

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
People's Democratic Republic of Algeria
The Minister of Higher Education and Scientific Research
ⵜⴰⴳⴷⴰⵢⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSIT TLEMCEN
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B. BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد – تلمسان
كلية الطب - د. ب. بن زرجب
قسم الصيدلة

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

THÈME :

La granulation sèche par compactage aux rouleaux.

Présenté par :
**DIB Yassine
KHALDI Chakib**

Soutenu le
29 juin 2022

Jury

Présidente :

Dr ABBAD Sarra

Maitre de conférences en génie pharmaceutique

Membres :

Dr BAGHLI Faïza

Maitre assistante en pharmacie galénique

Dr KADDOUR Faïza

Maitre assistante en pharmacie technologique

Encadrante :

Dr GANA Fatima Zohra

Maitre assistante en pharmacie technologique

Année universitaire : 2021-2022

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

الحمد لله حمدا كثيرا كما أمر والصلاة والسلام على سيدنا محمد سيد البشر وعلى آله وصحبه
المصابيح الدرر ما اتصلت عين بنظر ووعت اذن بخبر.

REMERCIEMENTS

Nous tenons, sincèrement, à témoigner notre plus haute considération, grande estime et profond respect à :

Notre Directrice de mémoire, Madame la Docteure Fatima Zohra GANA,

*Docteure en Pharmacie,
Maître assistante en Pharmacie technologique,
Département de Pharmacie de Tlemcen.*

Très chère encadrante,

Nous tenons à vous adresser nos remerciements les plus chaleureux pour la qualité de votre encadrement qui fut exceptionnel.

Votre sérieux, votre sens du devoir et de l'engagement, vos encouragements vos judicieux conseils tant sur le plan professionnel que personnel et surtout votre générosité scientifique ont contribué à notre évolution et progression.

Veillez trouver ici, Chère Maître, l'expression de notre profonde reconnaissance.

Madame la Docteure Sarra ABBAD,

Docteur en Pharmacie,

Maitre de conférences en Génie pharmaceutique,

Département de Pharmacie de Tlemcen.

Nous vous remercions chaleureusement de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de notre mémoire, nous vous en sommes profondément reconnaissants.

Madame la Docteure Faïza KADDOUR,

Docteur en Pharmacie,

Maitre-assistante en Pharmacie technologique,

Département de Pharmacie de Tlemcen.

Nous sommes sincèrement reconnaissants à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de mémoire.

Madame la Docteure Faïza BAGHLI,

Docteur en Pharmacie,

Maître-assistant en Pharmacie galénique,

Département de Pharmacie de Tlemcen.

Nous vous adressons nos vifs remerciements d'avoir accepté de juger notre travail.

Monsieur Zakaria DIB

Pour votre aide si précieuse lors de la réalisation du fichier PowerPoint, votre souci du détail nous a permis de présenter un travail de qualité.

Nous vous adressons notre reconnaissance et nos remerciements les plus sincères.

La librairie ADIL.

Monsieur Mohammed TABET et Fils Adil et Djalal.

Pour votre dévouement, et générosité lors de ces six années de cursus.

Nous vous adressons notre reconnaissance la plus sincère.

Chakib KHALDI
Yassine DIB

DÉDICACES

Nous dédions ce travail à

À mes parents, à mes sœurs Wafa et Madjida, à mon frère amine, à mes nièces Lina Lilya et Ania, à mon neveu Nazim, à ma tante Nadjet, à mon oncle Abou-Bekr, à mes beaux-frères Abderrahmane et Amine.

Pour votre amour inconditionnel, vos encouragements votre présence, votre soutien sans faille et les valeurs de l'honnêteté de la persévérance que vous m'avez transmises, des valeurs qui font de moi ce que je suis aujourd'hui.

À mes amis Anis, Yassine, Lilya, Narimene, Hind, Imad, Zaki, Hindouya, Nihel, Amina, Djamil et Fathallah.

Pour votre amitié, pour tout ce que vous avez fait pour moi et continuez à faire sans vous ce chapitre universitaire n'aurait pas été aussi grandissant et valorisant.

À la YOUThink Family.

Pour tous les moments qu'on a partagés.

Aux Docteurs Amina MERAD et Otmane BEKHECHI.

Pour votre générosité votre bienveillance et votre encadrement durant les stages en officine et en laboratoires que vous m'avez si gentiment offert.

À la mémoire de ma défunte tante Fatima Zohra.

Chakib KHALDI

C'est avec grand plaisir que je dédie ce modeste travail ;

A ma famille, elle qui m'a doté d'une éducation digne, son éternel amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui,

Particulièrement à mes parents : mon défunt père Mohammed Amine et ma mère Fatima Zohra ceci est ma profonde gratitude pour tous vos sacrifices, votre amour, votre tendresse, votre soutien et vos prières tout au long de mes études.

A vous, mon frère Zakaria et ma sœur Ikram qui m'avait toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études, que votre avenir soit meilleur.

Au Docteur Otmane BEKHECHI et à la Docteure Amina MERAD pour votre générosité votre bienveillance et votre encadrement durant les stages en laboratoires et en officine que vous m'avez offert.

À YOUThink Family.

À mes amis et à mes proches qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès.

À tous ceux que j'aime.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos sincères vœux et le fruit de votre soutien infailible.

Merci d'être toujours là pour moi.

Yassine DIB.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

C

CS : le Chitosan.

E

E1 : l'énergie du réarrangement des particules.

E2 : l'énergie de la fragmentation et/ou de déformation plastique des particules.

E3 : l'énergie de la récupération élastique.

F

F : force de compression.

FC : travail de compression.

FE : travail d'éjection.

FRE : travail de récupération élastique.

FW : travail de Friction.

G

GX : la gomme xanthane.

I

IE : indice d'élasticité.

IP : indice de plasticité.

M

MCC : la cellulose microcristalline.

P

PA : principe actif.

SYMBOLES

ρ_r : densité relative.

ρ_0 : la densité relative initiale de la poudre.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: les différentes méthodes de fabrication des comprimés.....	8
Figure 2: Schéma du compactage aux rouleaux.[12]	9
Figure 3: surface des rouleaux et compacts correspondants. Figures A et B : surface avec poches et comprimés. Figures C et D : surface profilée et bâtonnets. Figure E et F : surface lisse et PLAQUETTES [14]	10
Figure 4: Représentation du principe de fonctionnement d'un compacteur à ROULEAUX [24]	12
Figure 5: les différents types de compacteurs à rouleau (a) compacteur Alexanderwerk WP 120 x 40 V, (b) compacteur Hosokawa Bepex.[40]	15
Figure 6: Représentation graphique de l'analyse Kawakita. [47]	19
Figure 7: Représentation graphique de l'analyse de Heckel. [48].....	20
Figure 8: Courbe de la force en fonction du DÉPLACEMENT [53].....	22
Figure 9: Structure chimique de la chitine et du chitosan.[72].....	26
Figure 10: Structure chimique de l'unité de base de la gomme xanthane.[82]	27
Figure 11: GAMLEN GTP1 Presse à comprimés à simple poinçon. Erreur ! Signet non défini.	
Figure 12: Pycnomètre à hélium.....	31
Figure 13: Représentation graphique de la force en fonction du déplacement.	32
Figure 14: Courbe du déplacement du CS avant compactage à F=150kg.....	36
Figure 15: Courbe du déplacement du CS avant compactage à F=200kg.....	37
Figure 16: Courbe du déplacement du CS avant compactage à F=250kg.....	37
Figure 17: Courbe du déplacement du CS avant compactage à F=300kg.....	38
Figure 18: Courbe du déplacement du CS avant compactage à F=350kg.....	38
Figure 19: Courbe du déplacement du CS avant compactage à F=400kg.....	39
Figure 20: Courbe du déplacement du CS avant compactage à F=450kg.....	39
Figure 21: Courbe du déplacement du CS avant compactage à F=500kg.....	40
Figure 22: Courbe du déplacement de la GX avant compactage à F=150kg.	41
Figure 23: Courbe du déplacement de la GX avant compactage à F=200kg.	42
Figure 24: Courbe du déplacement de la GX avant compactage à F=250kg.	42
Figure 25: Courbe du déplacement de la GX avant compactage à F=300kg.	43
Figure 26: Courbe du déplacement de la GX avant compactage à F=350kg.	43

Liste des figures

Figure 27: Courbe du déplacement de la GX avant compactage à F=400kg.	44
Figure 28: Courbe du déplacement de la GX avant compactage à F=500kg.	44
Figure 29: Courbe du déplacement du CS et de la GX avant compactage à F=400Kg.	45
Figure 30: Courbe du déplacement du CS et de la GX avant compactage à F=500Kg.	46
Figure 31: Courbe dU FC en fonction de la F du CS et de la GX avant compactage.	47
Figure 32: Courbe de FRE en fonction de la F du CS et de la GX avant compactage.	48
Figure 33: Courbe de l'analyse Kawakita du CS avant compactage.	49
Figure 34: Courbe de l'analyse Kawakita de la GX avant compactage.	50
Figure 35: Courbe de l'analyse Heckel du CS avant compactage.	50
Figure 36: Courbe de l'analyse Heckel de la GX avant compactage.	51
Figure 37: Courbe du déplacement du CS après compactage à F=150Kg.	57
Figure 38: Courbe du déplacement du CS après compactage à F=200Kg.	58
Figure 39: Courbe du déplacement du CS après compactage à F=250Kg.	58
Figure 40: Courbe du déplacement du CS après compactage à F=300Kg.	59
Figure 41: Courbe du déplacement du CS après compactage à F=350Kg.	59
Figure 42: Courbe du déplacement du CS après compactage à F=400Kg.	60
Figure 43: Courbe du déplacement du CS après compactage à F=450Kg.	60
Figure 44: Courbe du déplacement du CS après compactage à F=500Kg.	61
Figure 45: Courbe du déplacement de la GX après compactage à F=150Kg.	62
Figure 46: Courbe du déplacement de la GX après compactage à F=200Kg.	63
Figure 47: Courbe du déplacement de la GX après compactage à F=250Kg.	63
Figure 48: Courbe du déplacement de la GX après compactage à F=300Kg.	64
Figure 49: Courbe du déplacement de la GX après compactage à F=350Kg.	64
Figure 50: Courbe du déplacement de la GX après compactage à F=400Kg.	65
Figure 51: Courbe du déplacement de la GX après compactage à F=450Kg.	65
Figure 52: Courbe du déplacement de la GX après compactage à F=500Kg.	66
Figure 53: Courbe du déplacement du CS et de la GX après compactage à F=400Kg.	67
Figure 54: Courbe du déplacement du CS et de la GX après compactage à F=400Kg.	68
Figure 55: Courbes du FC en fonction de F du CS et de la GX après compactage.	69
Figure 56: Courbes DU FRE en fonction de F du CS et de la GX après compactage.	70
Figure 57: Courbe de l'analyse Kawakita du CS après compactage.	71
Figure 58: Courbe de l'analyse Kawakita de la GX après compactage.	71

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: les valeurs de Carr et leur INTERPRÉTATION [49].....	21
Tableau 2: Propriétés de trois différents types du chitosan.[72]	27
Tableau 3: Tableau récapitulatif des paramètres de compression du CS avant compactage. ...	52
Tableau 4: Tableau récapitulatif des paramètres de compression de la GX avant compactage.	53
Tableau 5: Tableau récapitulatif des paramètres de Kawakita du CS et de la GX avant compactage	54
Tableau 6: Tableau récapitulatif des paramètres de Heckel du CS et de la GX avant compactage	55
Tableau 7: Tableau récapitulatif des paramètres de compression du CS après compactage....	72
Tableau 8: Tableau récapitulatif des paramètres de compression de la GX après compactage	73
Tableau 9: récapitulatif des paramètres de Kawakita du CS et de la GX après compactage ...	74
Tableau 10: récapitulatif des paramètres de Heckel du CS et de la GX après compactage	74

TABLE DES MATIÈRES :

REMERCIEMENTS	II
DÉDICACES	IX
LISTE DES ABRÉVIATIONS	XIII
LISTE DES FIGURES	XIV
LISTE DES TABLEAUX	XVI
INTRODUCTION – PROBLEMATIQUE	1
REVUE DE LA LITTÉRATURE	3
1 DEFINITIONS GALÉNIQUES :	4
2 GÉNÉRALITÉS SUR LA FORME GALÉNIQUE COMPRIMÉ :	6
2.1 LES DIFFÉRENTES MÉTHODES DE COMPRESSION DES COMPRIMÉS :	6
3 GRANULATION SÈCHE PAR COMPACTAGE AUX ROULEAUX :	8
3.1 DEFINITION DE LA GRANULATION SÈCHE PAR COMPACTAGE AUX ROULEAUX :	8
3.2 PROCÉDÉ DU COMPACTAGE AUX ROULEAUX :	9
3.3 LES APPLICATIONS ET L'UTILITÉ DU COMPACTAGE AUX ROULEAUX DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE :	13
3.4 L'EFFET DU COMPACTAGE AUX ROULEAUX SUR LES PROPRIÉTÉS DES BRIQUETTES ET DES COMPRIMÉS :	13
3.5 AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA GRANULATION SÈCHE PAR COMPACTAGE AUX ROULEAUX :	15
3.5.1 AVANTAGES DE LA GRANULATION SÈCHE PAR COMPACTAGE AUX ROULEAUX :	15
3.5.2 INCONVENIENTS DE LA GRANULATION SÈCHE PAR COMPACTAGE AUX ROULEAUX :	16
3.6 CRITÈRES DE QUALITÉ DES GRANULÉS APRÈS COMPACTAGE :	16
3.7 PROPRIÉTÉS MECANIQUES DES MATERIAUX UTILISÉS LORS DE LA GRANULATION SÈCHE PAR COMPACTAGE AUX ROULEAUX :	17
3.7.1 L'ANALYSE DE LA COMPRESSIBILITÉ DES MATERIAUX PAR LA GRANULATION SÈCHE AU COMPACTAGE AUX ROULEAUX :	18
3.7.1.1 L'ANALYSE KAWAKITA:	18
3.7.1.2 L'ANALYSE HECKEL :	19
3.7.1.3 LE RAPPORT DE CARR :	21
3.7.1.4 LE RAPPORT D'HAUSNER :	22
3.7.1.5 LES PHASES DE RÉARRANGEMENT DES POUDRES APRES COMPACTAGE AUX ROULEAUX :	22
3.8 EXCIPIENTS UTILISÉS DANS LA GRANULATION SÈCHE PAR COMPACTAGE AUX ROULEAUX :	24
3.8.1 LE CHITOSAN :	25
3.8.2 LA GOMME XANTHANE :	27
ÉTUDE EXPERIMENTALE	29
1 INTRODUCTION ET OBJECTIFS :	30
1.1 DESCRIPTION DE L'ÉTUDE :	30

Liste des figures

1.2	L'OBJECTIF PRINCIPALE DE L'ÉTUDE :	30
2	MATÉRIELS ET MÉTHODE :	30
2.1	MATÉRIELS UTILISÉS :	30
2.1.1	MATIÈRES PREMIÈRES :	30
2.1.2	APPAREILLAGES :	30
2.1.2.1	ÉQUIPEMENTS :	30
2.1.2.2	VERRERIES :	31
2.2	MÉTHODOLOGIE :	32
2.2.1	GRANULATION SÈCHE PAR COMPACTAGE AUX ROULEAUX DES EXCIPIENTS :	32
2.2.2	TRAÇAGE DE LA COURBE DU DÉPLACEMENT :	32
2.2.2.1	CALCUL DU TRAVAIL DE COMPRESSION FC :	33
2.2.2.2	CALCUL DU TRAVAIL DE RÉCUPÉRATION ELASTIQUE FRE :	33
2.2.2.3	CALCUL DE L'INDICE D'ÉLASTICITÉ IE :	33
2.2.2.4	CALCUL DE L'INDICE DE PLASTICITÉ IP :	33
2.2.3	ANALYSE DE LA COMPRESSIBILITE DES POUDRES AVANT ET APRES GRANULATION SÈCHE PAR COMPACTAGE AUX ROULEAUX :	34
2.2.3.1	L'ANALYSE KAWAKITA :	34
2.2.3.2	L'ANALYSE HECKEL :	35
3	RÉSULTATS ET DISCUSSIONS :	36
3.1	ANALYSE DE LA COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS ET DE LA GX AVANT COMPACTAGE :	36
3.1.1	ANALYSE DE LA COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS AVANT COMPACTAGE :	36
3.1.1.1	F = 150Kg :	36
3.1.1.2	F = 200Kg :	37
3.1.1.3	F = 250Kg :	37
3.1.1.4	F = 300Kg :	38
3.1.1.5	F = 350Kg :	38
3.1.1.6	F = 400Kg :	39
3.1.1.7	F = 450Kg :	39
3.1.1.8	F = 500Kg :	40
3.1.2	ANALYSE DE LA COURBE DU DÉPLACEMENT DE LA GX AVANT COMPACTAGE :	41
3.1.2.1	F = 150Kg :	41
3.1.2.2	F = 200Kg :	42
3.1.2.3	F = 250Kg :	42
3.1.2.4	F = 300Kg :	43
3.1.2.5	F = 350Kg :	43
3.1.2.6	F = 400Kg :	44
3.1.2.7	F = 500Kg :	44
3.1.3	ANALYSE COMPACTRATIVE ENTRE LES COURBES DU DÉPLACEMENT DU CS ET DE LA GX AVANT COMPACTAGE :	45
3.1.3.1	F = 400Kg :	45
3.1.3.2	F = 500Kg :	46

Liste des figures

3.1.4 ANALYSE COMPARATIVE ENTRE LES COURBES DU FC EN FONCTION DE LA FORCE DU GAMLEN DU CS ET DE LA GX AVANT COMPACTAGE :	47
3.1.5 ANALYSE COMPARATIVE ENTRE LES COURBES DU FRE EN FONCTION DE LA FORCE DU GAMLEN DU CS ET DE LA GX AVANT COMPACTAGE :	48
3.2 ANALYSE DE LA COMPRESSIBILITE POUR LES EXCIPIENTS CS ET GX AVANT COMPACTAGE :	49
3.2.1 COURBE DE L'ANALYSE KAWAKITA DU CS AVANT COMPACTAGE :	49
3.2.2 COURBE DE L'ANALYSE KAWAKITA DE LA GX AVANT COMPACTAGE :	50
3.2.3 COURBE DE L'ANALYSE HECKEL DU CS AVANT COMPACTAGE :	50
3.2.4 COURBE DE L'ANALYSE HECKEL DE LA GX AVANT COMPACTAGE :	51
3.3 TABLEAUX RÉCAPITULATIFS DES PARAMÈTRES DE COMPRESSION DU CS ET DE LA GX AVANT COMPACTAGE :	52
3.3.1 TABLEAU RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE COMPRESSION DU CS AVANT COMPACTAGE :	52
3.3.2 TABLEAU RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE COMPRESSION DE LA GX AVANT COMPACTAGE :	53
3.3.3 TABLEAU RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE KAWAKITA DU CS ET DE LA GX AVANT COMPACTAGE :	54
3.3.4 TABLEAU RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE HECKEL DU CS ET DE LA GX AVANT COMPACTAGE :	55
3.4 DISCUSSION DES RÉSULTATS AVANT COMPACTAGE AUX ROULEAUX :	55
3.5 ANALYSE DE LA COURBE DU DÉPLACEMENT DES EXCIPIENTS CS ET GX APRES COMPACTAGE :	57
3.5.1 ANALYSE DE LA COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS APRES COMPACTAGE :	57
3.5.1.1 F = 150Kg :	57
3.5.1.2 F = 200Kg :	58
3.5.1.3 F = 250Kg :	58
3.5.1.4 F = 300Kg :	59
3.5.1.5 F = 350Kg :	59
3.5.1.6 F = 400Kg :	60
3.5.1.7 F = 450Kg :	60
3.5.1.8 F = 500Kg :	61
3.5.2 ANALYSE DE LA COURBE DU DÉPLACEMENT DU GX APRES COMPACTAGE :	62
3.5.2.1 F = 150Kg :	62
3.5.2.2 F = 200Kg :	63
3.5.2.3 F = 250Kg :	63
3.5.2.4 F = 300Kg :	64
3.5.2.5 F = 350Kg :	64
3.5.2.6 F = 400Kg :	65
3.5.2.7 F = 450Kg :	65

Liste des figures

3.5.2.8 F = 500Kg :.....	66
3.5.3 ANALYSE COMPARATIVE ENTRE LES COURBES DU DÉPLACEMENT DU CS ET LA GX APRÈS COMPACTAGE :	67
3.5.3.1 F = 400Kg :.....	67
3.5.3.2 F = 500Kg :.....	68
3.5.4 ANALYSE COMPARATIVE ENTRE LES COURBES DU FC EN FONCTION DE LA FORCE DU GAMLEN DU CS ET DE LA GX APRÈS COMPACTAGE :	69
3.5.5 ANALYSE COMPARATIVE ENTRE LES COURBES DU FRE EN FONCTION DE LA FORCE DU GAMLEN DU CS ET DE LA GX APRÈS COMPACTAGE :	70
3.6 ANALYSE DE LA COMPRESSIBILITÉ POUR LES EXCIPIENTS CS ET GX APRÈS COMPACTAGE :	71
3.6.1 COURBE DE L'ANALYSE KAWAKITA DU CS APRÈS COMPACTAGE : 71	
3.6.2 COURBE DE L'ANALYSE KAWAKITA DE LA GX APRÈS COMPACTAGE :	71
3.7 TABLEAUX RÉCAPITULATIFS DES PARAMÈTRES DE COMPRESSION DU CS ET DE LA GX APRÈS COMPACTAGE :	72
3.7.1 TABLEAU RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE COMPRESSION DU CS APRÈS COMPACTAGE :	72
3.7.2 TABLEAU RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE COMPRESSION DE LA GX APRÈS COMPACTAGE :	73
3.7.3 TABLEAU RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE KAWAKITA DU CS ET DE LA GX APRÈS COMPACTAGE :	74
3.7.4 TABLEAU RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE HECKEL DU CS ET DE LA GX APRÈS COMPACTAGE :	74
3.8 DISCUSSION DES RÉSULTATS APRÈS COMPACTAGE AUX ROULEAUX : 75	
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	76
LES RÉFÉRENCES.....	78

INTRODUCTION – PROBLEMATIQUE

Introduction - Problématique

Le comprimé est la forme galénique la plus utilisée du fait des nombreux avantages qu'elle présente. Il est obtenu après compression d'un mélange de poudres d'excipients et de principes actifs. Cette opération peut être précédée d'une granulation sèche par compactage aux rouleaux. La cadence de production de ces comprimés est très élevée et l'opération de compression en elle-même dure quelques millisecondes.

Bien que le procédé de compactage soit utilisé depuis plus d'un demi-siècle, cependant son application et l'influence d'un certain nombre de ses paramètres sur les poudres pharmaceutiques restent encore à expliquer.

Dans cette perspective-là nous avons mené une étude sur la possibilité d'appliquer la granulation sèche par compactage aux rouleaux sur des excipients plastiques et élastiques et sur l'influence de la force de compression et de la pression de compression sur leurs produits obtenus par ce procédé.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

1 DEFINITIONS GALÉNIQUES :

Selon la pharmacopée européenne :

Médicament : c'est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique» [Code de Santé Publique (CSP), Art. L5111-1]. Le médicament est un produit de consommation soumis à une réglementation très stricte et encadré en France par l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de Santé ou ANSM (agence créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé) [CSP, Art. L5312-1]. Le circuit du médicament est hautement qualifié et surveillé [Ordre National des Pharmaciens, 2013]. Chaque médicament est caractérisé par son rapport bénéfice/risque [CSP, Art. L5121-9] et doit être utilisé dans des conditions parfaitement définies dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP ; Summaries of product characteristics, SPC) : dans une situation pathologique particulière, à une posologie adaptée, selon un schéma thérapeutique défini, en respectant les précautions d'emploi [HAS, 2011] [ANSM, 2014].

