des outils sur la structure du cœur

A la manière des expériences précédentes, les cœurs ont été extraits des comprimés Tab-in-Tab fabriqués avec les trois formes de poinçons pour permettre d'évaluer l'évolution de leur diamètre et de leur épaisseur. Les résultats sont présentés dans la Figure 3.12. Premièrement, pour chaque type de cœur, la même tendance est observée : une augmentation du diamètre du cœur et une diminution de son épaisseur, ce qui est en accord avec des résultats préalablement présentés. Dans tous les cas, la compression avec des poinçons concaves résulte en de plus faibles déformations comparées au cas des poinçons plats, en diamètre comme en épaisseur.

Les variations de dimensions avec l'utilisation des poinçons concaves sont environ trois fois moins importantes qu'avec les poinçons plats. Les résultats avec l'utilisation des poinçons chanfreinés sont intermédiaires entre les plats et les concaves : le cœur est légèrement moins déformé qu'avec les poinçons plats. La différence est certes faible, mais elle est clairement mesurable.

Bien que la MCC et le lactose aient des comportements en compression différents, tous deux sont sujets à l'effet de la forme des poinçons dans les mêmes proportions. Cependant, il peut être noté que pour un matériau donné, en particulier le lactose, le cœur le moins résistant (celui produit à 150 MPa, Figure 3.12.C,D) est plus déformé que le cœur le plus résistant (celui produit à 300 MPa, Figure 3.12.E,F).

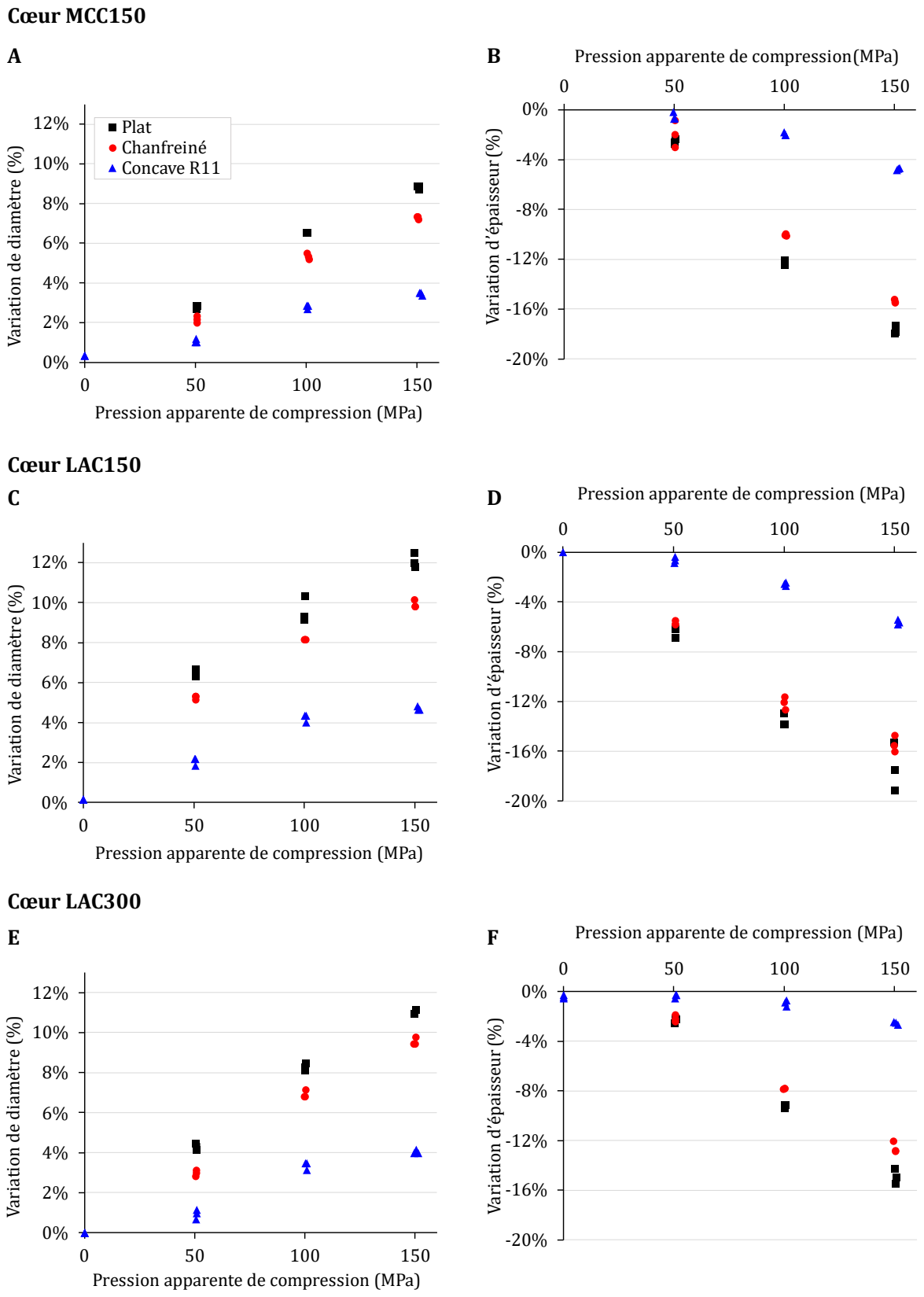


Figure 3.12 - Variation de diamètre et d'épaisseur des cœurs MCC150 (A, B), LAC150 (C, D), et LAC300 (E, F) après la compression d'enrobage. Forme des poinçons : plat (carrés noirs), plat chanfreiné (ronds rouges), concave (triangles bleus)

Le point suivant est d'analyser comment ces variations de dimensions affectent la masse volumique finale du cœur et sa résistance mécanique. Les résultats sont présentés dans la Figure 3.13. Concernant la masse volumique comme la résistance mécanique, les résultats obtenus avec les poinçons chanfreinés sont encore une fois très proches de ceux obtenus avec les poinçons plats. Pour les faibles pressions de compression apparentes, il y a une diminution de la masse volumique et de la résistance mécanique du cœur. Ensuite, l'augmentation de la pression apparente de compression favorise une augmentation de la masse volumique et de la contrainte de rupture du cœur. Etant donnée la variabilité des valeurs, les résultats avec les poinçons chanfreinés et plats ne sont pas significativement différents. Néanmoins, les résultats avec les poinçons concaves sont clairement différents. En effet, la tendance est la même mais la perte de masse volumique et de résistance mécanique est décalée à une pression apparente supérieure, avec un minimum atteint à environ 100 MPa, contre 50 MPa dans le cas des comprimés plats. Avec les cœurs MCC150 et LAC300, l'utilisation des poinçons concaves ne mène pas à une diminution de la résistance du cœur aussi marquée qu'avec les poinçons plats et chanfreinés (Figure 3.13.A,B,E,F). Dans le cas des poinçons plats et chanfreinés, l'augmentation de la pression permet d'obtenir des cœurs avec une plus grande résistance à la traction qu'avant la compression d'enrobage. Cet effet de surdensification du cœur est moins visible avec l'utilisation de poinçons concaves, signifiant qu'une pression encore plus haute pourrait être nécessaire à son apparition.

Ces résultats sont très intéressants concernant le choix des poinçons : si la pression d'enrobage est de 50 MPa, les poinçons concaves vont préserver la plus haute résistance du cœur, tandis qu'à plus hautes pressions, la compression avec des poinçons plats ou chanfreinés renforce le cœur. Cela est particulièrement prononcé sur les cœurs LAC300 (Figure 3.13.C,D) qui ont un comportement fragile et la perte de résistance la plus importante à une pression apparente de 50 MPa.

Toutes ces observations indiquent que pendant la compression d'enrobage, la forme des poinçons a une influence sur les contraintes appliquées sur le cœur, et tout particulièrement avec les poinçons concaves. Cependant, ces contraintes s'appliquant sur le cœur ne sont pas accessibles expérimentalement. Dans la partie suivante, la simulation numérique sera donc utilisée pour interpréter les résultats obtenus et préciser comment la forme des poinçons joue sur la répartition des contraintes mécaniques.

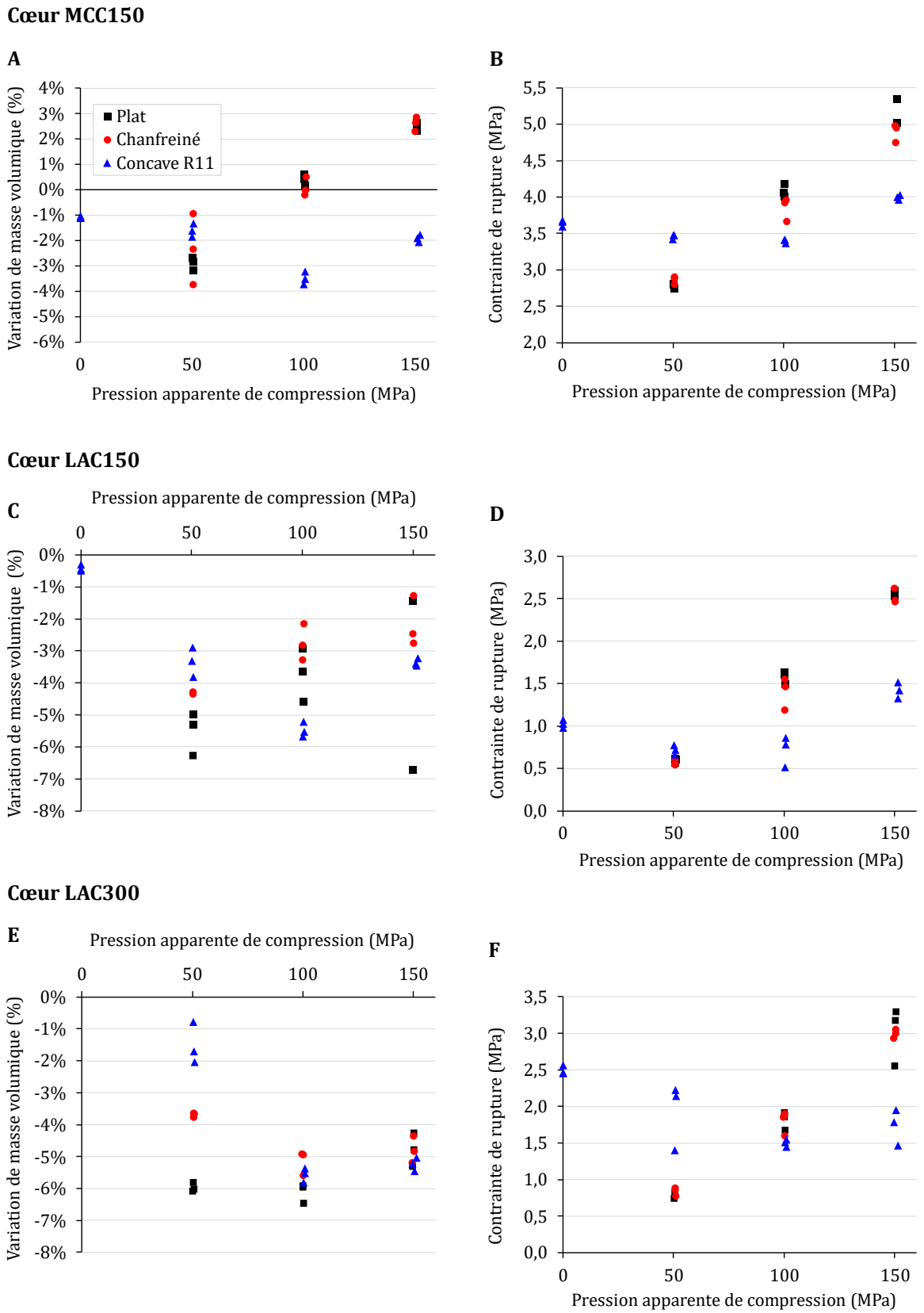


Figure 3.13 - Variation de masse volumique et de contrainte de rupture des cœurs MCC150 (A, B), LAC150 (C, D) et LAC300 (E, F) après la compression d'enrobage. Forme des poinçons : plat (carrés noirs), plat chanfreiné (ronds rouges), concave (triangles bleus)

3.3.2.2 Etude en simulation numérique des contraintes pendant la compression

Comme cela a été constaté dans la partie 3.2, la structure finale d'un comprimé après la compression est dépendante des contraintes subies et de la triaxialité de ces contraintes. La simulation numérique est l'outil indiqué pour comprendre l'influence de la forme des poinçons sur les différentes contraintes appliquées sur le cœur. Comme dit plus haut, ces contraintes ne sont pas accessibles expérimentalement car elles règnent à l'intérieur de l'enveloppe. Néanmoins, pendant les expériences de compression, il est possible de mesurer l'évolution de la pression axiale sur les poinçons et de la pression radiale sur la matrice grâce à l'instrumentation de la machine à comprimer utilisée. Pour confirmer que la simulation numérique représente correctement l'évolution des contraintes pendant la compression d'enrobage, il est intéressant de comparer les résultats expérimentaux et numériques concernant l'évolution de la pression radiale sur la matrice en fonction de la pression axiale appliquée avec les différentes formes de poinçons.

Les courbes sont présentées dans la Figure 3.14. Il est à noter que dans la simulation, la phase de réarrangement des grains n'est pas simulée car les paramètres ne peuvent pas être obtenus à très faible pression (c'est-à-dire que le premier état de la compression est déjà légèrement comprimé). Cela explique la forme de la courbe obtenue à basse pression. Le changement de pente obtenu en simulation correspond à la transition entre une déformation purement élastique (du compact « pré-comprimé ») et une déformation plastique de la poudre. La première partie ne doit donc pas être considérée. Il faut également noter que la décompression n'est pas bien représentée dans la simulation. Dans les faits, pendant la décompression numérique, pour la plupart des éléments de l'enveloppe, l'état de contrainte coupe la droite de rupture de Drucker-Prager. Cela mène à une dilatation non physique des éléments (en fait cela devrait représenter une rupture et non une dilatation). De plus, comme il est connu que la droite de rupture ne représente pas avec exactitude le comportement en rupture d'un comprimé [22], il a été décidé de ne pas utiliser la décompression dans le cycle de simulation. Les comparaisons seront faites pendant le chargement et au maximum de compression.

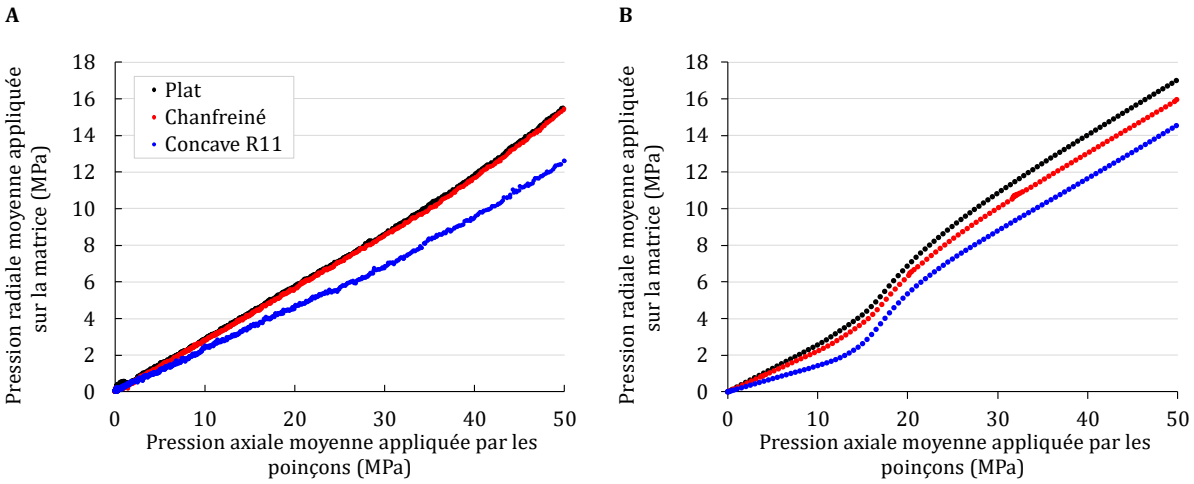


Figure 3.14 - Evolution de la contrainte radiale sur la matrice en fonction de la contrainte axiale pendant la compression avec différentes formes de poinçons : expérimentale (A) et simulée (B)

Dans la simulation, pour une même pression axiale, une pression radiale différente est obtenue en fonction des poinçons utilisés. Les poinçons plats provoquent la pression radiale la plus élevée, suivis des poinçons chanfreinés puis des poinçons concaves. Expérimentalement, aucune différence n'est obtenue entre les poinçons plats et chanfreinés, mais les poinçons concaves donnent clairement une pression sur la matrice plus faible. On peut remarquer que les résultats obtenus sont similaires à ceux trouvés pour les comprimés mono-couche, tant expérimentalement que numériquement [30]. Il peut aussi être noté que si la simulation n'est pas exactement quantitative, le bon ordre de grandeur est obtenu sur l'intervalle de contrainte étudié.

Ces résultats montrent que la simulation numérique représente correctement l'évolution des contraintes pendant la compression d'enrobage. L'étape suivante consiste à évaluer dans la simulation l'évolution des contraintes subies par le cœur en fonction de la forme des poinçons. Les résultats sont présentés dans la Figure 3.15. Il est intéressant d'observer que pour une pression axiale apparente donnée, l'ordre des contraintes radiales sur le cœur est inversé par rapport à l'ordre des contraintes sur la matrice (voir Figure 3.14). La plus haute contrainte radiale sur la bande du cœur est obtenue avec les poinçons concaves. De plus, même si la force axiale totale appliquée au comprimé est la même dans les trois simulations, on voit que la contrainte axiale finalement subie par le cœur est plus faible avec les poinçons concaves qu'avec les plats et les chanfreinés.

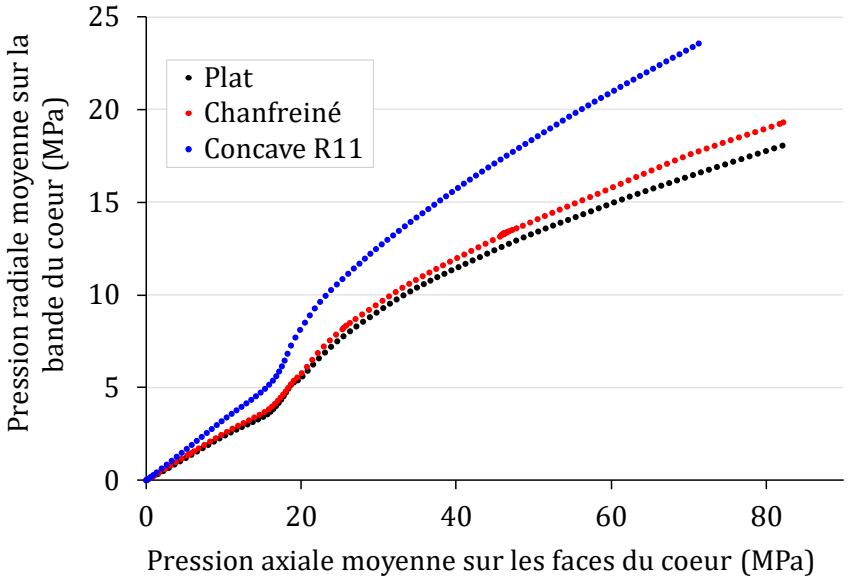


Figure 3.15 - Evolution des contraintes sur le cœur au cours de la compression d'enrobage obtenue par simulation par éléments finis pour différentes formes de poinçons

Il est donc clair que la triaxialité des contraintes subies par le cœur pendant la compression est fortement dépendante de la forme de l'outillage. Un autre moyen de représenter la triaxialité est de tracer le chemin des contraintes sur le cœur dans le plan p-q, où p est la pression hydrostatique

et q la contrainte équivalente de Von Mises. Pour rappel (partie 1.1.5), ces grandeurs sont définies respectivement par les deux équations suivantes dans le cas d'une compression axisymétrique :

$$p = \frac{\sigma_{axial} + 2.\sigma_{radial}}{3}$$

$$q = |\sigma_{axial} - \sigma_{radial}|$$

Les courbes dans le plan p-q des contraintes qui s'exercent sur le cœur, issues des simulations numériques, sont tracées dans la Figure 3.16.

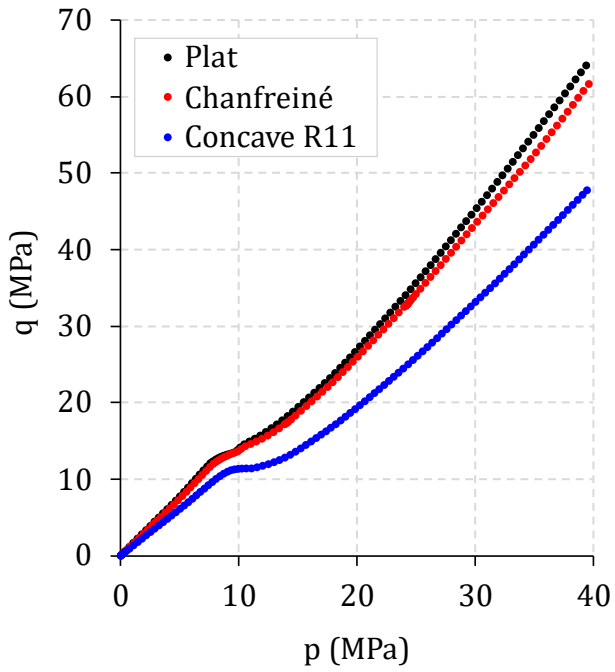


Figure 3.16 - Représentation dans le plan p-q des contraintes subies par le cœur pendant la compression d'enrobage en simulation numérique

Ces courbes montrent clairement qu'à une valeur de p donnée, q, qui représente la composante déviatorique de la contrainte, est plus faible avec l'utilisation des poinçons concaves qu'avec les deux autres formes de poinçons.

Cela signifie que l'état de contrainte du cœur est plus proche de l'hydrostatique en utilisant des poinçons concaves plutôt que des poinçons plats. Une contrainte plus hydrostatique s'oppose à la rupture du cœur, car une rupture est favorisée par un état de contrainte déviatorique importante (voir par exemple le critère de Von Mises). Cela explique pourquoi les effets de la compression d'enrobage sont moins importants en cas d'utilisation de poinçons concaves, comparé au cas des poinçons plats, comme montré dans les résultats présentés plus haut.

Une autre manière de visualiser ce phénomène est de regarder la distribution des contraintes dans le comprimé au maximum de compression. Ces distributions sont représentées dans la Figure 3.17.

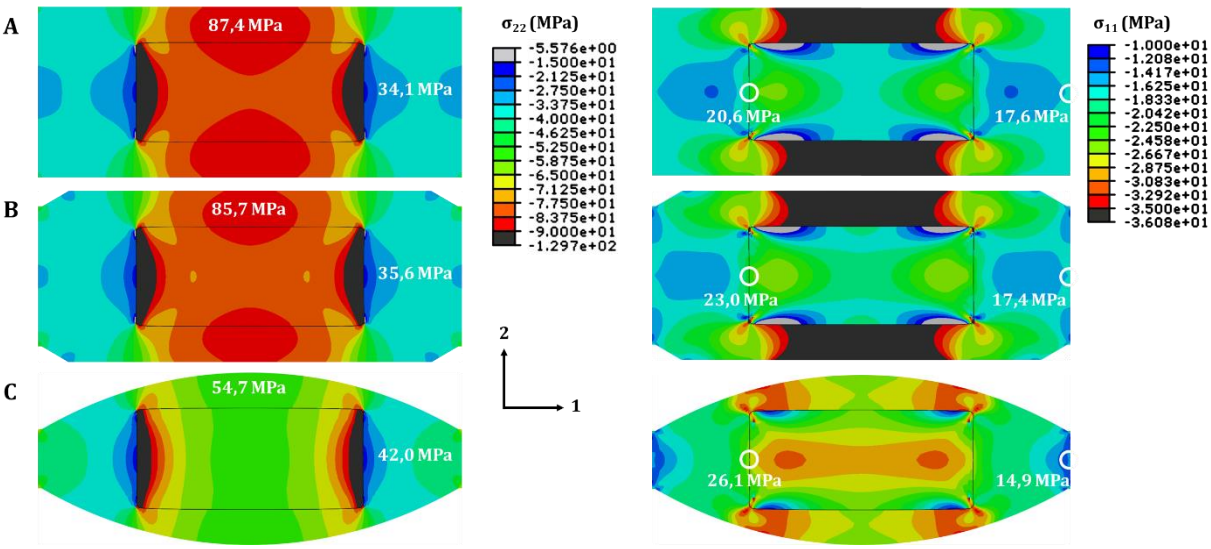


Figure 3.17 - Distribution simulée des contraintes dans le comprimé au maximum de compression pour les différentes formes de poinçons. Contrainte axiale (gauche) et contrainte radiale (droite)

Les résultats sont cohérents avec les courbes présentées précédemment. La contrainte axiale (σ_{22}) sur le cœur est nettement plus élevée avec les poinçons plats et chanfreinés qu'avec les concaves. A l'inverse, la contrainte radiale (σ_{11}) sur le côté du cœur est plus élevée pour les comprimés convexes.

Ces résultats sont de grand intérêt car ils aident à comprendre la cause des plus grandes déformations du cœur avec les poinçons plats et chanfreinés qu'avec les poinçons concaves. Ils peuvent aussi être valorisés pour mieux comprendre la structure des comprimés finaux. Les résultats indiquent que la distribution des contraintes autour du cœur est plus homogène avec l'outillage concave. Bien sûr, la distribution de densité relative finale dans l'enveloppe est directement influencée par la distribution des contraintes. Par conséquent, une distribution des contraintes plus homogène provoque une distribution de densité relative plus homogène. La distribution de densité relative obtenue par simulation numérique au maximum de compression est présentée dans la Figure 3.18.

