

9/93
الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التربية الوطنية
MINISTERE DE L'EDUCATION NATIONALE

ECOLE NATIONALE POLYTECHNIQUE

المدرسة الوطنية المتعددة التخصصات
BIBLIOTHEQUE — المكتبة
Ecole Nationale Polytechnique

DEPARTEMENT : GENIE CHIMIQUE

PROJET DE FIN D'ETUDES

Sujet

PROCEDE DE FABRICATION DE MEDICAMENTS
Propriétés Rhéologiques et
Aptitude à la Compression des Poudres

Proposé par :
Melle N. BENNANI

Etudié par :
Melle BOUDOUKHA
Amina

Dirigé par :
Melle N. BENNANI
Mme F. Ait BENAMER

PROMOTION : Juillet 93

E.N.P 10, Avenue Hacem Badi El-Harrach - ALGER

Je dédie ce mémoire de fin d'études, à
ma mère et à mon père qui ont toujours
été à mes côtés tout le long de mon
travail, ainsi qu'à mes grands-parents
et à ma tante Kheira, à mes trois
charmantes sœurs, ma meilleure amie Nassima et à tous
mes amis(es).

Melle BOUDOUKHA Amino



R E M E R C I E M E N T S

Je tiens à remercier ma promotrice Mademoiselle *N.BENNANI*, chargée de cours à l'Ecole Nationale Polytechnique, qui a bien voulu m'encadrer pour l'élaboration et le suivi de mon projet de fin d'étude.

Sa disponibilité et ses conseils, tout au long de mes travaux, m'ont été d'une grande aide, ainsi que ma co-promotrice Madame *F.AIT-BENAMER*, Ingénieur en Genie Chimique à l'Unité de Recherche en Médicaments et en Techniques Pharmaceutiques (URMTP).

J'adresse mes remerciements au Professeur, Madame *GHEYOU-CHE*, Directrice du Laboratoire, qui a accepté aimablement de m'intégrer dans ses équipes de recherche, et m'a apportée toutes les facilités dans l'accomplissement de mes travaux. De plus, elle m'a mis en relation avec Messieurs les Professeurs *GUYOT* et *TRAI SNEL* de Lille, lors de leur passage à Alger et dont les conseils m'ont été bénéfiques.

Je remercie également pour leur aide, le personnel du Laboratoire de Pharmacie galénique notamment Monsieur *EL-AYADI*, Pharmacien, Monsieur *MEZNI*, Technicien Supérieur, Monsieur *HANNICHE Brahim*, Technicien Supérieur, Mademoiselle *LAHNECHE Djaouida*, Pharmacienne.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur *R.BELABBES*, Président de Jury ainsi que Mesdames Professeur *GHEYOU-CHE*, *A.MEFTI* chargée de cours, et Monsieur *M.BENIDDIR* Maître Assistant, Membres du Jury.

Ainsi que toutes celles et tous ceux qui de près ou de loin m'ont généreusement offert leur concours.

NOTATION :

- D : Dureté du comprimé (kilo poids (kp) ou déca Newton (daN)).
 DEL : Temps de délitement ou de désagrégation (minute (mn)).
 DEP : Déplacement ou enfoncement du poinçon supérieur (mm).
 Epai : Epaisseur du comprimé (mm ou 10^{-2} mm).
 F : Marge de compressibilité (10^{-2} mm).
 FI : Taux de fines * (% massique).
 FRI : Friabilité du comprimé (% massique).
 H : Taux d'humidité résiduelle (% massique).
 H : Enthalpie en KJ/Kg air sec.
 H.R.E : Humidité résiduelle d'équilibre (% massique).
 H1 : Humidité résiduelle avant séchage (% massique).
 H2 : Humidité résiduelle après séchage (% massique).
 H3 : Humidité résiduelle après calibrage (% massique).
 H4 : Humidité résiduelle avant compression (% massique).
 IC : Indice de cohésion.
 J₁, J₂, J₃, J₄ : Jauges de mesure formant les branches d'un pont de WHEATSTONE.
 M : Masse du solide sec (Kg).
 m : Poids de vapeur d'eau (Kg).
 m_s : Poids de vapeur saturée (Kg).
 OPE : Opération.
 P : Poids (mg).
 [PA] : Concentration du principe actif dans le grain (% massique).
 Q : Quantité de chaleur (Joule)
 R : Indice de transmission.
 S : Surface d'évaporation.
 S1 : Surface d'échange entre fluide et solide (m²).
 SY : Simulation des duretés.
 t : Temps (mn ou s).
 tec : Temps d'écoulement (s).
 V : Vitesse de séchage.
 VO : Volume apparent non tassé (ml).
 V10 : Volume apparent après 10 tassements (ml).
 V500 : Volume apparent après 500 tassements (ml).

X : Déplacement ou enfoncement du poinçon supérieur (mm).
Y1 : Force maximale mesurée au niveau du poinçon supérieur
(daN).
Y2 : Force maximale mesurée au niveau du poinçon inférieur
(daN).
 ΔV : Variation de volume (ml).

ϕ : Flux ou débit de chaleur (J/s).
 θ_1 : Température du fluide ($^{\circ}$ C).
 θ_2 : Température du solide ($^{\circ}$ C).
 ΔH : Variation de l'humidité résiduelle (%).
 γ : Coefficient de conversion.

S O M M A I R E

	PAGE
<u>INTRODUCTION</u>	
 <u>CHAPITRE PRELIMINAIRE :</u>	
I. Avantages et inconvénients de la "forme comprimé"..	5
II. Description du principe actif : Mebeverine Chlorhydraté	8
 <u>CHAPITRE PREMIER : FABRICATION, CONTROLE, INSTRUMENTATION.</u>	
I. PROCEDE DE FABRICATION DES COMPRIMES :	10
1-1. Mélange de poudre	11
1-2. Granulation par voie humide	17
1-2-1. Mouillage et malaxage	18
1-2-1-1. Influence du liquide de mouillage sur les caractéristiques des grains et des comprimés	19
1-2-1-2. Mécanisme de formation et de croissance des grains	20
1-2-2. Granulation proprement dite	22
1-2-3. Séchage	23
1-2-3-1. Humidité des substances solides et de l'air	24
1-2-3-2. Théorie du séchage :	28
1-2-4. Calibrage	38
1-3. Addition des lubrifiants	38
1-4. Compression	39
II. CONTROLE TECHNOLOGIQUE :	44
2-1. Contrôles Technologiques en Cours de Fabrication	44
2-1-1. Analyse Granulométrique	44
2-1-2. Analyse Rhéologique	45
2-1-2-1. Paramètres Influençant la rhéologie des poudres	46
2-1-2-2. Méthodes d'évaluations de la rhéologie des poudres	52

2-2. Contrôles Technologiques en Fin de Fabrication	55
III. INSTRUMENTATION DES MACHINES A COMPRIMER ET APPLICATIONS EN MISE AU POINT ET SUIVI DE FABRICATION :	57
3-1. Chaine de Mesure	57
3-2. Méthode de Caractérisation de l'Aptitude à la Compression d'un Mélange pulverulent	59
3-3. Méthode de Comparaison de l'aptitude à la Compression des Mélanges pulverulents	63
CHAPITRE DEUXIEME : ESSAI, CONTROLE, INTERPRETATION	67
I. PRESENTATION DU MEDICAMENT : FORMULE	67
II. CONDITIONS OPERATOIRES :	69
2-1. Présentation des Différentes Etapes	69
2-2. Présentation des Différents Tests	72
2-2-1. Sur le Grain	72
2-2-2. Sur le Comprimé Fini	74
2-3. Plan d'Expérience	75
III. ESSAI ET PRESENTATION DES RESULTATS	78
3-1. Essais sur Machine Non Instrumentée	78
3-1-1. Mélange des Poudres	78
3-1-2. Mouillage-Malaxage	79
3-2. Essais sur Machine Instrumentée	90
3-2-1. Mouillage-Malaxage	95
3-2-2. Granulation	113
3-2-3. Séchage	127
3-2-4. Addition de Lubrifiants	157
CONCLUSION	170
ANNEXES	172
BIBLIOGRAPHIE	199

INTRODUCTION

Les techniques de fabrication utilisées pour l'élaboration des formules de certains médicaments, font l'objet d'un intérêt particulier de la part de l'Unité de Recherche en Médicaments et Techniques Pharmaceutiques l'URMTP de SAIDAL.