Comprimés : sont définis comme étant "des préparations solides contenant une 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...". Le mode d'action des comprimés peut différer suivant l'application ciblée, la formulation et le processus de fabrication seront alors adaptés afin de fabriquer par exemple des comprimés non enrobés, enrobés, effervescents, solubles, dispersibles, etc...[1]

Les principes actifs : Ce sont les poudres, développées en amont, qui sont constituées de la molécule pharmacologiquement active permettant d'obtenir un effet thérapeutique.[1]

Les excipients : Ces poudres permettent d'améliorer les caractéristiques d'un comprimé ou d'optimiser le procédé de fabrication. Différents types d'excipients peuvent être utilisés lors de la compression dans le domaine pharmaceutique :

Revue de la littérature

Les diluants : Le rôle de ces poudres est de faire en sorte que le comprimé ait la dimension et la masse souhaitée par le fabricant car le principe actif peut représenter (systèmes faiblement dosés) une faible quantité de la masse finale (les agents de remplissage peuvent représenter jusqu'à plus de 90% en masse du comprimé). Les diluants sont également choisis pour leurs propriétés fonctionnelles (écoulement, etc.)

Les liants : Ces poudres ont la capacité d'augmenter la cohésion entre les particules d'une formulation (Ils sont généralement utilisés dans des proportions allant de 5 à 10% en masse du comprimé).

Les agents d'écoulement ou glidants : Ils améliorent l'écoulement de la poudre dans le but d'obtenir une régularité en masse des comprimés.

Les lubrifiants ou anti-adhérents : Ils minimisent les frottements ou le collage entre la poudre et les outils ce qui permet d'éviter des défauts sur les comprimés et de diminuer l'usure des outils (de 0.25% à 5% en masse du comprimé).

Les agents de désagrégation : Le rôle de ces excipients est de détruire la structure du comprimé au contact de l'eau dans les liquides physiologiques pour permettre sa désagrégation et par la suite la dissolution de la substance active (5% à 10% en masse du comprimé).[1]

Pour le besoin de notre mémoire nous avons tirés les définitions suivantes à partir d'articles scientifiques :

Granulation : c'est une opération qui consiste à transformer des particules de poudre en agglomérats plus au moins résistants et poreux appelés grains ou granulés.[2]

Compactage aux rouleaux : c'est un procédé de mise en forme des matériaux granulaires sous forme d'agglomérat ou de compacts[2]

Densité : les particules les plus lourdes tendent à sédimenter au fond des récipients, tandis que les plus légères remontent à la surface.

Densité apparente : est la masse volumique apparente mesurée sans tassement.

Densité réelle : s'exprime par le rapport entre la masse d'un certain volume de ce corps et la masse du même volume d'eau dans des conditions identiques de température et de pression.[3]

La plasticité : est une propriété d'un matériau ou d'un système qui lui permet de se déformer de manière irréversible.[4]

L'élasticité : est une propriété d'un matériau ou système qui lui permet de se déformer de manière réversible.[5]

2 GÉNÉRALITÉS SUR LA FORME GALÉNIQUE COMPRIMÉ :

Le comprimé est la forme galénique la plus courante du fait des nombreux avantages qu'elle présente en termes de fabrication et en termes de prise par le patient.

Cependant sa formulation a un intérêt important dans le développement et la fabrication pharmaceutique. L'accent est mis sur la création d'un processus qui génère des comprimés répondant aux exigences de qualité spécifiées conformément à la réglementation, mais qui reste un processus compliqué qui coûte du temps et de l'argent. Il est donc avantageux d'avoir plus de connaissances dans le choix de matières premières appropriées et d'un processus de fabrication de comprimés réalisable. [6, 7]

La compression d'un principe actif (PA) avec des excipients directement compressibles est préférable, mais elle n'est généralement possible que si le PA a des propriétés physiques similaires à celles de l'excipient et possède de bonnes propriétés d'écoulement et de compression. Par conséquent, afin d'empêcher la démixtion des matériaux en vrac et d'éviter une variation importante de la dose, la granulation est souvent indispensable car elle transforme les matériaux pulvérulents en agglomérats plus grands, ce qui améliore leur propriétés d'écoulement.[6]

2.1 LES DIFFÉRENTES MÉTHODES DE COMPRESSION DES COMPRIMÉS :

Il existe plusieurs voies de fabrication, les principales sont énumérées ci-dessous :

Compression directe : Cette méthode constitue une priorité dans l'industrie pharmaceutique et est d'ailleurs la plus simple et la moins chère.

Les matières premières sont mélangées et envoyées à la presse directement pour former des comprimés.

Cependant les principes actifs collants ou ceux avec de mauvaises propriétés de compression vont ségréguer. Aussi les médicaments à forte dose dont les propriétés d'écoulement ou de liaison sont médiocres, il sera difficile, voire impossible de les fabriquer par compression directe, en raison des limites de la taille raisonnable des comprimés.[8, 9]

Parmi les excipients les plus utilisés dans cette méthode sont : la cellulose microcristalline a des concentrations de 5% à 20% m/m et la cellulose micro-fine [9]

Lorsque la compression directe n'est pas possible, le mélange passe par une granulation avant sa compression.

Granulation humide : La granulation humide se résume à l'ajout d'un agent liant sous une forme liquide au mélange de poudre dans le but de former des granulés. Ces derniers passeront par une étape de séchage, tamisage et finalement par l'étape de compression.[8]

Parmi les excipients de la granulation humide : la cellulose microcristalline silicifiée, la théyophylline anhydre, l'hydroxypropylméthyl cellulose (HPMC).[10]

Granulation sèche : c'est une alternative à la granulation humide.

La granulation sèche permet d'obtenir des agglomérats des différentes poudres sans l'ajout d'un agent liant sauf exception (cas des gommes).

Éco-responsable cette technique évite l'utilisation de solvant qui pourrait être néfaste pour l'environnement, la santé des manipulateur et/ou du principe actif, en plus du fait qu'elle n'est ni chronophage ni énergivore elle est économique vu qu'elle ne requiert pas une étape de séchage [8]

Parmi les excipients de la granulation sèche : la cellulose microcristalline, le lactose et le mannitol.

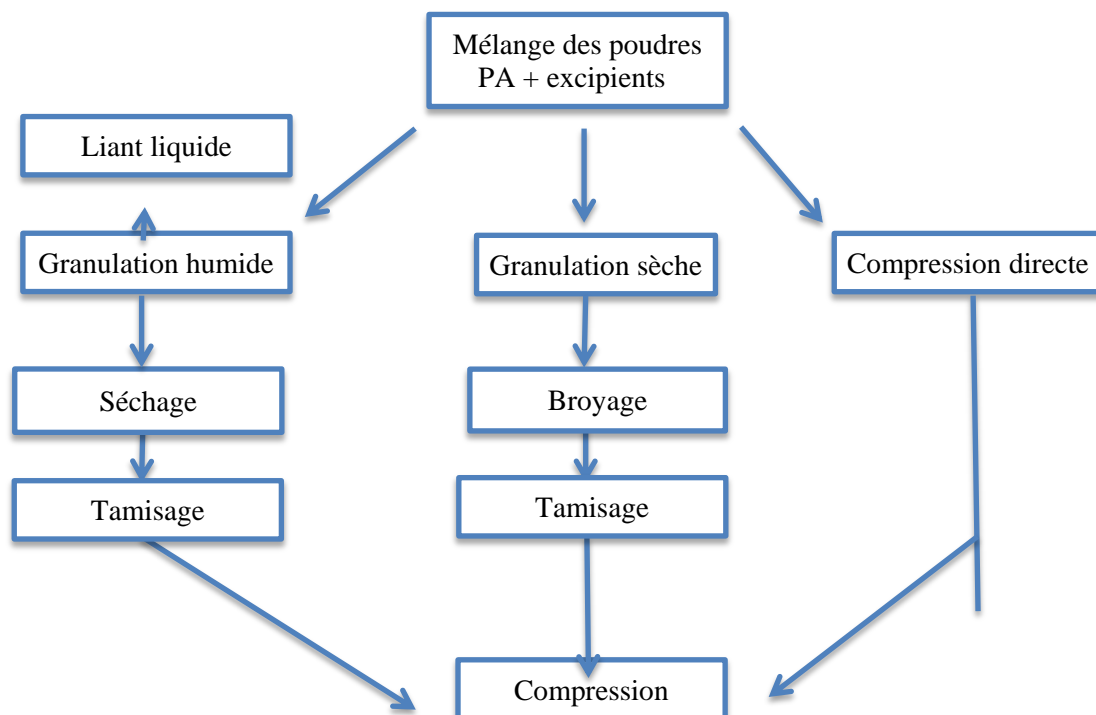


FIGURE 1: LES DIFFÉRENTES METHODES DE FABRICATION DES COMPRIMÉS.

Il est extrêmement important de quantifier les propriétés de compactage car il s'agit d'une mesure directe des caractéristiques du granulé. De plus, la compression affecte les aspects critiques de la qualité des comprimés tels que la résistance mécanique, la désintégration et la vitesse de dissolution. Il est donc nécessaire qu'un comprimé possède une résistance mécanique suffisante pour éviter la désintégration pendant la manipulation et pour garantir une dissolution à temps du PA.[6]

3 GRANULATION SÈCHE PAR COMPACTAGE AUX ROULEAUX :

3.1 DEFINITION DE LA GRANULATION SÈCHE PAR COMPACTAGE AUX ROULEAUX :

La granulation sèche par compactage au rouleau est un procédé d'agglomération connus depuis la fin du 19^{ème} siècle. Bien qu'elle soit utilisée dans l'industrie pharmaceutique depuis plus de 60 ans, elle a récemment fait l'objet d'une attention croissante.

Le compactage par rouleaux est une méthode de granulation sèche largement utilisée dans des industries telles que l'industrie chimique, minérale, céramique et pharmaceutique. Il génère une pression élevée et comprime les particules de petites tailles en de grands

agglomérats. Dans la fabrication de produits pharmaceutiques, cette technique est employée pour produire des compacts, des rubans ou des briquettes en forme de flocons, prêts à être broyés et comprimés. Le compactage aux rouleaux est considéré comme une méthode efficace pour fournir une pré-densification et améliorer l'écoulement.[11]

3.2 PROCÉDÉ DU COMPACTAGE AUX ROULEAUX :

La poudre d'alimentation passe à travers deux rouleaux contrarotatifs, l'écoulement étant induit par la friction agissant sur les surfaces des rouleaux comme le montre la figure 02.

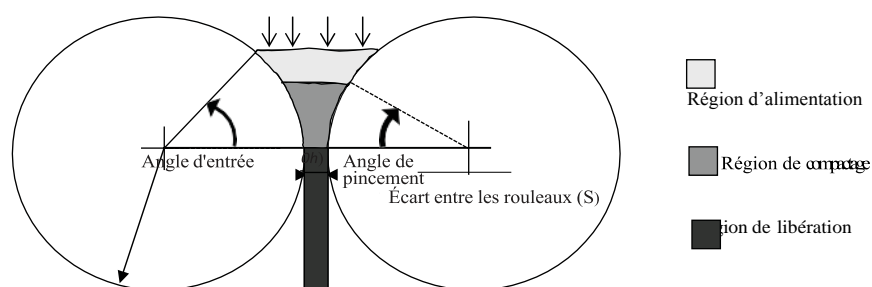


FIGURE 2: SCHÉMA DU COMPACTAGE AUX ROULEAUX.[12]

Dans la zone étroite de l'espace entre les rouleaux, la poudre est soumise à une forte pression, ce qui entraîne la formation d'un compact ou d'une briquette dont la taille est réduite par broyage pour obtenir la taille de granulés souhaitée.

Si les rouleaux sont lisses, cannelés ou moletés, la poudre sera compactée en rubans denses (flocons, feuilles, bandes), tandis que les rouleaux à poches formeront des briquettes.[2, 13] Comme illustré dans la figure 03.

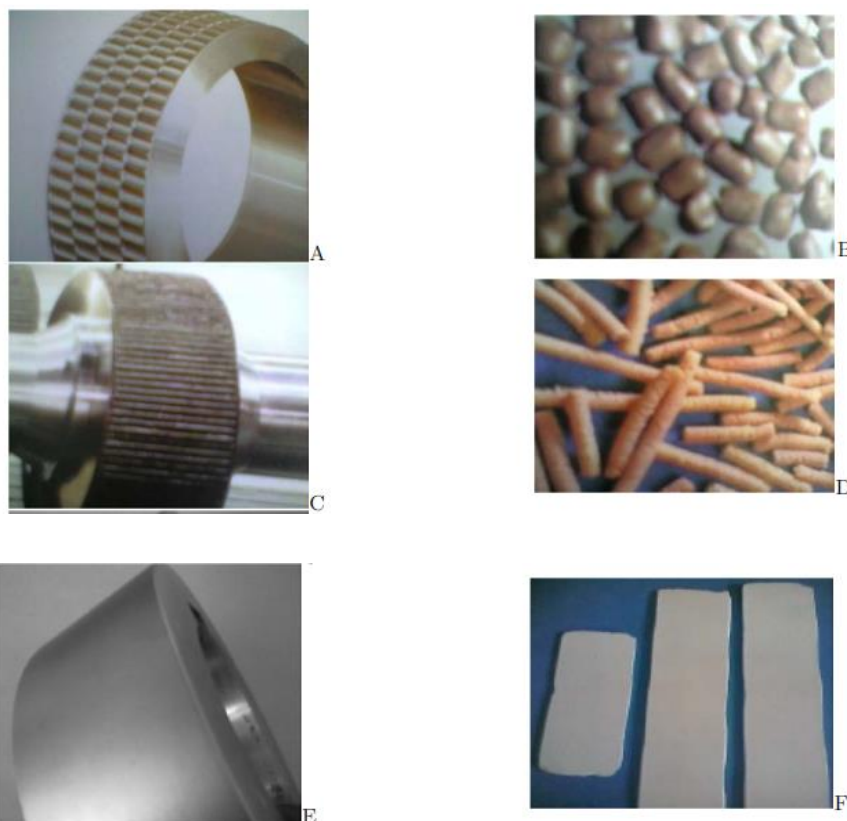


FIGURE 3: SURFACE DES ROULEAUX ET COMPACTS CORRESPONDANTS. FIGURES A ET B : SURFACE AVEC POCHES ET COMPRIMÉS. FIGURES C ET D : SURFACE PROFILÉE ET BÂTONNETS. FIGURE E ET F : SURFACE LISSE ET PLAQUETTES [14]

Les granulés produits, dont la fluidité est améliorée, sont utilisés dans des processus de formage ultérieurs tels que la mise en comprimés ou le remplissage de capsules. [13]

Le compactage par rouleaux est conçu pour augmenter la densité apparente et l'uniformité des particules pour empêcher la ségrégation des médicaments. L'utilisation d'un liant liquide n'est pas indispensable, et aucune étape de séchage n'est nécessaire ce qui convient donc aux composés qui ont un point de fusion bas ou qui se dégradent rapidement à la chaleur.[15-17]

En 1965 JOHANSON [12] a considéré qu'il existe trois zones dans le compacteur à rouleaux, qui correspondent aux régions d'alimentation, de compactage et d'extrusion comme le montre la figure 02.

Les limites entre les régions sont définies par leurs positions angulaires (figure 02). La

région d'alimentation est caractérisée par le glissement des particules d'alimentation à la surface du rouleau. Un réarrangement des particules et une désaération peuvent se produire, mais les pressions exercées sur la poudre sont relativement faibles. L'efficacité de cette région est liée à la friction de la paroi et à la friction inter-particulaire de la poudre d'alimentation.

Le début de cette région est défini par l'angle d'entrée, qui correspond à la position angulaire où il y a une pression de rouleaux.

La région de compactage commence à un angle de laminage α , appelé l'angle de pincement, lorsque la vitesse des parois de la poudre devient égale à celle des rouleaux, la poudre est "compactée" et une densification se produit en raison de la réduction de l'écart lorsque la poudre est entraînée vers le point d'approche le plus proche. Il en résulte une augmentation substantielle de la pression des rouleaux.

Dans les zones d'alimentation et de compactage, la poudre se déforme de manière presque imprévisible lors de son passage entre les rouleaux, elle s'étale en fonction de sa nature, des dimensions des rouleaux, et également des conditions de surface et de vitesse des rouleaux.

La zone de libération est initiée lorsque l'écart entre les rouleaux commence à augmenter de nouveau. La taille de cette zone dépend des contraintes élastiques stockées dans le compact, de la vitesse à laquelle il est libéré et de la vitesse du rouleau.[12, 18-21]

Pour un compactage réussi Funakoshi, Miller et al[22, 23] ont défini certaines exigences:

- Une alimentation adéquate en poudre de la zone d'alimentation.
- La poudre entrant dans la zone d'alimentation doit être complètement acheminée dans la partie la plus étroite de l'interstice du rouleau.
- La pression de compactage doit être répartie aussi uniformément que possible sur toute la masse saisie par le rouleau.
- La désaération par le vide doit être répartie de manière adéquate et efficace avant la région de compactage.

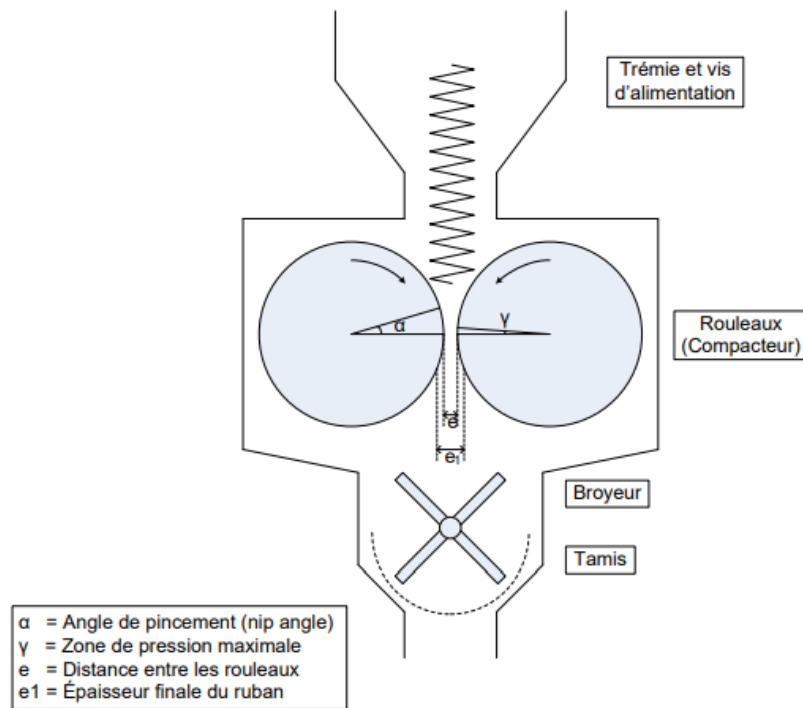


FIGURE 4: REPRÉSENTATION DU PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT D'UN COMPACTEUR À ROULEAUX [24]

L'existence des différentes conceptions de rouleaux compacteurs et la diversité des paramètres opérationnels et des propriétés des matériaux rendent difficile l'interprétation des propriétés intrinsèques des granulés et des propriétés résultantes des comprimés. En conséquent, il est nécessaire de contrôler la qualité des produits intermédiaires (rubans et granulés) afin d'optimiser les propriétés des produits finaux (comprimés). En général, il faut atteindre une taille et une quantité spécifique de granulés, qui sont les paramètres les plus importants influençant l'écoulement qui doivent être limités, surtout lorsque les principes actifs sont impliqués dans la formulation.

D'autre part le processus d'élargissement améliore l'écoulement mais réduit la résistance à la traction du comprimé en raison du potentiel de liaison limité qui est partiellement consommé dans l'étape de compression. L'objectif final est de maintenir l'équilibre entre la perte de capacité à être retravaillé (réduction de la résistance du comprimé), causée par l'agglomération sèche, et un bon écoulement, obtenue grâce à l'augmentation de la taille des particules. Par conséquent, la qualité des produits intermédiaires doit être maintenue à travers les différentes opérations unitaires du procédé.[25]

3.3 LES APPLICATIONS ET L'UTILITÉ DU COMPACTAGE AUX ROULEAUX DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE :

La granulation sèche par compactage aux rouleaux est adoptée dans la fabrication pharmaceutique de comprimés en utilisant un mélange de principes actifs et d'excipients. Le compactage aux rouleaux est utilisé pour augmenter la densité apparente et l'uniformité des comprimés. Dans la pratique, le compacteur à rouleaux est combiné à un broyeur oscillant. Les rubans ou briquettes produits sont acheminés vers le moulin et granulés pour obtenir des granulés de la taille souhaitée, prêts à être fabriqués[26].

3.4 L'EFFET DU COMPACTAGE AUX ROULEAUX SUR LES PROPRIÉTÉS DES BRIQUETTES ET DES COMPRIMÉS :

L'effet du compactage aux rouleaux sur les propriétés des briquettes et des comprimés a été largement rapporté dans la littérature :

Inghelbrecht et Remon [27] ont étudié le compactage du lactose en analysant les différents paramètres du processus, tels que la pression de compactage, la vitesse du rouleau, la vitesse de la vis verticale et horizontale, et ont conclu que la pression de compactage du rouleau était le paramètre le plus important à contrôler.

Au cours de l'étape de compactage aux rouleaux, il est extrêmement important de contrôler la poudre non compactée, qui peut être considérée comme de fins granulés si le processus de granulation à sec a lieu en mode continu. Dans ce contexte, Wagner et al [28, 29] ont étudié la granulation à sec de différentes qualités de poudres de mannitol et de cellulose microcristalline (MCC), il a été constaté pour la MCC qui présente un comportement plastique que plus la force de roulement était élevée, plus la résistance à la traction des comprimés à partir de granulés était faible, cet effet est connu sous la dénomination de perte de comprimabilité. Ils ont également montré une diminution de la quantité de fines granulés en augmentant la pression des rouleaux. Cependant le mannitol, qui présente un comportement friable, ne montre pas beaucoup de différences.

Contrairement à cela Kuntz et al [30] ont montré une augmentation de la compressibilité des acétates après granulation à sec.

Un autre paramètre influençant le fonctionnement du compactage aux rouleaux, qui a fait l'objet de moins d'attention, est le système de fermeture latérale qui évite les fuites de

poudre pendant le processus. Les presses à rouleaux sont généralement scellées afin d'éviter que la poudre ne s'échappe pendant le compactage[31]. Deux types de systèmes d'étanchéité sont disponibles : les plaques à joues et le rouleau à rebord. Le type de système de scellement n'affecte pas seulement la quantité de poudre non compactée, mais confère également certaines propriétés aux rubans, telles que la distribution de la densité sur la largeur du ruban.[22, 32, 33]

Après avoir été compactés, les briquettes sont ensuite broyées en granulés. En ce qui concerne l'étape de broyage, de nombreuses variables, telles que le type de broyeur, la conception du broyeur, la taille du crible, la vitesse et le mode d'oscillation, ont une influence significative sur la qualité des granulés. La propriété la plus importante résultant de l'étape de broyage est la distribution de la taille des particules ; Afin d'améliorer l'efficacité de la granulation à sec par compactage aux rouleaux, il est nécessaire de contrôler la taille des granules par la sélection de conditions de broyage appropriées et de relier la distribution granulométrique aux propriétés obtenues à la suite de l'étape précédente de compactage par rouleaux. Certains auteurs ont rapporté l'effet du broyage sur les propriétés des granulés :

Samanta et al [34] ont évalué l'effet des paramètres du procédé de broyage conique et ont conclu que le type de roue et le tamis sont les paramètres qui ont le plus d'influence sur la distribution de la taille des granulés. D'autre part, Vendola et Hancock [35] ont comparé quatre types de systèmes de broyage pour deux formulations de placebo granulées à sec ; l'évaluation a été faite sur la base de la compressibilité, il en est ressorti que le type de broyeur et la distribution de la taille de granulation n'avaient pas une grande influence sur la compressibilité des comprimés.