Comme attendu, la distribution de densité relative dans l'enveloppe est bien plus homogène à l'issue de la compression avec les poinçons concaves. Comparés aux poinçons plats et aux chanfreinés, les poinçons concaves permettent d'obtenir une plus haute densité relative dans la bande ainsi qu'une plus faible densité relative dans la couche.

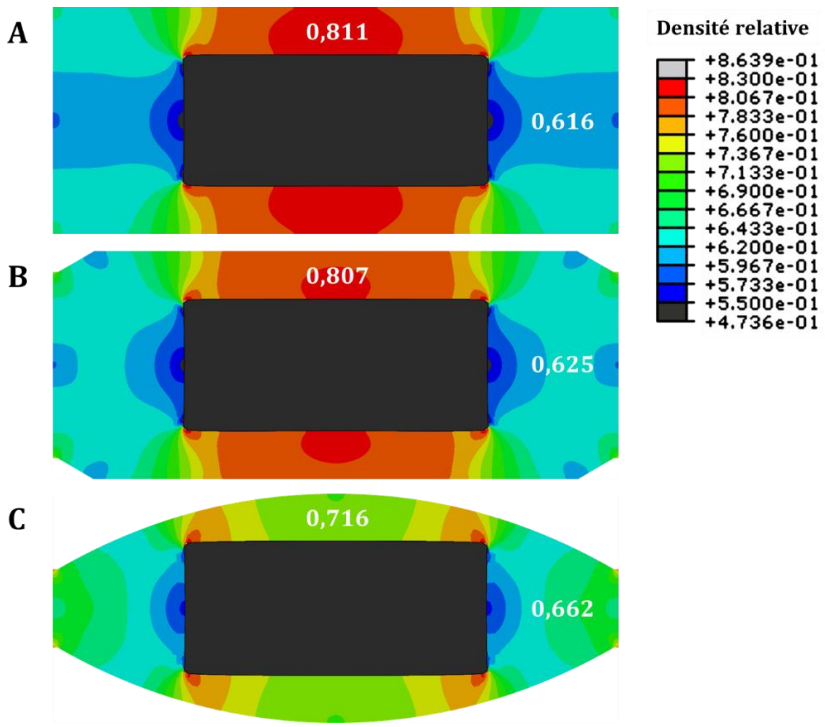


Figure 3.18 - Distribution de densité relative simulée dans l'enveloppe au maximum de compression

Il est connu que la compression des comprimés mono-couche avec des poinçons concaves induit une forte contrainte axiale et ainsi une haute densité relative dans la zone externe du comprimé, ainsi que de plus basses contraintes et densités relatives au centre [23], [28], [99]. L'effet opposé est observé avec les comprimés Tab-in-Tab plats, où la contrainte axiale est concentrée sur la zone centrale en raison de la présence du cœur (voir partie 3.2.3). Pour rappel, la présence du cœur provoque une densité relative plus faible dans la bande que dans les couches. Dans le cas de l'utilisation de poinçons concaves, la courbure du poinçon et la présence du cœur se combinent et les concentrations de contrainte s'équilibrent, favorisant une densité relative plus homogène des comprimés Tab-in-Tab convexes.

3.4 Laminage à l'éjection

3.4.1 Introduction

Comme introduit dans le chapitre 1, il a déjà été constaté par Nguyen et al. [95] que selon les matériaux utilisés, certains Tab-in-Tab apparaissent laminés en sortie de presse. Les auteurs rapportent que cela concerne les cas où le cœur a un recouvrement élastique axial plus élevé que l'enveloppe. Cela correspond à ce qui a été rencontré de façon fortuite lors des précédentes expériences de ce chapitre, où pour rappel, les Tab-in-Tab à cœur en MCC et à enveloppe en lactose ont laminé à l'éjection.

Le laminage à l'éjection est une problématique très importante, car l'intégrité des comprimés est une exigence fondamentale de qualité. Des informations sur les paramètres qui tendent, ou pas, à faire laminer un Tab-in-Tab sont donc d'importance majeure lors du développement de tels comprimés. Il a donc semblé intéressant d'approfondir le sujet.

La cause avancée du laminage est qu'à la décharge de la compression d'enrobage, où la contrainte axiale imposée par les poinçons se relâche, le cœur restitue l'énergie élastique accumulée par une expansion axiale. Cette notion de recouvrement élastique a été introduite dans la partie 1.1.3.4.

Pour compléter les résultats existants, une investigation pourra être menée sur l'éventuelle influence de la pression de compression, ou du rapport de diamètres cœur/enveloppe. Les expériences seront menées avec différents matériaux de recouvrement élastique plus ou moins important, en tant que cœur et qu'enveloppe du Tab-in-Tab. Ainsi la cause avancée pourra être confirmée, mais d'éventuels facteurs aggravants ou atténuants pourront être identifiés.

En ce qui concerne les comprimés mono-couche, des études précédentes ont montré qu'il est possible d'observer du laminage en raison de la contrainte radiale résiduelle, qui crée une concentration de contrainte de cisaillement à l'éjection [100], [101]. Garner et. al. ont suggéré d'utiliser une matrice conique dans le but de minimiser la contrainte de cisaillement au moment de l'éjection de la matrice et prévenir du laminage. Les matrices les plus répandues sont dites « cylindriques » ou « droites », car la totalité de leur surface interne est cylindrique. A l'inverse, une matrice dite « conique » se distingue par un léger évasement de sa surface interne avant son embouchure.

Ainsi il sera intéressant de réaliser la compression des Tab-in-Tab dans une matrice conique pour déterminer si la contrainte de cisaillement à l'éjection est ou non un facteur aggravant du laminage.

3.4.2 Méthode expérimentale

Trois matériaux ont été choisis pour leurs recouvrements élastiques très différents : le lactose monohydrate, la cellulose microcristalline et l'amidon de maïs. Etant donnée l'hypothèse d'une rupture provoquée par un regain d'épaisseur du cœur à la décompression, on s'intéresse en particulier au recouvrement élastique axial (%$E_{r\ axial}$), propriété qui est de l'ordre de 4% pour le lactose, 8% pour la MCC et 24% pour l'amidon (Figure 2.3).

Ces trois poudres seront toutes utilisées pour la fabrication du cœur et de l'enveloppe des comprimés Tab-in-Tab et chaque combinaison sera étudiée.

Les compressions d'enrobage seront réalisées en matrices de diamètre 11,28 mm, premièrement dans une matrice droite et deuxièmement dans une matrice conique. Le rapport de diamètres cœur-enveloppe pourra donc être modifié en sélectionnant le diamètre des cœurs, qui seront ronds plats de diamètre 6 mm et 8 mm dans cette partie de l'étude.

Pour garantir une cohésion acceptable des cœurs, la MCC sera comprimée à 150 MPa, le lactose et l'amidon seront comprimés à 300 MPa. Les remplissages sont ajustés afin d'obtenir une épaisseur de 2,75 mm pour les cœurs, quel que soit son diamètre et son matériau.

Ensuite, la compression d'enrobage sera réalisée à 50 MPa et 150 MPa avec les trois poudres pour étudier l'influence de la pression.

Nous avons vu dans les parties précédentes qu'une épaisseur de couche plus élevée favorise une bande plus dense, et donc plus résistante. Comme c'est cette zone qui rompt dans le cas du laminage à l'éjection, on peut raisonnablement penser qu'une épaisseur de couche élevée est un paramètre qui ne favorise pas le laminage à l'éjection. Ainsi, si l'on obtient un laminage dans ce cas le moins critique, on pourra conclure sur le fait que ce sont les autres paramètres en jeu qui sont problématiques.

Par conséquent, pour toutes les enveloppes, l'épaisseur des couches a été maintenue constante à l'instar de celle du cœur. Une épaisseur de couche de 2,0 mm a été choisie.

3.4.3 Résultats et discussions

3.4.3.1 Paramètres procédé et matériaux en lien avec les différents laminages observés

Comme attendu, certains comprimés Tab-in-Tab sont sortis de la presse sans fissure, quand d'autres ont spontanément laminé à l'éjection. Dans certains cas, le comprimé présente même plusieurs fissures de laminage, comme Nguyen et al. l'ont observé. Cependant, tous les comprimés laminés ont en commun une fissure particulière. Cette fissure spontanée est visible sur la bande, à l'interface de la couche supérieure (Figure 3.19.A). Une légère cohésion est cependant maintenue après l'éjection, mais la face supérieure tend à se séparer facilement du comprimé, révélant le chemin de la fissure (Figure 3.19.B). Quand un laminage à l'éjection est observé, celui-ci est toujours localisé proche de l'interface entre la couche supérieure et la partie haute de la

bande, c'est-à-dire à l'interface de remplissage entre les deux lits de poudre. Cependant, le chemin de la fissure ne suit pas exactement le plan d'interface mais est légèrement incliné vers la bande du cœur.

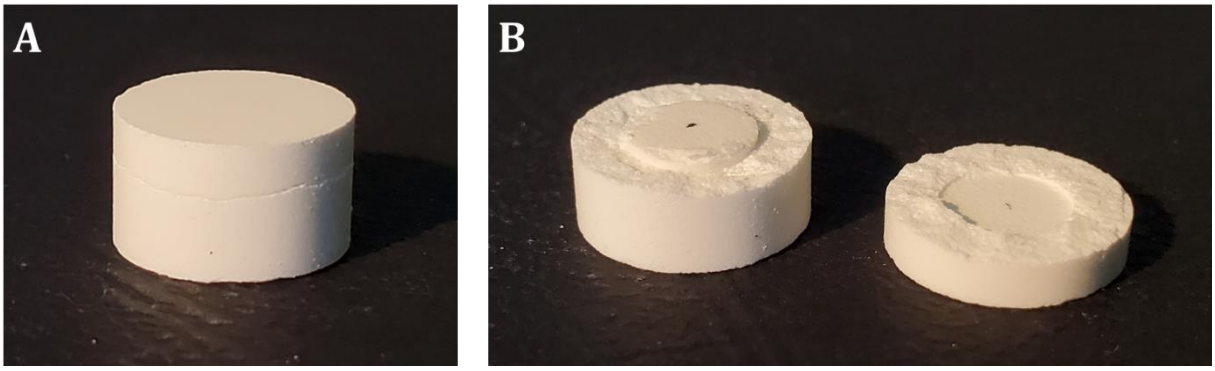


Figure 3.19 - Photographies d'un Tab-in-Tab MCC-LAC (6-11,28 mm) après l'éjection (A) et après avoir ôté la couche supérieure (B)

Un point d'encre noire sur la face supérieure du cœur permet d'identifier avec certitude que c'est systématiquement la couche supérieure du Tab-in-Tab qui lamine. Néanmoins, dans certains cas cette fissure peut être accompagnée de sa symétrique du côté inférieur, comme dans l'exemple de la Figure 3.20.

Figure 3.20 - Photographie d'un Tab-in-Tab Amidon-Lactose (8-11,28 mm, 150 MPa)

Il est maintenant intéressant d'étudier l'occurrence du laminage à l'éjection en fonction des paramètres choisis (pression de compression, taille du cœur, matériaux du cœur et de l'enveloppe). Les résultats pour l'ensemble des combinaisons sont présentés dans le Tableau 3.2. Il est à noter que pour chaque jeu de paramètres, l'expérience a été reproduite trois fois, et l'issue a toujours été la même pour les trois comprimés. On peut donc considérer que ces résultats sont reproductibles.

Tout d'abord, les résultats confirment que l'influence du recouvrement élastique du cœur sur le laminage à l'éjection est très marquée. En effet avec les cœurs en lactose, qui ont un recouvrement élastique axial faible, aucun Tab-in-Tab n'a laminé à l'éjection quels que soient les autres paramètres. A l'opposé, un cœur en amidon, qui a un recouvrement élastique considérable, provoque quasi-systématiquement un laminage.

Enveloppe		**Cœur**					
		Lactose		MCC		Amidon	
		ø6 mm	ø8 mm	ø6 mm	ø8 mm	ø6 mm	ø8 mm
Lactose	50 MPa			×	××	××	××
	150 MPa			×	××	××	××
MCC	50 MPa					×	×
	150 MPa				×	×	×
Amidon	50 MPa				×		×
	150 MPa					×	×

Tableau 3.2 - Occurrence du laminage à l'éjection. Pas de laminage ( ), Laminage simple fissure (×), Laminage fissures multiples (××)

Ensuite, on peut observer que la différence de recouvrement élastique entre les matériaux du cœur et de l'enveloppe joue aussi un rôle. L'exemple parlant est celui des cœurs en MCC, qui provoquent un laminage des enveloppes en lactose, tandis que l'effet est compensé avec des enveloppes de recouvrement élastique plus élevé, en MCC ou en amidon de maïs. Cela confirme l'hypothèse que le laminage est dû à une contrainte de traction dans l'enveloppe qui résulte de l'expansion axiale du cœur. Si la bande de l'enveloppe regagne d'elle-même beaucoup l'épaisseur à la décharge, elle autorise le cœur à dissiper sa déformation élastique sans engendrer de contrainte dans l'enveloppe.

Cependant, la différence de recouvrement élastique entre le cœur et l'enveloppe n'est pas le seul paramètre qui influence le laminage. En effet un cas de Tab-in-Tab MCC-MCC a montré un laminage, bien que le cœur et l'enveloppe soient de même matériau. Cela est encore plus marqué avec les cœurs en amidon dont le recouvrement élastique est encore plus élevé, qui dans la plupart des cas ont provoqué le laminage des enveloppes en amidon. Ainsi, si le recouvrement élastique du cœur est trop élevé, celui-ci n'est pas compensé par l'élasticité de l'enveloppe.

Le recouvrement élastique du cœur, indépendamment de celui de l'enveloppe semble donc avoir une influence à lui seul sur le laminage à l'éjection. Cela rejoint les résultats obtenus pour les comprimés bicouches dans d'autres études [9], [102], où non seulement la différence de recouvrement élastique entre les deux couches est déterminante, mais également le recouvrement élastique d'une couche en particulier.

L'influence du diamètre du cœur comparé à celui de l'enveloppe montre également une tendance claire. Dans les trois cas où l'issue est différente selon le diamètre du cœur, c'est le cœur le plus large qui a provoqué le laminage à l'éjection. Cela peut être dû à plusieurs causes, premièrement, cela réduit la largeur de la section résistante de l'enveloppe (surface qui doit résister à la force axiale que provoque le cœur à la décompression). Il en résulte une contrainte plus élevée. Deuxièmement, il a été montré précédemment qu'un diamètre de cœur plus faible favorise la densification dans la bande, qui est justement la zone qui est sous contrainte. La résistance à la traction locale est donc plus élevée si le cœur est de petit diamètre. Néanmoins, seuls trois cas de laminage avec le cœur de 8 mm ont été évités avec un cœur de 6 mm. On ne peut donc pas considérer que la réduction du diamètre du cœur est suffisante pour prévenir le laminage à l'éjection des Tab-in-Tab.

Le dernier paramètre qui a été étudié dans ce plan d'expérience est la pression de compression d'enrobage. Cette dernière semble avoir peu d'influence sur le laminage, seuls trois cas ont eu une issue différente entre 50 MPa et 150 MPa et sans tendance évidente. En fait, l'augmentation de la pression de compression a deux effets sur le laminage qui se compensent. D'une part la masse volumique locale dans la bande augmente, ce qui la rend plus résistante, mais d'autre part le cœur accumule plus de déformation élastique qu'il va devoir restituer à la décompression en créant une contrainte dans l'enveloppe.

3.4.3.2 Effet de la matrice conique

Tous les cas précédents où un laminage à l'éjection a été observé ont été reproduits en compression dans une matrice conique. L'intégralité des autres paramètres a été conservée constante par rapport aux expériences en matrice droite. Sur 17 cas où un laminage avait été observé (Tableau 3.2), seul un cas de laminage a été supprimé avec l'utilisation de la matrice conique.

Ce cas est celui du Tab-in-Tab avec un cœur en MCC de diamètre 8 mm dans l'amidon comprimé à 50 MPa. La fissure principale au niveau de l'interface n'est pas apparue avec la matrice conique, et ce avec les trois répétitions. Il est donc probable que ce cas soit proche de la limite entre le laminage et l'absence de laminage à l'éjection. La contrainte de cisaillement à l'éjection serait donc, à la marge, un phénomène aggravant du laminage à l'éjection des Tab-in-Tab. Notons cependant que les matériaux du cœur et de l'enveloppe restent les causes principales du phénomène. La contrainte à l'éjection peut juste être favorable à l'amorce d'une fissure qui est provoquée par les contraintes dues au recouvrement élastique.

3.4.4 Conclusion sur le laminage

A travers ces expériences, il a été mis en évidence que le laminage spontané à l'éjection des Tab-in-Tab est le résultat d'une contrainte de traction axiale dans la bande qui est provoquée par l'expansion élastique du cœur à la décompression.

Le principal paramètre déterminant le laminage ou non des Tab-in-Tab est le recouvrement élastique du cœur. Il est donc primordial en développant un Tab-in-Tab de choisir une formulation du cœur qui a un faible recouvrement élastique. Il a cependant été montré que d'autres paramètres peuvent réduire l'apparition du laminage, comme une faible différence de recouvrement élastique entre le cœur et l'enveloppe ou le diamètre du cœur.

L'utilisation d'une matrice conique, qui réduit la contrainte de cisaillement à l'éjection, joue à la marge sur l'apparition du laminage des Tab-in-Tab, indiquant que le cisaillement au bord de la matrice n'en est pas la cause principale.

Le recouvrement élastique axial d'une poudre est une propriété qui peut être aisément caractérisée sur une machine à comprimer qui mesure précisément l'écart entre les poinçons. Ainsi, lors du développement d'un Tab-in-Tab, il est important de s'intéresser au recouvrement élastique des mélanges utilisés, notamment pour s'assurer que celui du cœur n'est pas trop élevé. Le cas échéant, cela indiquerait la nécessité d'une reformulation, et cela assez tôt dans le processus de développement.

3.5 Conclusion

Les résultats expérimentaux exploités dans ce chapitre ont révélé la complexité et la singularité du procédé de compression d'enrobage. Les paramètres géométriques comme l'épaisseur des couches, le rapport de diamètres entre le cœur et l'enveloppe ou la forme des poinçons modifient considérablement les déformations relatives dans l'enveloppe, et donc les champs de contraintes et de masse volumique.

Bien que le cœur soit déjà fortement comprimé à l'état initial, il subit des modifications structurelles importantes pendant la compression d'enrobage. Le cœur voit en effet ses dimensions, sa masse volumique et sa résistance évoluer au cours de la compression d'enrobage, et ce en fonction de la triaxialité des contraintes subies au cours du procédé.

Les paramètres du procédé étudiés ayant une forte influence sur la structure des comprimés Tab-in-Tab, on peut s'attendre à ce qu'ils influencent également les propriétés d'usage du produit fini. En particulier, la résistance mécanique en test diamétral et le profil de libération de la substance active sont deux propriétés qui ont une importance majeure. Premièrement car en développement on cherche à atteindre des attributs de résistance mécanique et de libération d'actif qui remplissent l'objectif de qualité du comprimé. Deuxièmement car lors de la commercialisation, la conformité de ces deux propriétés d'usage selon les spécifications, définies au cours du développement et de la transposition d'échelle, conditionne la certification et la libération de tout lot. Cela est valable pour tout type de comprimé, y compris les Tab-in-Tab.

Il apparait donc intéressant d'étudier comment les paramètres du procédé influencent le test diamétral et le comportement en test de dissolution, au regard de la structure du cœur et de l'enveloppe. Cela sera l'objet des deux prochains chapitres, à commencer par la résistance mécanique.

Chapitre 4.
Résistance mécanique et rupture

Les travaux décrits dans ce chapitre ont fait l'objet d'une publication :

Breaking patterns of press-coated tablets during the diametral compression test: Influence of the product, geometry and process parameters, 2022, International Journal of Pharmaceutics, Volume 612, 121371, 10.1016/j.ijpharm.2021.121371

Sommaire

4.1 Introduction 116

4.2 Méthode expérimentale 118

4.3 Résultats 119

4.3.1 Descriptions des différents profils de rupture 119

4.3.2 Occurrences des profils de rupture 120

4.4 Discussions 121

4.4.1 Rupture en laminage 121

4.4.2 Ruptures dans la direction radiale 122

4.4.2.1 Profils en corrélation d'image et amorce de fissure 122

4.4.2.2 Rupture diamétrale totale : une rupture du cœur 123

4.4.2.3 Ruptures dans l'enveloppe 125

4.4.3 Discussions complémentaires sur la rupture 127

4.5 Conclusion 130

4.1 Introduction

Comme pour tous les autres types de comprimés pharmaceutiques, la résistance mécanique des comprimés Tab-in-Tab est une propriété qui doit être mesurée et suivie pour garantir l'intégrité du comprimé au long de son cycle de vie. Cette propriété est généralement mesurée en utilisant le test de compression diamétrale, comme stipulé dans la pharmacopée européenne, monographie <2.9.8>. Le test de compression diamétrale est utilisé depuis longtemps pour tester la résistance mécanique des comprimés pharmaceutiques. Ce test est décrit dans la partie 1.1.4. Pour rappel, l'expérience consiste à appliquer une force croissante au comprimé, le long de son diamètre entre deux plateaux, jusqu'à la rupture du comprimé. Dans le cas de comprimés plats mono-couche, la donnée de sortie de ce test est la force maximale atteinte, qui peut être transformée en contrainte de rupture (« tensile strength ») du comprimé, donnée par l'équation (Fell and Newton, 1970) :

$$\sigma = \frac{2.F}{\pi.D.h} \tag{4.1}$$

où F est la force maximale atteinte pendant le test, D est le diamètre du comprimé et h son épaisseur.

Pour le test de compression diamétrale, le calcul de la contrainte de rupture en utilisant l'équation (4.1) est basé sur certaines hypothèses dont deux sont d'intérêt majeur dans le cas présent. Premièrement, le comprimé doit présenter une rupture en deux moitiés selon son diamètre chargé. Deuxièmement, le comprimé doit être homogène et doit se comporter comme un corps élastique linéaire jusqu'à sa rupture [14].

Or il a été montré dans le chapitre 3 que les comprimés Tab-in-Tab sont loin d'être homogènes. D'une part leur structure noyau-enveloppe est une hétérogénéité en elle-même, et d'autre part l'enveloppe elle-même n'est pas uniformément dense. Du fait de cette hétérogénéité, l'équation (4.1) ne peut pas être utilisée pour calculer la contrainte de rupture. Même si l'intention est d'utiliser directement la force de rupture détectée lors du test, la signification de cette force pourrait ne pas être triviale. En effet, elle pourrait correspondre à la mesure de la résistance du cœur, de l'enveloppe, ou même de l'interface entre les deux parties de l'enveloppe étant donné que des ruptures non diamétrales peuvent se produire [87].

Dans le but d'utiliser ce test correctement, il est indispensable d'identifier et interpréter correctement le profil de rupture obtenu pendant le test. Cela n'a à notre connaissance jamais été traité dans la littérature malgré une large utilisation du test de compression diamétrale sur les Tab-in-Tab dans l'industrie. De plus, et en particulier avec les comprimés Tab-in-Tab, c'est un défi de disposer d'un test qui puisse indiquer les attributs de libération. L'utilisation du test de compression diamétrale comme indicateur de la performance du comprimé peut être questionnée.

Ainsi, cette étude vise à décrire et à comprendre les différents profils de rupture pouvant être observés lors de la compression diamétrale des comprimés Tab-in-Tab. L'occurrence des profils de rupture sera étudiée au regard des propriétés matériaux et des paramètres d'enrobage comme l'épaisseur de couche et la pression de compression.

Enfin, une étude sera menée pour comprendre l'initiation et la propagation de la fissure pour les différents profils de rupture. Cela pourra être mesuré expérimentalement en filmant le test diamétral à haute vitesse et en utilisant la corrélation d'images, décrite dans la partie 2.2.2. Les mesures expérimentales seront supportées par la simulation numérique du test diamétral. La simulation permettra d'obtenir de l'information sur la répartition des contraintes pendant le test, et ce en fonction des propriétés mécaniques des Tab-in-Tab.

4.2 Méthode expérimentale

Le but de l'expérimentation est d'obtenir des comprimés Tab-in-Tab de comportements différents lors du test diamétral. Cela permettra d'explorer un maximum de cas différents et d'aboutir à des conclusions les plus complètes possibles. La résistance et la rigidité du cœur sont notamment susceptibles d'avoir des effets sur l'issue du test diamétral. Ainsi des Tab-in-Tab seront fabriqués avec trois types de cœurs : lactose comprimé à 150 MPa (LAC150), lactose comprimé à 300 MPa (LAC300) et cellulose microcristalline comprimée à 150 MPa (MCC150). Dans cette partie de l'étude, tous les cœurs sont cylindriques, de diamètre 8 mm et d'épaisseur 3 mm. A titre d'information, avant la compression d'enrobage les cœurs ainsi obtenus ont les caractéristiques résumées dans le Tableau 4.1 (moyennes des valeurs sur 4 comprimés).