Les difficultés rencontrées lors de la transposition de l'échelle pilote à l'échelle industrielle constituent autant d'obstacles réels à la production de médicaments en Algérie.

C'est le cas des comprimés DUSPATALIN (appellation commerciale) actuellement en cours de stabilité et dont la formulation est déjà mise au point. Leur mise à la consommation ne pourra intervenir qu'après maîtrise du stade industrielle autrement dit après l'étude des différents facteurs qui influencent le procédé de fabrication. Ce processus technologique définit les fondements du Génie Chimique appliqués au domaine pharmaceutique. Tel est l'objet de ce mémoire de fin d'étude.

Pour se faire, il a paru utile de rappeler dans un premier chapitre, les différentes étapes et contrôles liés au procédé de fabrication des comprimés.

Dans le cas de l'application à l'étude des comprimés DUSPATALIN, nous avons été amenés à analyser les variations des conditions opératoires, dans chaque étape du processus (mélange des poudres, mouillage-malaxage, granulation, séchage, addition de lubrifiants), en fonction des caractéristiques du grain et du comprimé obtenu ainsi que l'aptitude du grain à la compression. Celle-ci a été rendue possible grâce à l'utilisation pour la première fois d'une machine à comprimer alternative dotée de Jauges de contrainte acquises récemment.

CHAPITRE PRELIMINAIRE [1], [2]

Pour la meilleur compréhension de la suite du travail, il nous a paru nécessaire d'insister sur certaines notions, en particulier : la forme "comprimé" examinée dans le premier paragraphe, suivi de la description du principe ~~actif~~ *,
MEBEVERINE chlorhydraté.

I. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA FORME COMPRIME :

Cette forme pharmaceutique est assez récente. C'est en 1843 que l'Anglais BROCKEDON fit breveter la première presse à comprimer et ce n'est qu'en 1875 que les premières machines furent fabriquées aux Etats Unis par REMINGTON.

L'usage des comprimés n'a commencé à se généraliser qu'à la fin du siècle dernier.

Actuellement la moitié environ des médicaments est administrée sous cette forme.

I-1. Avantage de la Forme Comprimé :

L'importance prise par cette forme s'explique par ses avantages qui sont les suivants :

- Emploi facile : les comprimés sont d'un volume réduit et leur solidité est suffisante pour subir les manipulations de conditionnement et de transport.
- Dosage précis par unité de prise.
- Forme particulièrement indiquée pour les principes actifs solubles.
- La saveur désagréable des principes actifs peut être complètement masquée, par enrobage.
- Fabrication industrielle à grande échelle d'où prix de revient peu élevé.

* : Voir Annexe 1

I-2. Inconvénients de la Forme "Comprimé" :

Les différents inconvénients sont les suivants :

- La mise au point est délicate ; si le mode de fabrication n'est pas parfaitement étudié, le comprimé risque de ne pas se déliter* dans le tube digestif.
- Le comprimé constitue une forme concentrée, ce qui, si le délitement, n'est pas assuré rapidement, peut être nuisible pour la muqueuse du tube digestif.
- Les principes actifs liquides, sauf s'ils sont en quantités très réduites, ne peuvent être mis en comprimés.

Les comprimés destinés à la voie orale sont classés, en général en trois catégories : comprimés non enrobés, les comprimés enrobés et les comprimés spéciaux. pour cette dernière catégorie on peut citer par exemple le comprimé effervescent.

Ainsi qu'il a été annoncé en introduction à ce papier, les comprimés non enrobés sont l'objet de la présente étude.

Après l'examen des avantages et des inconvénients du "comprimé" et avant d'aborder la description du principe actif utilisé, il convient d'ajouter dans ce chapitre préliminaire, les formes de fabrication et la composition de base des comprimés.

1-3. Différentes formes de fabrication et composition des comprimés :

1-3-1. Différentes formes de fabrication :

(Voir figure 1, ci-dessous)

* : Voir Annexe.