Ces paramètres de compactage tel que :

- La conception des rouleaux compacteurs.
- La vitesse du rouleau.
- La taille des granulés.
- La quantité des granulés.
- La pression du compacteur.
- La vitesse de la vis verticale et horizontale.
- Le type de rouleau et le type du tamis.

Sont considérés comme les paramètres les plus importants affectant les propriétés mécaniques des granulés qui affectent finalement leur compressibilité et leur compactibilité. [36-39]

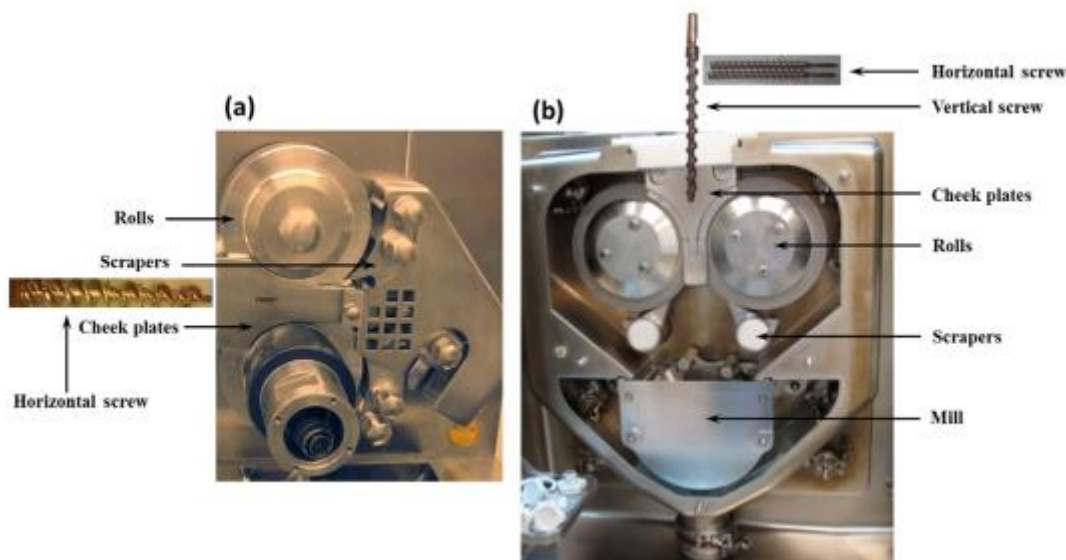


FIGURE 5: LES DIFFÉRENTS TYPES DE COMPACTEURS À ROULEAU (A) COMPACTEUR ALEXANDERWERK WP 120 X 40 V, (B) COMPACTEUR HOSOKAWA BEPEX.[40]

3.5 AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA GRANULATION SÈCHE PAR COMPACTAGE AUX ROULEAUX :

3.5.1 AVANTAGES DE LA GRANULATION SÈCHE PAR COMPACTAGE AUX ROULEAUX :

Au niveau de l'industrie pharmaceutique le procédé du compactage aux rouleaux se fait en continue et permet d'améliorer la rentabilité de la production en permettant une production plus flexible, en minimisant la taille des équipements, en limitant les pertes de temps, de matières et d'énergie et en diminuant l'intervention d'opérateurs dans la production.[13]

L'absence d'eau et de solvant organique dans cette méthode permet son application aux excipients et principes actifs sensibles à la chaleur et à l'humidité et donc aucune étape de séchage n'est nécessaire ce qui entraîne une réduction des coûts et d'énergie.[25, 41]

Elle améliore l'écoulement de la poudre ce qui entraîne une augmentation de la densité apparente. [2, 25]

Elle présente une bonne uniformité du contenu et assure une bonne homogénéité du mélange. [8]

C'est un processus efficace et facilement automatisé ainsi il pousse à une plus grande capacité de production.[16, 41]

A échelle industrielle elle prévient la ségrégation des fines particules.[23]

3.5.2 INCONVENIENTS DE LA GRANULATION SÈCHE PAR COMPACTAGE AUX ROULEAUX :

Pour la majorité des formulations à échelle laboratoire, des fines particules sont générées lors de l'étape de broyage, ce qui cause des problèmes de ségrégation dans les étapes subséquentes et peut mener à des problèmes au niveau de l'homogénéité dans le mélange final, compromettant l'atteinte des critères de qualité des comprimés.[42]

Elle mène à une perte de comprimabilité non désirée pour la plupart des excipients lors de la compression en ruban ou en briquettes.[8]

La dureté des comprimés est réduite surtout pour les matériaux qui présentent un comportement plastique [2, 43]

Les comprimés obtenus par compactage aux rouleaux présentent une résistance à la traction inférieure à celle des autres techniques de granulation ceci est dû au potentiel de liaison limité qui est partiellement consommé lors de la première étape de compression.[43, 44]

Elle reste difficile pour les excipients élastiques (*ex : gomme xanthane*).

C'est une technique qui consomme une grande quantité d'excipient.

3.6 CRITÈRES DE QUALITÉ DES GRANULÉS APRÈS COMPACTAGE :

La granulation sèche par compactage aux rouleaux présente cinq critères de qualités :

- Propriétés d'écoulement : Le mélange résultant doit avoir de bonnes propriétés d'écoulement lors de son transport entre les équipements.
- Homogénéité : Le mélange résultant doit être homogène en termes de taille de particules et de dispersion des espèces chimiques.

- Tendance à la ségrégation : Le mélange résultant ne doit pas être ségréгатif, c'est-à-dire que les poudres ne doivent pas avoir tendance à se séparer, que ce soit selon les tailles de particules ou les espèces chimiques dans les étapes subséquentes du procédé.
- Compression résultante : Le mélange résultant doit avoir un bon comportement lors de la compression en comprimés.
- Dissolution résultante : Le mélange résultant doit avoir un bon profil de dissolution.[8]

3.7 PROPRIÉTÉS MECANIQUES DES MATERIAUX UTILISÉS LORS DE LA GRANULATION SÈCHE PAR COMPACTAGE AUX ROULEAUX :

Pendant le processus de compactage des matériaux plastiques, il a été observé que les granulés résultants ont un comportement différent de celui des poudres d'alimentation contrairement aux matériaux friables, Cette observation est connue sous le nom de « perte de comprimabilité » de ce fait la résistance à la traction pour les comprimés produits à partir de granulés est réduite. [25, 42, 43]

La compressibilité : décrit la capacité du matériau à subir une réduction de volume sous pression, cette déformation est le résultat de plusieurs mécanismes allant du réarrangement des particules à la déformation plastique ou à la fragmentation des particules, ce qui a pour effet de réduire le volume de la poudre. Cependant, de tels mécanismes dépendent généralement des propriétés des granulés qui sont poly-dispersés à la fois en densité et en taille.[45]

La compactibilité : est un autre facteur critique déterminant le comportement en compression en plus de la compressibilité.

Leuenberger en 1982 [46] a introduit une approche pour décrire la dureté par déformation d'un comprimé H en fonction de la force appliquée σ_a et de la densité relative ρ_r .

$$H = H_{max}[1 - e^{-\gamma\sigma_a D r}]$$

Où :

H_{max} est la dureté théorique maximale possible par déformation à $\sigma_a \rho_r \rightarrow \infty$, qui peut être utilisée pour décrire la compactibilité de la poudre d'alimentation.

Le terme γ est défini comme la susceptibilité à la compression, et décrit indirectement la compressibilité.

La déformation plastique joue un rôle majeur pendant la compression des matériaux ductiles, tandis que les matériaux friables se déforment principalement par fragmentation.

De nombreuses équations ont été développées pour décrire la compressibilité des poudres, tel que l'équation de Kawakita et l'équation de Heckel.

3.7.1 L'ANALYSE DE LA COMPRESSIBILITÉ DES MATERIAUX PAR LA GRANULATION SÈCHE AU COMPACTAGE AUX ROULEAUX :

3.7.1.1 L'ANALYSE KAWAKITA:

Kawakita et Ludde [47] en 1970 ont proposé une équation qui décrit la relation entre la réduction de volume des poudres et la pression, elle s'écrit comme suit :

$$\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab} \dots\dots\dots \text{ÉQUATION 1}$$

$$C = \frac{V_0 - V_P}{V_0} \dots\dots\dots \text{ÉQUATION 2}$$

Où :

C = degré de réduction de volume.

V_0 = volume initial apparent.

V_p = volume sous la pression P.

a = porosité de l'excipient.

b = plasticité de l'excipient.

ab = degré de réarrangement des particules.

1/b = pression P nécessaire pour réduire le volume initial apparent V_0 à 50 %.

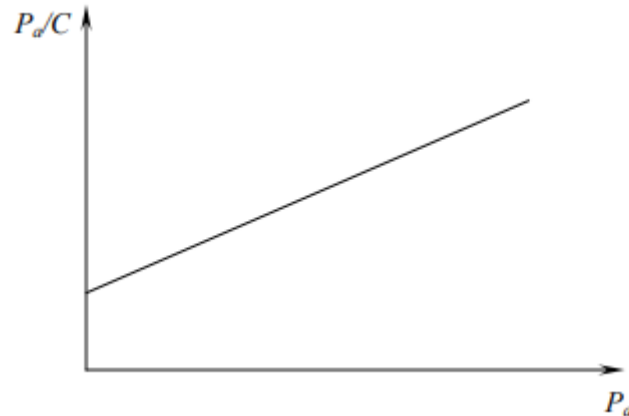


FIGURE 6: REPRÉSENTATION GRAPHIQUE DE L'ANALYSE KAWAKITA.

[47]

L'équation de Kawakita est la mieux adaptée pour les faibles pressions et les grandes porosités car la courbe n'est plus linéaire à partir de certaines pressions. L'équation de Kawakita est appliquée fréquemment au tassement et à la densification par vibration (porosité importante). [47]

3.7.1.2 L'ANALYSE HECKEL :

En 1961 Heckel[48] a introduit une équation pour la densification des poudres en utilisant la cinétique du premier ordre et a proposé de décomposer le compactage de poudres en trois étapes :

- Le remplissage de la matrice qui permet d'obtenir une densité relative initiale ρ_0 qui dépend de la poudre.
- Le réarrangement des particules par des glissements et des rotations réalisant un empilement plus dense.
- La déformation plastique qui commence lorsque les particules ne peuvent plus se déplacer les unes par rapport aux autres.

Durant le processus de compaction, l'équation de Heckel décrit une corrélation entre la densité relative ρ_r et la pression appliquée P_a par le poinçon sur la poudre.

L'équation s'écrit :

$$\text{LN}\left(\frac{1}{1-\rho_r}\right) = KPa + A \dots\dots\dots \text{ÉQUATION 3}$$

$$A = \text{LN}\left(\frac{1}{1-\rho_0}\right) \dots\dots\dots \text{ÉQUATION 4}$$

Où :

K = l'aptitude du matériau à se déformer plastiquement sous l'effet de la pression.

Pa = la pression appliquée par le poinçon sur la poudre.

ρ_0 = la densité relative initiale de la poudre.

ρ_r = la densité relative.

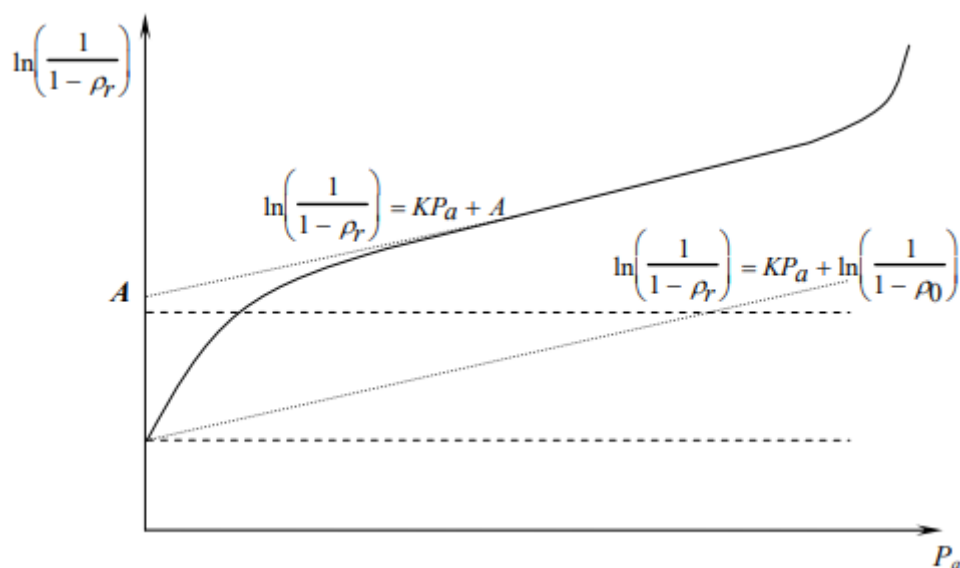


Figure 7: Représentation graphique de l'analyse de Heckel. [48]

Cette courbe typique de Heckel est en général linéaire pour les pressions importantes. Heckel a proposé que la première partie non linéaire de la courbe soit attribuée au réarrangement des particules avant d'avoir des liaisons inter-particulaires. La partie linéaire de la courbe a été attribuée aux déformations plastiques.

L'application des courbes de Heckel à la compaction des poudres pharmaceutiques permet une interprétation des mécanismes de consolidations et une mesure de la pression

moyenne d'écoulement P_y de la poudre. L'équation de Heckel peut parfois fournir une mesure utile de la densité en fonction de la pression appliquée. Cependant, les courbes de Heckel dépendent de la machine de compression utilisée, des conditions de la compression, des dimensions de la matrice, de la forme du compact et du temps.[48]

3.7.1.3 LE RAPPORT DE CARR :

C'est un rapport de compressibilité des matériaux à l'aide des valeurs des densités libres avant et après tassement.

$$\text{RAPPORT DE CARR} = 100 \left(\frac{P_{\text{TASSE}} - P_{\text{AVANT TASSEMENT}}}{P_{\text{TASSE}}} \right) \dots\dots\dots \text{ÉQUATION 5}$$

Où :

ρ représente la densité libre de la poudre.

Le pourcentage de compressibilité est communément appelé le rapport de Carr. Selon ce rapport, plus une poudre se compacte, moins l'écoulement sera de bonne qualité. Cela implique que les poudres avec un indice élevé ont généralement un profil d'écoulement médiocre. Le raisonnement inverse est vrai. Le tableau suivant établit la correspondance entre le rapport de Carr et la qualité de l'écoulement. C'est une méthode qualitative simple, populaire et rapide pour prédire les caractéristiques d'écoulement d'une poudre.[49]

TABLEAU 1: LES VALEURS DE CARR ET LEUR INTERPRÉTATION [49]

Rapport de Carr	Qualité de l'écoulement
5-10	Excellente
11-15	Bonne
16-20	Passable
21-25	Faible
26-31	Très faible

3.7.1.4 LE RAPPORT D'HAUSNER :

Le rapport d'Hausner se définit en un rapport composé de la densité libre après tassement sur la densité libre avant tassement. L'interprétation des résultats se fait dans le même sens que l'indice de Carr. Un rapport élevé est synonyme de problèmes d'écoulement.[50]

Ce rapport s'écrit comme suit :

$$\text{RAPPORT D'HAUSNER} = \frac{P_{\text{TASSE}}}{P_{\text{AVANT TASSEMENT}}} \dots\dots\dots \text{ÉQUATION 6}$$

3.7.1.5 LES PHASES DE RÉARRANGEMENT DES POUDRES APRES COMPACTAGE AUX ROULEAUX :

Higuchi et al [51, 52] ont initié les recherches fondamentales sur les problèmes de compression au début des années 1950, en introduisant la mesure du déplacement pendant le processus de compression par un transducteur de déplacement inductif.

Le processus de compactage commence lorsque le poinçon supérieur descend sur la matrice remplie d'une certaine quantité d'un mélange de poudre ou de granulés. Le réarrangement des particules se produit lorsque ses dernières glissent les unes sur les autres, ce qui réduit les distances de contact entre les particules sans provoquer de déformation excessive comme le montre la figure 8. Plusieurs paramètres peuvent être calculés exemple : travail de compression FC, travail de récupération élastique FRE, travail d'éjection FE et différents cycles de compression peuvent être étudiés .[53]

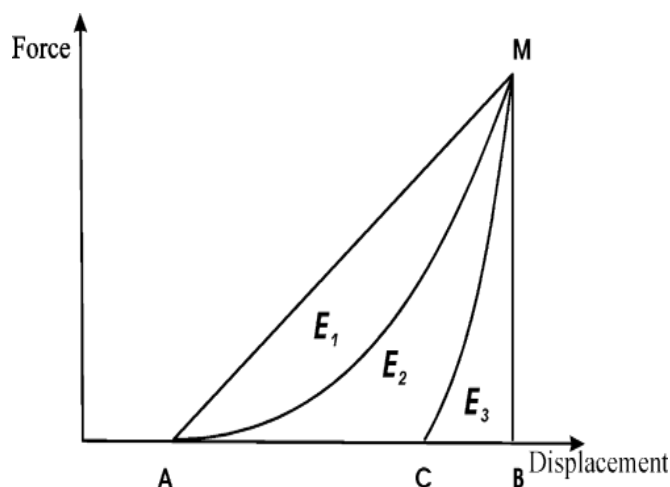


FIGURE 8: COURBE DE LA FORCE EN FONCTION DU DÉPLACEMENT [53]

Les courbes force-déplacement ont montré trois étapes comme illustrées sur la figure 08 :

- La première correspond au réarrangement E1.
- La seconde à la fragmentation et/ou à la déformation plastique des particules E2.
- La troisième à la récupération élastique instantanée lorsque la pression appliquée a été relâchée E3.[54]

N.B : L'énergie E_2 est utilisée pour la liaison des particules après le travail de friction FW , qui est exercé sur les parois pendant la phase de compression, de sorte que l'énergie utile est la suivante :

$$W_{USE} = E_2 - FW \quad \dots\dots\dots \text{ÉQUATION 7}$$

Si le FW est élevé, il est nécessaire d'ajouter des lubrifiants au mélange de poudres afin d'éviter les frottements importants lors de la mise en comprimé.

Le frottement entre la poudre ou le comprimé et la paroi de la machine est un réel problème pendant la compression et l'éjection. Dans la machine à compactage la force est appliquée par le poinçon supérieur et transmise axialement au poinçon inférieur ainsi que latéralement à la matrice. Le site de transmission de la force du poinçon supérieur au poinçon inférieur dépend de la friction entre la poudre et la paroi de la matrice. La différence de force transmise, c'est-à-dire la force du poinçon supérieur moins la force du poinçon inférieur et le rapport force du poinçon inférieur/force du poinçon supérieur sont utilisés comme mesures de la friction de la paroi de la matrice pendant le compactage. En outre, sur la base de la courbe de force-déplacement, le mouvement du poinçon supérieur peut également être considéré pour calculer le travail de friction[55, 56].

Après un maximum de compression comme illustré sur la figure 08 (point M), le poinçon supérieur change de direction et commence à se déplacer vers le haut. On peut s'attendre à ce qu'un matériau purement plastique suive la ligne M-B. Contrairement aux matériaux élastiques qui occupent une position intermédiaire comme le montre la figure 08, courbe M-C.

La dilatation du comprimé a lieu en raison de la récupération élastique dans la phase de décompression (E3 Figure 08) et se poursuit même après l'éjection du comprimé pour plusieurs heures ou jours [57, 58]

Le coiffage et la stratification sont attribués à l'incapacité des compacts à relâcher les contraintes internes localisées sans rupture, leurs incidences dépendent du comportement plastique et élastique du matériau utilisé [53, 59, 60]

La capacité des poudres formulées à former des comprimés satisfaisants dépend de leur déformation plastique pendant la compression et de leur récupération élastique pendant la décompression, ces comprimés produits sont constitués de plus d'un composant. Leur comportement de densification et les propriétés de compactage sont fortement influencés par les caractéristiques du mélange, par exemple les fractions granulométriques des composants.[61-63]

A partir des valeurs E2 et E3, le calcul de la plasticité est possible selon Stamm et Mathis[64]:

$$Pl = \frac{E2}{E2+E3} \times 100 \% \quad \dots\dots\dots \text{ÉQUATION 8}$$

La plasticité c'est la déformabilité des matériaux pendant la compression. Cependant, après la compression la texture des comprimés pourrait subir un changement pendant le stockage dans le cas d'une reprise élastique plus importante. Ce changement influence les paramètres du comprimé tel que la dureté.

Le facteur de compressibilité permet une meilleure comparaison de la comprimabilité des poudres. (La comprimabilité signifie la compressibilité continue des mélanges de poudres). L'énergie (E2 Figure 08) et la résistance à la traction des comprimés peuvent fournir plus d'informations sur le comportement des matériaux après le processus de compression que la valeur de plasticité [64].

3.8 EXCIPIENTS UTILISÉS DANS LA GRANULATION SÈCHE PAR COMPACTAGE AUX ROULEAUX :

Un excipient idéal est un matériau présentant une bonne fluidité et une bonne compactibilité. Dans de nombreux cas, une agglomération est nécessaire pour produire un excipient directement compressible. [65]

Parmi les excipients utilisés en granulation sèche on retrouve :

- La cellulose microcristalline MCC[66]
- Le lactose[66]
- Le mannitol[67]
- La maltodextrine[65]
- Le tri-calcium citrate[68]
- La cyclo-dextrine[69]
- La carboxyméthyl-cellulose sodique réticulée [70]
- Le dioxyde de silicium colloïdal[70]
- Le stéarate de magnésium[70]
- Le calcium[71]
- L'amidon [71]
- Le chitosan CS [72]

Dans notre étude nous nous sommes intéressés aux chitosan (CS) et à la gomme xanthane (GX).

3.8.1 LE CHITOSAN :

Le chitosan est un polysaccharide qui résulte de la N-désacétylation de la chitine. Chimiquement, il est constitué de β -(1-4)-D-glucosamine comme le montre la figure 09.

Le glucosamine qui constitue le chitosan est déjà présent au niveau du corps humain de ce fait c'est un excipient biocompatible .[73]

La chitine est le deuxième polymère le plus courant et est naturellement présente dans les carapaces de crustacés, tel que les carapaces de crabes, de crevette et d'homard qui sont des déchets de l'industrie alimentaire et peuvent être utilisées pour produire le chitosan.[73]

Le chitosan est non toxique, biodégradable et surtout biocompatible, il a été largement utilisé à des fins pharmaceutiques, et à d'autres fins telles que la clarification des eaux usées, dans les produits alimentaires, dans les ingrédients des aliments pour animaux, dans la cosmétologie et comme additif de résistance à l'humidité dans l'industrie du papier.[74]

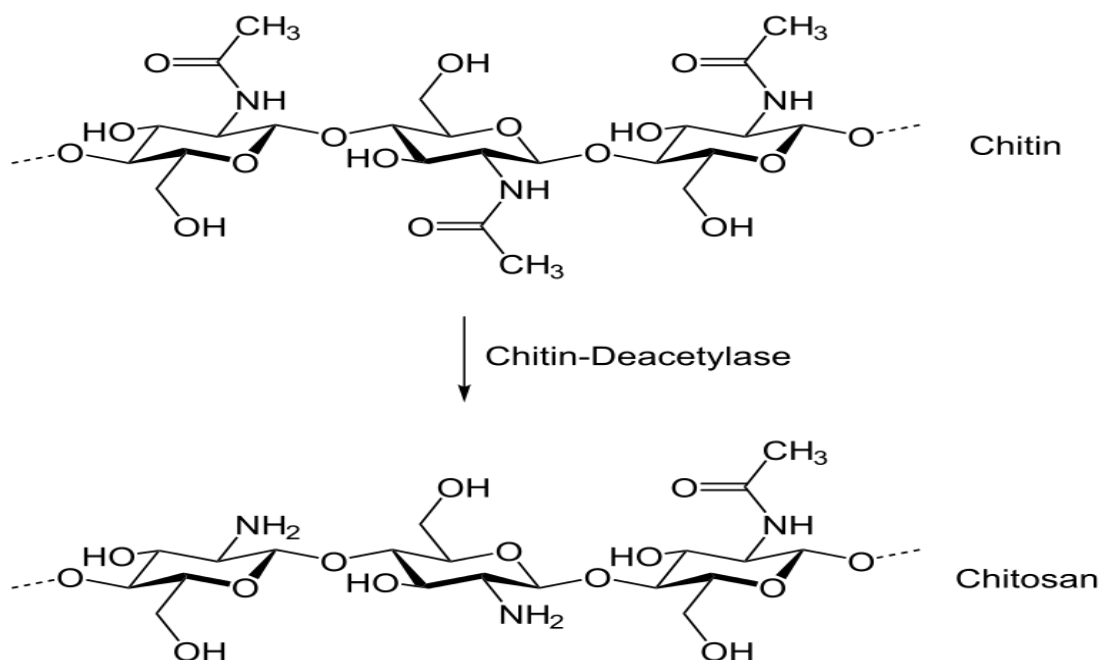


FIGURE 9: STRUCTURE CHIMIQUE DE LA CHITINE ET DU CHITOSAN.[72]

Pour l'usage pharmaceutique, plusieurs formes galéniques ont été développées comme les formes à libération contrôlée et les formes de dosage muco-adhésives. [75]

Le chitosan de haut poids moléculaire est connu pour réduire la friction pendant la mise en comprimé et pour produire des comprimés à libération contrôlée. En outre, il facilite la mise en comprimé souple, ce qui signifie qu'il est capable de mettre en comprimé des matériaux sensibles à la pression (par exemple, des enzymes, des médicaments polymorphes ou des granulés à enrobage entérique sans causer de dommages importants).[76-78]

Le chitosan présente des propriétés similaires au MCC. Le comportement de déformation plastique pourrait être mieux décrit en utilisant l'équation de Heckel. La force de compression est élevée, Cependant la récupération élastique du chitosan est plus élevée que celle du MCC et donc une plus grande énergie mécanique est libérée après la compression. Ce comportement permet d'utiliser le chitosan pour les matériaux sensibles à la pression.[79]

La densité apparente et la densité de tassement peuvent fournir des informations sur la capacité d'écoulement des poudres, et donc en utilisant ces deux valeurs, l'indice de Carr a été calculé pour le chitosan et la MCC ; Plus l'indice de Carr est faible, meilleure est la fluidité de la poudre.