	LAC150	LAC300	MCC150
σ (MPa)	1,175	2,970	3,749
m (mg)	198	214	198
f_s	0,858	0,923	0,831

Tableau 4.1 - Résistance à la traction, masse et fraction solide des cœurs utilisés

Ensuite, dans le but d'avoir des enveloppes de différentes rigidités et répartitions de densité relative, les compressions d'enrobage ont été faites en utilisant la MCC ou le lactose en tant qu'enveloppe. Quatre niveaux de pression ont été appliqués pour la compression principale : 25 MPa, 50 MPa, 100 MPa, 150 MPa. L'épaisseur de couche a également été une variable de cette étude, pour laquelle on conserve les valeurs de 0,6 mm, 1,0 mm ou 1,8 mm pour la couche inférieure et la couche supérieure après la compression. Le diamètre de l'enveloppe a été maintenu constant à 16 mm dans cette série d'expériences.

Chaque combinaison de « type de cœur / matériau d'enrobage / pression de compression / épaisseur de couche » a été étudiée, ce qui résulte en 72 jeux de comprimés Tab-in-Tab. Pour la suite de l'étude et pour des raisons de concision, les comprimés Tab-in-Tab seront désignés au format de l'exemple suivant : **LAC150-MCC-ép.1.8mm-100MPa** ; où « LAC » est le matériau du cœur, « 150 » est la pression de compression du cœur en MPa, « MCC » est le matériau de l'enveloppe, « 1,8 » est l'épaisseur de la couche, « 100 » est la pression de compression d'enrobage.

Pour garantir la reproductibilité des résultats, trois comprimés ont été produits pour chaque jeu de paramètres.

4.3 Résultats

4.3.1 Descriptions des différents profils de rupture

A l'application du test de compression diamétrale sur les différents comprimés Tab-in-Tab, quatre profils de rupture ont été observés en fonction des paramètres de fabrication. Ces profils sont représentés dans la Figure 4.1 et présentent les caractéristiques suivantes :

(A) **Rupture diamétrale totale** (Diam.tot) : le comprimé entier, cœur et enveloppe, rompt selon le plan diamétral parallèle au diamètre chargé. Ce profil est le plus similaire au profil de rupture habituel d'un comprimé mono-couche.

(B) **Laminage de couche** (Lam.) : la couche supérieure de l'enveloppe est séparée du comprimé, selon un plan parallèle à la face. Ce profil a déjà été reporté pour les Tab-in-Tab [87].

(C) **Rupture diamétrale de l'enveloppe** (Diam.env) : une ou deux couches sont rompues diamétralement. Dans ce cas, le cœur est intact après la rupture.

(D) **Rupture autour du noyau** (Tour.noy) : la fissure se propage dans l'enveloppe d'un point de chargement à l'autre selon un chemin correspondant au contour du cœur. Le cœur est intact après la rupture.

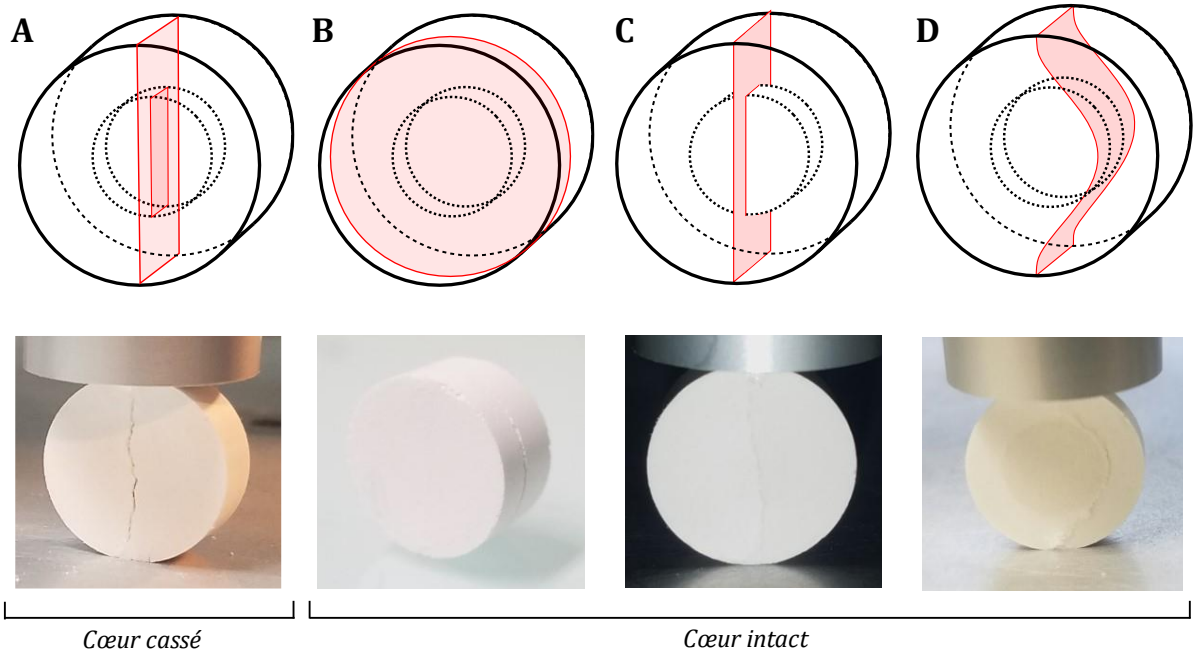


Figure 4.1 - Chemin de rupture pour les quatre profils de rupture et exemples photographiés : Rupture diamétrale totale (A) Laminage de couche (B) Rupture diamétrale de l'enveloppe (C) Rupture autour du noyau (D)

4.3.2 Occurrences des profils de rupture

Les comprimés Tab-in-Tab faits de différents cœurs et enveloppes, à différentes pressions et avec différentes épaisseurs de couche, ont subi selon ces paramètres l'un des quatre profils de rupture décrits précédemment. Les profils de rupture obtenus lors des tests de compression diamétrale sont reportés dans le Tableau 4.2, pour l'ensemble des comprimés produits pour cette étude.

Epaisseur de couche	Pression de compression apparente			
	25 MPa	50 MPa	100 MPa	150 MPa
A) LAC150 - MCC				
Ep. 0,6 mm	Tour.noy	Tour.noy	Tour.noy	Diam.env.
Ep. 1,0 mm	Lam.	Tour.noy	Diam.env.	Diam.env. / Diam.tot.
Ep. 1,8 mm	Lam.	Tour.noy	Diam.tot.	Diam.tot.
B) LAC300 - MCC				
Ep. 0,6 mm	-	Tour.noy	Tour.noy	Diam.env.
Ep. 1,0 mm	Lam.	Tour.noy	Diam.env.	Diam.env.
Ep. 1,8 mm	Lam.	Lam.	Diam.env.	Diam.env. / Diam.tot.
C) MCC150 - MCC				
Ep. 0,6 mm	-	Tour.noy	Tour.noy	Tour.noy
Ep. 1,0 mm	-	Tour.noy	Diam.env	Diam.env
Ep. 1,8 mm	Lam.	Lam.	Diam.env	Diam.env
D) LAC150 - LAC				
Ep. 0,6 mm	Tour.noy	Tour.noy	Tour.noy	Tour.noy
Ep. 1,0 mm	Tour.noy	Tour.noy	Tour.noy	Tour.noy
Ep. 1,8 mm	Tour.noy	Tour.noy	Tour.noy	Diam.tot.
E) LAC300 - LAC				
Ep. 0,6 mm	Tour.noy	Tour.noy	Tour.noy	Tour.noy
Ep. 1,0 mm	Tour.noy	Tour.noy	Tour.noy	Tour.noy
Ep. 1,8 mm	Tour.noy	Tour.noy	Tour.noy	Tour.noy
F) MCC150 - LAC				
Ep. 0,6 mm	Eject.	Tour.noy	Tour.noy	Eject.
Ep. 1,0 mm	Eject.	Eject.	Eject.	Eject.
Ep. 1,8 mm	Tour.noy	Eject.	Diam.env	Eject.

Tableau 4.2 - Profils de rupture des comprimés Tab-in-Tab en fonction de la pression de compression, de l'épaisseur de couche et des matériaux

En plus des quatre profils de rupture auxquels on s'intéresse, « eject. » réfère à des cas où une fissure était déjà visible à l'éjection de la presse, avant le test de compression diamétrale. Ce cas, qui se présente uniquement sur le système MCC150-LAC, a été discuté dans le chapitre précédent. Dans certaines cellules, deux profils sont mentionnés, ce qui correspond aux cas où les trois comprimés produits aux mêmes paramètres n'ont pas le même profil de rupture. Un tiret dans une cellule signifie que le comprimé n'était pas cohésif en sortie de presse et ainsi n'a pas pu être étudié.

Comme le montrent ces résultats (Tableau 4.2), tant la composition du comprimé que les paramètres du procédé ont une influence sur le profil de rupture observé. Avant toute interprétation des profils, cela montre que l'usage du test de compression diamétrale sur les Tab-in-Tab est à prendre avec précaution. Différents profils de rupture sont indicateurs de différents mécanismes de rupture. Cela implique que la force mesurée lors du test n'a pas toujours la même signification. Les comparaisons et interprétations en termes de cohésion sont donc à faire avec précaution.

La partie suivante de l'étude s'attache à la compréhension et l'origine de chaque profil ainsi qu'à la relation entre le profil de rupture, la composition des comprimés et les paramètres du procédé.

4.4 Discussions

4.4.1 Rupture en laminage

Le cas des comprimés qui laminent spontanément à l'éjection a été traité dans le chapitre précédent et est essentiellement dû au recouvrement élastique axial du cœur par rapport à celui de l'enveloppe. On s'intéresse ici à certains comprimés Tab-in-Tab qui sont sortis intacts de la presse et ont subi un laminage (cas B de la Figure 4.1) pendant le test de compression diamétrale. Ce profil de rupture est une exception parmi les autres. En effet, ce mode de rupture est le seul où la fracture ne se fait pas dans un plan normal à la face du comprimé, mais parallèlement à celle-ci. Il est à noter que le profil de rupture obtenu est le même que celui observé précédemment sur les laminages à l'éjection. Cela correspond à la séparation de la couche supérieure du comprimé, c'est-à-dire que la rupture se produit dans la zone d'interface entre les deux lits de poudre constituant l'enveloppe comme décrit précédemment. Ce laminage n'apparaît que sur les comprimés fabriqués à très basse pression de compression et avec une épaisseur de couche importante. Ces paramètres ont été identifiés comme cause de la rupture en laminage, mais les effets qui en sont responsables n'ont pas été confirmés. Cependant, nous pouvons avancer une hypothèse.

Seuls des Tab-in-Tab avec une enveloppe en MCC (Tableau 4.2.A,B,C) ont montré un laminage lors du test de compression diamétrale. Etant donné le profil de rupture, il est probable que la résistance de l'interface de remplissage ait un rôle prépondérant dans le laminage. Il a été montré dans la littérature qu'une interface MCC-MCC est moins résistante qu'une interface LAC-LAC pour

un comprimé bicouche [103]. De la même manière que la précompression des bicouches, le tassage du cœur des Tab-in-Tab dans le lit de poudre lisse l'interface de la poudre en question. Cette surface lisse pourrait ne pas être favorable à l'imbrication des particules plastiques de MCC, comme suggéré par Kottala et al. [103], en particulier à basse pression de compression. Cet effet pourrait être moins important pour les interfaces LAC-LAC.

Les résultats indiquent que même à basse pression, le laminage ne peut pas se produire si les couches sont suffisamment fines (par ex. LAC150-MCC-25MPa ou MCC150-MCC-50MPa à l'épaisseur de couche de 0,6 mm). Dans ces cas, la rupture autour du noyau semble être favorisée.

Pour expliquer cela, on peut s'appuyer sur les résultats précédents de simulation numérique de la compression. En effet les simulations montrent que la bande est moins dense avec des couches fines qu'avec des couches épaisses. Cela est très favorable à la rupture autour du noyau, comme discuté plus bas, et ce profil de rupture intervient donc avant un éventuel laminage, malgré une interface de faible résistance.

Bien qu'intéressant concernant la structure et la résistance mécanique des comprimés Tab-in-Tab, ce profil de rupture a une faible probabilité d'être rencontré sur des comprimés industriels. En effet, les comprimés concernés sont obtenus à très faible pression de compression et se caractérisent par une faible cohésion. La partie suivante va maintenant traiter des trois autres profils, avec une rupture dans la direction radiale.

4.4.2 Ruptures dans la direction radiale

4.4.2.1 Profils en corrélation d'image et amorce de fissure

Mis à part le laminage, les trois autres profils de rupture présentent une surface fracture normale à la face du comprimé. Il peut donc être anticipé que la contrainte de traction dans la direction perpendiculaire au diamètre chargé joue un rôle important dans ces ruptures. C'est pourquoi il est intéressant d'évaluer la déformation de la surface du comprimé dans cette direction.

Avec l'usage de la technique de corrélation d'images, décrite dans la partie 2.2.2 des indications sur l'origine de la fissure ont pu être obtenues. L'usage de la corrélation d'image permet également la visualisation du chemin de développement de la fissure. Les champs de déformation analysés sont présentés dans la Figure 4.2 pour un comprimé de chaque profil de rupture : diamétrale totale, diamétrale enveloppe et autour du noyau. Les images présentées correspondent à un instant **antérieur à la rupture du comprimé** (c'est-à-dire un instant où la force mesurée n'a pas atteint son maximum), mais assez proche de celle-ci pour visualiser l'initiation de la fissure en surface.

Les causes de ces trois profils, au regard des paramètres de compression et des propriétés mécaniques, seront discutées dans les parties suivantes.

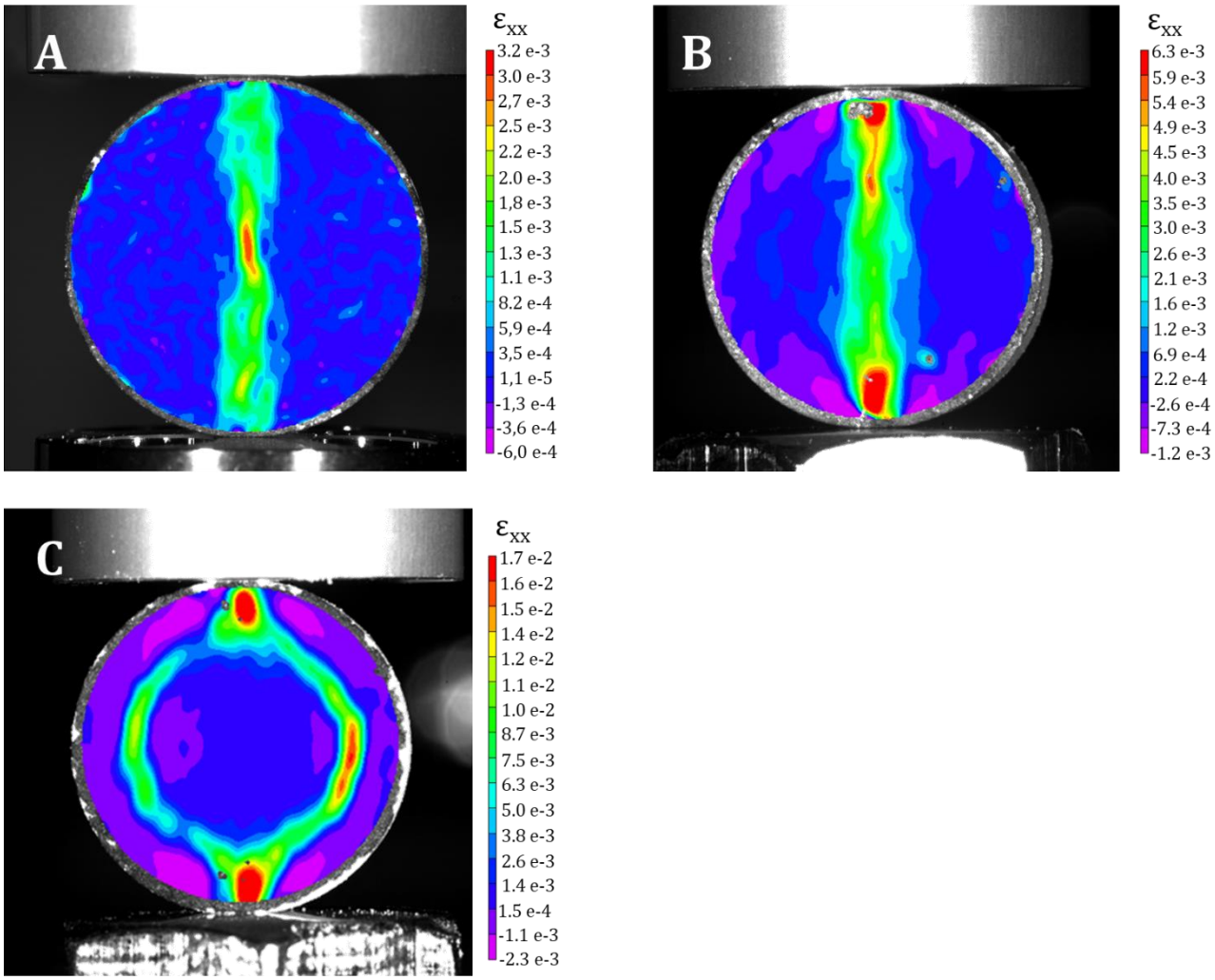


Figure 4.2 - Champ de déformation de la surface des comprimés Tab-in-Tab à l'amorce de fissure : LAC300-MCC – Ep.1,0 mm – 150 MPa (A) ; MCC150-MCC – Ep.1,8 mm – 150 MPa (B) ; LAC300-MCC–ep.1,0mm – 50 MPa (C), respectivement avec les profils de rupture : diamétrale totale, diamétrale enveloppe et autour du noyau

4.4.2.2 Rupture diamétrale totale : une rupture du cœur

Le champ de déformation obtenu par corrélation d'images (Figure 4.2.A) indique un pic de déformation au centre de la face, ce qui a pu être observé uniquement sur les comprimés dont la rupture est diamétrale totale. Cela signifie que la fissure s'ouvre dans la zone centrale. Ainsi, dans le cas d'une rupture diamétrale totale, l'amorce de rupture est très probablement située dans le cœur. Dans ce cas, l'occurrence de ce profil de rupture devrait être influencé par la résistance mécanique du cœur, comparée à celle de l'enveloppe.

Avant de comparer les types de cœur, il faut noter que pour chaque paire cœur/enveloppe pour lesquelles la rupture diamétrale totale a pu être observée, ce profil n'apparaît que pour les plus hautes pressions de compression et épaisseurs de couche. L'augmentation de la pression de compression augmente de toute évidence la densité et la résistance de l'enveloppe. L'influence de l'épaisseur de couche est plus complexe. Comme on peut le voir dans la Figure 3.9, une diminution de l'épaisseur de couche induit une augmentation de la densité relative dans les couches et une diminution de la densité relative dans la bande. Cela explique pourquoi la rupture diamétrale totale est moins susceptible de se produire : la bande est plus faible dans ces cas et favorise une rupture dans la bande avant une rupture dans le cœur.

Les trois types de cœur ont été caractérisés en résistance mécanique et les résultats montrent une contrainte de rupture plus élevée pour les MCC150 (3,749 MPa), suivis par les LAC300 (2,970 MPa) et enfin les LAC150 (1,175 MPa) sont les moins résistants. De plus, une importante diminution de la résistance des cœurs en lactose a été démontrée à travers les expériences du chapitre 3, un effet beaucoup moins sévère pour les cœurs en MCC. Les cœurs en MCC devraient donc être bien plus résistants que les cœurs en lactose.

L'influence du cœur sur l'occurrence de la rupture diamétrale totale peut être constatée en comparant les comprimés avec la même enveloppe en MCC mais avec différents cœurs : LAC150, LAC300 et MCC150 (Tableau 4.2. A, B, C). Cette comparaison montre clairement que la rupture diamétrale totale apparaît à plus basse pression de compression et épaisseur de couche avec un cœur moins résistant (par ex. LAC150 vs. LAC300). La rupture diamétrale totale n'apparaît pas du tout avec le cœur le plus résistant (MCC150). Cette observation confirme que ce profil de rupture est très certainement dû à une amorce de rupture dans le noyau, si un point du noyau atteint sa contrainte de rupture avant que tout point de l'enveloppe n'atteigne la sienne.

Une autre manière de mettre en évidence l'influence de la résistance de l'enveloppe comparée à celle du cœur est de comparer des comprimés Tab-in-Tab de noyau identique mais avec des enveloppes de différentes résistances. Dans ce cas, la rupture diamétrale totale devrait apparaître plus fréquemment si l'enveloppe est plus résistante. La comparaison des comprimés LAC150-MCC et de LAC150-LAC (Tableau 4.2. A, D) est adaptée à cette démonstration. En effet, comme le montrent les courbes de tablétabilité (Figure 2.3), la MCC est bien plus cohésive que le lactose à tout niveau de pression. Les résultats montrent que les comprimés avec une enveloppe en MCC présentent plus de ruptures diamétrales totales que les comprimés dont l'enveloppe est en lactose. Notamment avec une épaisseur de couche de 1,0 mm à une pression de 150 MPa et avec une épaisseur de couche de 1,8 mm à une pression de 100 MPa, le LAC150-MCC a présenté une rupture diamétrale totale alors que le LAC150-LAC a rompu autour du noyau.

L'observation est la même en comparant LAC300-MCC et LAC300-LAC (Tableau 4.2. B, E). Avec ces paramétrages d'épaisseur de couche et de pression de compression, l'enveloppe MCC ne rompt pas jusqu'à ce que le cœur en lactose atteigne sa contrainte de rupture, tandis que l'enveloppe en lactose rompt avant le cœur, impliquant une rupture autour du noyau. Cela confirme une fois encore l'hypothèse d'une amorce de fissure dans le cœur pour les ruptures diamétrales totales.

4.4.2.3 Ruptures dans l'enveloppe

Il est maintenant question des deux autres cas, où le cœur ne casse pas pendant le test de compression diamétrale (voir Figure 4.1. B, C). Dans ces cas, les champs de déformation expérimentaux indiquent une initiation de fissure proche des points de chargement, comme déjà montré pour les comprimés mono-couche [92]. Cependant, la propagation de la fissure se fait soit le long du diamètre (Figure 4.2. B) résultant en une rupture diamétrale de l'enveloppe, soit en entourant la couche à l'aplomb du cœur (Figure 4.2. C), résultant en une rupture autour du noyau.

Trois systèmes cœur/enveloppe permettent d'observer les deux profils en fonction des paramètres de compression : LAC150-MCC, LAC300-MCC et MCC150-MCC (Tableau 4.2. A, B, C). Le paramètre principal provoquant l'un ou l'autre des profils de rupture est clairement l'épaisseur de couche. Dans le cas d'une couche mince (haute densité relative dans la couche), la rupture tend à se propager sur le chemin autour du noyau et si la couche est plus épaisse (plus faible densité relative dans la couche), le chemin diamétral est plus facilement suivi. Les simulations numériques de tests de compression diamétrale peuvent être utilisées pour comprendre les causes mécaniques de ces deux chemins possibles. Pour simuler le test de compression diamétrale, un modèle aux propriétés élastiques linéaires est utilisé dans le but d'analyser les déformations et les contraintes dans le comprimé testé avant sa rupture. Or, au vu des résultats du chapitre 3, le Tab-in-Tab ne peut pas être modélisé avec des propriétés globalement homogènes. En revanche il apparaît que la masse volumique est quasi-homogène sur trois sections : le cœur, les couches et la bande. Ainsi, le résultat de la simulation de compression est utilisé pour paramétrer le modèle de la simulation de test diamétral, selon un modèle simplifié en trois zones comme représenté dans la Figure 4.3.

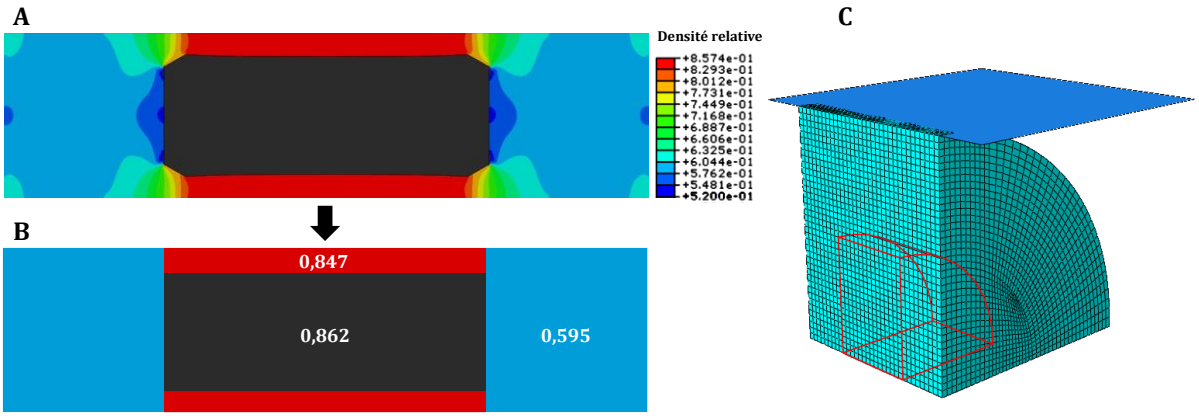


Figure 4.3 - Modèle pour la simulation du test diamétral. Champ de densité issu de la simulation de compression (A), modèle simplifié en trois zones de propriétés élastiques (B), visualisation 3D de la modélisation (C)

Deux comprimés sont modélisés ainsi pour investiguer la cause des chemins de propagation de la fissure autour du noyau ou à travers la couche.