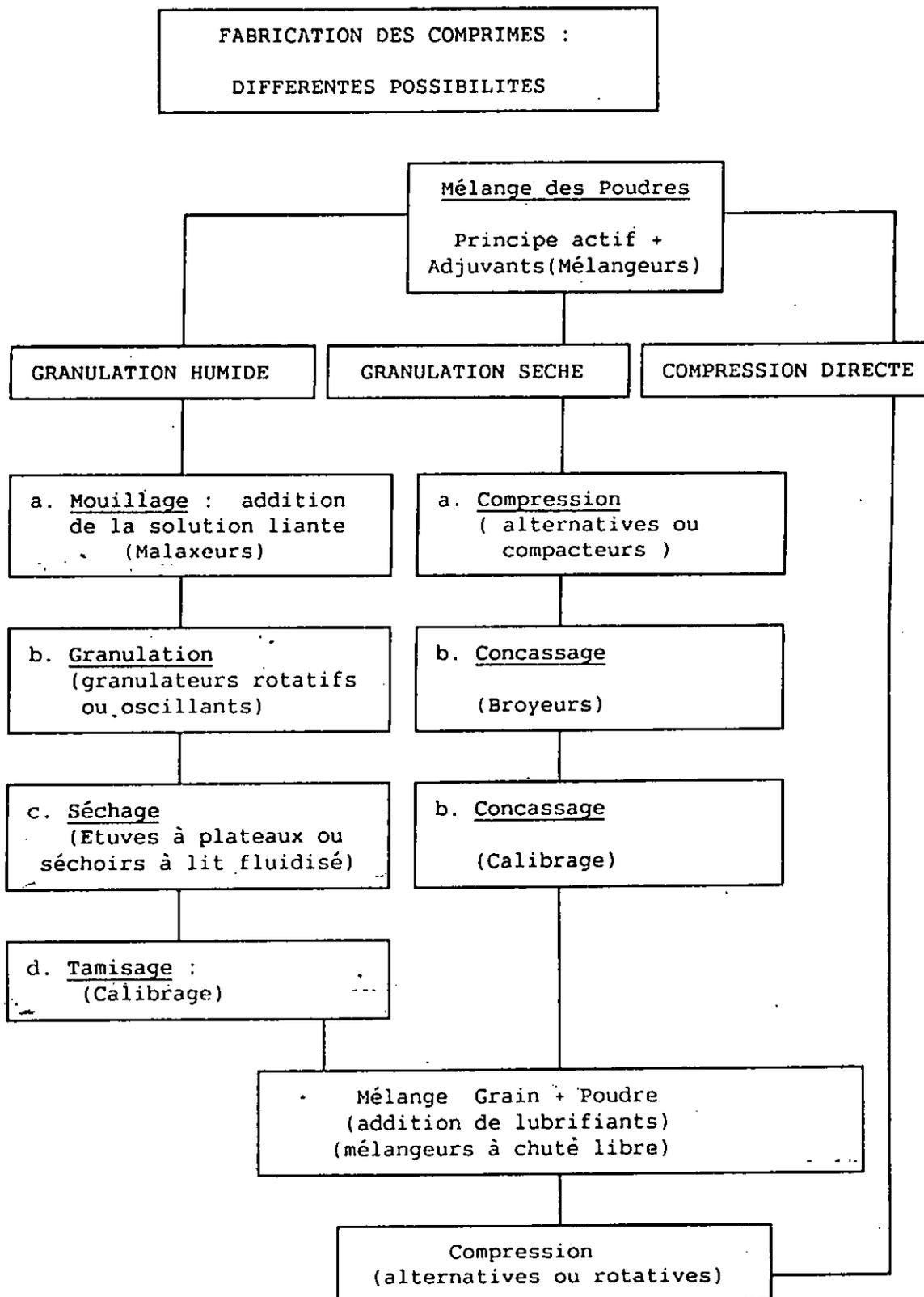


FIGURE 1: Fabrication des comprimés

N.B : La partie colorée est le procédé choisi pour illustré cette étude.

1-3. Composition d'un comprimé :

Le comprimé est constitué d'une quantité exactement mesurée d'une ou plusieurs substances actives appelées principes actifs,

exemple : la Mébé^{ve}rine chlorhydrate voir infra.

Ces substances actives sont associées ou non à des adjuvants appelés excipients*. [3], [4]

Ils sont classés en plusieurs catégories apportant chacun au principe actif les qualités qui lui manquent, tel que, les diluants*, les liants*, les lubrifiants*, les délitants* ou les désintégrants*.

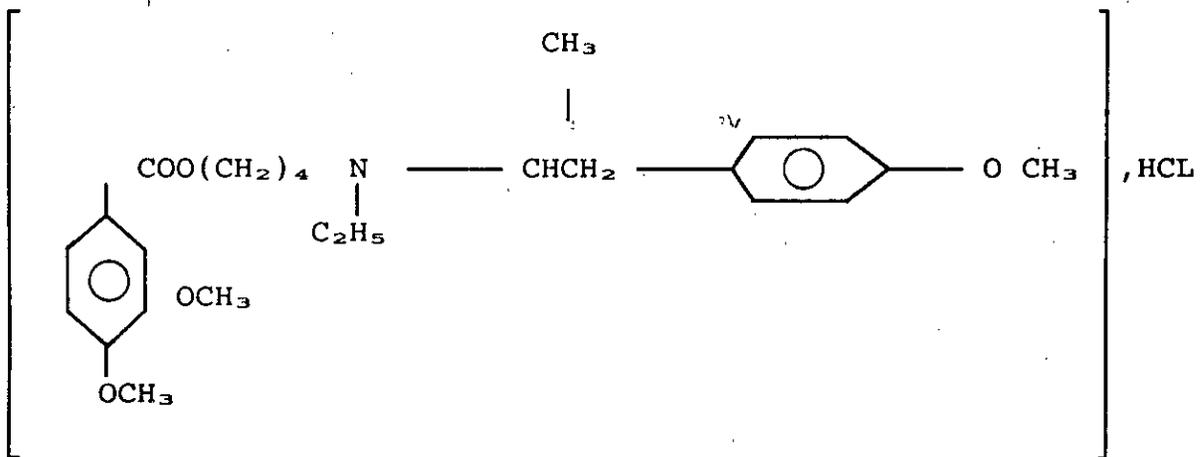
D'autres adjuvants* peuvent être ajoutés, soit pour ajuster le pH (substances tampons), soit pour atténuer les saveurs désagréables du comprimé (aromatisants), soit encore pour améliorer l'aspect du comprimé (colorants).

II. CARACTERISTIQUES DU PRINCIPE ACTIF : MEBEVERINE CHLORHYDRATE

2-1. Le principe actif et sa formule : [5]

- Nom du principe actif : MEBEVERINE CHLORHYDRATE.
- Nom chimique : 4 - [éthyl(p - méthoxy - ~~o~~ - méthylphénéthyl) amino butyl 3,4 - dimethoxy benzoate hydrochloroide]
- Formule chimique : $C_{25} - H_{35} NO_2$, HCl.
- Masse molaire : 466,0 g.
- Formule développée :

* : Voir Annexe 1.



2-1. Le produit fini : DUSPATALIN : [6]

DUSPATALIN est le nom commercial donné à des comprimés de 200 mg dont la MEBEVERINE est le principe actif, présente à 100 mg

- Forme et présentation : comprimés enrobés, blancs ;
- Propriété : ce médicament est un antispasmodique ;
- Utilisation du médicament : administré par voie orale ;
- Indication : côlon irritable ou colopathie fonctionnelle.

Informés sur les caractéristiques de la forme "comprimé", abordons à présent la partie essentielle de cette étude présentée en deux parties :

Le procédé de fabrication du comprimé (Chapitre premier) ensuite le contrôle technologique (chapitre deuxième).

CHAPITRE PREMIER : PROCÉDE DE FABRICATION DU COMPRIME
ET CONTROLES TECHNOLOGIQUES

I. PROCÉDE DE FABRICATION DU COMPRIME :

Théoriquement, l'intervention de la machine dans le procédé de fabrication nous informe déjà sur la nécessité de sa maîtrise. Comme nous le verrons à toutes les étapes du procédé de fabrication : du mélange des poudres en passant par la granulation, le séchage, le calibrage, à l'ajout de lubrifiant jusqu'à la phase de compression, il y a une interdépendance pour le résultat attendu, avec le produit, la machine, le mode opératoire et la compétence de l'opérateur.

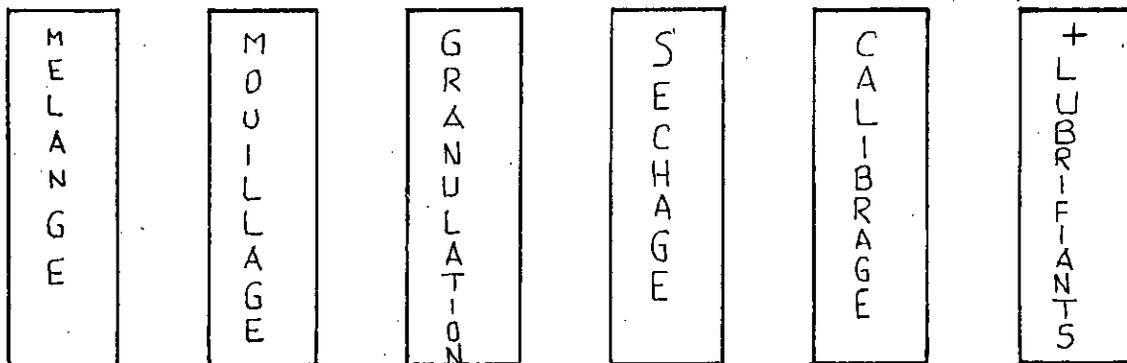


Tableau 1 : Granulation par voie humide.

En quoi consiste la première étape ?