Comme exemple d'écoulement du chitosan et selon Katharina M et al [72] le tableau 2 montre que tous les chitosans ont une mauvaise capacité d'écoulement. Cependant, la fluidité augmente avec l'augmentation de la N-désacétylation, le Chitosan 80 a montré l'indice de Carr le plus bas et donc la fluidité la plus élevée.

TABLEAU 2: PROPRIÉTÉS DE TROIS DIFFÉRENTS TYPES DU CHITOSAN.[72]

Material	Quality	N-De-acetylation (%)	Water Content % (wt/wt)	Median Particle Size (μm)	True Density (g/cm^3)	Bulk Density (g/cm^3)	Tap Density (g/cm^3)	Carr Index (%)
Chitosan	Chitosan food grade 80	80	6.83 ± 0.03	160 ± 1	1.468 ± 0.002	0.280 ± 0.000	0.373 ± 0.006	24.70 ± 1.15
Chitosan	Chitosan food grade 85	85	8.18 ± 0.03	120 ± 1	1.473 ± 0.001	0.366 ± 0.006	0.500 ± 0.000	26.87 ± 1.27
Chitosan	Chitosan food grade 90	90	8.47 ± 0.07	170 ± 1	1.497 ± 0.002	0.228 ± 0.001	0.334 ± 0.027	31.86 ± 0.03
MCC	Avicel PH 200	-	4.03 ± 0.12	180 ± 1	1.5750.001	0.4290.021	0.5020.002	14.614.11

3.8.2 LA GOMME XANTHANE :

La gomme Xanthane (GX), souvent utilisée comme agent de libération contrôlée, est obtenue par la fermentation aérobie de sucres par la bactérie *Xanthomonas campestris* (procédé enzymatique complexe), c'est une gomme hétéropolysaccharide de poids moléculaire très élevé entre $1,5 \times 10^6$ et 5×10^6 g/mol selon la fermentation.[80] La chaîne principale est formée d'unités D-glucose liées en 1-4, tout comme la cellulose, et sur laquelle sont branchées des chaînes latérales comme illustré sur la figure 10.[81]

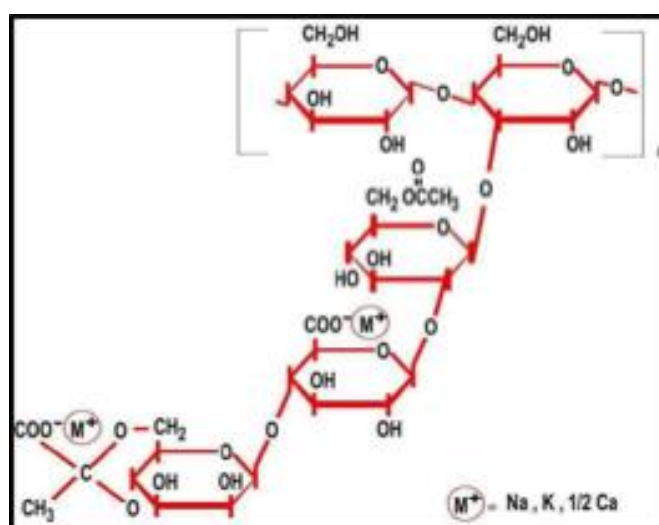


FIGURE 10: STRUCTURE CHIMIQUE DE L'UNITÉ DE BASE DE LA GOMME XANTHANE.[82]

Revue de la littérature

La structure de la GX obtenue par fermentation industrielle ne peut être différenciée de celle d'origine naturelle.

Elle a été largement utilisée dans les formulations orales et topiques.[83]. Il a été prouvé qu'elle jouait un rôle efficace dans le maintien de la libération de médicaments à partir de formulations à matrice hydrophile[84, 85]. En outre, la gomme xanthane s'est avérée avoir une capacité de rétention de médicaments plus élevée que l'hydroxy-propylméthylcellulose bien connue.[86]

En solution aqueuse, la gomme a des propriétés épaississantes dès les basses concentrations (0,1 %) et est efficace à 0,5 % comme agent stabilisant, contre au moins 1 % pour d'autres polysaccharides [81, 87] Les propriétés rhéologiques de la GX en solution montrent un seuil d'écoulement et une viscosité élevée des solutions à de faibles taux de cisaillement. Pour des taux de cisaillement élevés, la viscosité diminue donnant lieu à un comportement rhéofluidifiant.

Ainsi ce polymère trouve des applications industrielles nombreuses et variées, notamment en agroalimentaire, en cosmétologie (concentrations de 0,7 à 1 %) pour stabiliser des formules de shampoings ou de dentifrices et en pharmacie comme excipients épaississant-émulsifiant (concentrations de 0,1 à 0,5 %).[81]

ÉTUDE EXPERIMENTALE

1 INTRODUCTION ET OBJECTIFS :

1.1 DESCRIPTION DE L'ÉTUDE :

Notre étude est de type expérimental. Elle a été réalisée au niveau d'une industrie pharmaceutique.

1.2 L'OBJECTIF PRINCIPALE DE L'ÉTUDE :

Notre étude a pour objectif d'étudier les phases de compression en analysant ses paramètres avant et après granulation sèche par compactage aux rouleaux sur les excipients CS et GX, dans le but de formuler des comprimés.

2 MATÉRIELS ET MÉTHODE :

2.1 MATÉRIELS UTILISÉS :

2.1.1 MATIÈRES PREMIÈRES :

Dans notre étude nous avons utilisés :

- Chitosan (CS).
- gomme xanthane (GX).

2.1.2 APPAREILLAGES :

2.1.2.1 ÉQUIPEMENTS :

- Compacteur à rouleaux.
- Broyeur.
- Balance analytique.
- Pycnomètre à hélium.



FIGURE 11: PYCNOMÈTRE À HÉLIUM.

2.1.2.2 VERRERIES :

- Éprouvette.
- Entonnoir.
- Spatule.
- Bécher.

2.2 MÉTHODOLOGIE :

2.2.1 GRANULATION SÈCHE PAR COMPACTAGE AUX ROULEAUX DES EXCIPIENTS :

Nous avons mis les poudres des excipients CS et GX entre les rouleaux contrarotatifs du compacteur pour avoir des briquettes, qui ont été broyées et tamisées afin d'obtenir des granulés.

2.2.2 TRAÇAGE DE LA COURBE DU DÉPLACEMENT :

Nous avons comprimé 100 mg de poudres et de granulés du CS et de la GX avant et après compactage. Trois comprimés ont été compressés à partir de chaque échantillon à différentes pressions de compression allant de 150 à 500Kg.

Suite à ça nous avons tracé les courbes de la force.

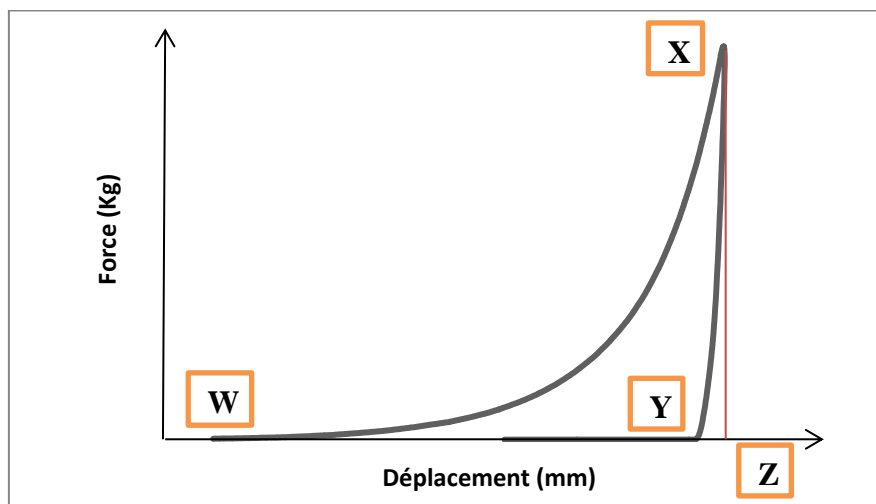


FIGURE 12: REPRÉSENTATION GRAPHIQUE DE LA FORCE EN FONCTION DU DÉPLACEMENT.

2.2.2.1 CALCUL DU TRAVAIL DE COMPRESSION FC :

Nous avons calculé le FC à partir de l'aire sous la courbe W X Y comme illustré sur la figure 13.

2.2.2.2 CALCUL DU TRAVAIL DE RÉCUPÉRATION ELASTIQUE FRE :

Nous avons calculé le FRE à partir de l'aire sous la courbe XYZ comme illustré sur la figure 13.

2.2.2.3 CALCUL DE L'INDICE D'ÉLASTICITÉ IE :

Nous avons calculé l'IE à partir de la formule suivante :

$$IE = \frac{Z-Y}{Z-W} \times 100 \% \quad \dots\dots\dots \text{ÉQUATION 9}$$

Où :

Z: Déplacement de la force maximale.

Y: Déplacement lorsque la force tombe à zéro.

W: Premier déplacement.

2.2.2.4 CALCUL DE L'INDICE DE PLASTICITÉ IP :

En nous référant à la figure 08 [64] nous avons calculé l'IP à partir de la formule suivante :

$$Pl = \frac{E2}{E2+E3} \times 100 \% \quad \dots\dots\dots \text{ÉQUATION 10}$$

2.2.3 ANALYSE DE LA COMPRESSIBILITE DES POUDRES AVANT ET APRES GRANULATION SÈCHE PAR COMPACTAGE AUX ROULEAUX :

2.2.3.1 L'ANALYSE KAWAKITA :

Nous avons mis dans une éprouvette 20gr de poudre et granulés de CS et de la GX et nous avons lu la densité apparente sans tassement. Cette dernière a été introduite dans la formule Kawakita.

$$\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab} \dots\dots\dots \text{ÉQUATION 11}$$

$$C = \frac{V_0 - V_P}{V_0} \dots\dots\dots \text{ÉQUATION 12}$$

Où :

C = degré de réduction de volume.

V₀ = volume initial apparent.

V_p = volume sous la pression P.

a = porosité de l'excipient.

b = plasticité de l'excipient.

ab = degré de réarrangement des particules.

1/b = pression P nécessaire pour réduire le volume initial apparent V₀ à 50 %.

2.2.3.2 L'ANALYSE HECKEL :

Les poudres et les granulés ont été passés dans un pycnomètre à hélium afin de mesurer la densité réelle. Cette dernière a été introduite dans l'équation Heckel.

$$\text{LN} \left(\frac{1}{1-PR} \right) = KPA + A \dots\dots\dots \text{ÉQUATION 13}$$

$$A = \text{LN} \left(\frac{1}{1-P_0} \right) \dots\dots\dots \text{ÉQUATION 14}$$

Où :

K = l'aptitude du matériau à se déformer plastiquement sous l'effet de la pression.

Pa = la pression appliquée par le poinçon sur la poudre.

ρ_0 = la densité relative initiale de la poudre.

ρ_r = la densité relative.

3 RÉSULTATS ET DISCUSSIONS :

3.1 ANALYSE DE LA COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS ET DE LA GX AVANT COMPACTAGE :

3.1.1 ANALYSE DE LA COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS AVANT COMPACTAGE :

3.1.1.1 F = 150Kg :

La figure 14 décrit la force en fonction du déplacement du CS avant compactage aux rouleaux à F=150Kg.

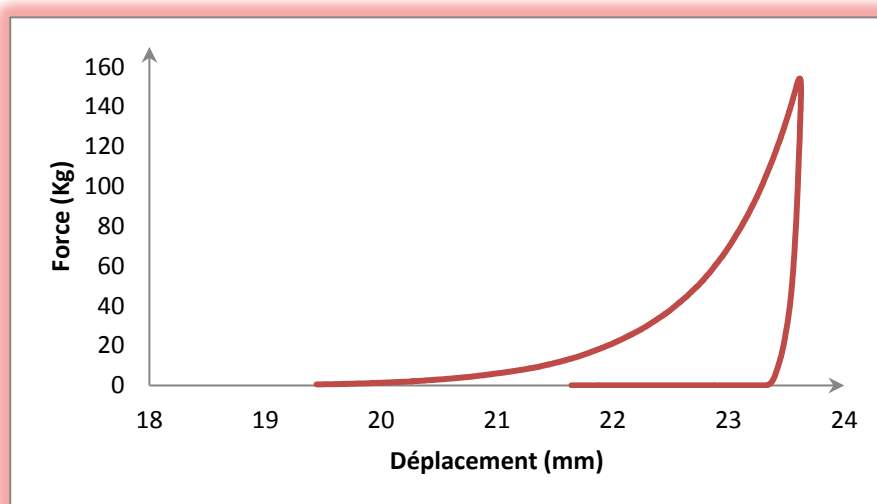


FIGURE 13: COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS AVANT COMPACTAGE À F=150KG.

3.1.1.2 F = 200Kg :

La figure 15 décrit la force en fonction du déplacement du CS avant compactage aux rouleaux à F=200Kg.

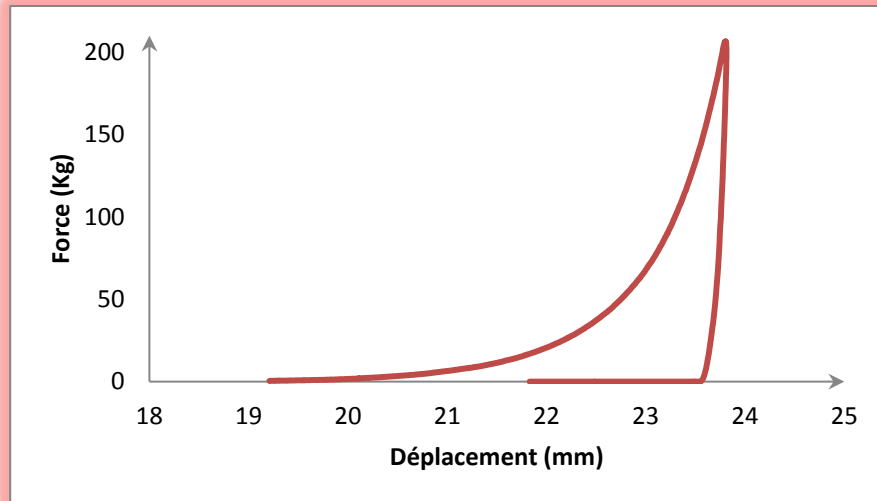


FIGURE 14: COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS AVANT COMPACTAGE À F=200KG.

3.1.1.3 F = 250Kg :

La figure 16 décrit la force en fonction du déplacement du CS avant compactage aux rouleaux à F=250Kg.

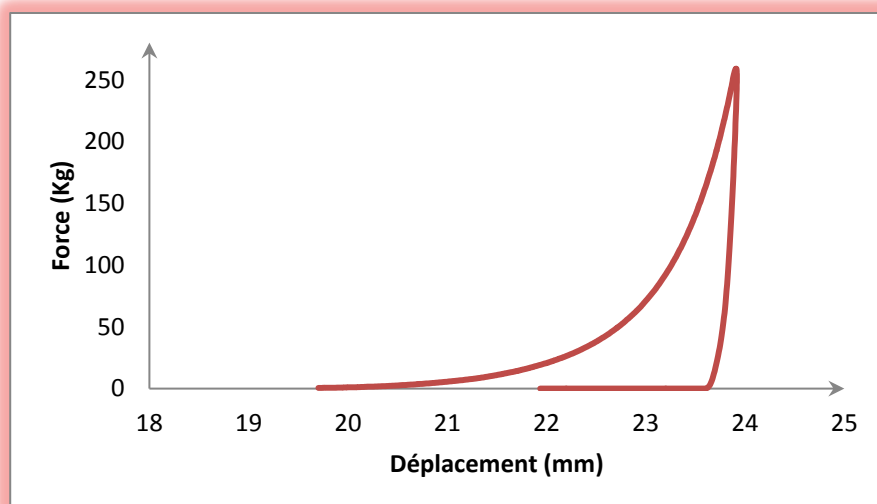


FIGURE 15: COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS AVANT COMPACTAGE À F=250KG.

3.1.1.4 F = 300Kg :

La figure 17 décrit la force en fonction du déplacement du CS avant compactage aux rouleaux à F=300Kg.

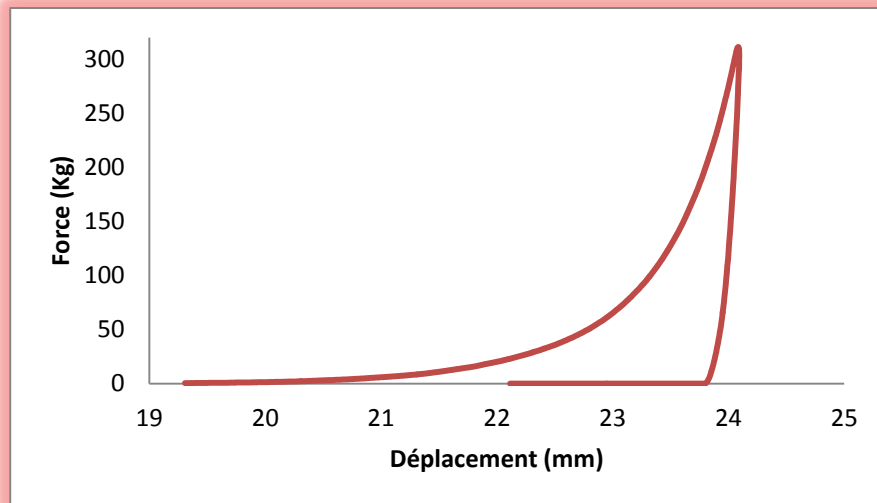


FIGURE 16: COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS AVANT COMPACTAGE À F=300KG.

3.1.1.5 F = 350Kg :

La figure 18 décrit la force en fonction du déplacement du CS avant compactage aux rouleaux à F=350Kg.

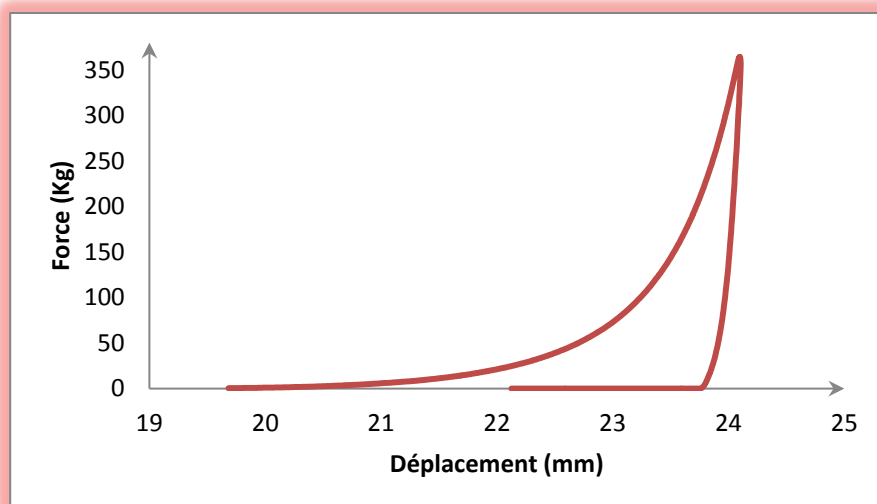


FIGURE 17: COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS AVANT COMPACTAGE À F=350KG.

3.1.1.6 F = 400Kg :

La figure 19 décrit la force en fonction du déplacement du CS avant compactage aux rouleaux à F=400Kg.

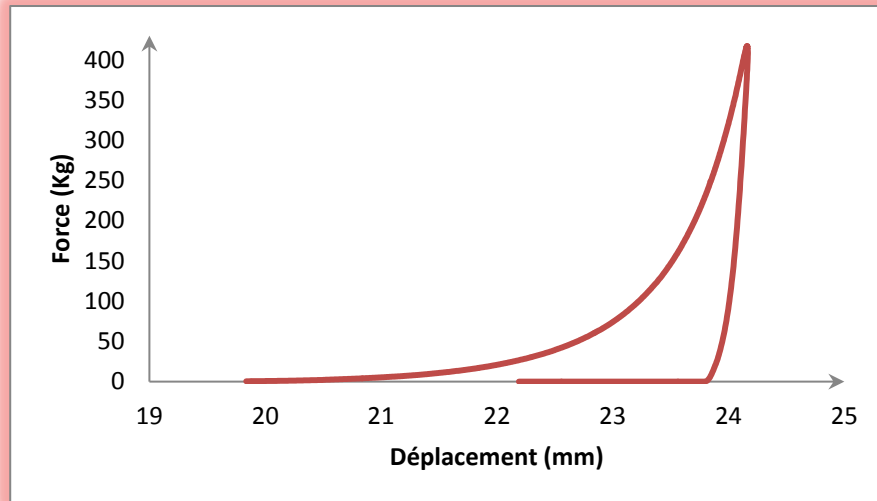


FIGURE 18: COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS AVANT COMPACTAGE À F=400KG.

3.1.1.7 F = 450Kg :

La figure 20 décrit la force en fonction du déplacement du CS avant compactage aux rouleaux à F=450Kg.

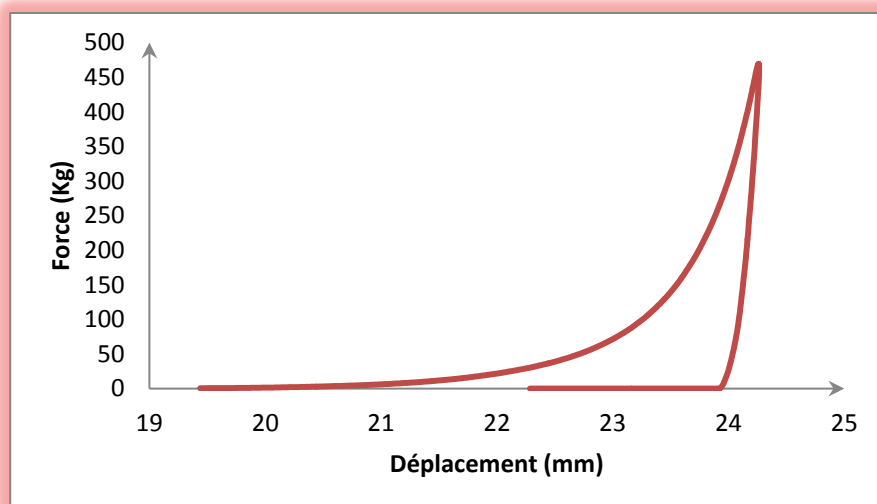


FIGURE 19: COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS AVANT COMPACTAGE À F=450KG.