Le premier comprimé modélisé est le MCC150-MCC- ép.0,6 mm comprimé à 50 MPa, qui est un comprimé typique donnant une rupture autour du noyau. Le deuxième comprimé considéré en simulation numérique est typique de la rupture diamétrale de l'enveloppe : MCC150-MCC-ép.1,8 mm comprimé à 150 MPa.

Ces deux comprimés modélisés ont des dimensions et propriétés mécaniques très différentes. Ainsi, pour obtenir des valeurs de déformation comparables, la force appliquée dans la simulation est fixée à 20 N pour le premier et à 100 N pour le second. Les résultats de ces deux simulations sont présentés dans la Figure 4.4. A et B respectivement, où la donnée de sortie choisie est le champ de contrainte σ_{11}, c'est-à-dire la contrainte normale de traction dans la direction normale au chargement et parallèle à la face du comprimé.

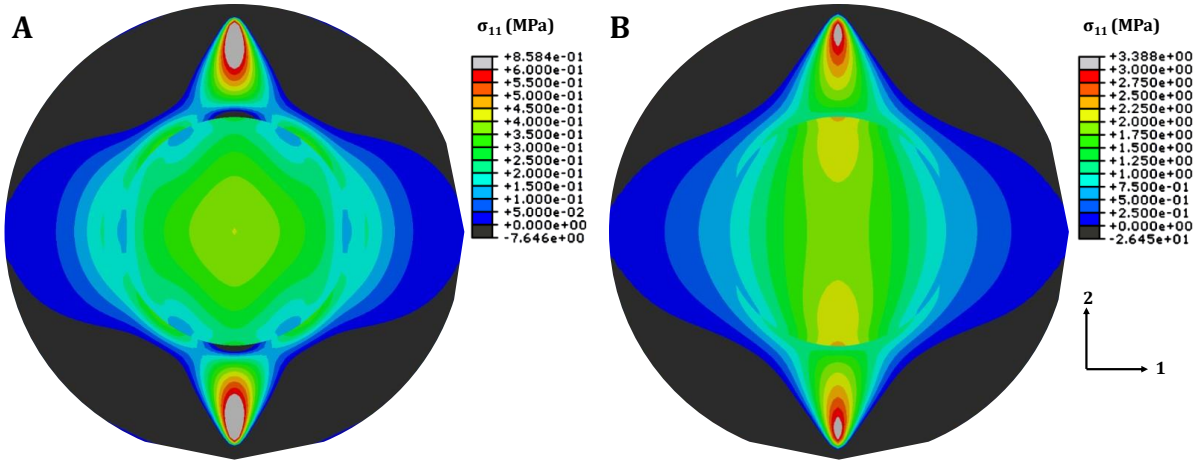


Figure 4.4 - Contrainte σ_{11} simulée lors du test diamétral d'un MCC150-MCC-ép.0,6mm-50MPa (A) et d'un MCC150-MCC-ép.1,8mm-150MPa (B)

Avec ces deux exemples, on note une importante concentration de contrainte proche des points de chargement, ce qui est classiquement observée lors de tests de compression diamétrale. Cependant, la contrainte semble plus se développer le long du diamètre dans le cas B, où les propriétés élastiques sont plus homogènes dans le comprimé. Par ailleurs, ce profil de répartition de contrainte de traction est très similaire à celui d'un comprimé mono-couche soumis au test de compression diamétrale [92]. Avec différentes propriétés mécaniques et différentes distributions de contraintes, les profils de déformation des deux comprimés sont évidemment très différents, et sont présentés dans la Figure 4.5, où la donnée de sortie est ε_{11} , la déformation élastique dans la même direction que σ_{11} présentée précédemment.

Pour rappel, les forces appliquées dans les simulations sont largement inférieures à la force de rupture des comprimés dans le but d'évaluer le champ de déformation qui se développe avant la rupture. Dans le cas A de la Figure 4.5, la déformation se développe clairement autour de la couche rigide, tandis que dans le cas B où les propriétés des différentes régions sont plus proches, la déformation se développe diamétralement. Ces deux simulations représentent respectivement un comprimé qui rompt autour du noyau et un comprimé avec une rupture diamétrale de l'enveloppe, et sont en accord avec les champs de déformation observés expérimentalement (voir Figure 4.2). Ainsi, l'occurrence des ruptures autour du noyau peut être attribuée à l'importante différence de densité relative entre la bande et les couches lorsque les couches sont minces. Dans ces cas, la couche hautement densifiée constitue un milieu où la propagation de la fissure est plus difficile que dans la bande. Au contraire, si les couches sont plus épaisses, les propriétés de ces zones sont plus proches, et la propagation avantagée est la plus courte : le long du diamètre.

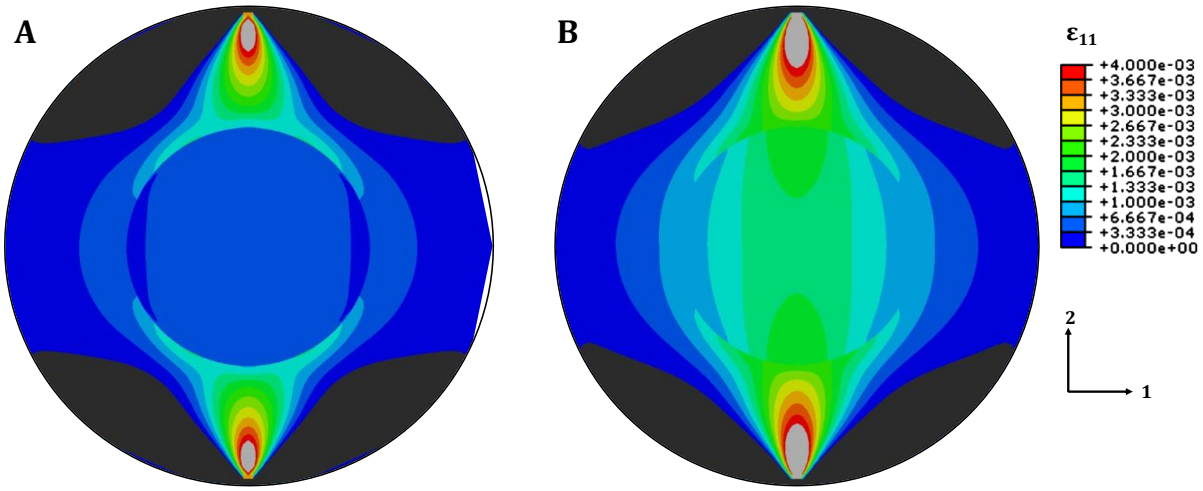


Figure 4.5 - Déformation élastique simulée ε_{11} lors du test diamétral d'un MCC150-MCC-ep.0,6mm-50MPa (A) et d'un MCC150-MCC-ep.1,8mm-150MPa (B)

4.4.3 Discussions complémentaires sur la rupture

Le test d'un comprimé en utilisant la compression diamétrale vise à caractériser sa résistance mécanique. Pendant le développement, ce type de test est réalisé pour déterminer si le comprimé sera assez résistant pour éviter l'apparition de défauts lors des étapes post-compression (par ex. manutention, conditionnement etc.). Pendant la production, ce test est réalisé pour évaluer si le produit est conforme aux spécifications. Ces deux approches sont fondamentalement différentes et les résultats présentés dans cette étude ont une portée différente sur chaque approche.

Les spécifications utilisées pendant la production sont définies lors du développement, avec un profil de rupture donné. Une fois définie, la force de rupture est utilisée pendant la production

pour vérifier que le produit a les attributs attendus. Par conséquent, pour s'assurer que le produit a des performances correctes, il peut être d'intérêt de vérifier, en plus de la valeur de la force, qu'aucune modification du profil de rupture n'a eu lieu.

Les résultats présentés dans ce travail ont des conséquences plus importantes pour l'étape de développement. Premièrement parce que selon le profil de rupture obtenu, différentes propriétés sont testées. Pour la rupture diamétrale totale, les propriétés du cœur sont testées tandis que pour les ruptures diamétrales de l'enveloppe et autour du noyau, les résultats caractérisent la résistance de l'enveloppe. Dans l'optique de prédire le comportement du comprimé pendant le cycle de vie post-compression, les propriétés de l'enveloppe sont les plus importantes dans la mesure où c'est l'enveloppe qui interagit avec l'extérieur. En revanche, si une rupture diamétrale totale est obtenue, alors c'est la résistance du cœur qui est principalement testée et peu d'information est obtenue concernant l'objectif.

Le problème est encore plus compliqué lorsque l'on s'interroge sur le côté quantitatif du test en termes de contrainte de rupture. Lorsque le test de compression diamétrale est appliqué à un comprimé mono-couche, la valeur de force peut être convertie en une valeur de résistance à la traction en utilisant l'équation (4.1). Cela donne la possibilité de prendre en compte l'influence des dimensions du comprimés sur la force de rupture obtenue. Les propriétés élastiques du comprimé n'ont pas d'influence sur la relation entre les contraintes à l'intérieur du comprimé et la force appliquée lors du test. Si deux comprimés ont les mêmes dimensions mais différentes compositions (donc différentes propriétés élastiques), le rapport entre leurs forces de rupture est identique au rapport entre leurs contraintes de rupture. Cela n'est plus vrai pour les comprimés Tab-in-Tab. Pour illustrer ce point, considérons l'exemple présenté dans la Figure 4.6. La Figure 4.6.A présente la simulation du test diamétral d'un MCC150-MCC-ép.0,6mm-50MPa, et la Figure 4.6.B montre le cas d'un comprimé de géométrie identique mais avec un cœur plus rigide, en l'occurrence avec un module d'élasticité de 2800 MPa pour le cœur contre 1400 MPa dans le cas précédent. Dans les deux simulations, la même force est appliquée et l'échelle de couleurs est conservée.

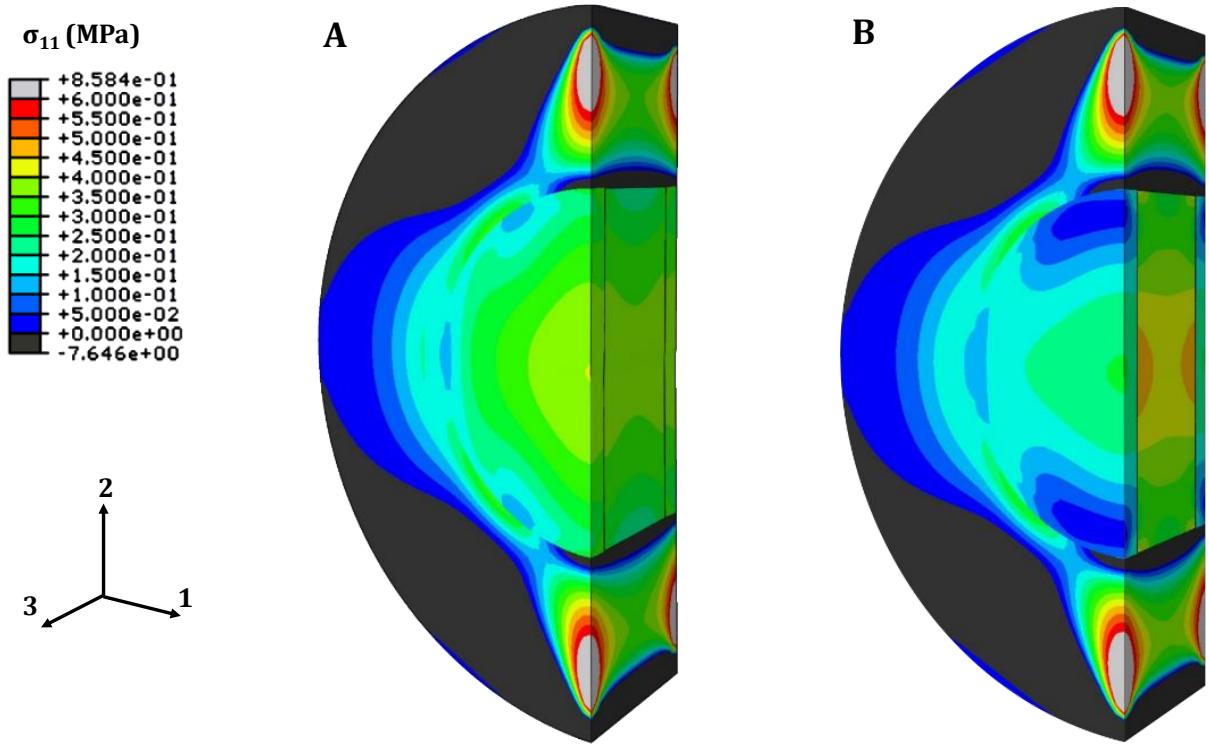


Figure 4.6 - Contrainte σ_{11} simulée pendant le test diamétral de comprimés Tab-in-Tab avec différents modules d'élasticité du cœur de 1400 MPa (A) and 2800 MPa (B)

Il est clair que même si la force appliquée et les dimensions sont les mêmes, la répartition des contraintes est différente dans les deux cas. Lorsque la rigidité du cœur augmente, les contraintes augmentent sur le cœur et diminuent dans la couche. Par conséquent, afin d'utiliser cette force de rupture pour caractériser la résistance du comprimé, il est indispensable de connaître les propriétés élastiques à l'intérieur du comprimé, ce qui est très compliqué d'un point de vue pratique. Les forces de rupture obtenues via le test de compression diamétrale sont donc difficiles à interpréter en termes de résistance effective du comprimé.

4.5 Conclusion

Il a été mis en évidence que les comprimés Tab-in-Tab peuvent rompre d'au moins quatre façons lors du test de compression diamétrale. Le profil de rupture dépend des matériaux du cœur et de l'enveloppe, ainsi que des paramètres du procédé : pression de compression et épaisseur de couche. Ces paramètres causent différentes répartitions de propriétés dans le Tab-in-Tab, résultant en différents lieux d'amorce de fissure et différents chemins de propagation. Grâce à la corrélation d'images, les amorces de fissures ont été observées expérimentalement en fonction des profils de rupture. Cela est en corrélation avec les champs de propriétés et de contraintes prédits en simulation numérique.

En raison de la multiplicité des profils de rupture, le test diamétral doit être utilisé avec précautions dans le cas des comprimés Tab-in-Tab. Les forces de ruptures obtenues peuvent être caractéristiques de la résistance du cœur ou de l'enveloppe en fonction du profil de rupture. De plus, il a été montré que même pour le même profil de rupture, il peut être compliqué de comparer des comprimés de différentes compositions étant donné que la relation entre la force appliquée et la distribution de contraintes dépend des propriétés élastiques de l'enveloppe et du cœur. Par conséquent, la force de sortie du test de compression diamétrale peut être utilisée en suivi de procédé et est susceptible d'indiquer une déviation intra-lot ou inter-lot si les conditions de fabrication sont proches. Cependant, son utilisation pendant le développement pour la caractérisation de différentes formulations doit être faite avec précautions.

Le comportement au test diamétral des comprimés Tab-in-Tab est une des propriétés d'usage qui découle de leur structure particulière. Dans le chapitre suivant l'intérêt sera porté sur une deuxième propriété des Tab-in-Tab : le profil de libération du principe actif.

Chapitre 5.
Lag-time et libération d'actif

Sommaire

5.1 Introduction 132

5.2 Etude du mécanisme d'ouverture 133

5.2.1 Pénétration de l'eau dans l'enveloppe des Tab-in-Tab 133

5.2.1.1 Méthode expérimentale 133

5.2.1.2 Zone de pénétration 133

5.2.1.3 Influence de l'agitation 136

5.2.2 Effets de l'eau sur les propriétés mécaniques de l'enveloppe 137

5.2.3 Effet de l'humidité 139

5.2.4 Résumé sur le mécanisme d'ouverture 141

5.3 Influence des paramètres du procédé sur la libération 142

5.3.1 Méthode expérimentale 142

5.3.1.1 Compression du cœur 142

5.3.1.2 Compression d'enrobage 142

5.3.1.3 Test de dissolution 143

5.3.2 Résultats 143

5.3.2.1 Influence de la pression et de l'épaisseur de la bande 143

5.3.2.2 Influence de la pression et de l'épaisseur des couches 145

5.3.2.3 Modes d'ouverture de l'enveloppe et cinétique de libération 147

5.3.3 Discussions 150

5.3.3.1 L'influence des paramètres du procédé sur le lag-time 150

5.3.3.2 L'influence des paramètres du procédé sur le mode d'ouverture 150

5.4 Conclusion 153

5.1 Introduction

Dans cette partie, nous allons nous intéresser à une deuxième propriété d'usage des comprimés Tab-in-Tab, qui est leur libération de la substance active. Comme vu dans la partie 1.2, la spécificité des Tab-in-Tab est de libérer la substance active avec un délai après l'administration. Pour cela, le mécanisme de libération de médicament par des comprimés Tab-in-Tab est basé sur le fait que l'enveloppe des Tab-in-Tab empêche la substance active de passer en solution tant qu'elle est intègre. Après un certain temps d'immersion, l'enveloppe doit rompre pour exposer le cœur qui contient la substance active et permettre ainsi la dissolution de la molécule d'intérêt thérapeutique. Un des enjeux de la conception des Tab-in-Tab réside donc dans le contrôle du temps que mettra l'enveloppe pour rompre, et de la cinétique de libération après la rupture de l'enveloppe.

De premier abord, il est assez intuitif d'utiliser la pression de compression pour modifier la porosité de l'enveloppe et ainsi la vitesse de pénétration du milieu de dissolution. Néanmoins, en plus de la pression de compression, nous avons vu que les dimensions du comprimé (en particulier l'épaisseur de bande et l'épaisseur de couche) influencent la structure de l'enveloppe.

Ainsi, il peut être anticipé que la pression de compression et les paramètres géométriques, pourraient avoir une influence majeure sur le lag-time et la libération de l'actif, y compris avec une formulation donnée.

Cela sera donc l'objet de ce chapitre. Des comprimés Tab-in-Tab seront produits à partir d'une formulation industrielle adaptée à la libération différée, en faisant varier les paramètres de la compression d'enrobage. A travers des expériences de dissolution, les attributs de libération de ces comprimés seront étudiés, c'est-à-dire le lag-time (délai sans libération d'actif après la mise en dissolution) ainsi que la cinétique de dissolution après le lag-time.

Avant cela, une partie de rétro-ingénierie sur le mécanisme d'ouverture sera développée. En effet, si l'ouverture de l'enveloppe des Tab-in-Tab est provoquée par l'immersion du comprimé, la manière dont l'immersion provoque l'ouverture reste à déterminer. Cette investigation reposera en partie sur l'étude de l'évolution des propriétés de la barrière et de cœur, lorsqu'on les immerge ou lorsqu'on les stocke à haute humidité. La porosité étant très hétérogène dans l'enveloppe, il est possible que le liquide ne pénètre pas de la même manière les différentes zones de celle-ci. Cela sera également étudié.

5.2 Etude du mécanisme d'ouverture

5.2.1 Pénétration de l'eau dans l'enveloppe des Tab-in-Tab

La première étape dans la compréhension du mécanisme d'ouverture de l'enveloppe en dissolution est d'évaluer la pénétration du liquide de dissolution à travers l'enveloppe. En particulier, il est intéressant de déterminer si la progression de l'eau se fait uniformément dans toute l'enveloppe ou si elle se concentre dans des zones particulières. La vitesse de progression de l'eau dans l'enveloppe sera également étudiée au regard du temps d'ouverture.

5.2.1.1 Méthode expérimentale

Les comprimés cœurs utilisés ont été fabriqués et fournis par Skyepharma Production. Ils ont été produits avec des poinçons plats chanfreinés de 5 mm de diamètre, à une pression de compression de 360 MPa et ont une masse de 60 mg. La composition du cœur a été présentée dans le Tableau 2.1, à ceci près que des placébos sont utilisés dans cette partie de l'étude. La substance active de la formulation est alors remplacée par du lactose.

La poudre utilisée pour la compression de l'enveloppe est celle qui a été décrite dans le Tableau 2.2. Les paramètres de compression ont été fixés comme suit : une épaisseur de bande de 2,5 mm, une épaisseur de couche de 2,0 mm et une pression de compression de 25 MPa. Ces paramètres seront amenés à changer dans la partie suivante de l'étude mais resteront fixés dans cette partie. Le tassage du cœur dans la couche inférieure est effectué à une force faible de 50 N (correspondant à une pression de 0,6 MPa)

Les comprimés produits seront immergés dans le même milieu (eau purifiée dégazée à 37°C, sous agitation à 100 tr/min, décrit dans la partie 2.4) que celui qui sera plus tard utilisé pour la dissolution des Tab-in-Tab.

Afin d'évaluer la pénétration du liquide de dissolution au cours de l'expérience, l'eau dégazée utilisée pour la dissolution a été colorée au bleu de méthylène, un colorant hydrophile. De cette façon, des comprimés peuvent être prélevés après un certain temps d'immersion, et rapidement essuyés à l'aide de papier absorbant. Le front de pénétration de l'eau sera ainsi visible.

5.2.1.2 Zone de pénétration

Avant l'ouverture manuelle des comprimés prélevés, on remarque que même si les comprimés s'ouvrent entièrement au bout d'environ 4 heures, la fissure qui mène à cette ouverture est visible après peu de temps d'immersion. Par ailleurs, cette fissure n'est pas centrée verticalement sur la bande, comme présenté dans la Figure 5.1.A. Il s'avère que la fissure est au niveau de l'interface de remplissage, comme évoquée dans la partie 3.4.3. En effet, si l'ouverture se fait par décollement d'une couche (nous allons voir dans la partie suivante que ce n'est pas toujours le cas), alors il s'agit toujours de la couche supérieure.

Le fait que la fissure se fasse par l'interface de remplissage pourrait indiquer que l'étape de tassage est très importante pour l'ouverture des Tab-in-Tab. Pour évaluer cette éventuelle importance, un mode de fabrication a été paramétré sur la presse à comprimer afin d'avoir des comprimés de mêmes dimensions finales, mais qui n'ont subi aucune étape de tassage. Les photographies de ces comprimés « sans interface » sont présentées dans la Figure 5.1.B. Cette fois-ci la fissure est bien centrée verticalement. Cela indique que le tassage est bien à l'origine de l'emplacement décentré de la fissure. Néanmoins, l'emplacement de cette fissure est la seule chose que l'absence de tassage modifie : la fissure apparait aux mêmes temps, progresse au même rythme et résulte en une ouverture de l'enveloppe au même moment.

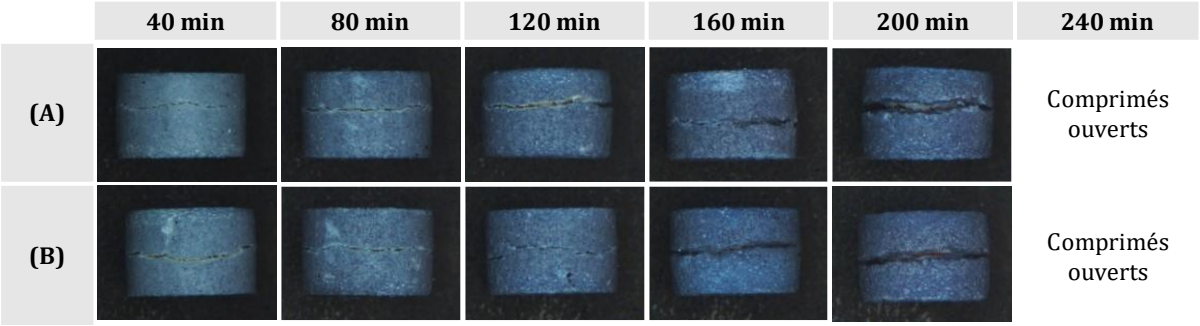


Figure 5.1 - Comprimés Tab-in-Tab prélevés après différents temps d'immersion dans l'eau colorée. Comprimés fabriqués par procédé standard (A) et sans interface de remplissage (B).

Le fait que la fissure apparaisse aussi tôt pendant l'expérience de dissolution soulève un autre point potentiellement critique pour la libération. En effet, si le cœur est atteint par l'eau, il pourrait soit être dégradé par le milieu environnant, soit commencer la libération avant l'ouverture totale de l'enveloppe. Pour évaluer ce point, les comprimés prélevés ont été ouverts manuellement au niveau du plan de fissure pour pouvoir observer la zone colorée par le milieu de dissolution. Les photographies sont présentées dans la Figure 5.2.A. Notons que sur la deuxième photographie (80 min), le secteur coloré ne correspond pas à la pénétration de l'eau au niveau de l'interface, mais bien à une partie de la surface du comprimé, qui est restée cohésive au moment de l'ouverture manuelle.

On constate que même si l'enveloppe est fortement fissurée au cours du test de dissolution, cette fissure apparait de l'extérieur vers l'intérieur et de façon progressive. En fait, le cœur n'est atteint par l'eau liquide qu'au dernier moment avant l'ouverture.

Il a été montré précédemment que le tassage du cœur détermine l'emplacement de la fissure. Il a donc semblé important de déterminer si la force de tassage a une influence sur la progression de cette fissure. En effet, un tassage à haute pression est connu pour créer une interface très lisse et moins cohésive, comme observé dans le cas des bicouches [104], [105].

Pour préciser l'influence du tassage, des comprimés identiques aux précédents ont été fabriqués, mais avec une force de tassage très importante de 1 kN, qui représente 50% de la force de compression principale. La progression de la fissure lors de l'immersion de ces comprimés est présentée dans la Figure 5.2.B. Malgré la grande différence de force de tassage, celle-ci semble n'avoir aucune influence sur la progression de la fissure.