1-1. Mélange des poudres :

Le mélange est une opération fondamentale qui consiste à rendre aussi homogène que possible une association de plusieurs produits solides, pâteux, liquides ou gazeux. [4]
Le résultat de l'opération est une préparation qui porte aussi le nom de mélange ; celui-ci doit être homogène c'est à dire que chaque fraction ou dose prélevée au hasard doit contenir tous les constituants dans les mêmes proportions que dans la totalité de la préparation. [8]

1-1-1. Les mécanismes du mélange :

Le mélange de poudres est une opération unitaire concernant la matière divisée. Cette opération implique le mouvement des systèmes particuliers grâce à l'apport d'une énergie, souvent mécanique.

On définit ainsi trois grands types de mécanismes [7].

1-1-1-1. Mélangeage par convection : réalisé par les mouvements en masse des groupes de particules** au sein de la poudre.

Les mélangeurs utilisant ce mécanisme comprennent un organe d'agitation interne.

1-1-1-2. Mélangeage par diffusion : Il y a diffusion lorsque les mouvements individuels et au hasard des particules au sein d'un lit de poudre les amènent à changer de position les unes par rapport aux autres. Les mélangeurs par diffusion sont essentiellement des mélangeurs à cuve mobile animés d'un mouvement de rotation autour d'un axe.

Lors de la rotation, la poudre est entraînée jusqu'à ce que l'angle de talus* soit atteint et dépassé. Les particules s'écoulent alors, le long de la paroi du mélangeur.

1-1-1-3. Mélangeage par cisaillement : Les différentes couches de particules glissant les unes sur les autres au sein de la masse, il se forme ensuite des plans de glissement qui entraînent un phénomène de cisaillement.

En général, les mélangeurs, que nous étudierons ultérieurement sont classés selon le mécanisme d'homogénéisation ou selon le mouvement du mélangeur. En fait, les équipements utilisés combinent bien souvent plusieurs types de mouvements afin d'assurer le mélangeage. Actuellement, les phénomènes fondamentaux du mélange sont assez mal connus.

** : Voir Annexe 1.

Décrire mathématiquement le mouvement des particules est difficile compte tenu des nombreuses forces mises en jeu dans le système telles que les forces de gravité, forces centrifuges, forces de friction. De plus, ces forces dépendent d'un grand nombre de paramètres liés à la matière première utilisée, à son état particulaire, à l'équipement employé, au type de mélangeur et enfin aux conditions de réalisation de l'opération.

1-1-2. Variables influençant le mélangeage : [7]

HAUSNER a regroupé sous forme d'un tableau ces différentes variables classées en trois grandes catégories (voir Tableau 2 ci-dessous) les variables liées aux solides pulvérulents, celles liées au matériel utilisé et enfin les variables liées aux conditions opératoires.

COMMENTAIRE DU TABLEAU

- Les variables liées aux solides pulvérulents : tiennent compte des nombreuses propriétés de la substance. Ainsi, les caractéristiques granulométriques, et plus spécialement la distribution, influencent le phénomène de désagrégation. Il sera très difficile de maintenir en équilibre stable un mélange de particules dont les tailles sont différentes. La forme des particules, si elle est anisométrique*, se prêtera difficilement à une bonne fluidité. La densité particulière* est également un facteur important dans le phénomène de ségrégation.

Deux poudres de densité voisine seront plus aptes au mélangeage*.

- Les variables liées au matériel utilisé : dans l'industrie, les mélangeurs peuvent être classés en deux groupes [4] :

- les tambours mélangeurs, dits aussi mélangeurs à chute libre, sont des enceintes closes dans lesquelles sont introduites les substances à mélanger.

* : Voir Annexe 1.

Ils tournent sur eux-mêmes pour assurer le mélange. Ils peuvent être de formes très diverses : cylindrique, parallélépipédique ou cubique (figure 2,3 et 4).

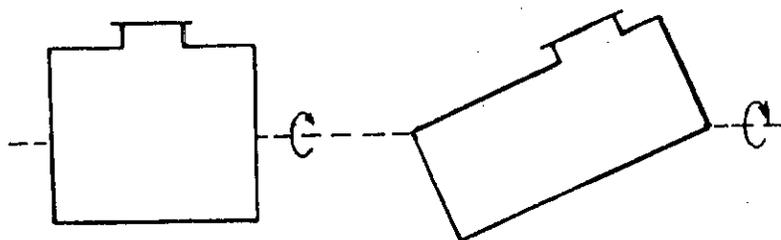


Figure 2 : Mélangeur cylindrique

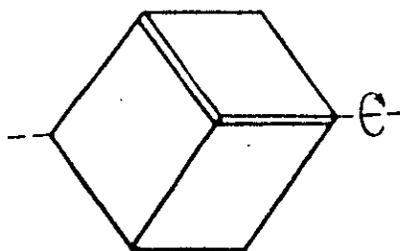


Figure 3 : Mélangeur cubique.

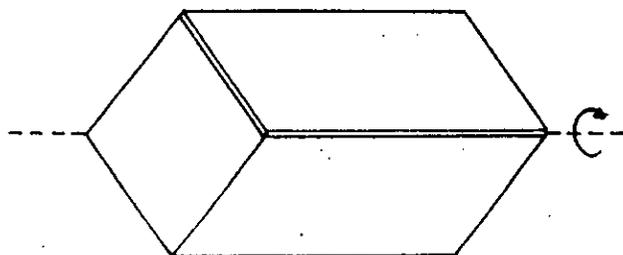


Figure 4 : Mélangeur parallélépipédique.

Tableau 2 : Essai de classification des diverses variables de l'opération de mélange
(selon HAUSNER)

V A R I A B L E	C A R A C T E R I S T I Q U E S			
	A- de la matière première	B- de la masse de poudre	C- du matériel (mélangeur)	D- des conditions opératoires
	<p>1- du matériau proprement dit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - structure - densité réelle * - point de fusion - élasticité * - pureté (impuretés) <p>2- dues au procédé de fabrication :</p> <ul style="list-style-type: none"> - densité (porosité) - taille des particules - forme - surface spécifique - contenu en gaz et gaz absorbé - quantité d'oxyde en surface 	<ul style="list-style-type: none"> - caractéristiques des particules - taille moyenne et distribution de taille - forme moyenne et - densité apparente * - écoulement de la poudre - conditions de friction entre les particules * 	<ul style="list-style-type: none"> - sa géométrie - sa dimension - son mode de fonctionnement 	<ul style="list-style-type: none"> - la vitesse de rotation du mélangeur - le volume de poudre dans le mélangeur - la température - le rapport des quantités composé mineur et du composé majeur

* Annexe 1

La plupart de ces appareils tournent autour d'un axe horizontal mais ils peuvent aussi subir des mouvements plus complexes.

Les tambours mélangeurs ont l'avantage d'être hermétiquement clos. Il n'y a aucune dissémination de poudre dans l'atmosphère pendant l'opération. Certains d'entre eux sont conçus de telle sorte qu'on puisse y faire le vide ce qui est intéressant pour les poudres sensibles à l'action de l'oxygène.

- Les mélangeurs malaxeurs : Dans ces mélangeurs, les produits sont malaxés par des bras, des hélices ou des raclettes de formes diverses :
- Mélangeurs Planétaires (Fig. 5).
- Mélangeurs Type Pétrin : (Fig. 6) deux bras de forme complexe tournent en sens inverse autour de leurs axes parallèles et horizontaux.