3.1.1.8 F = 500Kg :

La figure 21 décrit la force en fonction du déplacement du CS avant compactage aux rouleaux à F=500Kg.

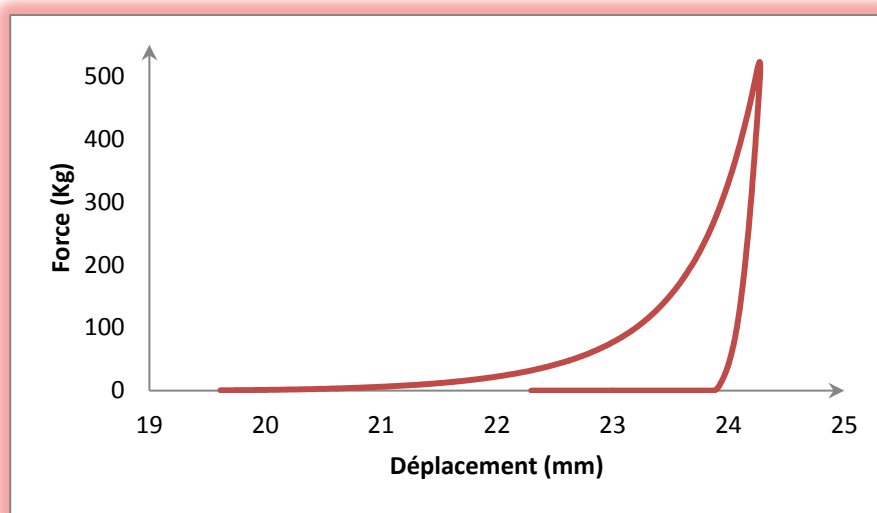


FIGURE 20: COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS AVANT COMPACTAGE À F=500KG.

3.1.2 ANALYSE DE LA COURBE DU DÉPLACEMENT DE LA GX AVANT COMPACTAGE :

3.1.2.1 F = 150Kg :

La figure 22 décrit la force en fonction du déplacement de la GX avant compactage aux rouleaux à F=150Kg.

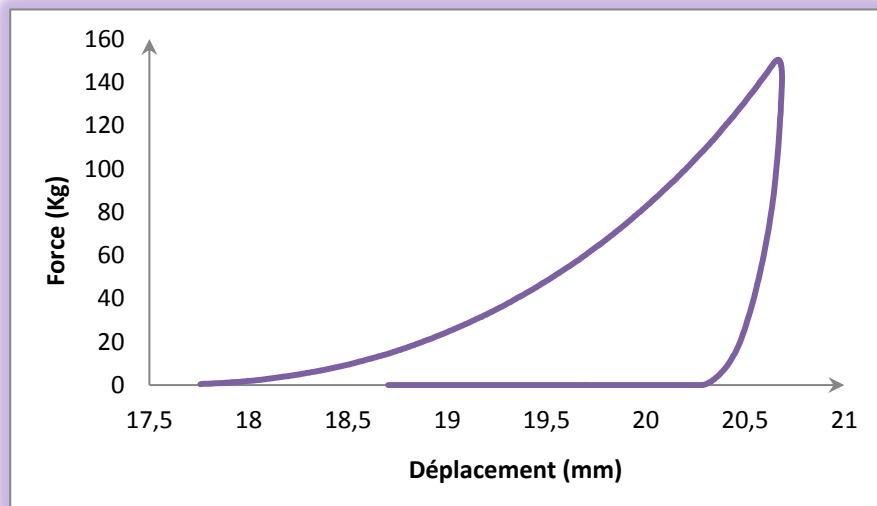


FIGURE 21: COURBE DU DÉPLACEMENT DE LA GX AVANT COMPACTAGE À F=150KG.

3.1.2.2 F = 200Kg :

La figure 23 décrit la force en fonction du déplacement de la GX avant compactage aux rouleaux à F=200Kg.

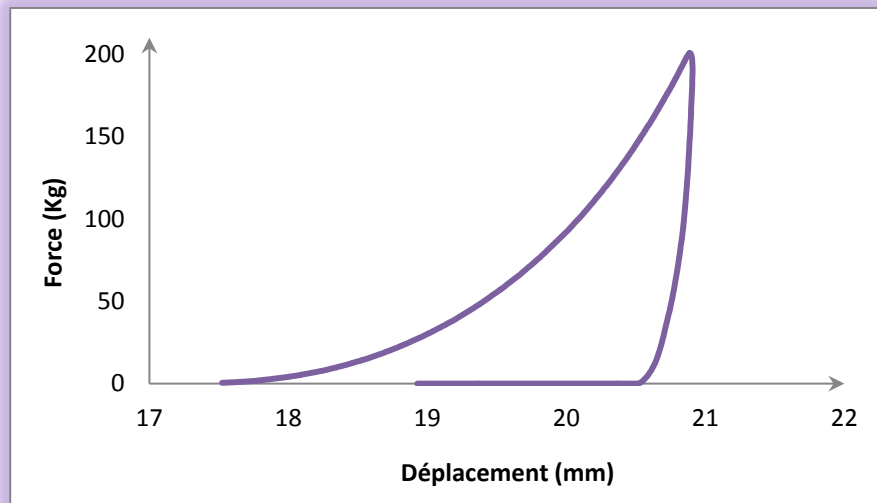


FIGURE 22: COURBE DU DÉPLACEMENT DE LA GX AVANT COMPACTAGE À F=200KG.

3.1.2.3 F = 250Kg :

La figure 24 décrit la force en fonction du déplacement de la GX avant compactage aux rouleaux à F=250Kg.

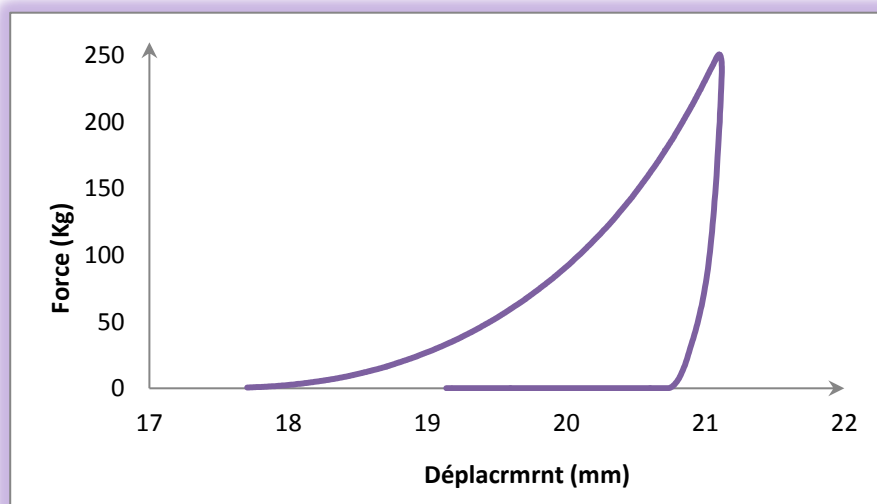


FIGURE 23: COURBE DU DÉPLACEMENT DE LA GX AVANT COMPACTAGE À F=250KG.

3.1.2.4 F = 300Kg :

La figure 25 décrit la force en fonction du déplacement de la GX avant compactage aux rouleaux à F=300Kg.

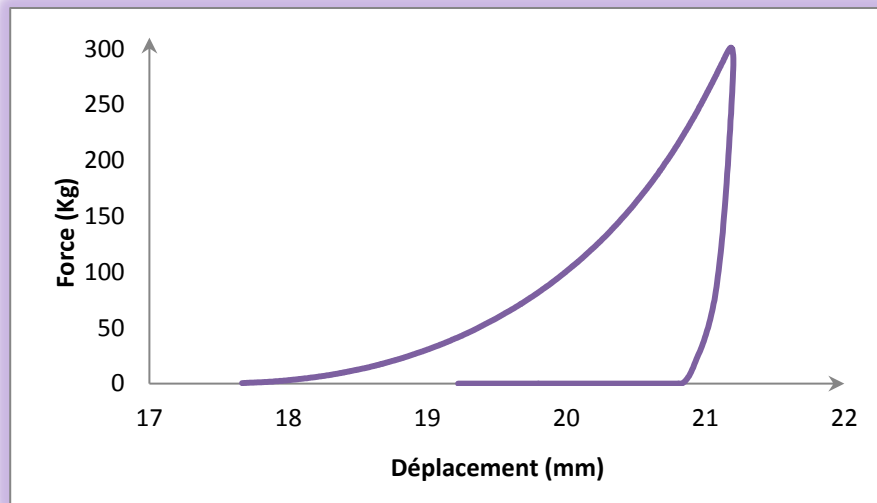


FIGURE 24: COURBE DU DÉPLACEMENT DE LA GX AVANT COMPACTAGE À F=300KG.

3.1.2.5 F = 350Kg :

La figure 26 décrit la force en fonction du déplacement de la GX avant compactage aux rouleaux à F=350Kg.

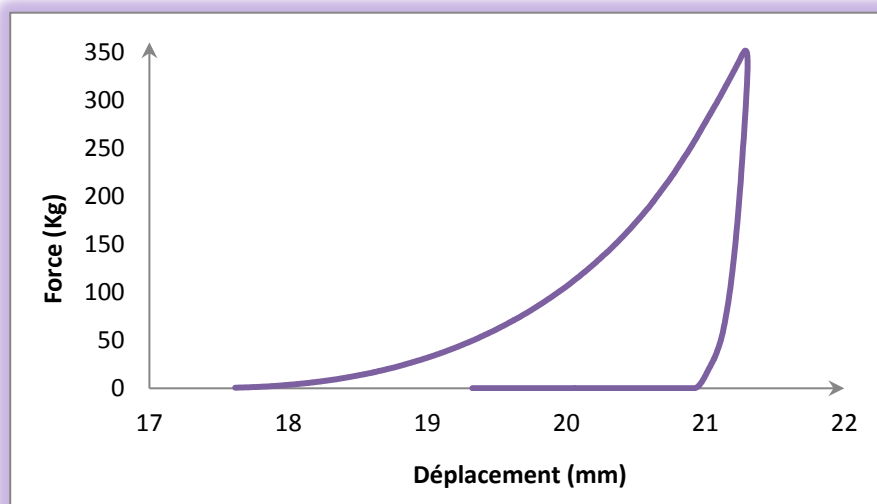


FIGURE 25: COURBE DU DÉPLACEMENT DE LA GX AVANT COMPACTAGE À F=350KG.

3.1.2.6 F = 400Kg :

La figure 27 décrit la force en fonction du déplacement de la GX avant compactage aux rouleaux à F=400Kg.

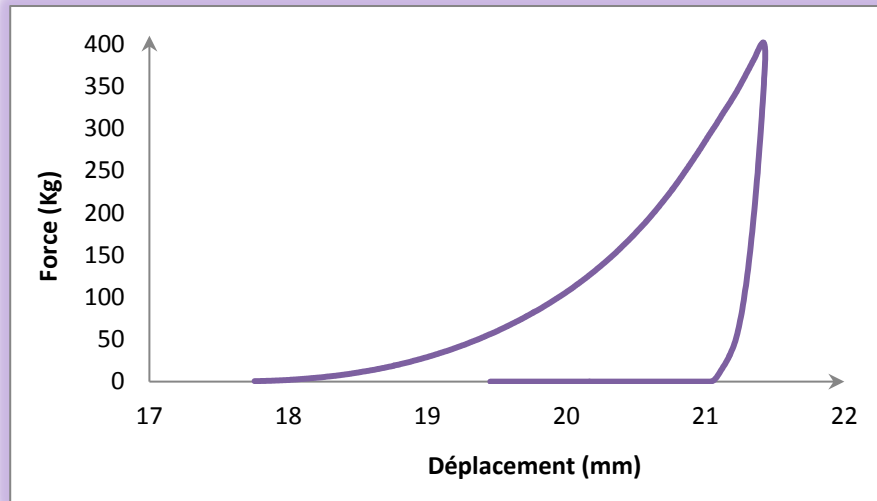


FIGURE 26: COURBE DU DÉPLACEMENT DE LA GX AVANT COMPACTAGE À F=400KG.

3.1.2.7 F = 500Kg :

La figure 28 décrit la force en fonction du déplacement de la GX avant compactage aux rouleaux à F=500Kg.

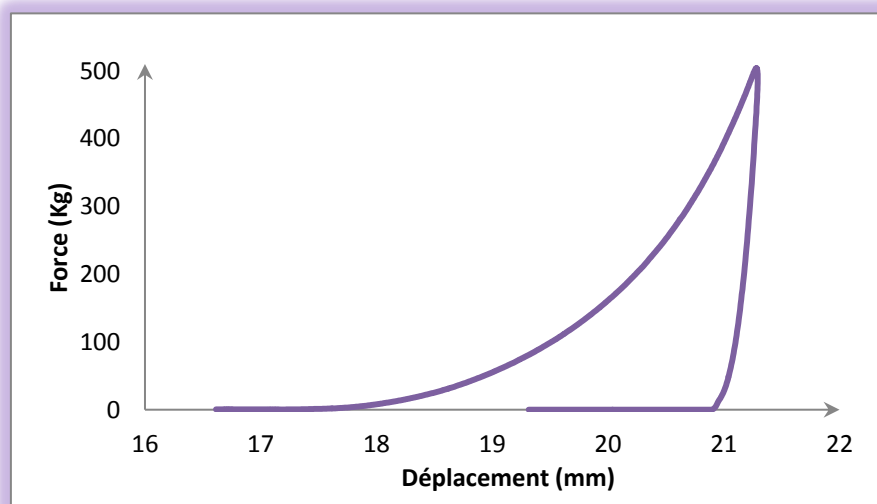


FIGURE 27: COURBE DU DÉPLACEMENT DE LA GX AVANT COMPACTAGE À F=500KG.

3.1.3 ANALYSE COMPACTRATIVE ENTRE LES COURBES DU DÉPLACEMENT DU CS ET DE LA GX AVANT COMPACTAGE :

3.1.3.1 F = 400Kg :

La figure 29 décrit une comparaison de la force en fonction du déplacement entre le CS et la GX avant compactage aux rouleaux à F=400Kg.

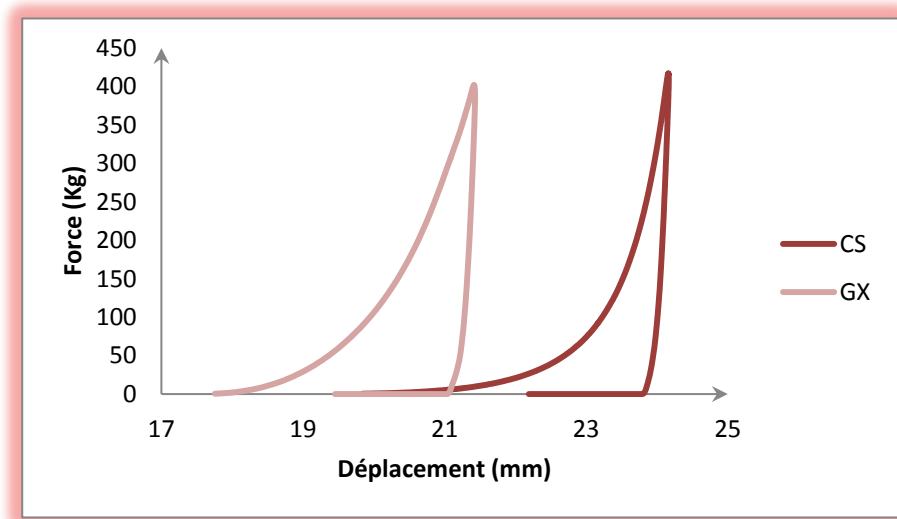


FIGURE 28: COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS ET DE LA GX AVANT COMPACTAGE À F=400KG.

Etude Expérimentale

3.1.3.2 F = 500Kg :

La figure 30 décrit une comparaison de la force en fonction du déplacement entre le CS et la GX avant compactage aux rouleaux à F=500Kg.

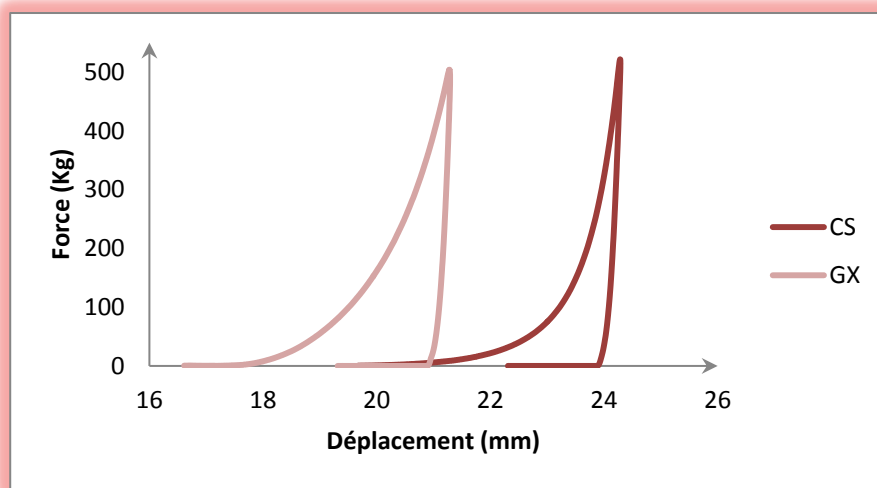


FIGURE 29: COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS ET DE LA GX AVANT COMPACTAGE À F=500KG.

3.1.4 ANALYSE COMPARATIVE ENTRE LES COURBES DU FC EN FONCTION DE LA FORCE DU GAMLEN DU CS ET DE LA GX AVANT COMPACTAGE :

La figure 31 décrit FC en fonction de la force exercée du CS et de la GX avant compactage aux rouleaux.

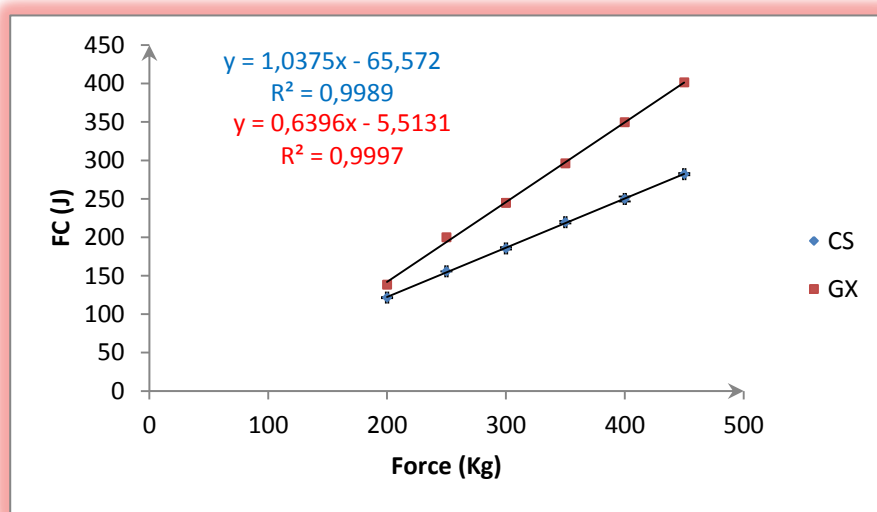


FIGURE 30: COURBE DU FC EN FONCTION DE LA F DU CS ET DE LA GX AVANT COMPACTAGE.

3.1.5 ANALYSE COMPARATIVE ENTRE LES COURBES DU FRE EN FONCTION DE LA FORCE DU GAMLEN DU CS ET DE LA GX AVANT COMPACTAGE :

La figure 32 décrit FRE en fonction de la force exercée du CS et de la GX avant compactage aux rouleaux.

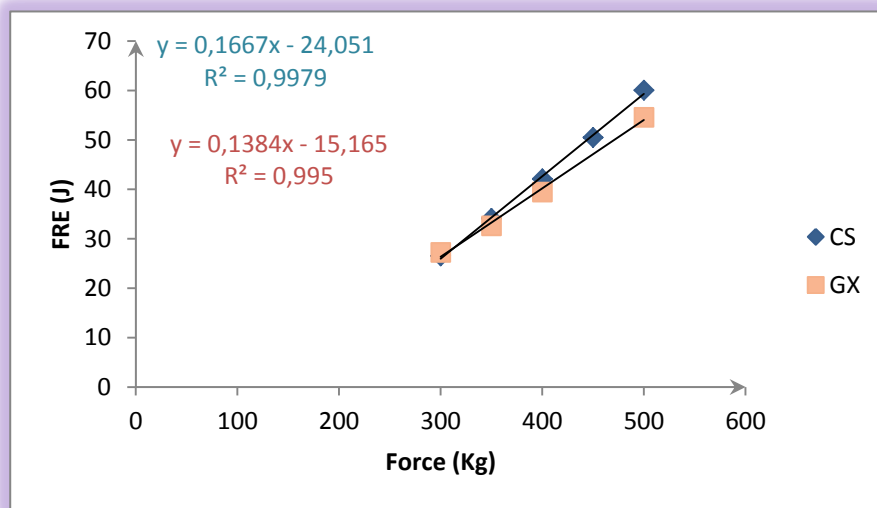


FIGURE 31: COURBE DE FRE EN FONCTION DE LA F DU CS ET DE LA GX AVANT COMPACTAGE.

3.2 ANALYSE DE LA COMPRESSIBILITE POUR LES EXCIPIENTS CS ET GX AVANT COMPACTAGE :

3.2.1 COURBE DE L'ANALYSE KAWAKITA DU CS AVANT COMPACTAGE :

La figure 33 décrit l'analyse Kawakita du CS avant compactage aux rouleaux.

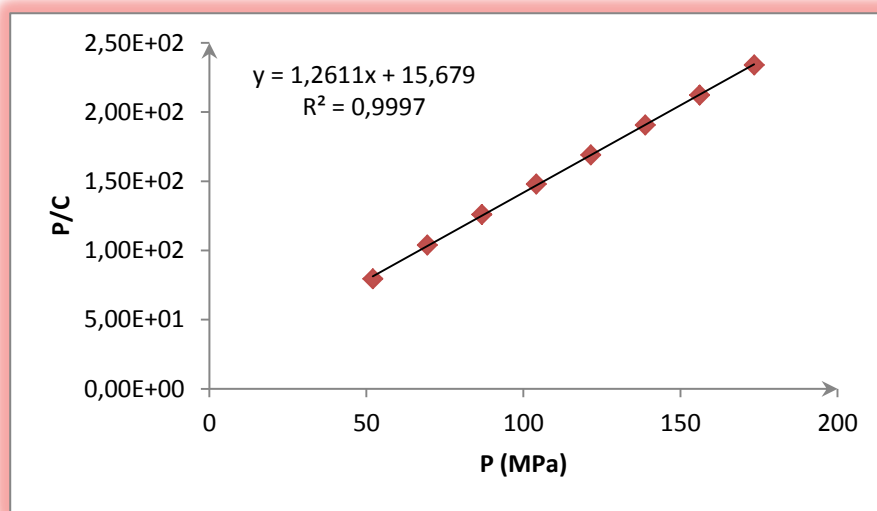


FIGURE 32: COURBE DE L'ANALYSE KAWAKITA DU CS AVANT COMPACTAGE.

3.2.2 COURBE DE L'ANALYSE KAWAKITA DE LA GX AVANT COMPACTAGE :

La figure 34 décrit l'analyse Kawakita de la GX avant compactage aux rouleaux.