Pour aller plus loin, des comprimés bicouches de la même poudre que l'enveloppe ont été produits pour voir si l'eau se propage au niveau de l'interface de tassage. Bien que fabriqués dans les mêmes conditions et avec une force de tassage élevée (1 kN), l'eau n'a provoqué aucune fissure dans les bicouches. De plus, l'interface ne semble pas être une zone particulière de propagation comme dans le cas des Tab-in-Tab, comme présenté dans la Figure 5.2.C.

L'apparition de fissure est donc conditionnée par la présence du cœur. Son emplacement est dépendant de l'étape de tassage mais la force de ce tassage n'a pas d'influence sur l'ouverture.

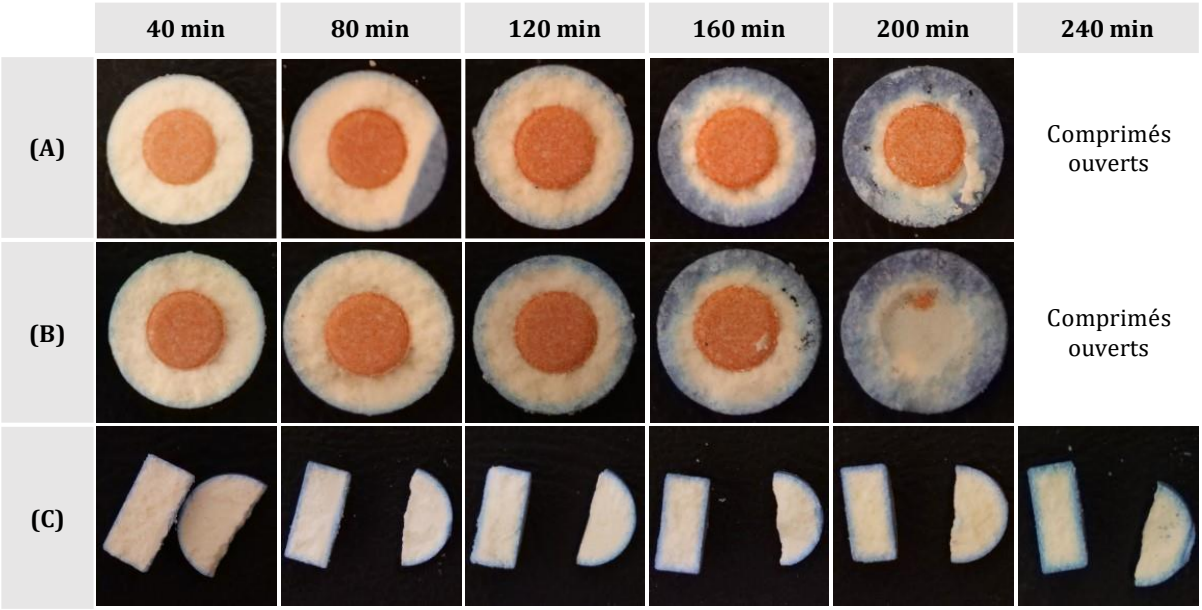


Figure 5.2 - Photographies de comprimés ouverts au niveau du plan de fissure (sauf C) après différents temps de dissolution dans l'eau colorée.
Comprimés Tab-in-Tab dont le tassage a été fait à une force de 50 N (A) et de 1000 N (B).
Photographies de comprimés bicouches dont le tassage a été fait à une force 1000 N (C)

La propagation de l'eau dans les bicouches semble même se limiter à une faible épaisseur. La Figure 5.3 montre qu'il en est de même pour les Tab-in-Tab en dehors de la zone fissurée. Ainsi, on peut conclure que se sont essentiellement les propriétés dans cette zone qui seront déterminantes dans la propagation de la fissure et le délai d'ouverture.

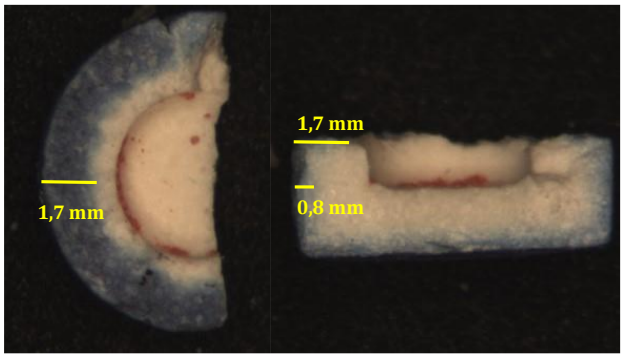


Figure 5.3 - Comprimé Tab-in-Tab après 200 minutes d'immersion dans l'eau colorée, et ouverture manuelle

5.2.1.3 Influence de l'agitation

L'agitation dans les bols de dissolution provoque un vortex dans le milieu, c'est-à-dire un fort mouvement de convexion autour des comprimés. En général, cela peut provoquer des effets d'érosion favorables à la désagrégation des comprimés. Toutes les observations précédentes ont été faites avec un test de dissolution agité à 100 tr/min, et il semble intéressant de déterminer si des effets d'érosion ont joué un rôle dans l'apparition de la fissure et l'ouverture des comprimés.

Une expérience a donc été conduite sur les même comprimés, cette fois-ci contenant une dose d'actif, en comparant une situation de milieu agité à 100 tr/min et de milieu non soumis à agitation. Dans cette expérience, la quantité de substance active libérée est suivie par spectrophotométrie, selon les conditions décrites dans la partie 2.4. Les courbes de dissolution individuelles de trois comprimés testés avec et sans agitation sont présentées dans la Figure 5.4.

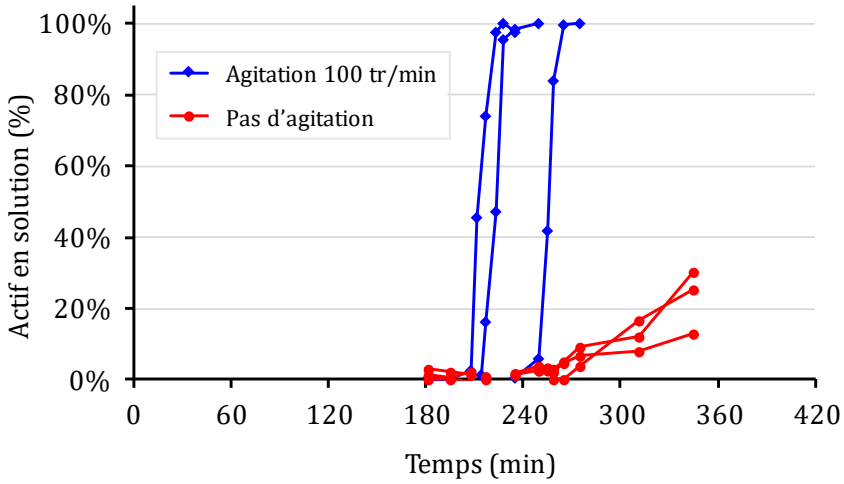


Figure 5.4 - Courbes de dissolution de comprimés Tab-in-Tab en milieu agité à 100 tr/min et au repos

L'influence de l'agitation sur le délai d'ouverture semble minime. En effet, sans agitation, l'ouverture visuelle des trois comprimés testés a lieu entre 250 et 255 minutes, tandis que le dernier des trois Tab-in-Tab testés avec agitation s'est ouvert au bout de 250 minutes. Après l'ouverture, la libération est évidement plus lente sans agitation car elle se fait uniquement par diffusion dans l'eau, c'est-à-dire en l'absence de convection.

Ce résultat signifie que la pénétration de l'eau dans l'enveloppe est principalement basée sur la diffusion dans les pores de celle-ci, et très peu ou pas du tout sur un mécanisme d'érosion.

Les modalités de progression de la fissure en cours de dissolution étant ainsi précisées, l'étude peut être poursuivie pour en chercher les causes physiques. Les expériences des paragraphes suivants visent à expliquer en quoi immerger un Tab-in-Tab dans l'eau conduit à sa fissuration.

5.2.2 Effets de l'eau sur les propriétés mécaniques de l'enveloppe

Il a été observé visuellement que l'eau liquide pénètre très peu dans l'enveloppe. Cependant on peut étudier l'évolution des propriétés mécaniques et de la masse de cette formulation lorsqu'on l'immerge dans l'eau. Des comprimés mono-couche de poudre barrière ont été fabriqués à des pression de 25 MPa et 50 MPa, en utilisant des poinçons à méplats, c'est-à-dire comportant deux faces planes sur leur bande (Figure 5.5). De cette façon, la relation force déplacement lors du test diamétral sera moins perturbée par la déformation aux points d'appui [92], [106].

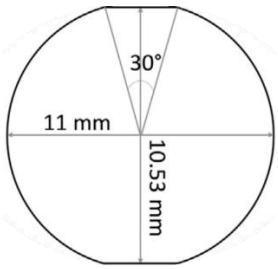


Figure 5.5 - Géométrie des poinçons à méplats (Mazel et al. 2016)

Comme dans les expériences précédentes les comprimés sont plongés dans l'eau à 37°C sous agitation, et sont prélevés régulièrement. L'évolution de leur masse est présentée dans la Figure 5.6.A, sachant que les comprimés sont immédiatement essuyés au papier absorbant après leur prélèvement pour ne mesurer que la masse de l'eau qui est entrée dans les pores.

En appliquant le test de compression diamétrale à ces comprimés, directement après la mesure de leur masse, l'évolution de leur contrainte de rupture peut également être suivie et est présentée dans la Figure 5.6.B. Des exemples de courbes force-déplacement lors du test diamétral sont tracés dans la Figure 5.6.C, et comme les comprimés sont de mêmes dimensions, on peut comparer leurs rigidités grâce à la pente de la partie linéaire de ces courbes force-déplacement. Ces valeurs sont résumées dans la Figure 5.6.D

On observe premièrement que la masse augmente légèrement pendant les deux premières heures puis stagne, ce qui corrobore l'observation que l'eau ne pénètre pas en profondeur dans l'enveloppe, hormis dans la zone de fissuration d'un Tab-in-Tab. Il est également logique de constater une plus grande prise de masse sur les comprimés produits à 25 MPa, car leur porosité est d'environ 15% contre environ 10% pour les comprimés produits à 50 MPa (voir Figure 2.4).

La résistance mécanique des comprimés chute fortement lorsqu'ils sont immergés. Pour les deux pressions de compression, la contrainte de rupture des comprimés diminue pendant les 6 premières heures d'immersion jusqu'à atteindre une résistance environ 4 fois inférieure à la résistance du comprimé sec.

La rigidité de la barrière montre également une forte diminution avec l'immersion dans l'eau, mais qui est plus rapide que la diminution de la contrainte de rupture. En effet le minimum semble atteint dès 2 à 3 heures passées dans l'eau.

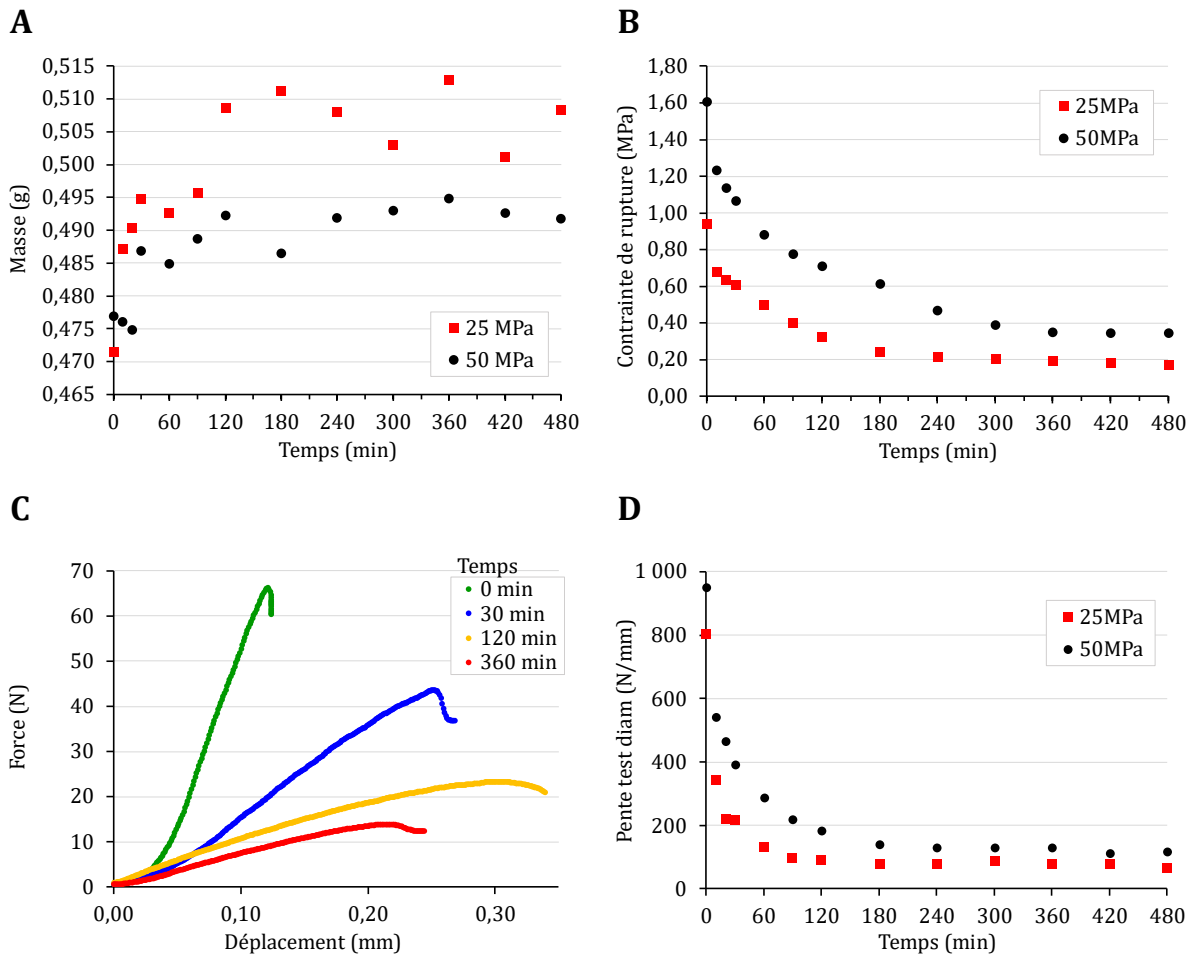


Figure 5.6 - Masse (A), contrainte de rupture (B) de comprimés mono-couche de barrière, diamètre 11 mm, après une durée dans l'eau à 37°C. Courbes force-déplacement lors du test diamétral, exemple des comprimés 25 MPa (C) et pentes des courbes en fonction du temps d'immersion (D)

L'observation visuelle et l'évolution de la masse indiquent donc que la pénétration de l'eau ne se fait qu'en surface et dans les premières heures de l'immersion. Pourtant, la résistance mécanique de la poudre barrière est en décroissance jusqu'à des temps plus longs. Si l'eau liquide diffuse assez peu dans les comprimés faits de cette poudre, il est possible que l'eau à l'état gazeux puisse diffuser plus profondément et avoir des effets sur le solide. Cela sera investigué dans la partie qui suit.

5.2.3 Effet de l'humidité

Des comprimés de poudre « enveloppe » ont été produits à atmosphère ambiante dont l'humidité relative (HR) a été mesurée à 45%. Ils ont ensuite été placés dans des cloches hermétiques à différentes humidités relatives, à température ambiante. Les humidités différentes sont obtenues en plaçant différents composés dans le fond de la cloche. En particulier du gel de silice y est placé pour obtenir 5% HR, une solution saturée en carbonate de potassium pour 43% HR, une solution saturée en chlorure de sodium pour 75% HR et de l'eau purifiée pour 100% HR. Les humidités effectives sont mesurées grâce à des hygromètres (Testo 623, Testo, Allemagne).

Les comprimés de poudre enveloppe sont mesurés en dimensions et en masse après leur fabrication, réservés trois jours sous les cloches, puis de nouveau mesurés afin de comparer avec leur état initial. Le test diamétral leur est ensuite appliqué pour évaluer leur résistance mécanique. Ces évolutions sont présentées dans la Figure 5.7.

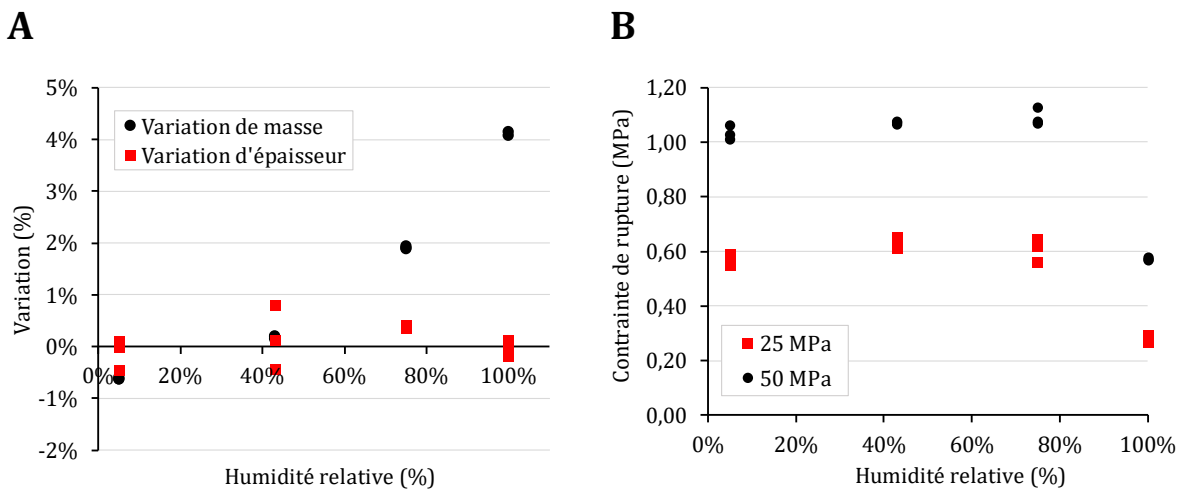


Figure 5.7 - Evolution des propriétés des comprimés de poudre barrière en fonction de l'humidité relative, comparées à une humidité relative de 45% :
épaisseur et masse, cas du 25 MPa (A), contrainte de rupture des 25 MPa et 50 MPa (B)

Les évolutions de masse et d'épaisseur sont tracées dans la Figure 5.7.A pour les comprimés produits à 25 MPa. Les comprimés produits à 50 MPa ne sont pas représentés pour une meilleure lisibilité, mais présentent des résultats identiques. On remarque que les comprimés de poudre barrière sont capables d'absorber une petite quantité d'eau, avec un gain de 4% de leur masse initiale sous 100% d'HR. Leur épaisseur en revanche est insensible à l'humidité.

Ensuite, la Figure 5.7.B montre que la contrainte de rupture est sensible à l'humidité. A l'humidité relative maximale de 100%, la perte de résistance est conséquente, mais moins importante que dans le cas de l'immersion.

La saturation en vapeur d'eau dans les pores a donc l'effet de réduire la résistance de l'enveloppe des Tab-in-Tab, ce qui est vraisemblablement réalisé dans le cas d'une immersion. En effet, l'eau liquide qui a pénétré dans les pores forme des interfaces eau-air dans les pores. L'équilibre de pression de vapeur saturante au niveau de ces ménisques induit un gradient de pression de vapeur d'eau entre le front de ménisque et les pores plus profonds, ce qui à terme sature l'air contenu dans les pores en vapeur d'eau.

Cela explique pourquoi la résistance des comprimés immergés décroit pendant plus de temps que l'eau liquide progresse dans le comprimé. Cette diminution de résistance lors du test de dissolution est en fait un effet combiné de l'eau liquide et de l'eau sous forme de gaz. Cela implique qu'un air saturé en vapeur d'eau peut être au contact du cœur des Tab-in-Tab pendant le test de dissolution, bien que le cœur ne soit jamais atteint par l'eau liquide avant l'ouverture de l'enveloppe. L'expérience de stockage sous cloche peut donc être reproduite avec les cœurs de Tab-in-Tab (formulation utilisée pour les comprimés testés en dissolution par la suite) pour évaluer l'effet de l'humidité sur ceux-ci. L'évolution de leur masse et de leur épaisseur est présentée dans la Figure 5.8.

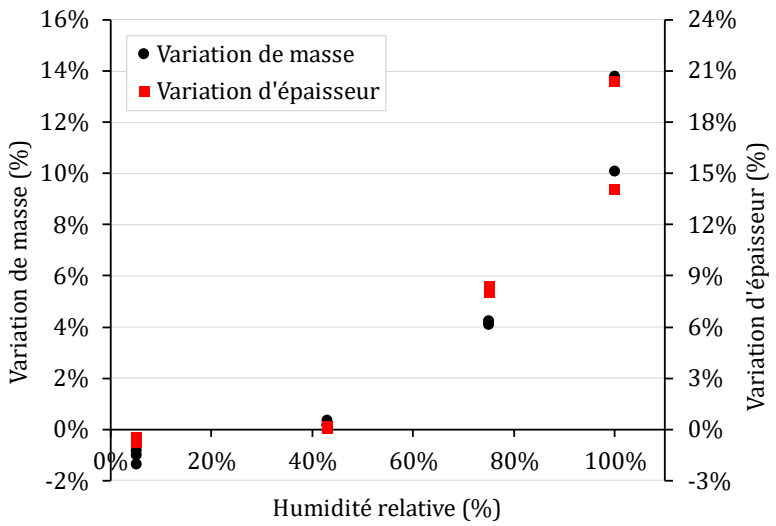


Figure 5.8 - Variation d'épaisseur et de masse des cœurs placébo en fonction de l'humidité relative, comparées à leur état après production à une humidité relative de 45%

Contrairement au matériau de l'enveloppe, le matériau du cœur est extrêmement sensible à l'humidité. La présence dans le comprimé de croscarmellose sodique, qui est un désintégrant hydrophile (voir partie 1.1.2.1), provoque une importante augmentation de sa masse, jusqu'à +14%. De plus, le cœur gonfle dans de fortes proportions, avec une épaisseur qui peut augmenter de 20% sous humidité relative de 100%. C'est donc cette augmentation de l'épaisseur du cœur qui peut être à l'origine de l'ouverture des Tab-in-Tab.

Pour s'en assurer, des comprimés Tab-in-Tab ont été produits selon les mêmes paramètres qu'au début de cette partie, mais avec des cœurs beaucoup moins sensibles à l'humidité. Le lactose lubrifié à 1% de stéarate de magnésium a été choisi, car après conservation sous la cloche à 100% HR, la masse des comprimés évolue très peu (+0,5%) et leur variation d'épaisseur est nulle.

Trois Tab-in-Tab fabriqués avec ces cœurs ont été immergés dans les mêmes conditions que les précédents, et aucune fissure n'a été observée en 6 heures d'expérience. Pour rappel les même Tab-in-Tab avec un cœur qui gonfle sous l'effet de l'humidité se fissurent dès 40 minutes d'immersion et s'ouvrent totalement en 4 heures. Cela montre bien que le gonflement du cœur au contact de vapeur d'eau est très important dans le mécanisme d'ouverture des comprimés Tab-in-Tab.

5.2.4 Résumé sur le mécanisme d'ouverture

Nous avons vu dans cette partie que la fissure des comprimés Tab-in-Tab pendant leur immersion s'amorce largement avant que le cœur ne soit mouillé par l'eau liquide. Bien que très peu d'eau soit absorbée en surface par l'enveloppe, une nette diminution de sa résistance mécanique et de sa rigidité est provoquée par l'immersion. Cette diminution de la résistance de l'enveloppe est l'effet couplé de l'eau liquide et de la vapeur d'eau qui est induite par l'immersion et se diffuse dans les pores de l'enveloppe.

Bien que l'eau sous forme gazeuse seule ait un effet limité sur les propriétés de l'enveloppe, elle a des effets majeurs sur le cœur, qui gonfle fortement. Le gonflement du cœur permet, en complément de la forte diminution de la résistance de l'enveloppe, de créer une fissure au niveau de l'interface de remplissage. L'eau qui pénètre dans la fissure peut alors réduire localement la résistance de l'enveloppe et permettre la propagation de cette fissure.

Le mécanisme par lequel la fissure se crée étant mieux compris, les attributs de libération peuvent être étudiés au regard du procédé et de la structure des comprimés Tab-in-Tab. Dans la partie suivante, des Tab-in-Tab produits selon différents paramètres de compression seront testés en dissolution.

Les paramètres en question sont l'épaisseur de la bande, l'épaisseur de la couche et la pression de compression. Les effets de ces paramètres sur la structure du comprimé ont été établis dans les chapitres précédents, les effets sur le lag-time et sur la cinétique de libération pourront maintenant être étudiés.

5.3 Influence des paramètres du procédé sur la libération

Les travaux présentés dans cette partie ont fait l'objet d'une publication :

Controlling the lag-time and release kinetics of press-coated tablets using process parameters and tablet geometry, 2022, International Journal of Pharmaceutics, Volume 627, 122252, 10.1016/j.ijpharm.2022.122252

5.3.1 Méthode expérimentale

5.3.1.1 Compression du cœur

Les cœurs utilisés pour les expériences de libération sont les mêmes que ceux utilisés dans la partie précédente, mais contiennent cette fois-ci une dose de substance active. Ils ont une masse approximative de 60 mg, dont 5 mg de prednisone. Leur composition a été présentée dans le Tableau 2.1.

5.3.1.2 Compression d'enrobage

Avec les cœurs de diamètre 5 mm, il est possible de faire varier l'épaisseur de la bande avec le choix des poinçons utilisés pour la compression d'enrobage. Cette compression a donc été réalisée en utilisant trois jeux de poinçons, tous ronds plats. Leurs diamètres étaient de 8 mm, 10 mm et 11,28 mm, ce qui résulte en des Tab-in-Tab avec une épaisseur de bande de 1,5 mm, 2,5 mm et 3,1 mm respectivement.