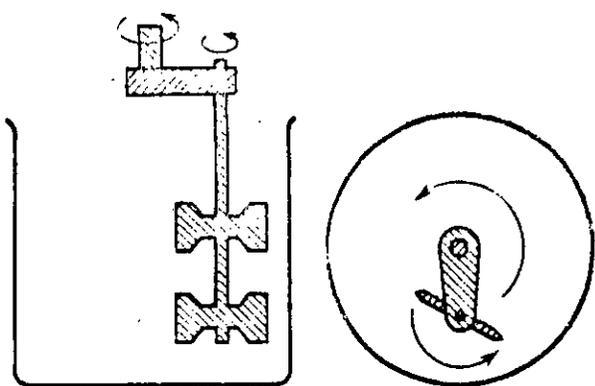


Figure 5 : Mélangeur planétaire.

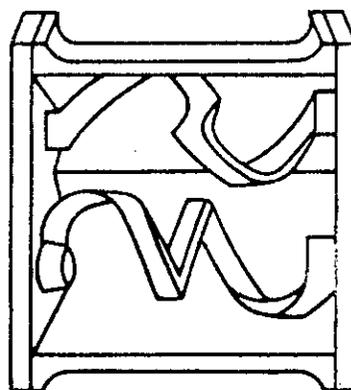


Figure 6 : mélangeur type pétrin

Dans ce groupe il y a également, les mélangeurs à vis hélicoïdale (Fig. 7) ici l'agitateur est constitué par une vis pleine ou par des rubans hélicoïdaux. Voir également les mélangeurs à vis hélicoïdale et mouvement planétaire (Fig. 8).

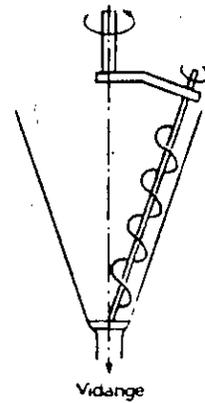
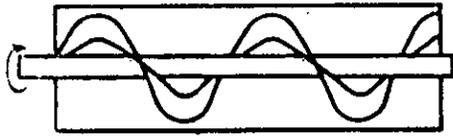


Figure 7 : Mélangeur à vis hélicoidale. Figure 8 : mélangeur à vis helicoidale et mouvement planétaire

Pour terminer cette série, les mélangeurs à projection et tourbillonnement comportent un cylindre horizontal tournant à grande vitesse des pâles en formes de socs de charrue disposées en spirale sur l'axe du cylindre. En tournant, les socs projettent sans arrêt les poudres de la périphérie vers le centre. C'est un procédé très efficace qui se répand de plus en plus. Il est cependant sensible aux différences de densités et de granulométrie. (Fig. 9).

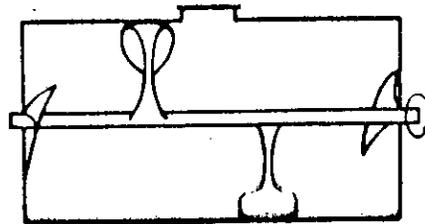


Figure 9 : Mélangeur à projection et tourbillonnement.

- Les variable liées aux conditions opératoires : parmi celles-ci, le type de mélangeur choisi, il influencera le temps et le degré d'homogénéité :

- S'agissant du volume de poudre dans le mélangeur, le mouvement relatif entre particules dans un mélangeur doit être précédé d'une expansion de volume de la poudre, la charge du mélangeur doit être de l'ordre de 40 à 60% de sa capacité totale afin de laisser un espace résiduel.

- La vitesse de rotation du mélangeur ou des organes de mélange jouera un rôle important en fonction de la densité particulaire*.

* : Voir Annexe 1.

- Le temps de mélange dépend des matières premières mises en jeu et du mécanisme d'agitation des mélangeurs, mais il faut savoir que prolonger l'opération peut conduire au démélange*.

L'étude cinétique du mélangeage* doit toujours être envisagée.

1-1-3. Contrôle de l'homogénéité :

Malgré tout le soin apporté à cette opération unitaire, que ce soit au niveau des matières premières, du matériel, des conditions opératoires, et en raison des nombreux facteurs entrant en jeu, il est toujours nécessaire d'effectuer un contrôle physico-chimique d'homogénéité sur l'ensemble du mélange. Ces contrôles seront effectués en cours de fabrication (dosage du grain) ; puis sur le médicament fini (dosage du comprimé).

L'échantillonnage des solides pulvérulents en vue de toute analyse quelle qu'elle soit, constitue une opération essentielle puisqu'elle conditionne la fiabilité, des résultats de l'analyse retenue.

La méthode d'échantillonnage employée est plus importante que le degré de mélange proprement dite. De nombreuses techniques d'échantillonnage sont possibles pour obtenir des résultats reproductibles. Il est possible de diviser le mélange en parties égales et de prélever dans chaque partie ou au hasard.

Le prélèvement doit être effectué sans perturber le reste du produit (petites sondes à prélèvement de types et tailles diverses).

1-2. Granulation par voie humide :

La granulation a pour but de transformer des particules de poudres cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins résistants et plus ou moins poreux appelés granulés ou grains. [8 bis], [9], [9 bis].

* : Annexe 1.

Les particules y sont liées par des liaisons interatomiques et intermoléculaires diverses : forces de VAN DER WAALS, liaisons hydrogènes, ...

La formation du grain constitue un stade intermédiaire très fréquent dans la fabrication des comprimés. Par rapport à un simple mélange de poudres, le grain présente un certain nombre d'avantages : meilleure conservation de l'homogénéité, plus grande densité, facilité d'écoulement supérieure, plus grande aptitude à la compression.

Plusieurs modes de granulation existent dont la plus classique est la granulation par voie humide. Elle est la plus courante en pharmacie, mais c'est une opération complexe qui comporte plusieurs phases :

C'est à dire le mouillage et brassage (ou malaxage), ensuite la granulation proprement dite, puis le séchage et enfin le calibrage.

1-2-1. Mouillage et malaxage :

La poudre ou mélange pulvérulent à granuler est additionnée d'un liquide de mouillage.[8]

Ceci est réalisé dans des mélangeurs-malaxeurs (voir supra). Pour les solvants utilisables on peut citer : l'eau, le sirop de sucre, l'alcool plus ou moins dilué. On choisit généralement un liquide qui ne dissout que légèrement la poudre .

En effet, s'il la dissout trop facilement, les granulés après passage ultérieur dans le granulateur vont s'agglomérer les uns aux autres pour donner une masse compacte. En revanche si c'est un solvant qui la dissout très difficilement, il n'y aura pas de cohésion suffisante du granulé, et il retournera à l'état de poudre après séchage.

En matière d'agglutinants* ou liants, on peut citer les substances d'origine naturelle (amidon, gomme, gélatine, alginante) et des substances d'origine synthétique (dérivées de la cellulose, polyvinylpyrrolidone PVP). Ces dernières sont souvent préférées en raison de la mauvaise qualité microbiologique des substances naturelles.

Durant cette opération diverses manifestations peuvent influencer les caractéristiques des grains et des comprimés.

1-2-1-1. L'influence du liquide de mouillage sur les caractéristiques des grains et des comprimés :

[10]

Cinq facteurs ont été recensés dans ce domaine :

- D'abord, la nature des poudres : l'influence peut prévenir des poudres elles-mêmes à cause de certaines propriétés telles que la solubilité, le degré de granulométrie, la maniabilité, etc ... mais aussi par leur proportion dans le mélange à granuler.