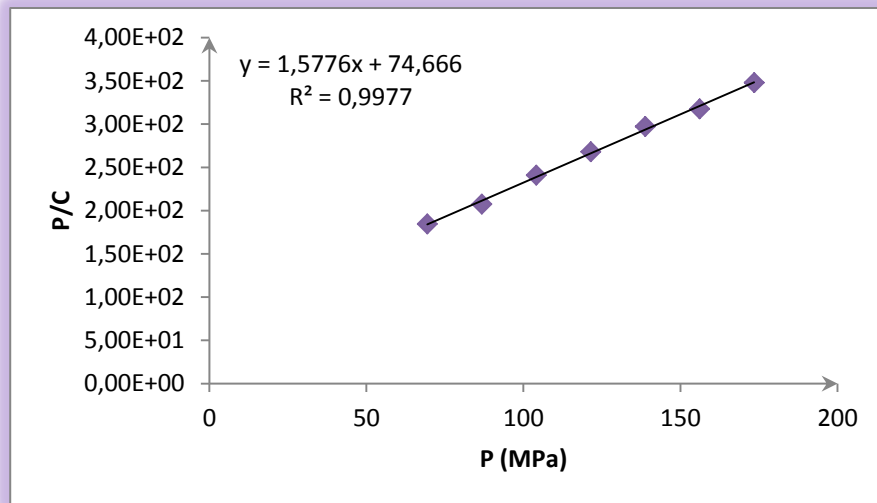


FIGURE 33: COURBE DE L'ANALYSE KAWAKITA DE LA GX AVANT COMPACTAGE.

3.2.3 COURBE DE L'ANALYSE HECKEL DU CS AVANT COMPACTAGE :

La figure 35 décrit l'analyse Heckel du CS avant compactage aux rouleaux.

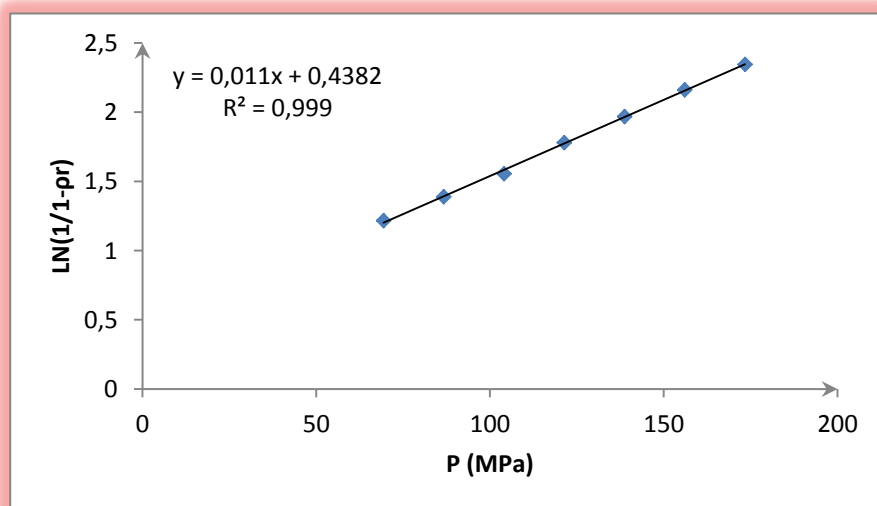


FIGURE 34: COURBE DE L'ANALYSE HECKEL DU CS AVANT COMPACTAGE.

3.2.4 COURBE DE L'ANALYSE HECKEL DE LA GX AVANT COMPACTAGE :

La figure 36 décrit l'analyse Heckel de la GX avant compactage aux rouleaux.

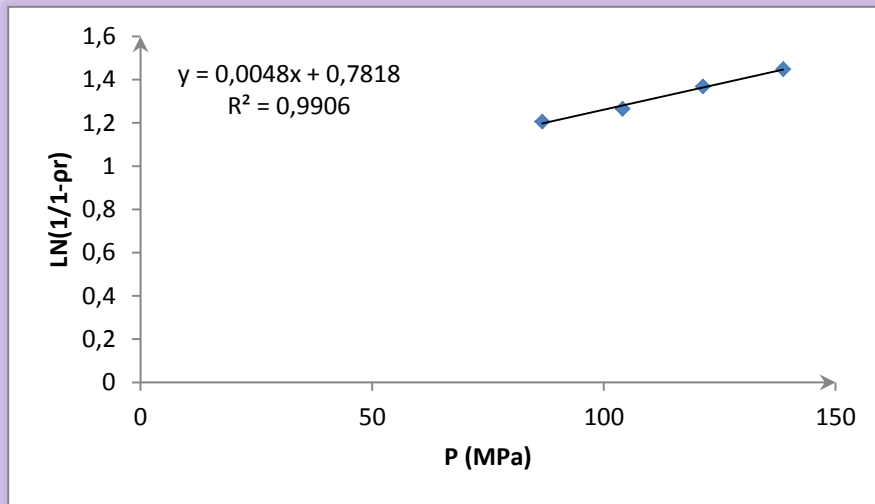


FIGURE 35: COURBE DE L'ANALYSE HECKEL DE LA GX AVANT COMPACTAGE.

3.3 TABLEAUX RÉCAPITULATIFS DES PARAMÈTRES DE COMPRESSION DU CS ET DE LA GX AVANT COMPACTAGE :

3.3.1 TABLEAU RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE COMPRESSION DU CS AVANT COMPACTAGE :

TABLEAU 3: TABLEAU RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE COMPRESSION DU CS AVANT COMPACTAGE.

F (Kg)	FC (J)	FRE (J)	IP (%)	IE (%)
150	121,500± 0,653	9,827± 0,245	/	/
200	155,651± 0,006	14,55± 0,663	/	/
250	185,543± 1,428	19,855± 0,543	/	/
300	219,671± 1,588	26,541± 0,552	/	/
350	251,345± 0,858	34,091± 0,148	16,800± 0,034	7,271± 1,028
400	282,078± 1,394	42,09± 0,559	20,300± 0,044	7,726± 1,005
450	312,738± 1,377	50,482± 1,004	24,200± 0,069	7,937± 0,644
500	343,302± 0,390	60,032± 0,907	25,100± 0,026	8,102± 0,903

3.3.2 TABLEAU RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE COMPRESSION DE LA GX AVANT COMPACTAGE :

TABLEAU 4: TABLEAU RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE COMPRESSION DE LA GX AVANT COMPACTAGE.

F (Kg)	FC (J)	FRE (J)	IP (%)	IE (%)
150	138,321	13,721	/	/
200	199,887	18,388	/	/
250	244,538	22,851	/	/
300	295,997	27,233	/	/
350	349,638	32,601	10,200	9,893
400	401,302	39,436	10,700	10,306
500	520,207	54,576	12,900	10,800

3.3.3 TABLEAU RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE KAWAKITA DU CS ET DE LA GX AVANT COMPACTAGE :

Selon L'équation 1 :

Les paramètres cités ci-dessous ont été calculés en appliquant l'équation de Kawakita du CS et GX avant compactage $Y= 1,143x + 15,279$ et $Y= 1,577 x +74,666$ tirées respectivement des figures 33, 34.

TABLEAU 5: TABLEAU RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE KAWAKITA DU CS ET DE LA GX AVANT COMPACTAGE

Paramètres Kawakita	CS avant compactage	GX avant compactage
a	0,793	0,634
b	0,080	0,020
ab	0,063	0,013
1/b (MPa)	12,453	50,000

3.3.4 TABLEAU RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE HECKEL DU CS ET DE LA GX AVANT COMPACTAGE :

Les paramètres cités ci-dessous ont été calculés selon l'équation de Heckel du CS et GX avant compactage $Y = 0,011 x + 0,438$ et $Y = 0,004 x + 0,781$ tirées respectivement des figures 34,35.

TABLEAU 6: TABLEAU RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE HECKEL DU CS ET DE LA GX AVANT COMPACTAGE

Paramètres Heckel	CS avant compactage	GX avant compactage
k	0,011	0,004
1/k (MPa)	90,900	208,333

3.4 DISCUSSION DES RÉSULTATS AVANT COMPACTAGE AUX ROULEAUX :

En nous basant sur l'article de Tofiq, M ; et al [66] et les résultats de notre étude on constate ce qui suit :

Selon les figures 30 et 31 on remarque que le déplacement de la GX est nettement inférieur à celui du CS, que le FC de la GX est nettement plus élevé que celui du CS comme calculé sur les tableaux 03 et 04, ce qui en résulte une compressibilité réduite de la GX par rapport à celle du CS.

- *Exemple* : à $F = 500\text{Kg}$ FC de la GX est supérieur à FC du CS de 34%.

Ceci s'explique par la propriété élastique de la GX qui est démontrée par le calcul de L'IE sur les tableaux 03 et 04 et le FRE de la GX qui est inférieur à celui du CS comme le montre la figure 32.

- *Exemple* : à $F = 500\text{Kg}$

L'IE de la GX est supérieur à l'IE du CS de 25%.

Le FRE de la GX est inférieur au FRE du CS de 9%.

Etude Expérimentale

Ces explications se confirment davantage par les paramètres de l'analyse Kawakita sur le tableau 05 :

La plasticité du CS est supérieure de 75 % à celle de la GX, la porosité du CS dépasse celle de la GX de 20% ce qui permet au CS d'avoir 79% de réarrangement en plus comparé à la GX.

Par conséquent le CS nécessite 75% de pression en moins que la GX pour réduire son volume à moitié.

Ainsi l'analyse Heckel vient confirmer ces arguments par le calcul de la pression de compression du CS qui est inférieur de 56% par rapport à la GX.

3.5 ANALYSE DE LA COURBE DU DÉPLACEMENT DES EXCIPIENTS CS ET GX APRES COMPACTAGE :

3.5.1 ANALYSE DE LA COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS APRÈS COMPACTAGE :

3.5.1.1 F = 150Kg :

La figure 37 décrit la force en fonction du déplacement du CS après compactage aux rouleaux à F=150Kg.

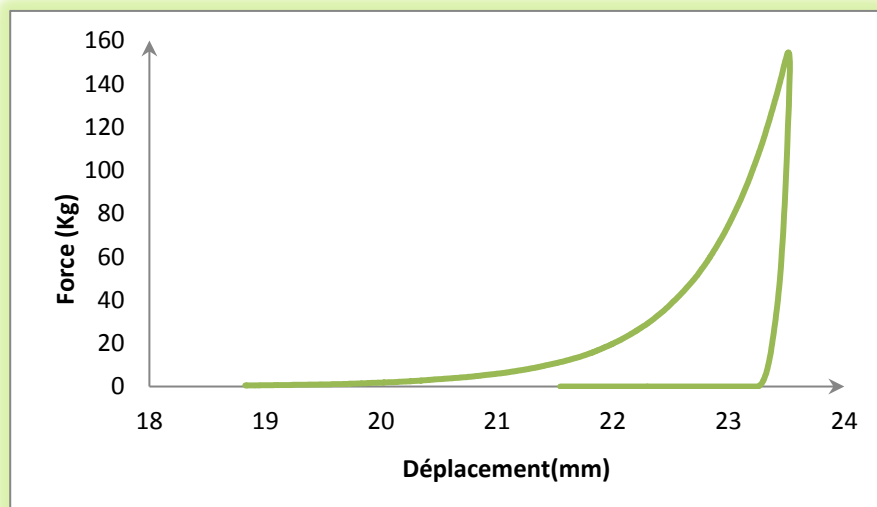


FIGURE 36: COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS APRÈS COMPACTAGE À F=150KG

3.5.1.2 F = 200Kg :

La figure 38 décrit la force en fonction du déplacement du CS après compactage aux rouleaux à F=200Kg.

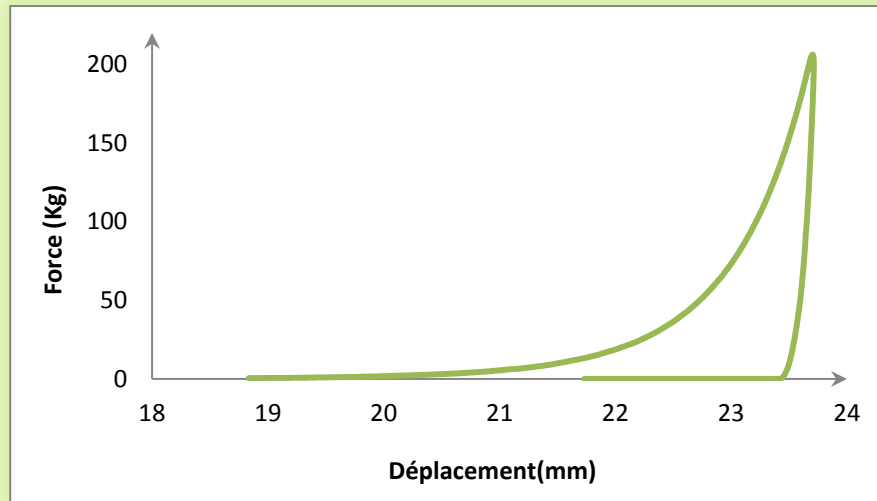


FIGURE 37: COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS APRÈS COMPACTAGE À F=200KG.

3.5.1.3 F = 250Kg :

La figure 39 décrit la force en fonction du déplacement du CS après compactage aux rouleaux à F=250Kg.

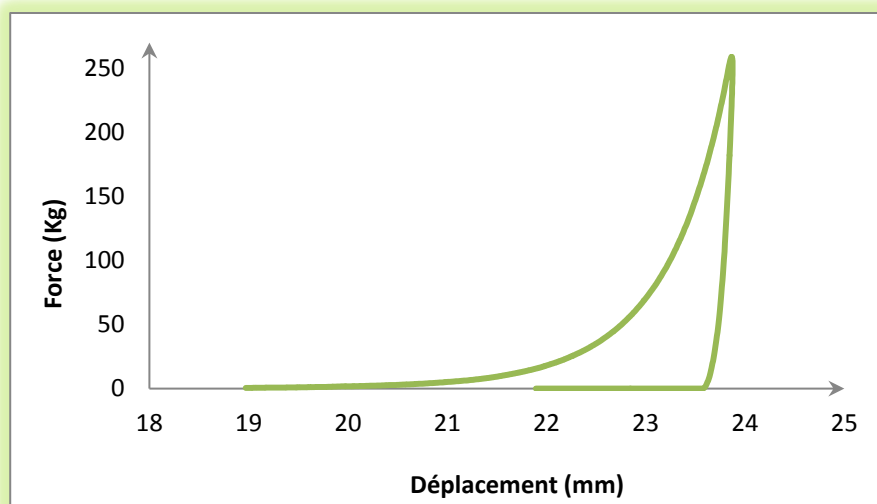


FIGURE 38: COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS APRÈS COMPACTAGE À F=250KG.

3.5.1.4 F = 300Kg :

La figure 40 décrit la force en fonction du déplacement du CS après compactage aux rouleaux à F=300Kg.

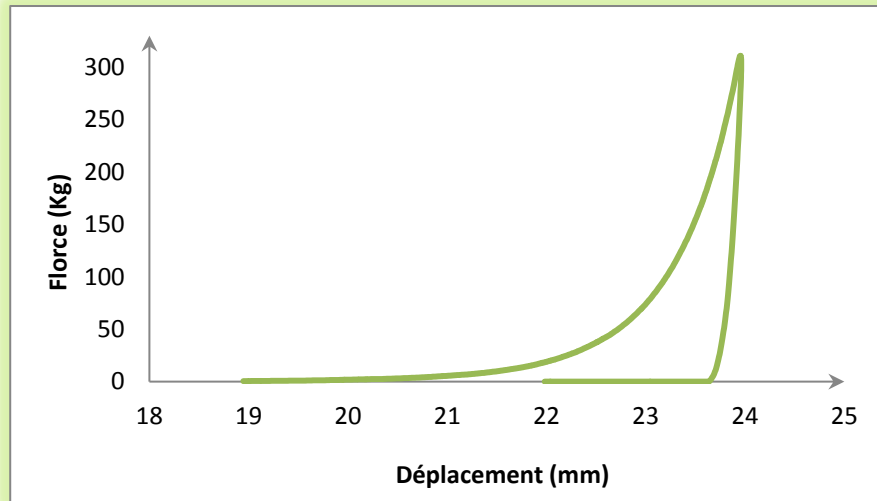


FIGURE 39: COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS APRÈS COMPACTAGE À F=300KG.

3.5.1.5 F = 350Kg :

La figure 41 décrit la force en fonction du déplacement du CS après compactage aux rouleaux à F=350Kg.

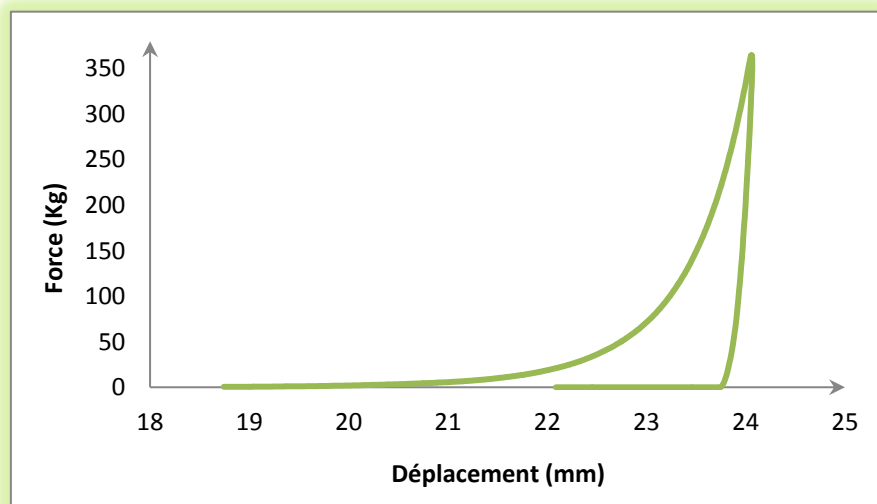


FIGURE 40: COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS APRÈS COMPACTAGE À F=350KG.

3.5.1.6 F = 400Kg :

La figure 42 décrit la force en fonction du déplacement du CS après compactage aux rouleaux à F=400Kg.

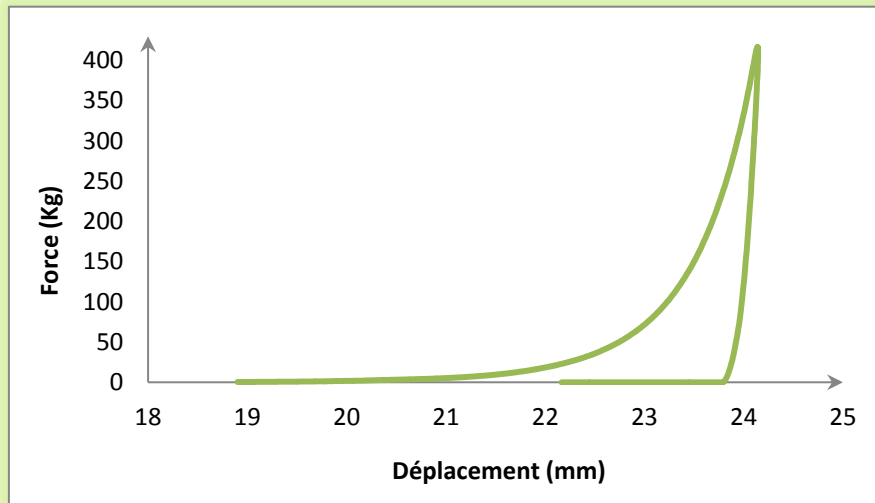


FIGURE 41: COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS APRÈS COMPACTAGE À F=400KG.

3.5.1.7 F = 450Kg :

La figure 43 décrit la force en fonction du déplacement du CS après compactage aux rouleaux à F=450Kg.

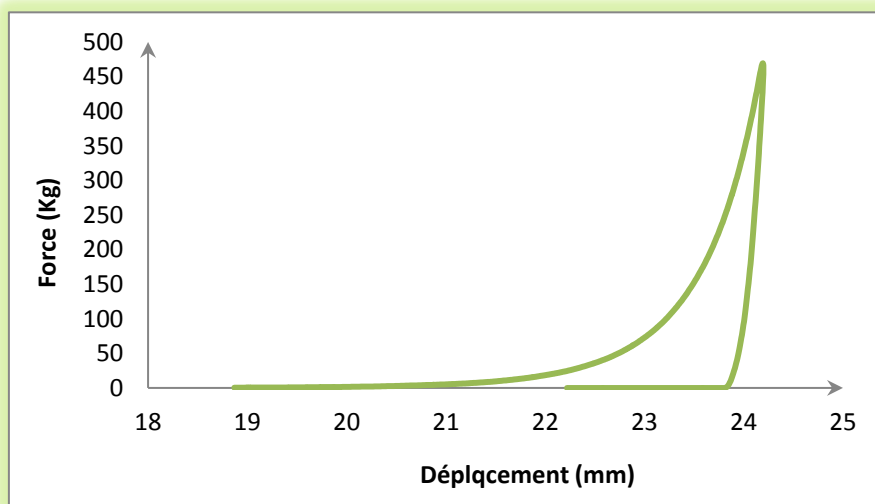


FIGURE 42: COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS APRÈS COMPACTAGE À F=450KG.

3.5.1.8 F = 500Kg :

La figure 44 décrit la force en fonction du déplacement du CS après compactage aux rouleaux à F= 500Kg.

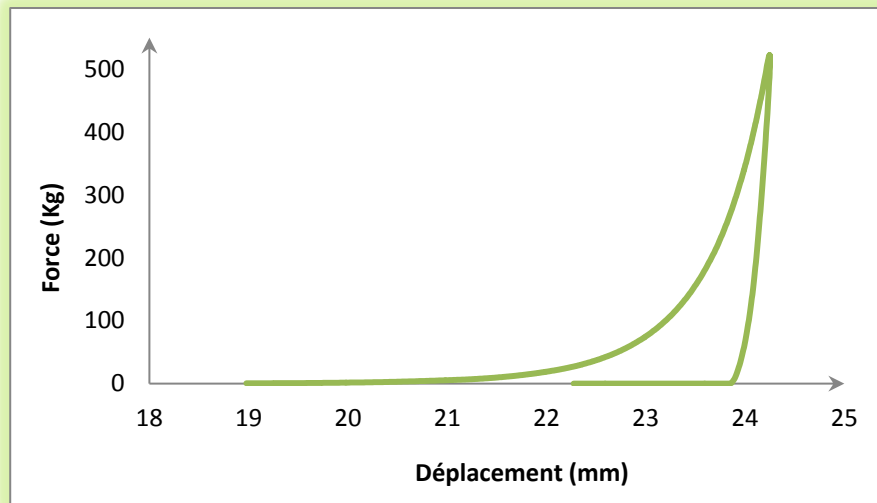


FIGURE 43: COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS APRÈS COMPACTAGE À F=500KG.

3.5.2 ANALYSE DE LA COURBE DU DÉPLACEMENT DU GX APRES COMPACTAGE :

3.5.2.1 F = 150Kg :

La figure 45 décrit la force en fonction du déplacement du GX après compactage aux rouleaux à F= 150Kg.

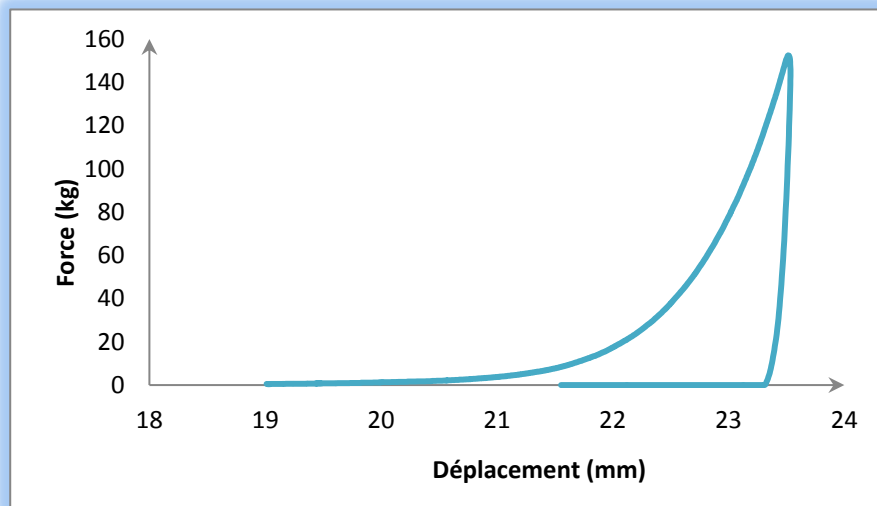


FIGURE 44: COURBE DU DÉPLACEMENT DE LA GX APRES COMPACTAGE À F=150KG.