Pour chaque taille de poinçons, trois pressions de compression d'enrobage ont été appliquées : 25 MPa, 50 MPa et 75 MPa. Ces pressions sont volontairement plus faibles que celles appliquées précédemment au lactose et à la MCC, afin de s'adapter au domaine de compressibilité de la poudre barrière (voir Figure 2.4).

Les épaisseurs de remplissage ont été ajustées pour chaque expérience afin d'obtenir la même épaisseur pour les couches supérieure et inférieure. Plusieurs épaisseurs de couche ont été choisies : 0,6 mm, 1,1 mm, 1,5 mm et 2,0 mm. Comme dans les expériences réalisées dans les parties précédentes, l'égalité des épaisseurs des deux couches et la valeur de leur épaisseur sont assurées en mesurant les couches au pied à coulisse, sur des comprimés sacrificiels ouverts préalablement aux expériences.

Les trois épaisseurs de bande, les trois pressions de compression et les quatre épaisseurs de couche résultent en 36 jeux de paramètres, pour chacun desquels 3 comprimés ont été faits.

5.3.1.3 Test de dissolution

Les trois comprimés Tab-in-Tab produits avec chaque jeu de paramètres sont testés en dissolution dans l'eau à 37°C sous agitation à 100 tr/min. Pendant la dissolution, des photographies des comprimés sont prises et des prélèvements sont réalisés pour le dosage de l'actif dissout. Les conditions précises de dissolution, de prélèvement et d'imagerie sont décrites dans la partie 2.4.

5.3.2 Résultats

5.3.2.1 Influence de la pression et de l'épaisseur de la bande

Après que le test de dissolution a été appliqué à tous les comprimés, le lag-time peut être tracé en fonction de tous les paramètres de compression retenus. Les résultats sont présentés en fonction de l'épaisseur de la bande dans la Figure 5.9.

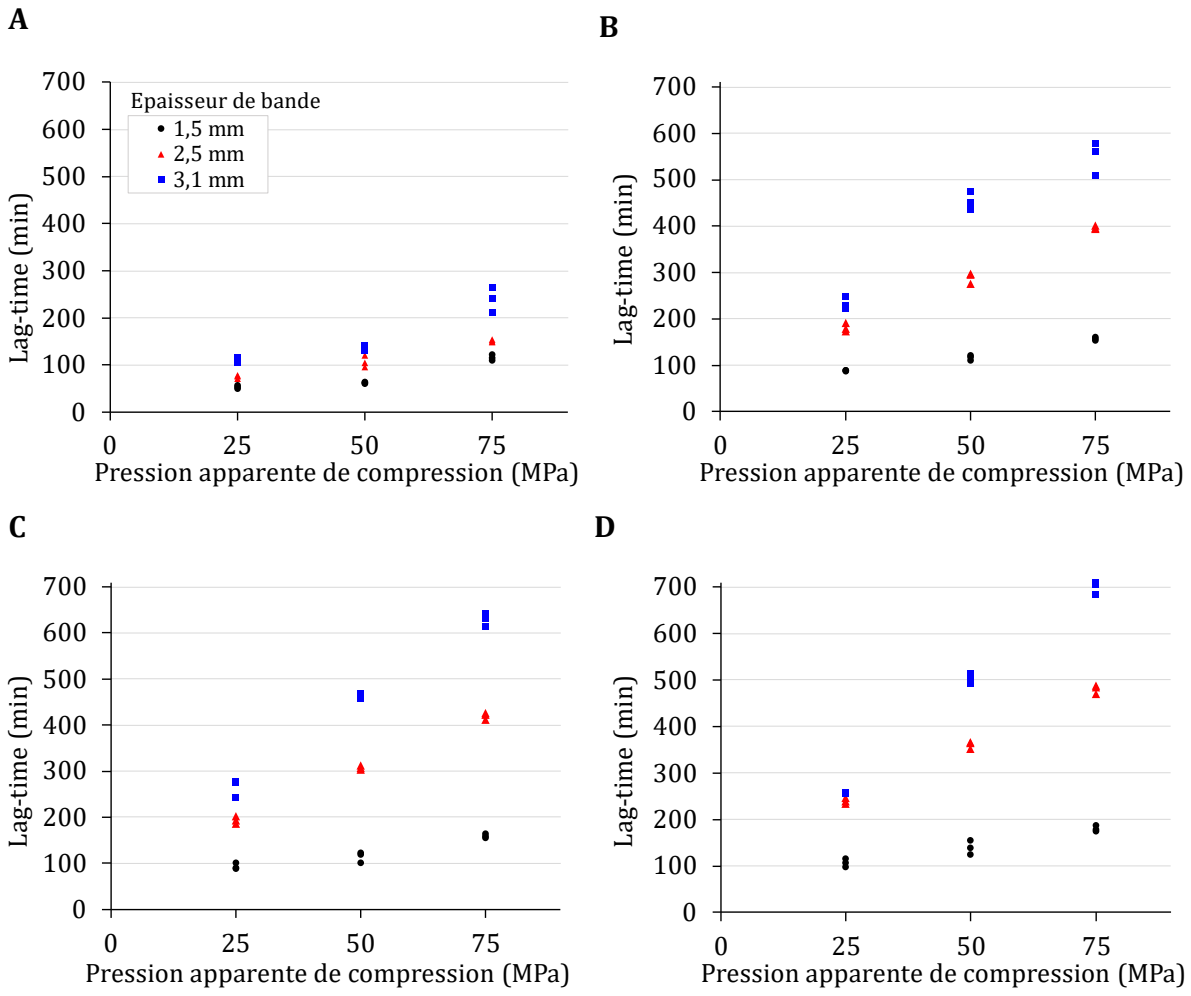


Figure 5.9 - Influence de l'épaisseur de bande sur le lag-time pour des épaisseurs de couche données : 0,6 mm (A) ; 1,1 mm (B) ; 1,5 mm (C) ; 2,0 mm (D)

La première observation est que, comme anticipé, le lag-time augmente quand la pression augmente. Cette affirmation est valable avec toutes les combinaisons épaisseur de couche / épaisseur de bande. L'influence de l'épaisseur de bande tout aussi claire : pour toute épaisseur de couche et pression de compression, une plus grande épaisseur de bande résulte en un lag-time plus élevé. Un autre point à observer est que l'augmentation du lag-time avec la pression de compression ne se produit pas dans la même mesure en fonction de l'épaisseur de bande. En effet, plus grande est l'épaisseur de la bande, plus l'augmentation du lag-time avec la pression est importante, en comparaison absolue mais aussi relativement. Cela peut être visualisé en calculant le rapport entre les lag-time des comprimés produits à haute pression et à basse pression. Ces rapports sont présentés dans le Tableau 5.1.

Epaisseur de bande	Epaisseur de couche			
	0,6 mm	1,1 mm	1,5 mm	2 mm
1,5 mm	*2,17*	*1,78*	*1,72*	*1,67*
2,5 mm	*2,02*	*2,19*	*2,18*	*2,01*
3,1 mm	*2,16*	*2,36*	*2,37*	*2,74*

Tableau 5.1 - Rapport entre les lag-time des comprimés produits à 75 MPa et à 25 MPa de pression apparente de compression, pour toutes les épaisseurs de bande et de couche. Comparaison faite sur la moyenne des trois valeurs individuelles de lag-time

La valeur obtenue pour l'épaisseur de bande et l'épaisseur de couche les plus faibles fait exception, mais en dehors de celle-ci une tendance nette est observée. Le lag-time augmente en plus grande proportion avec la pression si l'épaisseur de la bande est plus élevée.

Plusieurs conclusions peuvent être tirées en ce qui concerne l'influence de l'épaisseur de bande sur le lag-time. Premièrement, le choix du diamètre de l'enveloppe lors du développement pharmaceutique est d'importance majeure, puisque certains lag-time élevés peuvent ne pas être atteignables si l'épaisseur de bande est trop faible. Pour exemple, avec les formulations utilisées pour le cœur et l'enveloppe, il est impossible d'obtenir un lag-time de 400 min en utilisant des poinçons de 8 mm, peu importe le choix des autres paramètres. Deuxièmement, le choix d'une épaisseur de bande trop élevée rend le lag-time bien plus sensible à la pression de compression, ce qui peut se révéler être un problème lors de la production industrielle si la spécification sur le lag-time est très précise.

5.3.2.2 Influence de la pression et de l'épaisseur des couches

Les mêmes résultats expérimentaux peuvent être analysés en considérant l'épaisseur de couche comme variable. L'épaisseur de couche la plus faible de 0,6 mm a été choisie car elle est l'épaisseur minimale requise pour obtenir des comprimés cohésifs et une épaisseur de couche mesurable. Bien qu'une telle épaisseur de couche ne soit pas optimale pour la fabrication, il a été jugé intéressant d'explorer ce paramètre jusqu'à l'extrême. Cela permettra d'avoir des éléments de comparaison avec les épaisseurs moyennes de 1,1 mm et 1,5mm, ainsi qu'avec l'épaisseur la plus élevée de 2,0 mm. Les résultats de lag-time sont présentés en fonction de l'épaisseur dans la Figure 5.10.

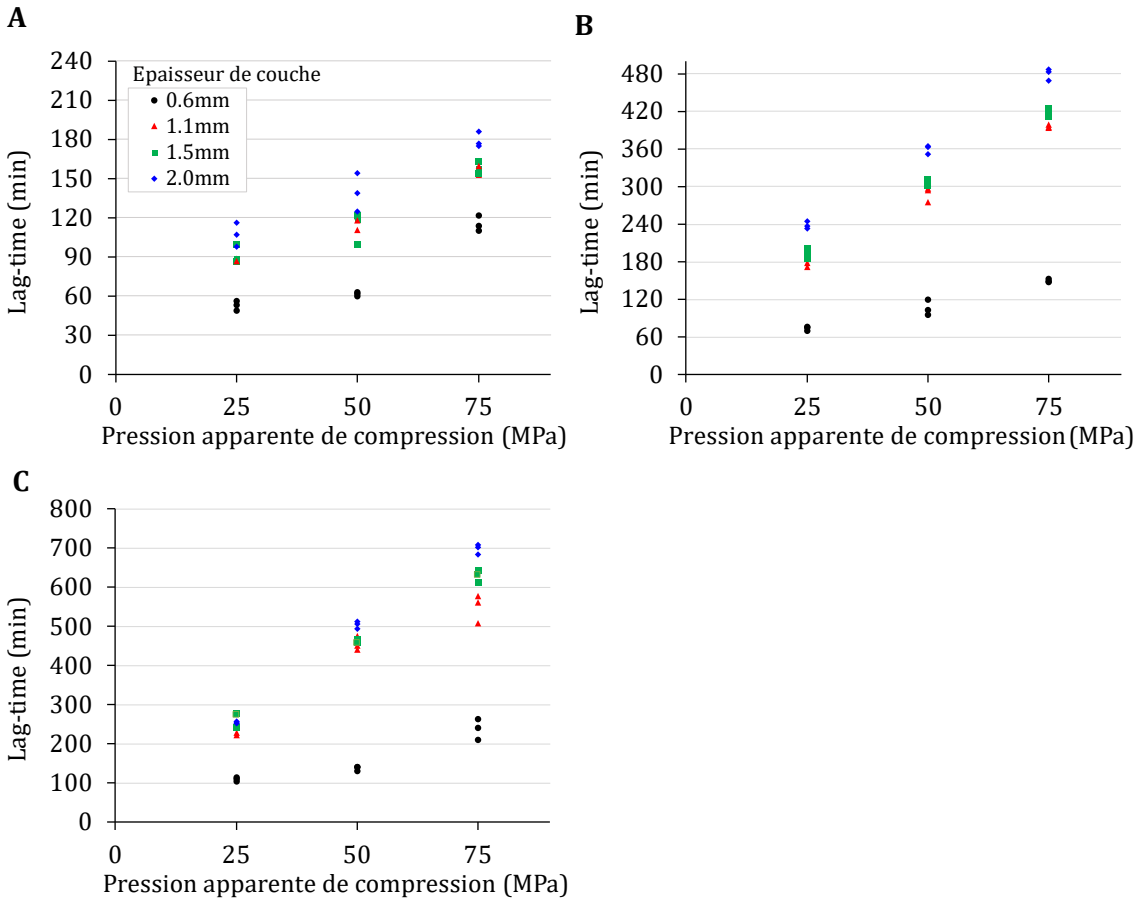


Figure 5.10 - Influence de l'épaisseur de couche sur le lag-time à épaisseurs de bande données : 1,5 mm (A) ; 2,5 mm (B) ; 3,1 mm (C)

Le lag-time est fortement dépendant de l'épaisseur de couche et est croissant de la couche la plus fine à la plus épaisse. Cependant, l'influence de l'épaisseur de couche semble avoir une particularité par rapport à l'influence de l'épaisseur de la bande. En effet, il y a une différence de lag-time très marquée entre les comprimés avec les couches les plus fines de 0,6 mm et les

comprimés avec l'épaisseur intermédiaire de 1,1 mm, mais un écart faible voire non-significatif entre les épaisseurs intermédiaires et élevées. On constate même que les valeurs de lag-time se chevauchent entre 1,1 mm et 1,5 mm d'épaisseur de couche, ainsi qu'entre 1,5 mm et 2,0 mm selon la pression de compression appliquée.

Les conclusions concernant l'épaisseur de couche sont multiples. Premièrement, dans la gamme des faibles épaisseurs de couche, ce paramètre peut être utilisé en tant que levier de conception afin de modifier fortement le lag-time et l'ajuster, de la même manière que l'épaisseur de bande comme vu précédemment. Deuxièmement, le faible impact de l'épaisseur de couche sur le lag-time sur une gamme plus élevée d'épaisseurs donne la liberté de choisir ce paramètre au regard d'autres critères, comme la faisabilité/facilité de fabrication ou la cinétique de libération, comme cela sera détaillé dans la partie suivante.

Comme conclusion préliminaire concernant le lag-time, les résultats obtenus montrent que le lag-time peut être réglé sur une large plage uniquement en jouant sur les paramètres du procédé et sur les dimensions de l'enveloppe. En modifiant les paramètres étudiés, des lag-time de 1 heure à 10 heures peuvent être réalisés sans même changer la formulation. L'espace des lag-time atteignables est résumé dans le graphique à trois axes de la Figure 5.11, où chaque point est la moyenne des trois essais pour le jeu de paramètre en question. Ce large domaine est un avantage pour le développement industriel car il permet de concevoir des produits répondant à un important panel de besoins.

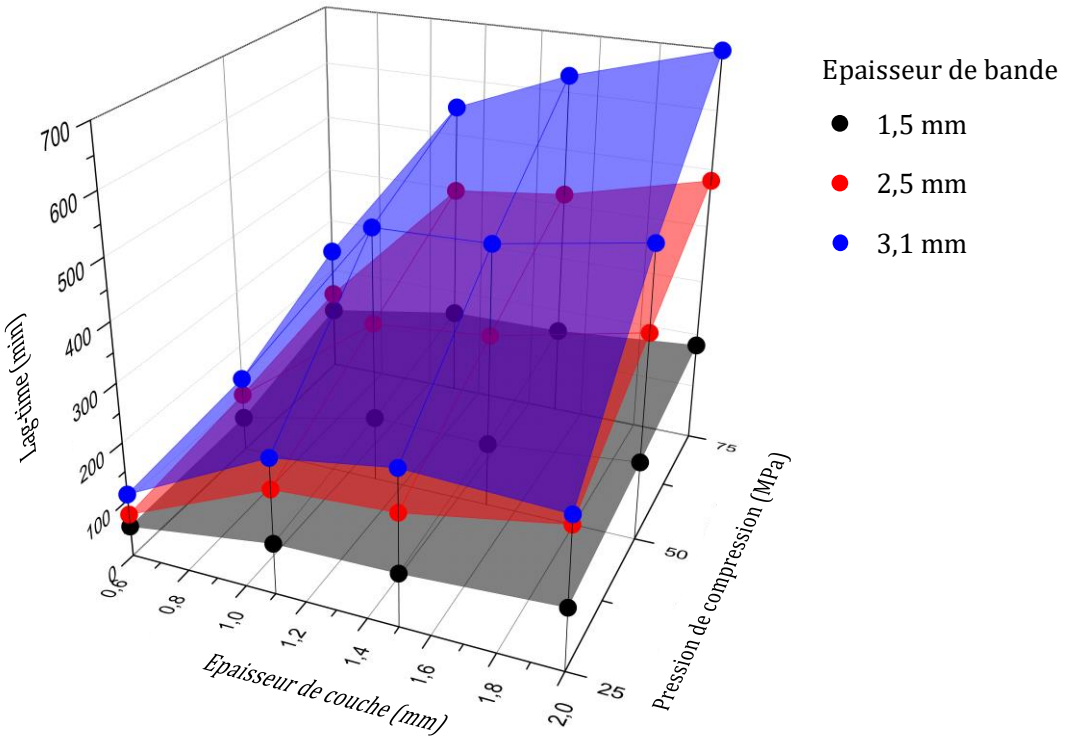


Figure 5.11 - Résumé de l'influence de la pression de compression, de l'épaisseur de couche et de l'épaisseur de bande sur le lag-time

5.3.2.3 Modes d'ouverture de l'enveloppe et cinétique de libération

Outre le lag-time, un autre attribut qualité pour les produits industriels est la cinétique de libération du médicament après le lag-time. Il est connu que certaines applications thérapeutiques nécessitent soit une libération rapide (c'est-à-dire que l'intégralité de la dose de substance active est libérée dans un court intervalle de temps), soit une libération prolongée (la substance active est libérée selon une cinétique lente pour lisser la mise à disposition du médicament dans l'organisme) [40], [45], [54]. Le temps pour libérer une certaine proportion de la dose de médicament après le lag-time est même une exigence de qualité nécessaire à la mise sur le marché de produits commerciaux.

Au cours des expériences de dissolution réalisées dans cette étude, deux principaux modes d'ouverture ont été observés. En fonction de la pression de compression et des paramètres géométriques, l'enveloppe peut s'ouvrir par la couche ou par la bande, comme présenté dans la Figure 5.12. Dans le premier cas (Figure 5.12.A), une fissure se développe de l'extérieur vers l'intérieur du comprimé selon un plan parallèle aux faces du comprimé. Une fois que la fissure a suffisamment progressé, le cœur peut gonfler sous l'effet de l'hydratation et provoquer le détachement de toute la couche supérieure. Dans le second cas (Figure 5.12.B), une fissure se développe également sur la bande du comprimé, mais aboutit au détachement d'un fragment de la bande à la place de la couche. Cela résulte en une enveloppe légèrement ouverte qui peut rester dans cet état jusqu'à ce que le cœur soit totalement désintégré.

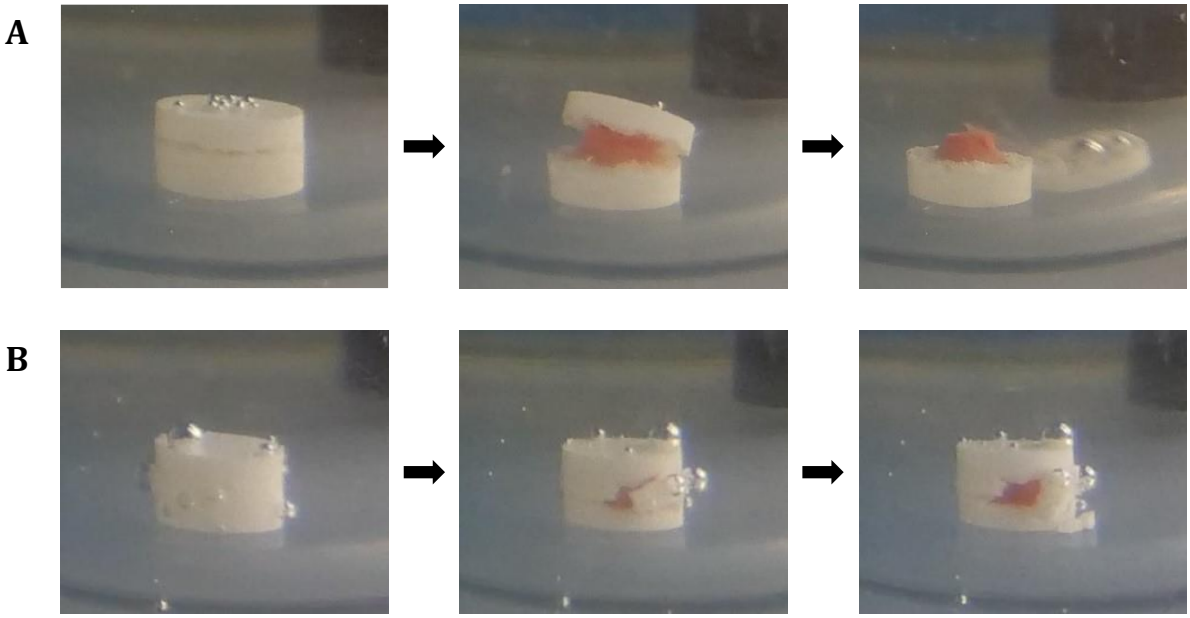


Figure 5.12 - Ouverture par la couche (A) et ouverture par la bande (B) d'un comprimé Tab-in-Tab pendant le test de dissolution après le lag-time

Il est intéressant de noter que dans tous les cas, la fissure n'est pas verticalement centrée sur l'épaisseur de la bande, cela est visible sur les photos de la Figure 5.12. Cela rejoint les observations de la partie précédente, avec une fissure qui apparaît sur un plan qui correspond à l'interface de remplissage. Peu importe le mode d'ouverture final, l'initiation de la fissure se fait toujours à cet emplacement, ce qui confirme une faiblesse particulière au niveau de l'interface, malgré le tassage à très basse pression.

Visuellement, il y a une différence nette d'exposition du cœur entre ces deux cas. Avec l'ouverture par la couche, le cœur est exposé au milieu de dissolution sur toute sa surface supérieure et peut gonfler. Au contraire, avec une ouverture par la bande, le cœur n'est exposé au milieu de dissolution que par une petite ouverture. Le cœur est ainsi mieux protégé du vortex induit par les pales et le gonflement du cœur est entravé par l'enveloppe. Intuitivement, on peut penser que dans cette situation, la dissolution du contenu du cœur en sera affectée. Par conséquent, il est intéressant d'étudier les cinétiques de libération au regard des modes d'ouverture.

Plusieurs combinaisons de paramètres peuvent engendrer les deux modes d'ouverture. Il a donc été choisi de comparer la libération de deux Tab-in-Tab qui ont un lag-time similaire mais des modes d'ouverture différents. Les comprimés retenus sont obtenus selon les paramètres de fabrication suivants : épaisseur de bande 1,5 mm / épaisseur de couche 2,0 mm / 25 MPa, ainsi qu'épaisseur de bande 2,5 mm / épaisseur de couche 1,5 mm / 75 MPa. Les profils de libération obtenus avec ces comprimés sont présentés dans la Figure 5.13.

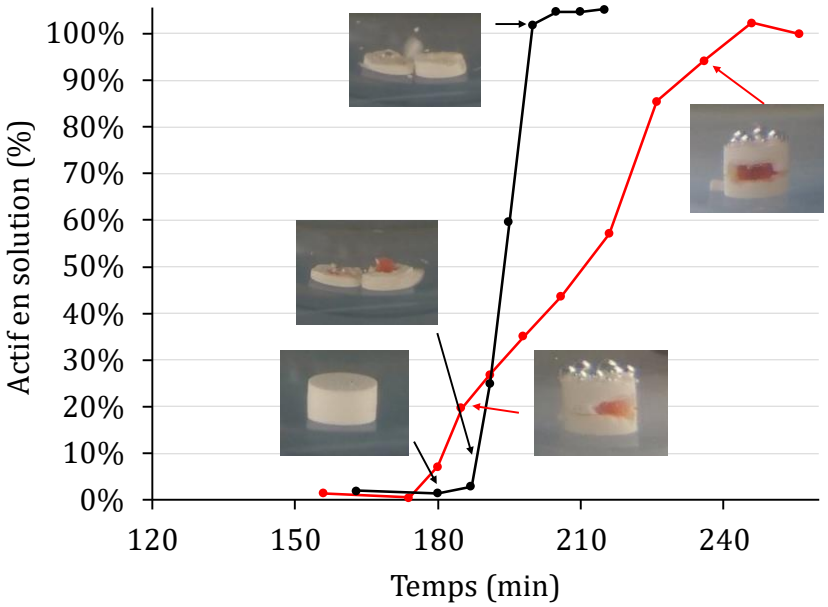


Figure 5.13 - Courbes de libération de deux Tab-in-Tab avec différents modes d'ouverture : Epaisseur bande 1,5 mm / épaisseur couche 2,0 mm / 75MPa (courbe rouge) ; Epaisseur bande 2,5 mm / épaisseur couche 1,5 mm / 25MPa (courbe noire)

Tout d'abord, dans tous les cas la libération de la substance active est parfaitement synchronisée avec l'ouverture visuelle de l'enveloppe. Tant que le cœur n'est pas directement exposé au milieu de dissolution, la concentration en actif dissout reste bien à 0%, ce qui indique l'absence de diffusion d'actif au travers de l'enveloppe. Ensuite, dès que le cœur devient visible, la substance active commence à se dissoudre dans le milieu.