Certains auteurs montrent que, ~~les~~ plus ^{les} particules sont petites, plus la quantité de liant se distribuant à leur surface est faible.

- Un autre facteur concerne la nature des solutions liantes. Les agents liants utilisés dans la fabrication des comprimés sont très nombreux et très variés. La nature de ces derniers peut accentuer ou atténuer les phénomènes dus à un mélange trop humide (collagène)*, ou trop sec (électricité statique, décallotage*, clivage*.

- Le mode d'incorporation est également un facteur d'influence dans certaines circonstances. Les liants peuvent être incorporés selon plusieurs procédés :

* : Voir Annexe 1.

- A sec, puis addition du solvant pour activer son action liante ; ce procédé est utilisé lorsque les quantités d'agent liant sont importantes pour l'obtention de solutions homogènes ou de viscosité convenable.

- En solution concentrée, puis addition du reste du solvant.

- En solution à la concentration désirée ; c'est la méthode la plus utilisée et la plus efficace. Il a été établi que le mode d'incorporation des liants influencent notablement les caractéristiques du mélange à comprimer.

- Un autre facteur concerne la viscosité de la solution de mouillage. Certains travaux montrent que le temps de désagrégation* (délitement), pour les comprimés, est plus long aux hautes viscosités. Le pouvoir liant augmente donc la viscosité. D'autres auteurs travaillant sur des grains, montrent que les solutions les plus visqueuses donnent les grains les plus durs.

- Pour terminer, citons le volume de solution liante. Ce facteur joue un rôle déterminant dans la granulation par voie humide. Il provoque un remplissage progressif des pores entre les grains. Un excès de liquide entraîne la formation d'une pâte, qui peut colmater les grilles des granulateurs.

Inversement, une faible quantité de solution liante ne permet pas une cohésion suffisante* pour la formation d'un granulé.

L'état capillaire, qui est le point de saturation, correspond à la quantité optimale recherchée. Souvent la quantité exacte de liquide de mouillage à incorporer pour humidifier la masse est arbitraire.

1-2-1-2. Mécanisme de formation et de croissance des grains : [11]

Le solvant (eau en général) joue un rôle primordial dans la création de liaisons entre particules, mais son rôle est non moins important dans le mécanisme de formation et de croissance des grains.

* : Voir annexe

Diverses études effectuées, soit sur la granulation en tambour, soit sur la granulation en lit d'air fluidisé, aboutissent à décomposer le processus de granulation en trois stades (Fig 10).

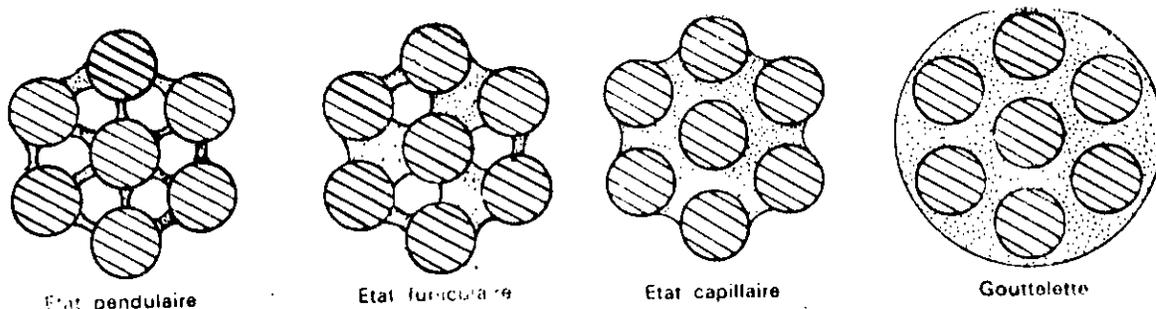


Figure 10 : Etapes de formation du grain.

- C'est à dire formation du noyau (nucléation) : les particules solides sont maintenues ensemble par de courtes lamelles liquides concaves.
- Transition : la quantité de liquide ayant augmenté, les lamelles entrent en coalescence. Il existe alors deux phases continues : l'air et le liquide.
- Grossissement du grain : la solution liante remplace totalement l'air entre les particules ; la phase continue est liquide.

Ainsi, la taille des grains dépend de la cohésion* de la masse humide. En effet, si les liaisons sont insuffisantes dans la masse, sa granulation par passage à travers une grille sera accompagnée d'une désagrégation.*

La façon dont le liquide de mouillage s'interpose entre les particules au cours du mélange en mélangeur-malaxeur est intéressante à connaître.

Le procédé adopté dans ce but, consiste à suivre l'énergie mise en oeuvre pour assurer le mélange en fonction du degré d'incorporation du liquide de mouillage dans la masse de poudre. Il apparaît que ce procédé peut être très intéressant pour déterminer avec précision un temps de mélange.

* : Voir Annexe

1-2-2. Granulation proprement dite :

Cette opération s'effectue au moyen de granulateurs [8] dont le rôle est de soumettre la masse humide à une pression mécanique qui la fait passer de force à travers une surface perforée. [9],[11]

Dans l'industrie, il existe deux types de granulateurs principalement utilisés : [12],[13]

- Granulateurs rotatifs : la surface perforée de ces appareils constitue la partie plane de l'extrémité d'un cylindre à l'intérieur duquel la pression est exercée soit par une vis sans fin, soit par un rotor à pales.

- Granulateurs oscillants : dans ces appareils, des barres métalliques parallèles sont animées d'un mouvement de va et-vient obligeant le mélange humide à passer à travers une grille semi-cylindrique dont l'axe est horizontal.

Ces granulateurs donnent un granulé plus court que celui obtenu avec les granulateurs rotatifs. (Fig. 9)

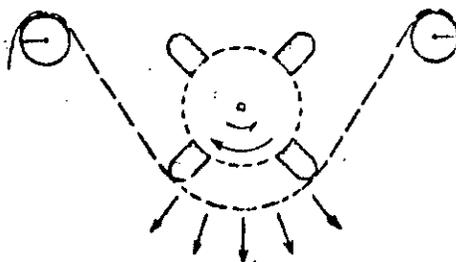


Figure 11 : Granulateur oscillant.

La quantité du granulé varie avec les caractéristiques des appareils : type, dimensions des perforations des grilles, pression exercée, vitesse de rotation ou des oscillations etc..

1-2-3. Séchage

Le séchage est une opération qui a pour but l'élimination plus ou moins complète d'un liquide volatil contenu dans un produit [14].

En pharmacie, le liquide à éliminer est le plus souvent l'eau, et le produit à sécher est généralement solide. On peut également être appelé à éliminer des alcools, plus ou moins hydratés, de même que d'autres solvants tels que l'acétone, le chloroforme, le chlorure de méthylène, l'éther, ... [15]

Dans la plupart des cas, l'opération de séchage fait appel à un fluide ou à un rayonnement capable, par échange thermique de transmettre ses calories au liquide à éliminer. Les calories apportées permettent à ce dernier d'effectuer son auto-transformation de la phase liquide à la phase gazeuse.

Le séchage nécessite un apport de calories. Il faut qu'il y ait transfert de chaleur jusque dans la substance à sécher.

Cette transmission peut s'effectuer de trois manières par convection, par conduction ou par rayonnement.

Les deux premiers phénomènes se complètent. La convection permet aux calories d'atteindre la substance à sécher, puis la conduction intervient en permettant la progression de la chaleur à l'intérieur de la substance à sécher.