3.5.2.2 F = 200Kg :

La figure 46 décrit la force en fonction du déplacement du GX après compactage aux rouleaux à F= 200Kg.

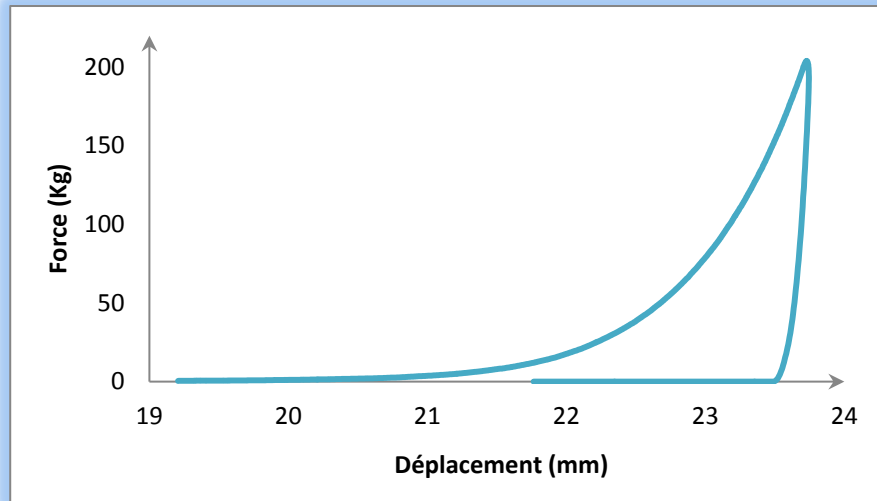


FIGURE 45: COURBE DU DÉPLACEMENT DE LA GX APRÈS COMPACTAGE À F=200KG.

3.5.2.3 F = 250Kg :

La figure 47 décrit la force en fonction du déplacement du GX après compactage aux rouleaux à F= 250Kg.

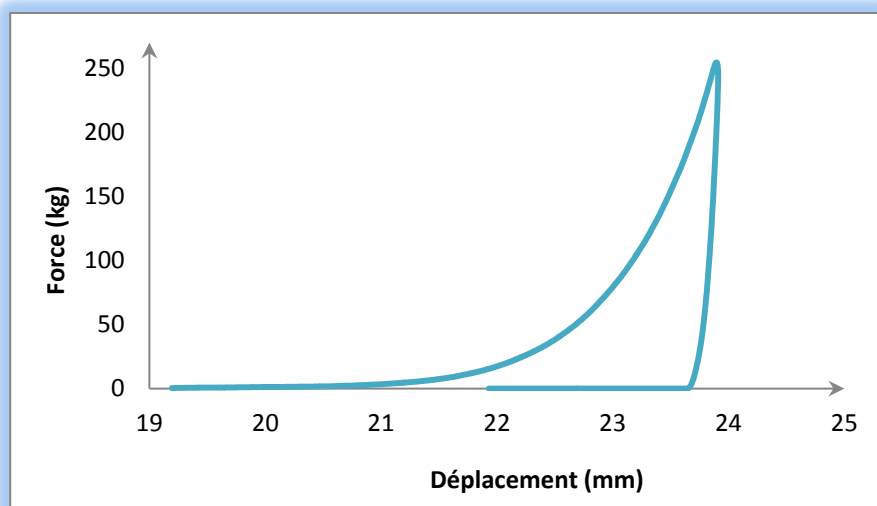


FIGURE 46: COURBE DU DÉPLACEMENT DE LA GX APRÈS COMPACTAGE À F=250KG.

3.5.2.4 F = 300Kg :

La figure 48 décrit la force en fonction du déplacement du GX après compactage aux rouleaux à F= 300Kg.

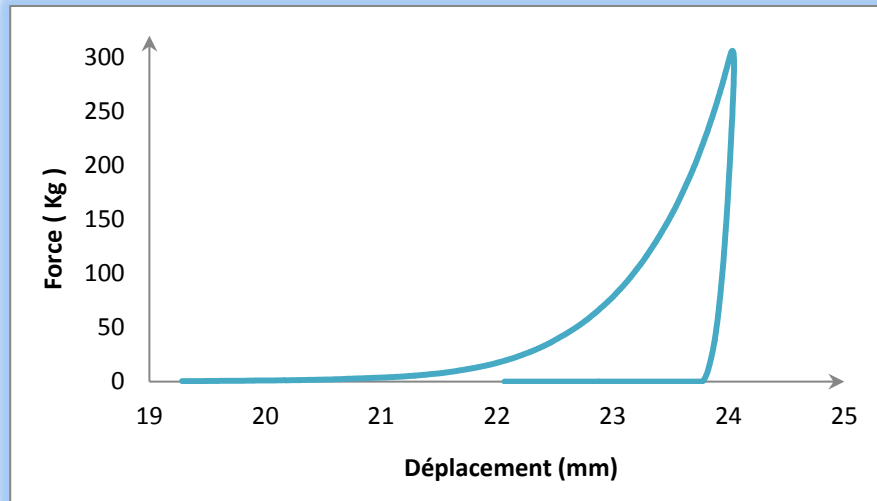


FIGURE 47: COURBE DU DÉPLACEMENT DE LA GX APRÈS COMPACTAGE À F=300KG.

3.5.2.5 F = 350Kg :

La figure 49 décrit la force en fonction du déplacement du GX après compactage aux rouleaux à F= 350Kg.

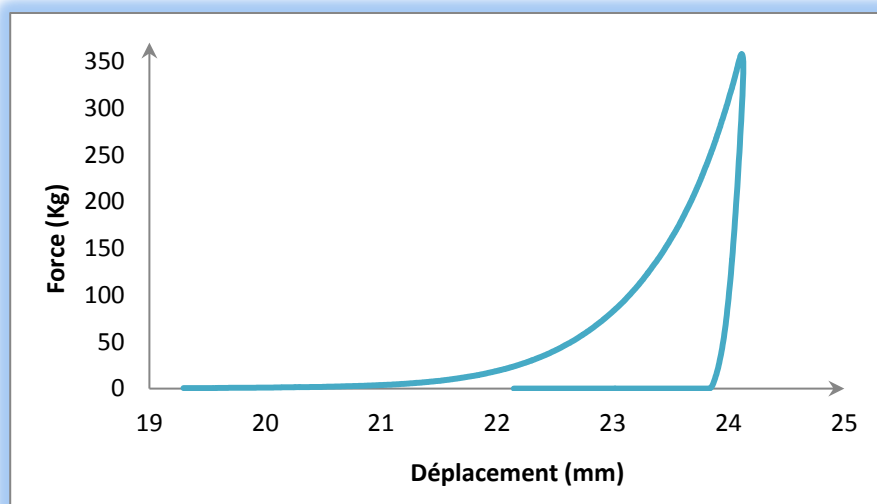


FIGURE 48: COURBE DU DÉPLACEMENT DE LA GX APRÈS COMPACTAGE À F=350KG.

3.5.2.6 F = 400Kg :

La figure 50 décrit la force en fonction du déplacement du GX après compactage aux rouleaux à F= 400Kg.

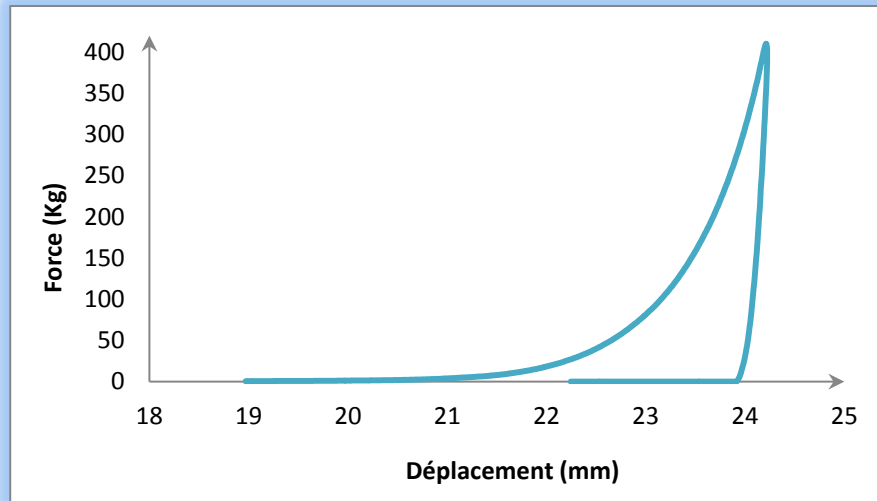


FIGURE 49: COURBE DU DÉPLACEMENT DE LA GX APRÈS COMPACTAGE À F=400KG.

3.5.2.7 F = 450Kg :

La figure 51 décrit la force en fonction du déplacement du GX après compactage aux rouleaux à F= 450Kg.

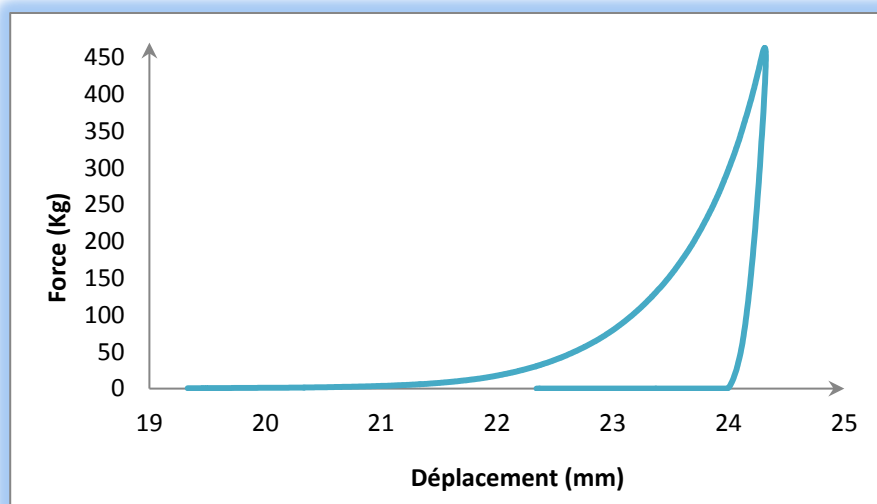


FIGURE 50: COURBE DU DÉPLACEMENT DE LA GX APRÈS COMPACTAGE À F=450KG.

3.5.2.8 F = 500Kg :

La figure 52 décrit la force en fonction du déplacement du GX après compactage aux rouleaux à F= 500Kg.

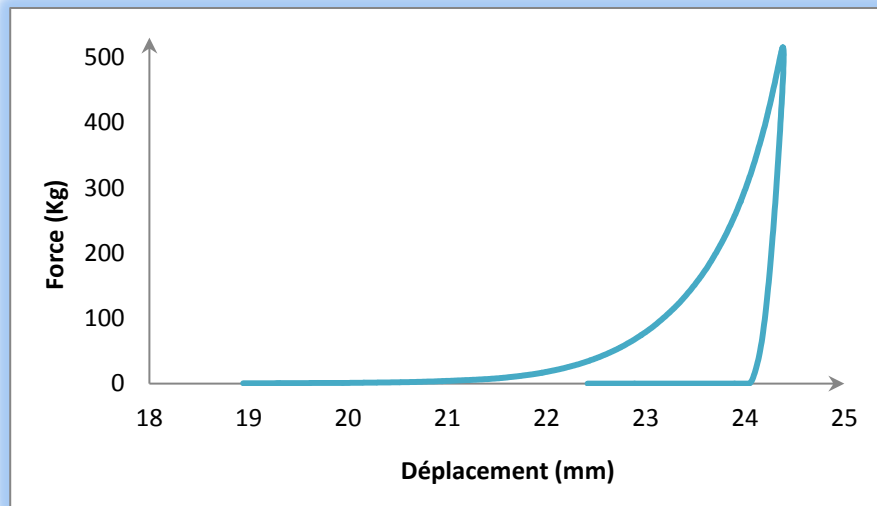


FIGURE 51: COURBE DU DÉPLACEMENT DE LA GX APRÈS COMPACTAGE À F=500KG.

**3.5.3 ANALYSE COMPARATIVE ENTRE LES COURBES DU DÉPLACEMENT
DU CS ET LA GX APRÈS COMPACTAGE :**

3.5.3.1 F = 400Kg :

La figure 53 décrit une comparaison de la force en fonction du déplacement entre le CS et la GX après compactage aux rouleaux à F=400Kg.

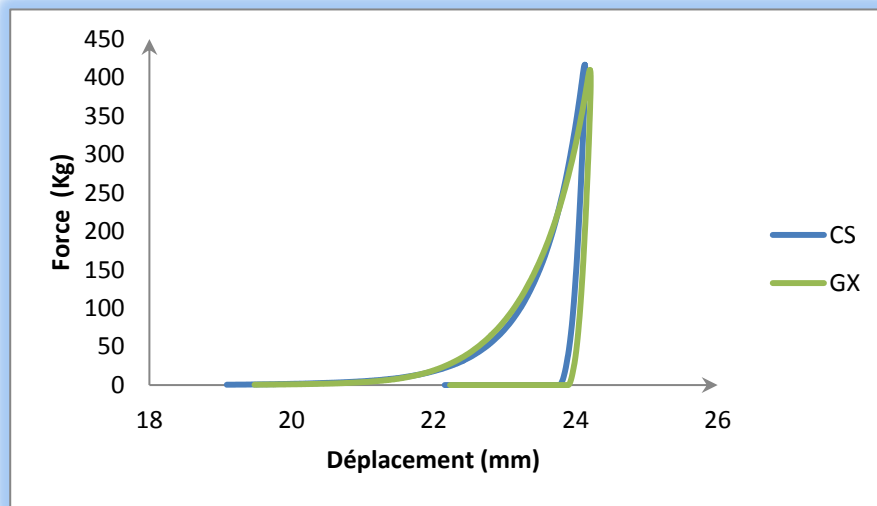


FIGURE 52: COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS ET DE LA GX APRÈS COMPACTAGE À F=400KG.

3.5.3.2 F = 500Kg :

La figure 54 décrit une comparaison de la force en fonction du déplacement entre le CS et la GX après compactage aux rouleaux à F = 500Kg.

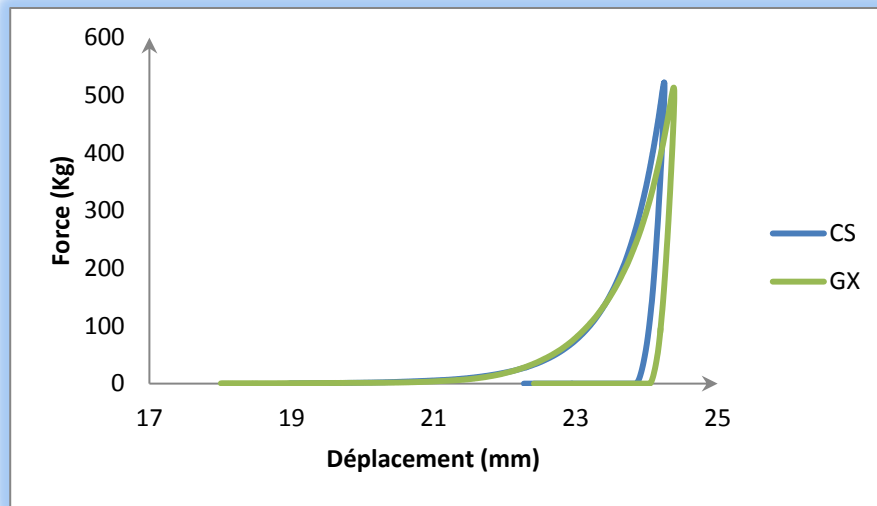


FIGURE 53: COURBE DU DÉPLACEMENT DU CS ET DE LA GX APRÈS COMPACTAGE À F=400KG.

3.5.4 ANALYSE COMPARATIVE ENTRE LES COURBES DU FC EN FONCTION DE LA FORCE DU GAMLEN DU CS ET DE LA GX APRÈS COMPACTAGE :

La figure 55 décrit FC en fonction de la force exercée du CS et de la GX après compactage aux rouleaux.

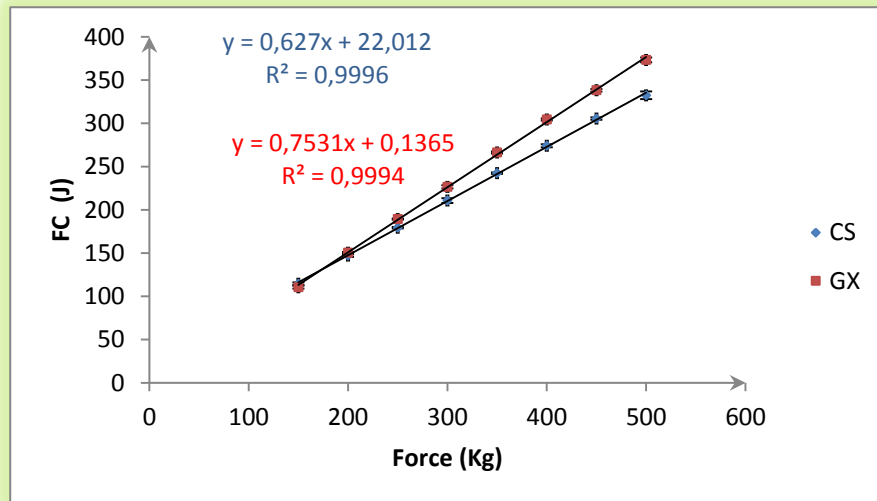


FIGURE 54: COURBES DU FC EN FONCTION DE F DU CS ET DE LA GX APRÈS COMPACTAGE.

3.5.5 ANALYSE COMPARATIVE ENTRE LES COURBES DU FRE EN FONCTION DE LA FORCE DU GAMLEN DU CS ET DE LA GX APRÈS COMPACTAGE :

La figure 56 décrit FRE en fonction de la force exercée du CS et de la GX après compactage aux rouleaux.

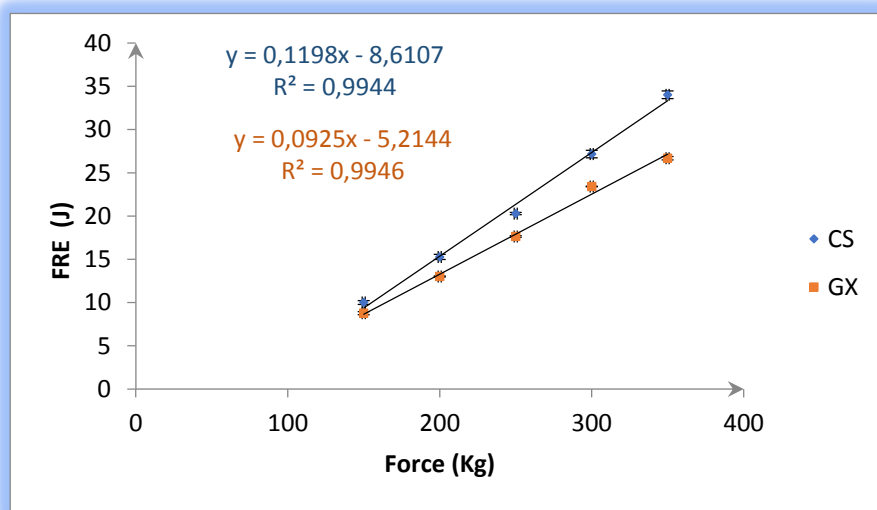


FIGURE 55: COURBES DU FRE EN FONCTION DE F DU CS ET DE LA GX APRÈS COMPACTAGE.

3.6 ANALYSE DE LA COMPRESSIBILITÉ POUR LES EXCIPIENTS CS ET GX APRÈS COMPACTAGE :

3.6.1 COURBE DE L'ANALYSE KAWAKITA DU CS APRÈS COMPACTAGE :

La figure 57 décrit l'analyse Kawakita du CS après compactage aux rouleaux.

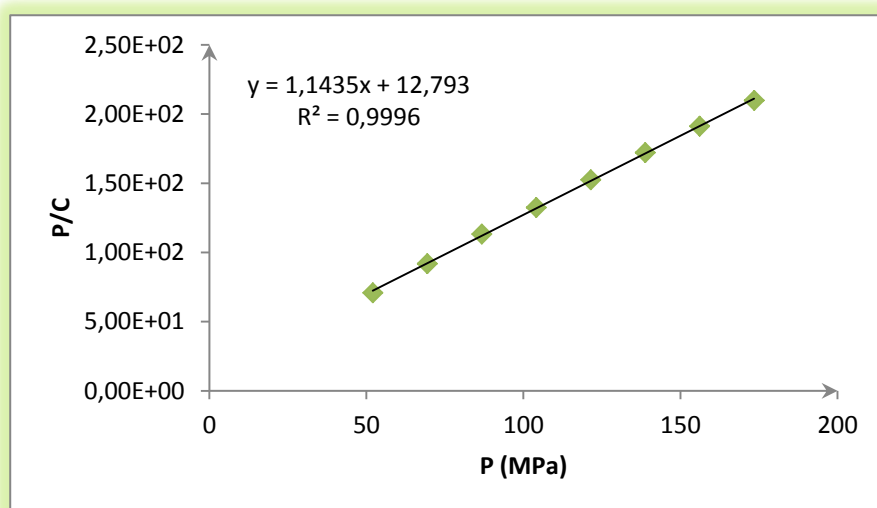


FIGURE 56: COURBE DE L'ANALYSE KAWAKITA DU CS APRÈS COMPACTAGE.

3.6.2 COURBE DE L'ANALYSE KAWAKITA DE LA GX APRÈS COMPACTAGE :

La figure 58 décrit l'analyse Kawakita de la GX après compactage aux rouleaux.

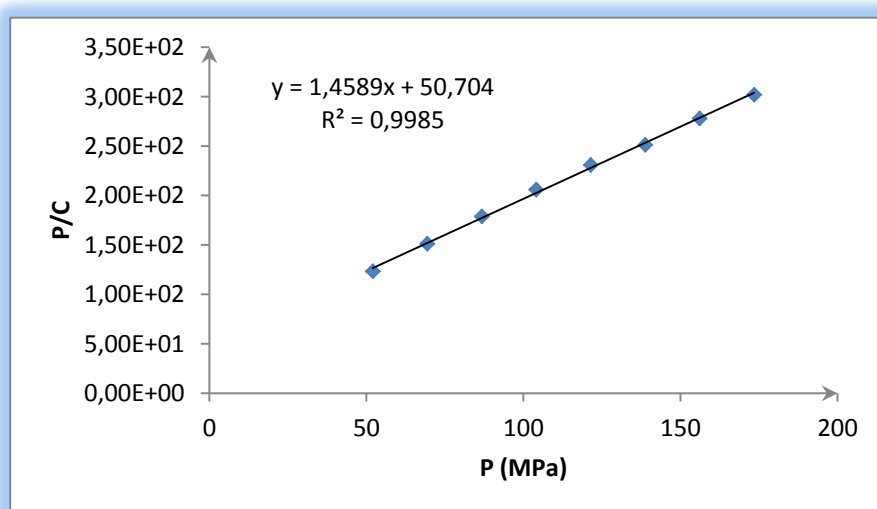


FIGURE 57: COURBE DE L'ANALYSE KAWAKITA DE LA GX APRÈS COMPACTAGE.