Pour ce qui est de la vitesse de libération, l'intuition est validée par les résultats de dissolution. Dans les cas présentant une ouverture par la couche, le cœur est visible pendant moins de 10 minutes avant d'être intégralement désagrégé en solution. La courbe de dissolution qui en résulte croît très rapidement. A l'inverse, l'ouverture par la bande cause une libération plus lente dans le temps, due à l'ouverture réduite dans l'enveloppe qui ne s'agrandit pas jusqu'au terme de l'expérience. Ces deux cas représentent les stéréotypes de modes d'ouverture, mais des modes hybrides ont aussi été observés.

Les profils de dissolution des deux types de modes hybrides sont représentés dans la Figure 5.14. Le cas de la Figure 5.14.A est d'abord semblable à une ouverture par la bande telle que décrite précédemment. Un fragment de la bande se détache, exposant légèrement le cœur au milieu liquide, conduisant à une cinétique de dissolution lente correspondant à l'ouverture par la bande. Cependant, à un certain moment, le reste de la bande perd sa cohésion et la couche peut se détacher. A cet instant, la cinétique de dissolution change immédiatement, avec une libération rapide correspondant à l'ouverture par la couche.

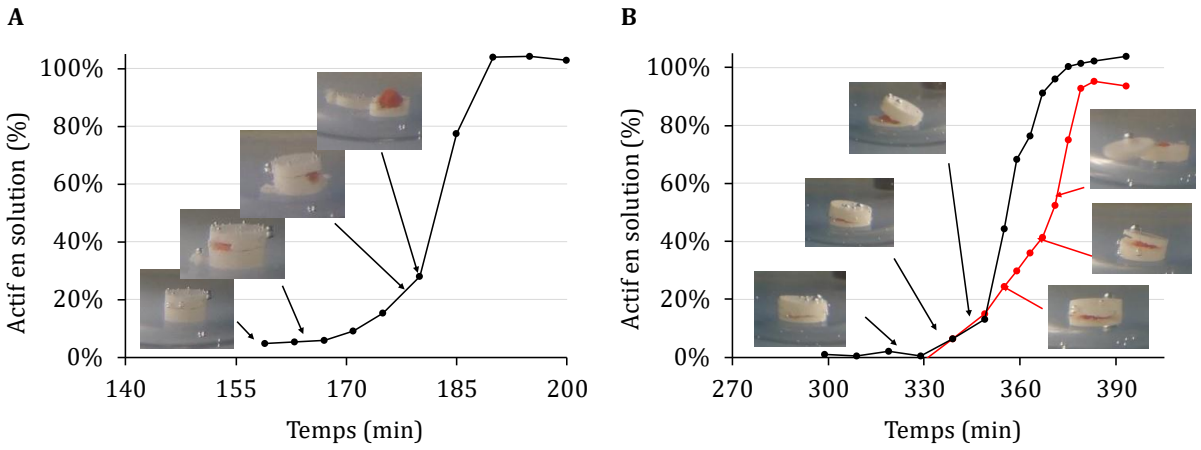


Figure 5.14 - Courbes de dissolution et suivi visuel des modes d'ouvertures hybrides : Epaisseur de bande 1,5 mm / épaisseur de couche 1,5 mm / 75 MPa (A); Epaisseur de bande 2,5 mm / épaisseur de couche 1,0 mm / 75 MPa (B)

Le cas de la Figure 5.14.B est semblable à une ouverture par la couche, mais avec une ouverture plus lente et moins nette. Généralement la couche passe de l'état totalement intégrée à l'enveloppe à l'état totalement détachée en moins de deux minutes, mais dans ces cas la fissure se

développe lentement et cela peut prendre jusqu'à 30 minutes pour observer le détachement de la couche. A l'instar de l'autre mode hybride, une augmentation immédiate de la vitesse de dissolution est observée à l'instant où la couche se détache totalement.

Pour conclure cette partie, il est important de noter que les modes d'ouverture obtenus ont été observés au cours d'expériences in vitro. Dans le cas de l'administration in vivo il est possible que les modes d'ouverture soient modifiés par le péristaltisme et autres mouvements de fluides et solides qui peuvent avoir lieu dans l'estomac et l'intestin.

5.3.3 Discussions

Une grande gamme de lag-time a été observée dans cette étude, ainsi que différents modes d'ouverture qui influencent la cinétique de libération. Or, les conditions de dissolution ont été conservées pour chaque expérience, donc si des lag-time et modes d'ouverture différents apparaissent avec différents paramètres de fabrication, les causes peuvent résider dans la structure de l'enveloppe et ses interactions avec le milieu de dissolution.

5.3.3.1 L'influence des paramètres du procédé sur le lag-time

Le lag-time est en partie défini par la vitesse de pénétration de l'eau (liquide et gazeuse) à travers la structure poreuse de l'enveloppe, et en particulier dans la zone de la bande où la fissure se développe : l'interface de remplissage. Sachant les conclusions des chapitres précédents, les causes des différents lag-time peuvent donc être explorées au regard de la structure de l'enveloppe.

Comme montré à travers les parties précédentes de l'étude, une haute densité relative dans la bande est favorisée par une forte pression de compression, ainsi que des épaisseurs de couche et de bande importantes. Les résultats obtenus pour le lag-time sont très clairs concernant ces trois paramètres : l'augmentation de l'un de ceux-ci provoque l'augmentation du lag-time (voir Figure 5.11). Par conséquent, la structure et en particulier la répartition de porosité dans l'enveloppe est vraisemblablement impliquée dans le lien entre le lag-time et les paramètres du procédé.

Si la poudre est très dense dans la bande, elle oppose une résistance à la pénétration de l'eau, et au contraire si la bande est plus poreuse, l'eau peut pénétrer plus rapidement. De plus, il y a un effet additionnel à augmenter l'épaisseur de la bande. En effet cela n'augmente pas seulement la densité relative locale dans la bande, mais cela allonge aussi la distance à traverser par l'eau jusqu'au cœur, ce qui explique l'influence majeure de ce paramètre en particulier.

5.3.3.2 L'influence des paramètres du procédé sur le mode d'ouverture

Il a été observé que l'ouverture par la couche résulte d'une rupture totale de la zone de l'interface. Ainsi, dans les cas où cette zone est moins résistante, une ouverture par la couche pourrait être

favorisée. A l'inverse, l'ouverture par la bande correspond aux cas où l'interface a résisté à la propagation de la fissure. Ce mode d'ouverture pourrait donc être attendu pour les comprimés avec une interface plus cohésive, c'est-à-dire une plus haute densité relative locale dans cette zone.

Pour rappel, une augmentation de la pression de compression, de l'épaisseur des couches ou de l'épaisseur de la bande cause une augmentation de la densité relative dans la bande. Cependant, une haute épaisseur de bande pourrait avoir un effet qui s'oppose à l'ouverture par la bande, puisqu'un potentiel fragment de bande aurait une taille plus élevée et donc une plus grande surface qui résiste au détachement.

Les modes d'ouverture qui ont été visuellement observés sont présentés dans la Figure 5.15 pour chaque combinaison de paramètres procédé. Pour des raisons de lisibilité, pour chaque jeu de paramètres, les trois comprimés individuels sont représentés par un tiers de cercle.

Premièrement, il est à noter que les comprimés testés au cours de ces expériences ont été fabriqués avec un centrage manuel et une compression pilotée en force. La variabilité des paramètres procédé (pression apparente et centrage du cœur) s'en voit réduite et est inférieure à la variabilité d'une production industrielle. Toutefois, dans plusieurs cas, les trois répétitions d'un jeu de paramètres n'ont pas abouti au même mode d'ouverture, malgré des conditions de fabrication et de test identiques. Cela signifie qu'il existe une variabilité intrinsèque dans le mode d'ouverture, et que celui-ci pourrait être sensible à des facteurs qui ne peuvent pas être totalement contrôlés. En revanche, pour plusieurs jeux de paramètres, le mode d'ouverture est le même pour les trois comprimés testés, ce qui indique que pour ces choix de paramètres, la réponse en termes de profil de libération sera plus robuste et mieux contrôlée.

Ensuite, comme supposé, une haute pression de compression et une haute épaisseur de couche ont bien mené à des ouvertures par la bande, avec l'épaisseur de bande de 1,5 mm (Figure 5.15.A). Cependant, l'occurrence de ce mode d'ouverture est atténuée avec l'épaisseur de bande augmentée à 2,5 mm (Figure 5.15.B), et quasiment supprimée à 3,1 mm d'épaisseur de bande (Figure 5.15.C). Bien que l'augmentation de l'épaisseur de bande rende l'interface plus dense, l'ouverture par la bande semble être défavorisée par une taille de fragment de bande trop importante.

Le cas des comprimés Tab-in-Tab d'épaisseur de bande de 3,1 mm, d'épaisseur de couche de 1,5 mm et comprimés à 25 MPa fait exception, en présentant des ouvertures par la bande, bien que la compression ait été réalisée à basse pression. Néanmoins, en dehors de cette exception, la basse pression de compression et la faible épaisseur de couche apparaissent clairement comme des paramètres qui induisent une ouverture par la couche. Ce mode d'ouverture, et donc ce choix de paramètres est à privilégier si la cinétique de libération visée est rapide.

Cependant, les très faibles épaisseurs de couche sont à utiliser avec précautions, car de telles épaisseurs sont plus difficiles à fabriquer avec précision, et comme vu dans la partie précédente, le lag-time est très sensible à l'épaisseur de couche dans cette gamme.

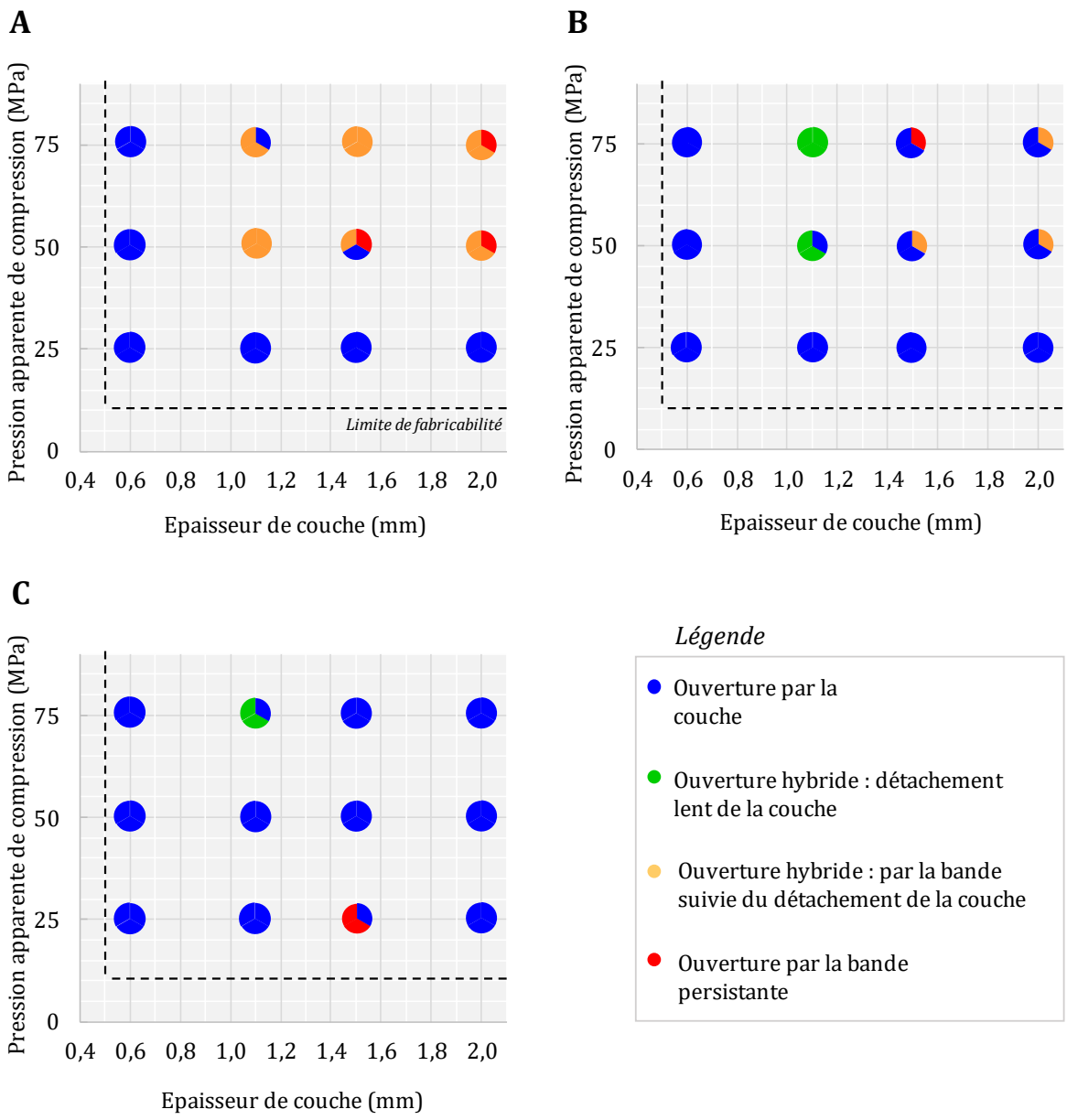


Figure 5.15 - Mode d'ouverture des comprimés Tab-in-Tab en fonction des paramètres de compression. Epaisseurs de bande de 1,5 mm (A) ; 2,5 mm (B) ; 3,1 mm (C)

5.4 Conclusion

Dans cette étude, il a été démontré que l'ouverture des Tab-in-Tab pendant le test de dissolution se fait par une fissure qui se propage progressivement. Bien que la force de tassement n'ait pas d'influence, c'est l'étape de tassement qui détermine l'emplacement de cette fissure. Cela confirme encore une fois la particularité de cette zone comparée au reste de l'enveloppe.

L'origine de la fissure en dissolution est un effet combiné de l'eau liquide qui réduit la résistance de l'enveloppe et de la vapeur d'eau qui atteint le cœur avant l'eau liquide et le fait gonfler. L'eau liquide ne pénètre que très peu l'enveloppe en dehors de cette zone de fissuration, et n'entre au contact du cœur qu'au dernier moment avant l'ouverture de l'enveloppe.

Il est possible de contrôler et modifier le moment de l'ouverture de l'enveloppe des Tab-in-Tab, et cela sans changer la formulation. En effet, la pression de compression, l'épaisseur de la bande et l'épaisseur des couches sont trois paramètres qui influencent le lag-time, dans différentes proportions. La variation de ces paramètres offre la possibilité d'atteindre tout lag-time avec précision dans un domaine de 1 h à 10 h.

En plus de la pression de compression, les épaisseurs de bande et de couche sont donc des variables d'importance majeure à prendre en compte lors du développement d'un comprimé Tab-in-Tab. Ces paramètres du procédé ne déterminent pas seulement le lag-time des Tab-in-Tab, mais également leur mode d'ouverture. Plusieurs types d'ouvertures de l'enveloppe ont été relevés, notamment les deux principaux : l'ouverture par la couche et l'ouverture par la bande. Les cinétiques de libération sont directement liées au mode d'ouverture. En fonction des attributs de libération visés, les paramètres doivent donc être choisis avec attention.

Conclusions générales

Les travaux de recherche effectués au cours de cette thèse ont permis de comprendre davantage les phénomènes mis en jeu lors de la compression d'enrobage des comprimés Tab-in-Tab. Les effets de différents paramètres du procédé sur la structure du comprimé final ont été étudiés, ainsi que les liens entre cette structure et les propriétés d'usage des Tab-in-Tab.

La combinaison des observations expérimentales et les simulations numériques de compression ont mis en évidence que la contrainte axiale imposée par les poinçons pendant la compression d'enrobage est très hétérogène. Celle-ci se concentre en fait fortement sur le cœur et les couches de poudre au-dessus et en dessous du cœur. Le corollaire est que la contrainte axiale dans la bande est beaucoup plus faible. Cette hétérogénéité des contraintes est d'autant plus marquée que l'épaisseur de couche et que l'épaisseur de bande sont faibles, mais est en revanche extrêmement atténuée avec l'usage de poinçons concaves. La pression apparente moyenne qu'appliquent les poinçons n'est donc pas du tout indicative de la pression locale dans les différentes zones du Tab-in-Tab. En plus d'une contrainte axiale élevée s'appliquant sur le cœur, la contrainte radiale qui s'exerce sur celui-ci est relativement faible. Cette triaxialité des contraintes aboutit à de fortes modifications du cœur, avec une augmentation de son diamètre et une diminution de son épaisseur. La masse volumique et la résistance mécanique du cœur subissent également une évolution au cours de la compression d'enrobage, montrant même un effet contre-intuitif de diminution suivie d'une augmentation pouvant dépasser les niveaux initiaux. La densité relative dans l'enveloppe se révèle également très hétérogène car elle est la conséquence de la répartition de la contrainte pendant la compression.

La densité relative n'étant pas uniforme dans le comprimé, la résistance mécanique et la rigidité des différentes zones ne le sont pas non plus. Les expériences et simulations numériques de test de compression diamétrale ont montré comment l'hétérogénéité des propriétés du comprimé se traduit lors de ce test mécanique. Tandis que la formalisation du test diamétral est basée sur une rupture du comprimé selon son diamètre, dans notre cas des Tab-in-Tab quatre profils de rupture différents ont été observés. Une rupture diamétrale totale du Tab-in-Tab se produit si le cœur atteint sa contrainte de rupture avant toute zone de l'enveloppe, et dans les autres cas l'amorce de fissure se situe dans l'enveloppe. Nous avons pu montrer, grâce à la corrélation d'images, qu'une fissure qui s'amorce dans l'enveloppe proche du point d'appui du test peut se propager selon deux profils en fonction des propriétés de l'enveloppe. Un profil de fissure qui contourne le noyau est caractéristique d'une bande très peu dense par rapport aux couches, tandis qu'une rupture diamétrale des couches est favorisée par des propriétés plus homogènes. Le dernier profil de rupture observé est un laminage de la couche, mais celui-ci apparait seulement dans les cas où l'enveloppe est comprimée à faible pression et est donc globalement très peu résistante.

La force de rupture qui résulte de ce test est révélatrice des propriétés de différentes zones selon le profil de rupture, son interprétation est donc à faire avec précautions.

Les effets des paramètres de fabrication sur la structure des Tab-in-Tab mis en évidence par les expériences et les simulations se manifestent également dans les propriétés de libération de la substance active contenue dans le noyau. Les expériences de dissolution qui ont été menées sur des Tab-in-Tab ont permis dans un premier temps de préciser le mécanisme par lequel l'enveloppe se fissure et s'ouvre lors de l'immersion. Dans un second temps, la variation des paramètres de fabrication évoqués plus haut ont permis d'en étudier l'influence sur le délai et la cinétique de libération des Tab-in-Tab. Il en ressort que tous les paramètres qui tendent à augmenter la masse volumique locale dans la bande augmentent le lag-time, c'est-à-dire une épaisseur de couche, une épaisseur de bande et une pression de compression plus élevées. En combinant les effets de ces trois paramètres, il est possible d'obtenir avec précision des délais de libération entre 1 heure et 10 heures, ce qui permet d'adapter le comprimé à un large panel d'objectifs thérapeutiques. La structure du comprimé et ses paramètres de production ont également une influence sur le mode d'ouverture de l'enveloppe, ce qui a un impact direct sur la cinétique de libération après le lag-time.

Un autre paramètre de fabrication semble important et n'a pas été abordé dans ce manuscrit : le centrage du cœur dans l'enveloppe. En effet un décentrage du cœur engendre une asymétrie, avec une épaisseur de bande plus faible d'un côté du noyau et plus élevée de l'autre. De plus, le centrage du cœur est une étape dont le réglage est assez critique en production, donc connaitre les effets du décentrage semble très important dans ce sujet de thèse. Le sujet du centrage a bien été traité au cours de ce travail de thèse mais il a été décidé de ne pas le développer pour des raisons de protection de la propriété intellectuelle.

Les éléments apportés à travers ce travail de thèse offrent des perspectives industrielles intéressantes. En effet, la compréhension du procédé met en évidence de nouveaux leviers pour développer des comprimés Tab-in-Tab capables de répondre aux objectifs attendus de délivrance de substance active. Il a en effet été montré qu'en plus de la formulation et de la pression de compression, d'autres paramètres sont décisifs dans la structure et le profil de libération des Tab-in-Tab. En particulier, l'épaisseur de couche peut être modifiée en jouant sur la masse finale du comprimé et la détermination de l'épaisseur de bande se fait via les diamètres de poinçons utilisés pour la fabrication du cœur et de l'enveloppe. Le fait de pouvoir obtenir un lag-time précis dans une large gamme sans modifier la formulation permet de s'adapter à de nombreuses applications thérapeutiques. Les connaissances acquises sur la compression d'enrobage permettront également d'appréhender des formes dérivées du Tab-in-Tab. Elles pourront par exemple être appliquées sur un Tab-in-Tab avec une couche à libération immédiate, qui peut permettre une libération de substance active séquencée dans le temps. L'enrobage par compression de capteurs ou autres systèmes électroniques représente également une technologie d'intérêt actuel qui peut bénéficier des conclusions de ce travail de thèse, en particulier en ce qui concerne la concentration de contrainte de compression, qui peut être critique pour un capteur.

Les résultats présentés dans cette étude peuvent mener à des travaux futurs sur des aspects non

traités des comprimés Tab-in-Tab. Notamment le développement d'un test mécanique qui serait révélateur des attributs de libérations des Tab-in-Tab et de leur résistance mécanique effective serait un apport de haut intérêt dans l'étude de ce type de comprimé. Bien que quelques essais aient été réalisés au cours de ce travail, en particulier des tests d'indentation sur la bande, ceux-ci n'ont pas été concluants quant à la corrélation avec la libération de substance active des Tab-in-Tab.

On peut aussi imaginer, en perspective, des études faisant varier la forme de la surface du cœur, ou même en utilisant des poinçons non cylindriques, oblongs ou ovales par exemple. On peut penser que ces paramètres pourraient encore modifier la répartition des contraintes en compression, le champ de densité relative et donc la libération du produit fini.

Bibliographie

[1] V. Kaur et N. Mehara, « A Review on: Importance of Superdisintegrants on Immediate Release Tablets », p. 6, 2016.

[2] H. Schott, L. C. Kwan, et S. Feldman, « The Role of Surfactants in the Release of Very Slightly Soluble Drugs from Tablets », *J. Pharm. Sci.*, vol. 71, nº 9, p. 1038-1045, sept. 1982, doi: 10.1002/jps.2600710921.

[3] P. E. Luner, S. R. Babu, et S. C. Mehta, « Wettability of a hydrophobic drug by surfactant solutions », *Int. J. Pharm.*, vol. 128, nº 1-2, p. 29-44, févr. 1996, doi: 10.1016/0378-5173(95)04208-3.

[4] N. A. Armstrong et R. F. Haines-Nutt, « Elastic Recovery and Surface Area Changes in Compacted Powder Systems », *Powder Technol.*, vol. 9, p. 287-290, 1973, doi: 10.1016/0032-5910(74)80054-9.

[5] K. M. Picker, « Time Dependence of Elastic Recovery for Characterization of Tableting Materials », p. 12, 2001.

[6] M. S. Anuar et B. J. Briscoe, « The elastic relaxation of starch tablets during ejection », *Powder Technol.*, p. 9, 2009.

[7] K. van der Voort Maarschalk, K. Zuurman, H. Vromans, G. K. Bolhuis, et C. F. Lerk, « Porosity expansion of tablets as a result of bonding and deformation of particulate solids », *Int. J. Pharm.*, vol. 140, nº 2, p. 185-193, août 1996, doi: 10.1016/0378-5173(96)04584-X.

[8] M. S. Anuar et B. J. Briscoe, « Interfacial elastic relaxation during the ejection of bi-layered tablets », *Int. J. Pharm.*, vol. 387, nº 1-2, p. 42-47, mars 2010, doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.11.031.

[9] V. Busignies, V. Mazel, H. Diarra, et P. Tchoreloff, « Role of the elasticity of pharmaceutical materials on the interfacial mechanical strength of bilayer tablets », *Int. J. Pharm.*, vol. 457, nº 1, p. 260-267, nov. 2013, doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.09.009.

[10] H. Rumpf, « Grundlagen und Methoden des Granulierens », *Chem. Ing. Tech. - CIT*, vol. 30, nº 3, p. 144-158, mars 1958, doi: 10.1002/cite.330300307.

[11] C. Nyström, Gör. Alderborn, M. Duberg, et P.-G. Karehill, « Bonding Surface area and Bonding Mechanism-Two Important Factors fir the Understanding of Powder Comparability », *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 19, nº 17-18, p. 2143-2196, janv. 1993, doi: 10.3109/03639049309047189.

[12] P. J. F. Wright, « Comments on an indirect tensile test on concrete cylinders », p. 10.

[13] D. W. Hoas, « THE TENSILE STRENGTH OF ROCKS », p. 14.

[14] J. T. Fell et J. M. Newton, « Determination of Tablet Strength by the Diametral-Compression Test », *J. Pharm. Sci.*, vol. 59, nº 5, p. 688-691, mai 1970, doi: 10.1002/jps.2600590523.

[15] C. C. Sun *et al.*, « Development of a high drug load tablet formulation based on assessment of powder manufacturability: Moving towards quality by design », *J. Pharm. Sci.*, vol. 98, nº 1, p. 239-247, janv. 2009, doi: 10.1002/jps.21422.

[16] Å. Adolfsson et C. Nyström, « Tablet strength, porosity, elasticity and solid state structure of tablets compressed at high loads », *Int. J. Pharm.*, vol. 132, nº 1-2, p. 95-106, avr. 1996, doi: 10.1016/0378-5173(95)04336-5.