Le rayonnement permet aux calories de pénétrer directement dans la substance (exemple : les rayons infra-rouges).

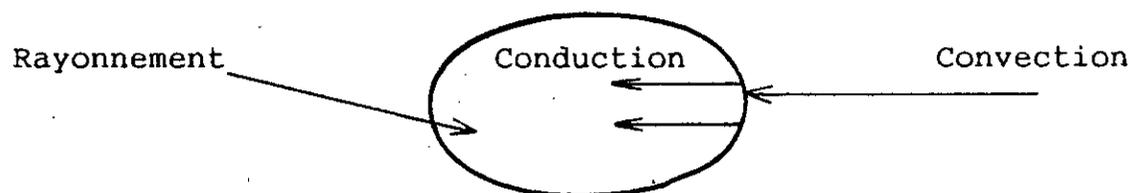


Figure 12 : les différents modes d'apport des calories.

Le rayonnement permet aux calories de pénétrer directement dans la substance, c'est le cas des l'Infra-rouge.

1-2-3-1. Humidité des substances solides et humidité de l'air :

Pour saisir les mécanismes du séchage BELLENTANI [13] est parvenu à une classification. Pour ce chercheur, l'eau peut se trouver dans différents états :

- Eau adhérente : correspond à l'eau formant un film à la surface des particules solides. L'énergie nécessaire pour faire passer cette eau à l'état de vapeur n'est pas différente de celle nécessaire pour une phase aqueuse pure.

- Eau capillaire : dans ce cas c'est l'eau contenue dans des interstices d'une substance poreuse. Lors du séchage, cette eau est attirée vers la surface par l'action des forces capillaires. L'énergie nécessaire pour vaporiser cette eau est un peu plus élevée que dans le cas précédent.

- Eau de gonflement : elle correspond à l'eau qui provoque le gonflement et l'augmentation de volume de certaines substances humides.

Cette eau n'humidifie pas la surface externe, mais fait partie intégrante de la substance.

- Eau chimiquement liée ou de cristallisation : cette eau n'intervient que lors du séchage et n'entre pas en ligne de compte lors de la détermination de l'humidité. Il est possible de la séparer partiellement ou totalement à température élevée.

Relative à cette étape importante du procédé de fabrication des comprimés, une question se pose dans le domaine de l'humidité ses substances solides, quant aux méthodes utilisées notamment pour la détermination de l'humidité résiduelle des substances solides. Car il s'avère que dans l'étude du séchage proprement dite, une dessiccation absolue est impossible. En conséquence un contrôle de l'humidité résiduelle s'avère nécessaire. Pour ce faire, il y a les méthodes physiques et les méthodes chimiques :

- Méthodes physiques : principalement, la dessiccation à l'étuve et les thermobalances.

■ Dessiccation à l'étuve : l'échantillon est placé dans une étuve à une température définie durant un temps déterminé. Il est admis après l'opération que la diminution du poids correspond à la quantité d'eau dans l'échantillon. Cette méthode est largement utilisée en tant que méthode fondamentale.

■ Les thermobalances : ces appareils comportent une source de rayonnement Infrarouge qui irradie l'échantillon placé sur le plateau d'une balance.

■ Autres méthodes physiques [1] nombreuses et variées mais non utilisées au stade industriel. On peut citer:

- * La détermination du spectre d'absorption de l'eau dans l'infra-rouge proche.
- * La détermination du spectre de résonance magnétique nucléaire.
- * Les méthodes radio isotopiques : la vitesse de transmission des particules à travers un échantillon humide est une fonction linéaire de la teneur en eau.
- * La chromatographie en phase gazeuse.
- * La méthode azéotropique qui permet de déplacer l'eau à l'aide d'un solvant.
- * La méthode électrique : basée sur la résistivité et la constante diélectrique des matériaux humides.

- Méthodes chimiques : notamment celle de *KARL-FISHER* puis la méthode au carbone de calcium :

La méthode de *KARL-FISHER* est fondé sur le fait que l'anhydride sulfureux ne se réduit, en solution dans le méthanol et la pyridine, qu'en présence d'eau. La teneur en eau est déterminée en mesurant la quantité d'iode réduit.

Quant à la méthode au carbone de calcium : ici, l'échantillon est mis en présence d'un excès de carbone de calcium. Il y a en conséquence formation d'acétylène gazeux. La quantité de gaz formé est déterminée soit par voie volumétrique, soit par voie manométrique.

L'examen rapide de l'humidité dans les substances solides doit être complété par celle contenue dans l'air. La présence de l'humidité dans l'air peut se manifester de différentes manières [16]. On distingue notamment l'humidité absolue et l'humidité relative :

- Humidité absolue : celle-ci correspond à la quantité de vapeur d'eau contenue dans un volume ou un poids d'air. Elle s'exprime en g/m³ ou g/kg.

L'air est saturé quand il contient à l'état vapeur une masse maximale d'eau. Cette dernière varie avec la température. Il n'y a pas d'appareils qui permettent la mesure directe de l'humidité absolue. L'humidité de l'air est généralement exprimée par l'humidité relative ou le point de rosée.

- Humidité relative : pour la déterminer il faut établir le rapport de poids de vapeur d'eau contenue dans certain volume d'air, au poids qu'il contiendrait s'il était saturé à la température considérée.

$$\text{Humidité relative} = \frac{m}{m_s}$$

- Point de rosée : c'est lorsque la température à laquelle un air d'humidité donné doit être refroidi pour qu'apparaisse la saturation.

Ici comme pour les substances solides, la détermination de l'humidité de l'air nécessite des méthodes dont notamment l'utilisation du psychromètre, auquel s'ajoutent d'autres procédés :

- Psychromètre : cet appareil est constitué par deux thermomètres aussi semblables que possible. Cependant le premier est maintenant nu et sec, tandis que le bulbe du second, appelé thermomètre humide, est entouré d'un manchon humide [17]. Les deux thermomètres sont disposés côte à côte et exposés, au moins partiellement, à l'air dont on veut mesurer l'humidité.

La température humide et la température sèche sont reportées sur le diagramme de MOLLIER qui nous permet de déterminer l'humidité absolue de l'air. (Fig. 13)