3.7 TABLEAUX RÉCAPITULATIFS DES PARAMÈTRES DE COMPRESSION DU CS ET DE LA GX APRÈS COMPACTAGE :

3.7.1 TABLEAU RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE COMPRESSION DU CS APRÈS COMPACTAGE :

TABLEAU 7: TABLEAU RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE COMPRESSION DU CS APRÈS COMPACTAGE

F (Kg)	FC (J)	FRE (J)	IP (%)	IE (%)
150	114,612± 1,450	10,006± 0,219	/	/
200	147,084± 1,472	15,271± 0,297	/	/
250	179,253± 0,835	20,291± 0,135	/	/
300	211,236± 2,715	27,166± 0,442	/	/
350	242,488± 0,819	34,020± 0,442	16,900± 0,025	5,968± 0,083
400	274,11± 1,736	43,182± 0,291	23,000± 0,028	6,828± 0,152
450	305,544± 1,430	53,007± 0,546	28,400± 0,047	7,140± 0,103
500	332,418± 4,429	63,39± 0,653	31,100± 0,050	7,635± 0,166

3.7.2 TABLEAU RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE COMPRESSION DE LA GX APRÈS COMPACTAGE :

TABLEAU 8: TABLEAU RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE COMPRESSION DE LA GX APRÈS COMPACTAGE

F (Kg)	FC (J)	FRE (J)	IP (%)	IE (%)
150	110,54 ±	8,772±	/	/
	1,633	0,168		
200	150,448±	13,013±	/	/
	0,932	0,066		
250	189,337±	17,64±	/	/
	0,625	0,096		
300	226,606±	23,417±	/	/
	1,845	0,031		
350	266,323±	29,691±	12,800±	5,826±
	1,254	0,198	0,016	0,064
400	304,376±	37,24±	13,300±	6,213±
	1,165	0,090	0,010	0,393
450	339,362±	45,135±	20,000±	6,645±
	0,942	0,104	0,082	0,278
500	373,313±	54,689±	26,700±	5,776±
	2,785	0,228	0,070	0,653

3.7.3 TABLEAU RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE KAWAKITA DU CS ET DE LA GX APRÈS COMPACTAGE :

Les paramètres cités ci-dessous ont été calculés selon l'équation de Kawakita du CS et GX avant compactage $Y = 1,261x + 12,793$ et $Y = 1,458x + 50,704$ tirées respectivement des figures 57, 58.

TABLEAU 9: RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE KAWAKITA DU CS ET DE LA GX APRÈS COMPACTAGE

Paramètres Kawakita	CS après compactage	GX après compactage
a	0,874	0,685
b	0,089	0,027
ab	0,078	0,019
1/b (MPa)	11,235	36,101

3.7.4 TABLEAU RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE HECKEL DU CS ET DE LA GX APRÈS COMPACTAGE :

TABLEAU 10: RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE HECKEL DU CS ET DE LA GX APRÈS COMPACTAGE

Paramètres Heckel	CS après compactage	GX après compactage
k	0,014	0,005
1/k (MPa)	70	180,000

3.8 DISCUSSION DES RÉSULTATS APRÈS COMPACTAGE AUX ROULEAUX :

En nous basant sur l'article de Tofiq, M ; et al [66] et les résultats de notre étude on constate ce qui suit :

Après granulation sèche par compactage aux rouleaux on note une baisse au niveau de la pression de compression de la GX et du CS de 15% et de 23 % respectivement lors de l'analyse Heckel (tableau 6 et 10).

On note aussi une diminution de 28% de la pression nécessaire pour réduire le volume initial de la GX à moitié et de 10% pour le CS ce qui est dû à l'augmentation de 32% et de 20% de leur degré de réarrangement respectivement. Une augmentation justifiée par une hausse de porosité s'élevant à 8% pour la GX et à 10% pour le CS.

Ainsi les résultats de l'analyse Kawakita ont permis d'apprécier une amélioration de 25% et de 10% de la plasticité pour la GX et le CS respectivement.

Pour appuyer ces résultats on se réfère à l'analyse des courbes du déplacement :

On remarque une nette amélioration du déplacement de la GX comme illustré sur la figure 54 ce qui est dû à la baisse notable de son FC affirmé par l'élévation de l'IP. (Tableau 4 et 8)

Exemple : à $F = 500\text{Kg}$

L'IP de la GX après compactage est supérieur à son IP avant compactage de 52%.

Le FC de la GX après compactage est inférieur son FC avant compactage de 29%.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Conclusion et Perspectives

L'objectif principal de notre mémoire de fin d'études est d'évaluer et d'apprécier l'intérêt de la granulation sèche par compactage aux rouleaux sur les poudres des excipients de nature élastique et plastique et de voir si l'optimisation du travail de compression et de la pression avaient un effet positif sur leurs produits après compactage.

Dans la première partie de notre travail nous nous sommes intéressés à l'application de la granulation sèche par compactage aux rouleaux à des matériaux plastiques et élastiques, dans notre cas CS et GX respectivement et au déplacement de leurs poudres et granulés à différentes énergies de compression avant et après granulation sèche par compactage aux rouleaux.

Ce qui nous a mené à conclure qu'il était possible d'appliquer cette technique sur ces deux différents types de matériaux, que le travail de compression diminuait nettement après compactage pour ces derniers et que leur plasticité se voyait améliorée.

Dans la deuxième partie de notre étude nous nous sommes focalisés sur les analyses Kawakita et Heckel, à travers lesquelles nous avons conclu que la porosité et le degré de réarrangement augmentaient donnant une réduction de pression de compression, ce qui affirme nos résultats de la première partie.

Ces résultats convergent parfaitement avec les différents points positifs de la granulation sèche par compactage aux rouleaux cités dans la partie théorique de notre mémoire notamment les points qui relataient de la diminution des pertes d'énergies et de temps, l'absence d'eau et de solvant et l'amélioration de la plasticité des matériaux.

Comme perspectives, des essais et des études sur la granulation sèche par le compactage aux rouleaux au niveau des laboratoires de l'université Abou-Bekr BELKAID de Tlemcen sur la perte de la comprimabilité de certains composés ductiles, sur la réduction de la dureté des comprimés à base de matériaux à comportement plastique pourraient apporter des solutions à ces mêmes inconvénients et pousserai à la généralisation du procédé de granulation sèche par compactage aux rouleaux au niveau des industries pharmaceutiques, un procédé qui rappelons-le a des avantages tant sur le plan économique qu'écologique, surtout à l'ère ou nous vivons une ère arbitrée par l'industrialisation aux dépens de l'écologie.

LES RÉFÉRENCES

Les Références

1. de l'Europe, C., Pharmacopée européenne. 1996: Conseil de l'Europe.
2. Kleinebudde, P., Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications. *European Journal of Pharmaceutics and biopharmaceutics*, 2004. **58**(2): p. 317-326.
3. Lancry, P.-J. and V. Paris, Age, temps et normes: une analyse de la prescription pharmaceutique. *Économie & prévision*, 1997. **129**(3): p. 173-187.
4. Lorentz, É., Y. Wadier, and G. Debruyne, Mécanique de la rupture fragile en présence de plasticité: définition d'un taux de restitution d'énergie. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences-Series IIB-Mechanics*, 2000. **328**(9): p. 657-662.
5. Lamé, G., Leçons sur la théorie mathématique de l'élasticité des corps solides. 1852: Bachelier.
6. Bacher, C., Compressibility and Compactibility of Roller Compacted Materials. 2008: Department of Pharmaceutics and Analytical Chemistry, Faculty of ...
7. Horisawa, E., K. Danjo, and H. Sunada, Influence of granulating method on physical and mechanical properties, compression behavior, and compactibility of lactose and microcrystalline cellulose granules. *Drug development and industrial pharmacy*, 2000. **26**(6): p. 583-593.
8. Hudon, S., Étude comparative d'une opération d'enrobage à sec et de granulation à sec par compacteur à rouleaux en vue d'une application de granulation à sec miniature à opération continue. 2016, Ecole Polytechnique, Montreal (Canada).
9. Bolhuis, G., C.F. Lerk, and J. Moes, Comparative evaluation of excipients for direct compression. *Pharmaceutisch weekblad*, 1979. **1**(1): p. 1473-1482.
10. Wikström, H., W.J. Carroll, and L.S. Taylor, Manipulating theophylline monohydrate formation during high-shear wet granulation through improved understanding of the role of pharmaceutical excipients. *Pharmaceutical research*, 2008. **25**(4): p. 923-935.
11. Yu, S., Roll compaction of pharmaceutical excipients. 2013, University of Birmingham.
12. Johanson, J., A rolling theory for granular solids. 1965.
13. Bindhumadhavan, G., et al., Roll compaction of a pharmaceutical excipient: Experimental validation of rolling theory for granular solids. *Chemical Engineering Science*, 2005. **60**(14): p. 3891-3897.
14. Diarra, H., Procédé de compactage à rouleaux: étude expérimentale et modélisation tridimensionnelle par éléments finis. 2008.
15. Pietsch, W., Size enlargement by agglomeration. 1991: John Wiley & Sons Incorporated.

Les Références

16. Parikh, D.M., Handbook of pharmaceutical granulation technology. Drugs and the pharmaceutical sciences, 2005. **81**.
17. Seville, J., et al. Roll granulation: principles and applications. in Advances in nutritional technology 2001. Proceedings of the 1st World Feed Conference, Utrecht, Netherlands, 7-8 November, 2001. 2001. Wageningen Pers.
18. Katashinskii, V., Analytical determination of specific pressure during the rolling of metal powders. Soviet Powder Metallurgy and Metal Ceramics, 1966. **5**(10): p. 765-772.
19. Dec, R. Study of compaction process in roll press. in BIENNIAL CONFERENCE-INSTITUTE OF BRIQUETTING AND AGGLOMERATION. 1991. INSTITUTE OF BRIQUETTING AND AGGLOMERATION.
20. Odagi, K., T. Tanaka, and Y. Tsuji, Compressive Flow Property of Powder in Roll-type Presses Numerical Simulation by Discrete Element Method. Journal of the Society of Powder Technology, Japan, 2001. **38**(3): p. 150-159.
21. Dec, R.T., A. Zavaliangos, and J.C. Cunningham, Comparison of various modeling methods for analysis of powder compaction in roller press. Powder Technology, 2003. **130**(1-3): p. 265-271.
22. Funakoshi, Y., T. Asogawa, and E. Satake, The use of a novel roller compactor with a concavo-convex roller pair to obtain uniform compacting pressure. Drug Development and Industrial Pharmacy, 1977. **3**(6): p. 555-573.
23. Miller, R., Advances in pharmaceutical roller compactor feed system designs. Pharmaceutical technology, 1994. **18**(3): p. 154-154.
24. Hudon, S., Étude comparative d'une opération d'enrobage à sec et de granulation à sec par compacteur à rouleaux en vue d'une application de granulation à sec miniature à opération continue. 2016: Ecole Polytechnique, Montreal (Canada).
25. Herting, M.G. and P. Kleinebudde, Roll compaction/dry granulation: Effect of raw material particle size on granule and tablet properties. International journal of pharmaceutics, 2007. **338**(1-2): p. 110-118.
26. Bennett, B. and G. Cole, Pharmaceutical production: an engineering guide. 2003: IChemE.
27. Inghelbrecht, S. and J.P. Remon, The roller compaction of different types of lactose. International journal of pharmaceutics, 1998. **166**(2): p. 135-144.

Les Références

28. Wagner, C.M., M. Pein, and J. Breitzkreutz, Roll compaction of mannitol: Compactability study of crystalline and spray-dried grades. *International journal of pharmaceutics*, 2013. **453**(2): p. 416-422.
29. Wagner, C.M., M. Pein, and J. Breitzkreutz, Roll compaction of granulated mannitol grades and the unprocessed crystalline delta-polymorph. *Powder Technology*, 2015. **270**: p. 470-475.
30. Kuntz, T., M.A. Schubert, and P. Kleinebudde, Increased compactibility of acetames after roll compaction. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 2011. **77**(1): p. 164-169.
31. Miller, R.W., Roller compaction technology. *Handbook of pharmaceutical granulation technology*, 2005. **154**: p. 159-190.
32. Miguélez-Morán, A.M., et al., Characterisation of density distributions in roller-compacted ribbons using micro-indentation and X-ray micro-computed tomography. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2009. **72**(1): p. 173-182.
33. Parrott, E.L., Densification of powders by concavo-convex roller compactor. *Journal of pharmaceutical sciences*, 1981. **70**(3): p. 288-291.
34. Samanta, A., K. Ng, and P. Heng, Cone milling of compacted flakes: process parameter selection by adopting the minimal fines approach. *International journal of pharmaceutics*, 2012. **422**(1-2): p. 17-23.
35. Vendola, T.A. and B.C. Hancock, The effect of mill type on two dry-granulated placebo formulations. *Pharmaceutical Technology*, 2008. **32**(11): p. 72-86.
36. Bultmann, J.M., Multiple compaction of microcrystalline cellulose in a roller compactor. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 2002. **54**(1): p. 59-64.
37. Herting, M.G. and P. Kleinebudde, Studies on the reduction of tensile strength of tablets after roll compaction/dry granulation. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 2008. **70**(1): p. 372-379.
38. Gavi, E. and G.K. Reynolds, System model of a tablet manufacturing process. *Computers & chemical engineering*, 2014. **71**: p. 130-140.
39. Rajkumar, A.D., et al., Investigating the effect of processing parameters on pharmaceutical tablet disintegration using a real-time particle imaging approach. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2016. **106**: p. 88-96.

Les Références

40. Souihi, N., et al., Roll compaction process modeling: transfer between equipment and impact of process parameters. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015. **484**(1-2): p. 192-206.
41. Gereg, G.W. and M.L. Cappola, Roller compaction feasibility for new drug candidates. *Pharmaceutical Technology: Tableting and Granulation*, 2002: p. 14-23.
42. Sun, C.C. and M.W. Himmelsbach, Reduced tableability of roller compacted granules as a result of granule size enlargement. *Journal of pharmaceutical sciences*, 2006. **95**(1): p. 200-206.
43. Malkowska, S. and K. Khan, Effect of re-compression on the properties of tablets prepared by dry granulation. *Drug development and industrial pharmacy*, 1983. **9**(3): p. 331-347.
44. Falzone, A.M., G.E. Peck, and G.P. McCabe, Effects of changes in roller compactor parameters on granulations produced by compaction. *Drug development and industrial pharmacy*, 1992. **18**(4): p. 469-489.
45. Zhao, J., H. Burt, and R. Miller, The Gurnham equation in characterizing the compressibility of pharmaceutical materials. *International journal of pharmaceutics*, 2006. **317**(2): p. 109-113.
46. Leuenberger, H., The compressibility and compactibility of powder systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 1982. **12**(1): p. 41-55.
47. Kawakita, K. and K.-H. Lüdde, Some considerations on powder compression equations. *Powder technology*, 1971. **4**(2): p. 61-68.
48. Heckel, R., Density-pressure relationships in powder compaction. *Trans Metall Soc AIME*, 1961. **221**(4): p. 671-675.
49. Lee, T. and F.B. Hsu, A cross-performance relationship between Carr's index and dissolution rate constant: The study of acetaminophen batches. *Drug development and industrial pharmacy*, 2007. **33**(11): p. 1273-1284.
50. Grey, R. and J. Beddow, On the Hausner ratio and its relationship to some properties of metal powders. *Powder Technology*, 1969. **2**(6): p. 323-326.
51. Higuchi, T., et al., The physics of tablet compression. I. A preliminary report. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific ed.)*, 1952. **41**(2): p. 93-96.
52. Higuchi, T., E. Nelson, and L. Busse, The physics of tablet compression. III. Design and construction of an instrumented tableting machine. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 1954. **43**(6): p. 344-348.

Les Références

53. Leuenberger, H. and B.D. Rohera, Fundamentals of powder compression. I. The compactibility and compressibility of pharmaceutical powders. *Pharmaceutical research*, 1986. **3**(1): p. 12-22.
54. Watt, P.R., *Tablet machine instrumentation in pharmaceuticals: principles and practice*. 1988: Ellis Horwood.
55. Aulton, M.E. and K. Taylor, *Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacture of medicines*. 2013: Elsevier Health Sciences.
56. Paronen, P., *Xylan as a direct compression adjuvant for tablets*. 1983: University of Kuopio.
57. Çelik, M. and E. Okutgen, A feasibility study for the development of a prospective compaction functionality test and the establishment of a compaction data bank. *Drug development and industrial pharmacy*, 1993. **19**(17-18): p. 2309-2334.
58. Picker, K.M., *Neue Einblicke in den Prozess der Tablettenbildung: Wege zur Erforschung der schonenden Tablettierung*. 2002: Görich und Weiershäuser.
59. Leigh, S., J. Carless, and B. Burt, Compression characteristics of some pharmaceutical materials. *Journal of pharmaceutical sciences*, 1967. **56**(7): p. 888-892.
60. David, S. and L. Augsburger, Plastic flow during compression of directly compressible fillers and its effect on tablet strength. *Journal of pharmaceutical sciences*, 1977. **66**(2): p. 155-159.
61. Garr, J. and M. Rubinstein, The effect of rate of force application on the properties of microcrystalline cellulose and dibasic calcium phosphate mixtures. *International journal of pharmaceuticals*, 1991. **73**(1): p. 75-80.
62. Busignies, V., et al., Compaction of crystallographic forms of pharmaceutical granular lactoses. I. Compressibility. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceuticals*, 2004. **58**(3): p. 569-576.
63. Van Veen, B., et al., Tensile strength of tablets containing two materials with a different compaction behaviour. *International journal of pharmaceuticals*, 2000. **203**(1-2): p. 71-79.
64. Szabó-Révész, P., et al., Comparison between microcrystalline celluloses in the direct compression process. *Pharmaceutical technology Europe*, 1996. **8**: p. 31-39.
65. Li, L.C. and G.E. Peck, The effect of agglomeration methods on the micromeritic properties of a maltodextrin product, Maltrin 150™. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1990. **16**(9): p. 1491-1503.

Les Références

66. Tofiq, M., et al., Effect of excipient properties and blend ratio on the compression properties of dry granulated particles prepared from microcrystalline cellulose and lactose. *Powder Technology*, 2022. **399**: p. 117207.
67. Perez-Gandarillas, L., et al., Effect of roll-compaction and milling conditions on granules and tablet properties. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2016. **106**: p. 38-49.
68. Hagelstein, V., M. Gerhart, and K.G. Wagner, Tricalcium citrate—a new brittle tableting excipient for direct compression and dry granulation with enormous hardness yield. *Drug development and industrial pharmacy*, 2018. **44**(10): p. 1631-1641.
69. Conceição, J., et al., Cyclodextrins as excipients in tablet formulations. *Drug discovery today*, 2018. **23**(6): p. 1274-1284.
70. Lira Soares, L.A., et al., Dry granulation and compression of spray-dried plant extracts. *Aaps PharmSciTech*, 2005. **6**(3): p. E359-E366.
71. Sulaiman, T.N.S. and S. Sulaiman, Eksipien Untuk Pembuatan Tablet Dengan Metode Kempa Langsung. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 2020. **3**(2): p. 64-76.
72. Picker-Freyer, K.M. and D. Brink, Evaluation of powder and tableting properties of chitosan. *Aaps Pharmscitech*, 2006. **7**(3): p. E152-E161.
73. Hudson, S. and C. Smith, Polysaccharides: chitin and chitosan: chemistry and technology of their use as structural materials, in *Biopolymers from renewable resources*. 1998, Springer. p. 96-118.
74. Paul, W. and C. Sharma, Chitosan, a drug carrier for the 21st century: a review. *STP Pharma Science*, 2000. **10**(1): p. 5-22.
75. Knapczyk, J., Excipient ability of chitosan for direct tableting. *International journal of pharmaceutics*, 1993. **89**(1): p. 1-7.
76. SAWAYANAGI, Y., N. NAMBU, and T. NAGAI, Directly compressed tablets containing chitin or chitosan in addition to lactose or potato starch. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1982. **30**(8): p. 2935-2940.
77. SAWAYANAGI, Y., N. NAMBU, and T. NAGAI, Use of chitosan for sustained-release preparations of water-soluble drugs. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1982. **30**(11): p. 4213-4215.
78. Henriksen, I., Ø. Skaugrud, and J. Karlsen, Use of chitosan and chitosan malate as an excipient in wet granulation of three water soluble drugs. *International journal of pharmaceutics*, 1993. **98**(1-3): p. 181-188.

Les Références

79. Picker, K.M., "Soft tableting": a new concept to tablet pressure sensitive materials. *Pharmaceutical development and technology*, 2004. **9**(1): p. 107-121.
80. Sutherland, I.W., *Biotechnology of microbial exopolysaccharides*. 1990: Cambridge University Press.
81. Simon, J.-L., Gomme xanthane: agent viscosant et stabilisant. *Techniques de l'ingénieur. Agroalimentaire*, 2001. **3**(F4300): p. F4300. 1-F4300. 8.
82. Maignon, A., et al. Etude des interactions amidon/carraghénane/protéines de lait pour une formulation de crèmes desserts: vers l'ingénierie inverse. in *Carrefour de l'Innovation Agronomique: «Comprendre et utiliser la structure des aliments pour améliorer leurs qualités nutritionnelles et sensorielles»*. 2014.
83. Wade, A. and P. Weller, *Handbook of excipients*. London, England: The American Pharmaceutical Association (USA) and the Pharmaceutical Press, 1994. **306**: p. 223-229.
84. Lu, M.F., L. Woodward, and S. Borodkin, Xanthan gum and alginate based controlled release theophylline formulations. *Drug development and industrial pharmacy*, 1991. **17**(14): p. 1987-2004.
85. Talukdar, M.M. and J. Plaizier-Vercammen, Evaluation of xanthan gum as a hydrophilic matrix for controlled-release dosage form preparations. *Drug development and industrial pharmacy*, 1993. **19**(9): p. 1037-1046.
86. Talukdar, M.M., et al., Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose as matrices for controlled-release drug delivery I. Compaction and in vitro drug release behaviour. *International journal of pharmaceutics*, 1996. **129**(1-2): p. 233-241.
87. Baeza, R., et al., Interactions of polysaccharides with β -lactoglobulin adsorbed films at the air–water interface. *Food Hydrocolloids*, 2005. **19**(2): p. 239-248.

RÉSUMÉ :

La granulation sèche par compactage aux rouleaux est un procédé qui intervient dans la formulation des comprimés, cependant l'influence d'un certain nombre de paramètres reste encore à expliquer.

Dans notre étude nous nous sommes intéressés à l'application de ce procédé à deux excipients l'un plastique et l'autre élastique.

Nous avons analysé leurs courbes de déplacements et leurs paramètres Kawakita et Heckel, ce qui nous a permis de constater une amélioration de la plasticité des matériaux, et par conséquent une diminution du travail et pression et de compression.

Mots-clés : compactage aux rouleaux, granulation sèche, plasticité, compressibilité.

Abstract:

Dry granulation by roll compaction is a process that is used in the formulation of tablets, however the influence of a number of parameters remains to be explained.

In our study, we were interested in the application of this process to two excipients one plastic and the other elastic . We analyzed their displacement curves and their Kawakita and Heckel parameters, which allowed us to note an improvement of the plasticity of the materials, and consequently a decrease in the work and pressure and compression.

Keywords: Roll compaction, dry granulation, plasticity, compressibility.

الملخص:

التحبيب الجاف عن طريق الضغط بالأسطوانة هو عملية تستخدم في صياغة الأقراص، ومع ذلك، فإن تأثير عدد من العوامل لا يزال بحاجة إلى تفسير.

في دراستنا اهتمنا بتطبيق هذه العملية سواغات بلاستيكية ومرنة. قمنا بتحليل منحنيات الإزاحة وعوامل كاواكيتا وهيكل الخاصة بهم. مما سمح لنا بملاحظة تحسن في مرونة المواد، وبالتالي انخفاض في الطاقة والضغط والانضغاط.

الكلمات المفتاحية: ضغط الأسطوانة، التحبيب الجاف، المرونة، الانضغاطية.