[17] X. He, P. J. Secreast, et G. E. Amidon, « Mechanistic Study of the Effect of Roller Compaction and Lubricant on Tablet Mechanical Strength », *J. Pharm. Sci.*, vol. 96, nº 5, p. 1342-1355, mai 2007, doi: 10.1002/jps.20938.

[18] L. Castrati *et al.*, « Comparison of breaking tests for the characterization of the interfacial strength of bilayer tablets », *Int. J. Pharm.*, vol. 513, nº 1-2, p. 709-716, nov. 2016, doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.10.005.

[19] D. C. Drucker et W. Prager, « Soil mechanics and plastic analysis or limit design », *Q. Appl. Math.*, vol. 10, nº 2, p. 157-165, 1952, doi: 10.1090/qam/48291.
[20] I. Aydin, B. J. Briscoe, et N. Ozkan, « Modeling of Powder Compaction: A Review », *MRS Bull.*, vol. 22, nº 12, p. 45-51, déc. 1997, doi: 10.1557/S0883769400034746.
[21] B. R. Brewin, *Modelling of powder die compaction*. London: Springer, 2008.
[22] V. Mazel, H. Diarra, V. Busignies, et P. Tchoreloff, « Comparison of different failure tests for pharmaceutical tablets: Applicability of the Drucker–Prager failure criterion », *Int. J. Pharm.*, vol. 470, nº 1-2, p. 63-69, août 2014, doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.05.006.
[23] I. C. Sinka, J. C. Cunningham, et A. Zavaliangos, « The effect of wall friction in the compaction of pharmaceutical tablets with curved faces: a validation study of the Drucker–Prager Cap model », *Powder Technol.*, vol. 133, nº 1-3, p. 33-43, juill. 2003, doi: 10.1016/S0032-5910(03)00094-9.
[24] J. C. Cunningham, I. C. Sinka, et A. Zavaliangos, « Analysis of tablet compaction. I. Characterization of mechanical behavior of powder and powder/tooling friction », *J. Pharm. Sci.*, vol. 93, nº 8, p. 2022-2039, août 2004, doi: 10.1002/jps.20110.
[25] H. Diarra *et al.*, « Finite Element Method (FEM) modeling of the powder compaction of cosmetic products: Comparison between simulated and experimental results », *Powder Technol.*, vol. 224, p. 233-240, juill. 2012, doi: 10.1016/j.powtec.2012.02.058.
[26] H. Diarra, V. Mazel, V. Busignies, et P. Tchoreloff, « FEM simulation of the die compaction of pharmaceutical products: Influence of visco-elastic phenomena and comparison with experiments », *Int. J. Pharm.*, vol. 453, nº 2, p. 389-394, sept. 2013, doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.05.038.
[27] V. Mazel, H. Diarra, et P. Tchoreloff, « Effect of friction between powder and tooling on the die-wall pressure evolution during tableting: Experimental and numerical results for flat and concave punches », *Int. J. Pharm.*, vol. 554, p. 116-124, janv. 2019, doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.11.003.
[28] M. S. Kadiri et A. Michrafy, « The effect of punch's shape on die compaction of pharmaceutical powders », *Powder Technol.*, vol. 239, p. 467-477, mai 2013, doi: 10.1016/j.powtec.2013.02.022.
[29] H. Diarra, V. Mazel, V. Busignies, et P. Tchoreloff, « Comparative study between Drucker-Prager/Cap and modified Cam-Clay models for the numerical simulation of die compaction of pharmaceutical powders », *Powder Technol.*, vol. 320, p. 530-539, oct. 2017, doi: 10.1016/j.powtec.2017.07.077.
[30] V. Mazel, H. Diarra, V. Busignies, et P. Tchoreloff, « Evolution of the Die-Wall Pressure during the Compression of Biconvex Tablets: Experimental Results and Comparison with FEM Simulation », *J. Pharm. Sci.*, vol. 104, nº 12, p. 4339-4344, déc. 2015, doi: 10.1002/jps.24682.
[31] G. K. Bolhuis, C. F. Lerk, et J. R. Moes, « Comparative evaluation of excipients for direct compression », p. 10, 1979.
[32] B. Razdan et P. K. Verma, « Evaluation of dosage forms. III: Studies on commercial acetaminophen tablet dosage forms », *Int. J. Pharm.*, vol. 79, nº 1-3, p. 83-88, févr. 1992, doi: 10.1016/0378-5173(92)90098-M.
[33] J. B. Sotiropoulus, T. Deutsch, et F. M. Plakogiannisx, « Comparative Bioavailability of Three Commercial Acetaminophen Tablets », *J. Pharm. Sci.*, vol. 70, nº 4, p. 422-425, avr. 1981, doi: 10.1002/jps.2600700420.
[34] K. Traynor, D. W. Newton, W. J. M. Hrushesky, et R. J. Reiter, « A Pharmacist's Primer on Chronotherapeutics », *Am. Pharm.*, vol. 32, nº 3, p. 77-85, mars 1992, doi: 10.1016/S0160-3450(15)31188-0.
[35] W. J. Elliott, « Timing treatment to the rhythm of disease: A short course in chronotherapeutics », *Postgrad. Med.*, vol. 110, nº 2, p. 119-129, août 2001, doi: 10.3810/pgm.2001.08.999.
[36] S.-Y. Lin et Y. Kawashima, « Current status and approaches to developing press-coated chronodelivery drug systems », *J. Controlled Release*, vol. 157, nº 3, p. 331-353, févr. 2012, doi: 10.1016/j.jconrel.2011.09.065.
[37] M. Litinski, F. A. J. L. Scheer, et S. A. Shea, « Influence of the Circadian System on Disease

Severity », *Sleep Med. Clin.*, vol. 4, nº 2, p. 143-163, juin 2009, doi: 10.1016/j.jsmc.2009.02.005.
[38] B. Lemmer, « THE CLINICAL RELEVANCE OF CHRONOPHARMACOLOGY IN THERAPEUTICS », *Pharmacol. Res.*, vol. 33, nº 2, p. 107-115, févr. 1996, doi: 10.1006/phrs.1996.0016.
[39] J. R. K. Reddy, M. V. Jyothsna, T. S. M. Saleem, et C. M. S. Chetty, « REVIEW ON: PULSATILE DRUG DELIVERY SYSTEMS », *J Pharm Sci*, p. 7, 2009.
[40] M. S. Neeharika et B. J. Jyothi, « Chronotherapeutics: an optimizing approach to synchronize drug delivery with circadian rhythm », vol. 2, nº 4, p. 11, sept. 2015.
[41] A. Maroni, L. Zema, M. Cerea, et M. E. Sangalli, « Oral pulsatile drug delivery systems », *Expert Opin. Drug Deliv.*, vol. 2, nº 5, p. 855-871, sept. 2005, doi: 10.1517/17425247.2.5.855.
[42] G. Nahler, *Dictionary of Pharmaceutical Medicine*. Cham: Springer International Publishing, 2017. doi: 10.1007/978-3-319-50669-2.
[43] C. M. Jespersen, N. A. Klitgaard, H. Nielsen, et J. Fischer Hansen, « Sustained-release and instant-release verapamil in treatment of angina pectoris », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 36, nº 6, p. 625-627, 1989, doi: 10.1007/BF00637748.
[44] K. Midtbø, O. Hals, J. Van Der Meer, L. Storstein, et O. Lauve, « Instant and sustained-release verapamil in the treatment of essential hypertension », *Am. J. Cardiol.*, vol. 57, nº 7, p. D59-D63, févr. 1986, doi: 10.1016/0002-9149(86)90808-8.
[45] S. Mutalik *et al.*, « Preparation, In v/tro, Preclinical and Clinical Evaluations of Once Daily Sustained Release Tablets of Aceclofenac », p. 13, 2007.
[46] H. D. Zalte et R. B. Saudagar, « REVIEW ON SUSTAINED RELEASE MATRIX TABLET », *Int. J. Pharm. Biol. Sci.*, vol. 3, nº 4, p. 13, 2013.
[47] B. H. de Barochez, F. Lapeyre, et A. Cuiné, « Oral sustained release dosage forms comparison between matrices and reservoir devices », *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 15, nº 6-7, p. 1001-1020, janv. 1989, doi: 10.3109/03639048909043661.
[48] J. E. Hogan, « Hydroxypropylmethylcellulose sustained release technology », *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 15, nº 6-7, p. 975-999, janv. 1989, doi: 10.3109/03639048909043660.
[49] J. Manish et K. Abhay, « SUSTAINED RELEASE MATRIX TYPE DRUG DELIVERY SYSTEM: A REVIEW », *J. Drug Deliv.*, p. 7, 2012.
[50] H. Karasulu, « Modeling of theophylline release from different geometrical erodible tablets », *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 49, nº 2, p. 177-182, mars 2000, doi: 10.1016/S0939-6411(99)00082-X.
[51] C. Lu, Y. Lu, J. Chen, W. Zhang, et W. Wu, « Synchronized and sustained release of multiple components in silymarin from erodible glyceryl monostearate matrix system », *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 66, nº 2, p. 210-219, mai 2007, doi: 10.1016/j.ejpb.2006.11.008.
[52] P. Colombo, R. Bettini, et N. A. Peppas, « Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) matrices containing a soluble drug », *J. Controlled Release*, vol. 61, nº 1-2, p. 83-91, août 1999, doi: 10.1016/S0168-3659(99)00104-2.
[53] P. K. Potturi et Y. Sudhakar, « DEVELOPMENT AND IN VIVO EVALUATION OF TOLCAPONE CONTROLLED RELEASE TRILAYER MATRIX TABLETS BY GEOMATRIX TECHNOLOGY », vol. 8, nº 3, p. 7, févr. 2016.
[54] B. R. Gandhi, A. S. Mundada, et P. P. Gandhi, « Chronopharmaceutics: As a clinically relevant drug delivery system », *Drug Deliv.*, vol. 18, nº 1, p. 1-18, janv. 2011, doi: 10.3109/10717544.2010.509358.
[55] A. Gazzaniga, P. Iamartino, G. Maffione, et M. E. Sangalli, « Oral delayed-release system for colonic specific delivery », *Int. J. Pharm.*, vol. 108, nº 1, p. 77-83, juill. 1994, doi: 10.1016/0378-5173(94)90418-9.
[56] J. G. Hardy, J. N. C. Healey, et J. R. Reynolds, « Evaluation of an enteric-coated delayed-release 5-aminosalicylic acid tablet in patients with inflammatory bowel disease », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 1, nº 4, p. 273-280, mars 2007, doi: 10.1111/j.1365-2036.1987.tb00627.x.
[57] M. M. Patel et A. F. Amin, « Development of a novel tablet-in-capsule formulation of

mesalamine for inflammatory bowel disease », *Pharm. Dev. Technol.*, vol. 18, nº 2, p. 390-400, avr. 2013, doi: 10.3109/10837450.2011.653819.
[58] V. R. Sinha, B. R. Mittal, et R. Kumria, « In vivo evaluation of time and site of disintegration of polysaccharide tablet prepared for colon-specific drug delivery », *Int. J. Pharm.*, vol. 289, nº 1-2, p. 79-85, janv. 2005, doi: 10.1016/j.ijpharm.2004.10.019.
[59] O. Kaljević, J. Djuriš, Z. Djurić, et S. Ibrić, « Application of failure mode and effects analysis in quality by design approach for formulation of carvedilol compression coated tablets », *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 32, p. 56-63, avr. 2016, doi: 10.1016/j.jddst.2016.02.004.
[60] R. Shah, S. Patel, H. Patel, S. Pandey, S. Shah, et D. Shah, « Formulation development of Carvedilol compression coated tablet », *Pharm. Dev. Technol.*, vol. 18, nº 4, p. 906-915, août 2013, doi: 10.3109/10837450.2011.598167.
[61] M. J. M. Villena, F. Lara-Villoslada, M. A. R. Martínez, et M. E. M. Hernández, « Development of gastro-resistant tablets for the protection and intestinal delivery of Lactobacillus fermentum CECT 5716 », *Int. J. Pharm.*, vol. 487, nº 1-2, p. 314-319, juin 2015, doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.03.078.
[62] K. Kailasapathy, « Microencapsulation of Probiotic Bacteria »:, *Curr Issues Intest Microbiol*, vol. 3, p. 39-48, 2002.
[63] M. N. Martinez et G. L. Amidon, « A Mechanistic Approach to Understanding the Factors Affecting Drug Absorption: A Review of Fundamentals », *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 42, nº 6, p. 620-643, juin 2002, doi: 10.1177/00970002042006005.
[64] M. Hiligsmann et J.-Y. Reginster, « Cost-effectiveness of gastro-resistant risedronate tablets for the treatment of postmenopausal women with osteoporosis in France », *Osteoporos. Int.*, vol. 30, nº 3, p. 649-658, mars 2019, doi: 10.1007/s00198-018-04821-7.
[65] M. J. Fallourd et L. Viscione, « Ingredient selection for stabilisation and texture optimisation of functional beverages and the inclusion of dietary fibre », in *Functional and Speciality Beverage Technology*, Elsevier, 2009, p. 3-38. doi: 10.1533/9781845695569.1.3.
[66] U. Conte, P. Colombo, A. L. Manna, A. Gazzaniga, M. E. Sangalli, et P. Giunchedi, « A New Ibuprofen Pulsed Release Oral Dosage Form », *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 15, nº 14-16, p. 2583-2596, janv. 1989, doi: 10.3109/03639048909052548.
[67] S. Missaghi, C. Young, K. Fegely, et A. R. Rajabi-Siahboomi, « Delayed release film coating applications on oral solid dosage forms of proton pump inhibitors: case studies », *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 36, nº 2, p. 180-189, janv. 2010, doi: 10.3109/03639040903468811.
[68] B. V. Reddy, « Tablet coating industry point view- a comprehensive review », *Int. J. Pharm. Biol. Sci.*, vol. 3, nº 1, p. 248-261, 2013.
[69] A. Frogerais, « Les comprimes enrobés à sec », *HAL*, nº hal-01526234v3, p. 25, déc. 2016.
[70] F. W. Ashby, P. W. Muggleton, F. Taylor, et W. A. Woodard, « The Stability of Penicillin in Sugar-Coated Tablets », *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 6, nº 1, p. 1048-1053, sept. 1954, doi: 10.1111/j.2042-7158.1954.tb11039.x.
[71] J. Windheuser et J. Cooper, « The Pharmaceutics of Coating Tablets byCompression », *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed*, vol. 45, nº 8, p. 542-545, août 1956, doi: 10.1002/jps.3030450812.
[72] M. Matsuo, C. Nakamura, K. Arimori, et M. Nakano, « Evaluation of Hydroxyethylcellulose as a Hydrophilic Swellable Material for Delayed-Release Tablets. », *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, vol. 43, nº 2, p. 311-314, 1995, doi: 10.1248/cpb.43.311.
[73] U. Conte, L. Maggi, M. L. Torre, P. Giunchedi, et A. L. Manna, « Press-coated tablets for time-programmed release of drugs », *Biomaterials*, vol. 14, nº 13, p. 1017-1023, oct. 1993, doi: 10.1016/0142-9612(93)90195-8.
[74] B. U. Janugade, S. S. Patil, S. S. Patil, et P. D. Lade, « FORMULATION AND EVALUATION OF PRESS-COATED MONTELUKAST SODIUM TABLETS FOR PULSATILE DRUG DELIVERY SYSTEM », *Int J Chem Tech Res*, p. 690-691, 2009.
[75] S. Maity et B. Sa, « Compression-Coated Tablet for Colon Targeting: Impact of Coating and Core Materials on Drug Release », *AAPS PharmSciTech*, vol. 17, nº 2, p. 504-515, avr. 2016, doi: 10.1208/s12249-015-0359-0.
[76] T.-T. Nguyen, H.-R. Park, C.-H. Cho, K.-M. Hwang, et E.-S. Park, « Investigation of critical factors affecting mechanical characteristics of press-coated tablets using a compaction

simulator », *Int. J. Pharm.*, vol. 582, p. 119308, mai 2020, doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119308.
[77] M. Hariharan et V. K. Gupta, « A Novel Compression-Coated Tablet Dosage Form », p. 5, oct. 2001.
[78] Y. Ozeki, « Comparison of the compression characteristics between new one-step dry-coated tablets (OSDRC) and dry-coated tablets (DC) », *Int. J. Pharm.*, vol. 259, nº 1-2, p. 69-77, juin 2003, doi: 10.1016/S0378-5173(03)00208-4.
[79] Y. Ozeki, M. Ando, Y. Watanabe, et K. Danjo, « Evaluation of novel one-step dry-coated tablets as a platform for delayed-release tablets », *J. Controlled Release*, p. 10, 2004.
[80] A. A. Foppoli, A. Maroni, M. Cerea, L. Zema, et A. Gazzaniga, « Dry coating of solid dosage forms: an overview of processes and applications », p. 14, août 2017.
[81] S.-Y. Lin, M.-J. Li, et K.-H. Lin, « Hydrophilic excipients modulate the time lag of time-controlled disintegrating press-coated tablets », *AAPS PharmSciTech*, vol. 5, nº 4, p. 25-29, déc. 2004, doi: 10.1208/pt050454.
[82] J. B. Brubach *et al.*, « Structural and thermal characterization of glyceryl behenate by X-ray diffraction coupled to differential calorimetry and infrared spectroscopy », *Int. J. Pharm.*, vol. 336, nº 2, p. 248-256, mai 2007, doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.11.057.
[83] M. Ghimire, F. J. McInnes, D. G. Watson, A. B. Mullen, et H. N. E. Stevens, « In-vitro/in-vivo correlation of pulsatile drug release from press-coated tablet formulations: A pharmacoscintigraphic study in the beagle dog », *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 67, nº 2, p. 515-523, sept. 2007, doi: 10.1016/j.ejpb.2007.03.002.
[84] Y. S. R. Krishnaiah, Y. I. Muzib, P. Bhaskar, V. Satyanarayana, et K. Latha, « Pharmacokinetic Evaluation of Guar Gum-Based Colon-Targeted Drug Delivery Systems of Tinidazole in Healthy Human Volunteers », *Drug Deliv.*, vol. 10, nº 4, p. 263-268, janv. 2003, doi: 10.1080/drd_10_4_263.
[85] S. Ambedkar Sunil, M. Venkata Srikanth, N. Sreenivasa Rao, et K. Venkata Ramana Murthy, « Chronotherapeutic Drug Delivery from Indomethacin Compression Coated Tablets for Early Morning Pain Associated Rheumatoid Arthritis », *Curr. Drug Deliv.*, vol. 10, nº 1, p. 109-121, févr. 2013, doi: 10.2174/1567201811310010017.
[86] R. Ishino, H. Yoshino, Y. Hirakawa, et K. Noda, « Design and Preparation of Pulsatile Release Tablet as a New Oral Drug Delivery System. », *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, vol. 40, nº 11, p. 3036-3041, 1992, doi: 10.1248/cpb.40.3036.
[87] S. Ascani, A. Berardi, L. Bisharat, G. Bonacucina, M. Cespi, et G. F. Palmieri, « The influence of core tablets rheology on the mechanical properties of press-coated tablets », *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 135, p. 68-76, juill. 2019, doi: 10.1016/j.ejps.2019.05.011.
[88] R. J. Roberts et R. C. Rowe, « Brittle/ductile behaviour in pharmaceutical materials used in tabletting », *Int. J. Pharm.*, vol. 36, nº 2-3, p. 205-209, mai 1987, doi: 10.1016/0378-5173(87)90157-8.
[89] J. L. Cape *et al.*, « Mechanisms of water permeation and diffusive API release from stearyl alcohol and glyceryl behenate modified release matrices », *Int. J. Pharm.*, vol. 589, p. 119819, nov. 2020, doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119819.
[90] D. Lecompte *et al.*, « Quality assessment of speckle patterns for digital image correlation », *Opt. Lasers Eng.*, vol. 44, nº 11, p. 1132-1145, nov. 2006, doi: 10.1016/j.optlaseng.2005.10.004.
[91] R. A. Stirling, D. J. Simpson, et C. T. Davie, « The application of digital image correlation to Brazilian testing of sandstone », *Int. J. Rock Mech. Min. Sci.*, vol. 60, p. 1-11, juin 2013, doi: 10.1016/j.ijrmms.2012.12.026.
[92] V. Mazel *et al.*, « Reevaluation of the diametral compression test for tablets using the flattened disc geometry », *Int. J. Pharm.*, vol. 513, nº 1-2, p. 669-677, nov. 2016, doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.09.088.
[93] J. A. Carlson, H. J. Mann, et D. M. Canafax, « Effect of pH on Disintegration and dissolution of Ketoconazoie Tablets ». Am J Hasp Pharm.1983; 40:1334-8, août 1983. [En ligne]. Disponible sur: https://academic.oup.com/ajhp/article-abstract/40/8/1334/5196204
[94] Z. Gao *et al.*, « Effects of Dissolution Medium pH and Simulated Gastrointestinal Contraction

on Drug Release From Nifedipine Extended-Release Tablets* », *J. Pharm. Sci.*, vol. 108, nº 3, p. 1189-1194, mars 2019, doi: 10.1016/j.xphs.2018.10.014.

[95] T.-T. Nguyen, K.-M. Hwang, S.-H. Kim, et E.-S. Park, « Development of novel bilayer gastroretentive tablets based on hydrophobic polymers », *Int. J. Pharm.*, vol. 574, p. 118865, janv. 2020, doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118865.

[96] S. Galen et A. Zavaliangos, « Strength anisotropy in cold compacted ductile and brittle powders », *Acta Mater.*, vol. 53, nº 18, p. 4801-4815, oct. 2005, doi: 10.1016/j.actamat.2005.06.023.

[97] R. M. Koerner, « Triaxial Stress State Compaction of Powders », in *Powder Metallurgy Processing*, Elsevier, 1978, p. 33-50. doi: 10.1016/B978-0-12-428450-0.50008-2.

[98] J. T. Carstensen, G. J. Alcorn, S. A. Hussain, et M. A. Zoglio, « Triaxial Compression of "Cappable" Formulations », *J. Pharm. Sci.*, vol. 74, nº 11, p. 1239-1241, nov. 1985, doi: 10.1002/jps.2600741121.

[99] H. Diarra, V. Mazel, V. Busignies, et P. Tchoreloff, « Investigating the effect of tablet thickness and punch curvature on density distribution using finite elements method », *Int. J. Pharm.*, vol. 493, nº 1-2, p. 121-128, sept. 2015, doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.07.030.

[100] K. Sugimori, S. Mori, et Y. Kawashima, « Characterization of die wall pressure to predict capping of flat- or convex-faced drug tablets of various sizes », *Powder Technol.*, vol. 58, nº 4, p. 259-264, août 1989, doi: 10.1016/0032-5910(89)80052-X.

[101] S. Garner, E. Ruiz, J. Strong, et A. Zavaliangos, « Mechanisms of crack formation in die compacted powders during unloading and ejection: An experimental and modeling comparison between standard straight and tapered dies », *Powder Technol.*, vol. 264, p. 114-127, sept. 2014, doi: 10.1016/j.powtec.2014.04.086.

[102] F. Podczeck, « Theoretical and experimental investigations into the delamination tendencies of bilayer tablets », *Int. J. Pharm.*, p. 11, 2011.

[103] N. Kottala, A. Abebe, O. Sprockel, I. Akseli, F. Nikfar, et A. M. Cuitiño, « Influence of compaction properties and interfacial topography on the performance of bilayer tablets », *Int. J. Pharm.*, vol. 436, nº 1-2, p. 171-178, oct. 2012, doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.05.026.

[104] I. Akseli, A. Abebe, O. Sprockel, et A. M. Cuitiño, « Mechanistic characterization of bilayer tablet formulations », *Powder Technol.*, p. 7, 2013.

[105] L. Castrati, V. Mazel, H. Diarra, V. Busignies, et P. Tchoreloff, « Effect of the Curvature of the Punches on the Shape of the Interface and the Delamination Tendency of Bilayer Tablets », *J. Pharm. Sci.*, vol. 106, nº 5, p. 1331-1338, mai 2017, doi: 10.1016/j.xphs.2017.01.020.

[106] Q. Z. Wang, X. M. Jia, S. Q. Kou, Z. X. Zhang, et P.-A. Lindqvist, « The flattened Brazilian disc specimen used for testing elastic modulus, tensile strength and fracture toughness of brittle rocks: analytical and numerical results », *Int. J. Rock Mech. Min. Sci.*, vol. 41, nº 2, p. 245-253, févr. 2004, doi: 10.1016/S1365-1609(03)00093-5.

Annexe

Liste des articles publiés au cours de cette thèse

Effect of the compaction parameters on the final structure and properties of a press-coated tablet (Tab-in-Tab): Experimental and numerical study of the influence of core and shell dimensions, 2021, International Journal of Pharmaceutics, Volume 596, Pages 120260, 10.1016/j.ijpharm.2021.120260

Influence of the punch shape on the core and shell structure of press-coated tablets, 2022, International Journal of Pharmaceutics, Volume 623, 121930, 10.1016/j.ijpharm.2022.121930

Breaking patterns of press-coated tablets during the diametral compression test: Influence of the product, geometry and process parameters, 2022, International Journal of Pharmaceutics, Volume 612, Pages 121371, 10.1016/j.ijpharm.2021.121371

Controlling the lag-time and release kinetics of press-coated tablets using process parameters and tablet geometry, 2022, International Journal of Pharmaceutics, Volume 627, Pages 122252, 10.1016/j.ijpharm.2022.122252