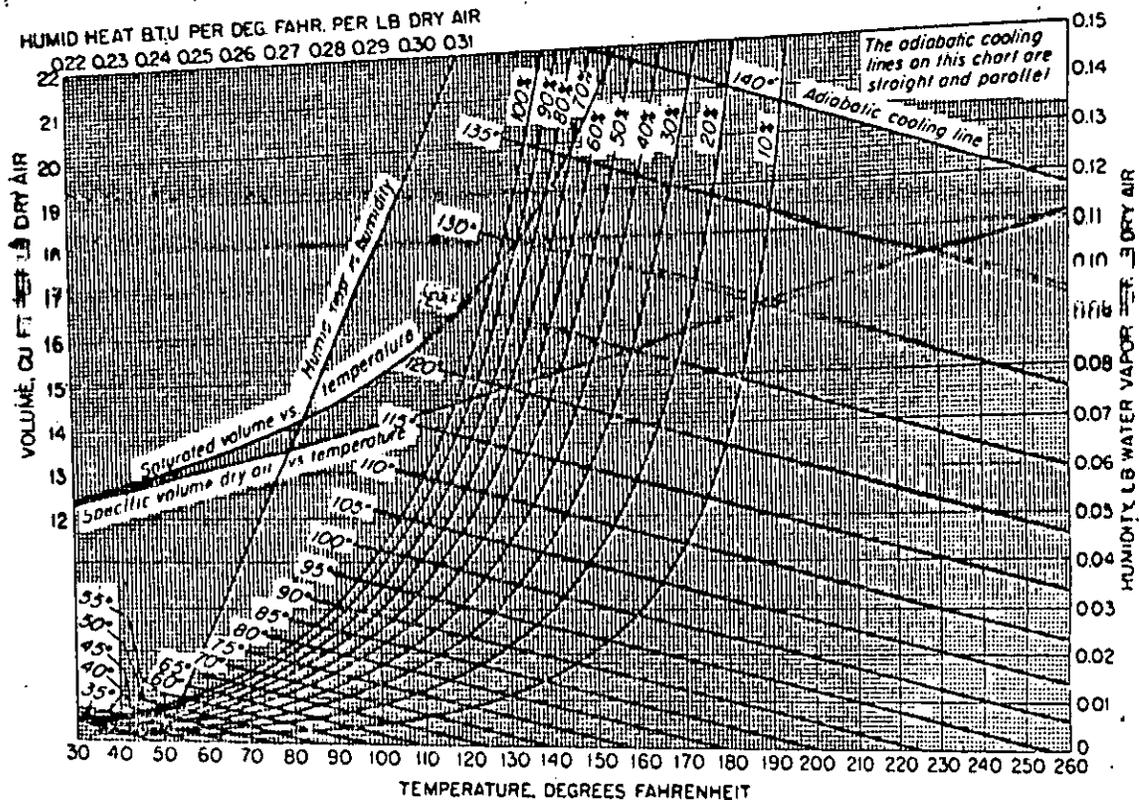


Figure 13. Diagramme de MOLLIER

- Autres méthodes à citer brièvement :

- * Hygromètre à cheveux,
- * Hygromètre et hydrographe à membrane,
- * Hygromètre à condensation.

Ainsi informés sur les caractéristiques du séchage grâce à l'examen des moyens techniques et scientifiques pour déceler la présence de l'humidité dans les substances solides et dans l'air, essayons par une autre voie d'expliquer l'étape du séchage, dans l'industrie pharmaceutique.

1-2-3-2. Théorie du séchage :

Le séchage consiste donc à faire passer le liquide volatil de l'état liquide à l'état gazeux, transformation habituellement obtenue par apport de calories à la phase liquide à vaporiser. La transmission des calories dans le produit à sécher peut s'effectuer par convection, conduction, absorption de rayonnement.

Le mode de séchage le plus employé en technologie pharmaceutique semble être obtenu à l'aide du chauffage par convection. Qu'elle est la technique ?

a) Séchage par convection : [18]

Il s'agit dans cette opération de provoquer l'évaporation d'un liquide relativement volatil, tel que l'eau ou l'alcool, hors d'un support solide à déssecher. Les techniques d'évaporation par convection font appel à l'action d'un gaz sec et chaud qui fait passer le liquide à l'état vapeur. ce gaz, l'air dans la plupart des cas, se charge d'humidité et se refroidit. Dans les systèmes de séchage par convection, le mouvement du gaz par rapport au produit peut s'effectuer de quatre manières :

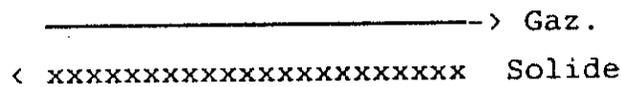
1- Le fluide et dirigé parallèlement au produit immobile, c'est le séchage par "léchage".

-----> Gaz.
xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx Solide.

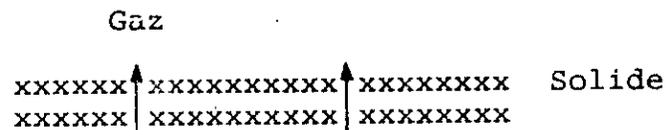
2- Le fluide et le produit à sécher circulent parallèlement dans le même sens. c'est un séchage en écuicourant.

-----> Gaz.
xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx > Solide.

3- Le fluide et le produit à sécher circulent parallèlement en sens inverse. C'est le séchage en contre courant.



4- Le fluide et le produit à sécher circulent perpendiculairement l'un par rapport à l'autre. C'est le séchage en courants croisés ou séchage par traversée.



La notion de transfert de chaleur fait appel à une notion de flux de chaleur à laquelle se rattache la notion de coefficient de convection.

La notion de transfert de matière fait appel à la diffusion des liquides à l'intérieur même du solide ainsi qu'en surface. Il en résulte une vitesse de séchage et une durée de séchage.

- Vitesse de séchage [11] : on appelle vitesse de séchage la masse de liquide évaporée par unité de temps, à travers une surface unitaire d'évaporation. Si pendant un temps Δt , l'humidité du solide décroît de ΔH , la vitesse moyenne de séchage est :

$$V = \frac{-M \cdot \Delta H}{S \cdot \Delta t}$$

où : M est la masse du solide sec.
 S est la surface d'évaporation.

Le signe (-) signifie que l'humidité diminue dans le temps. L'humidité diminue d'abord assez rapidement, puis de plus en plus lentement jusqu'à une valeur qui reste constante. (Fig. 14)

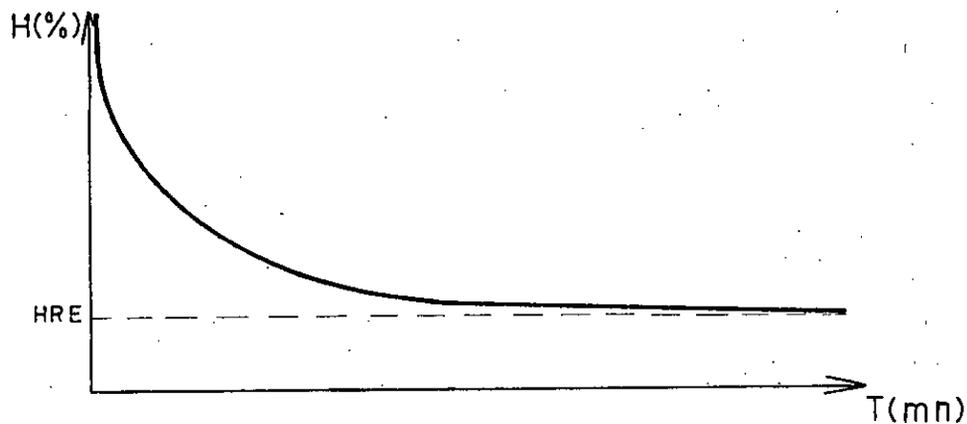


figure 14 : Humidité résiduelle d'un produit en fonction du temps de séchage.

Cette valeur limite asymptotique correspond à l'humidité résiduelle à l'équilibre (H.R.E).

La vitesse de séchage dépend de deux facteurs principaux :

- La vitesse avec laquelle l'eau s'évapore de la surface du solide.
- La vitesse avec laquelle l'eau diffuse à l'intérieur du solide pour remplacer l'eau qui est éliminée en surface.

La vitesse de séchage étant fonction de la surface des grains et de leur masse. Il apparaît que le facteur de forme, donc le granulateur choisi, intervient sur celle-ci. Par ailleurs, la vitesse de séchage d'un produit dans des conditions données, n'est pas constante. Elle comporte quatre phases: (Fig. 15).

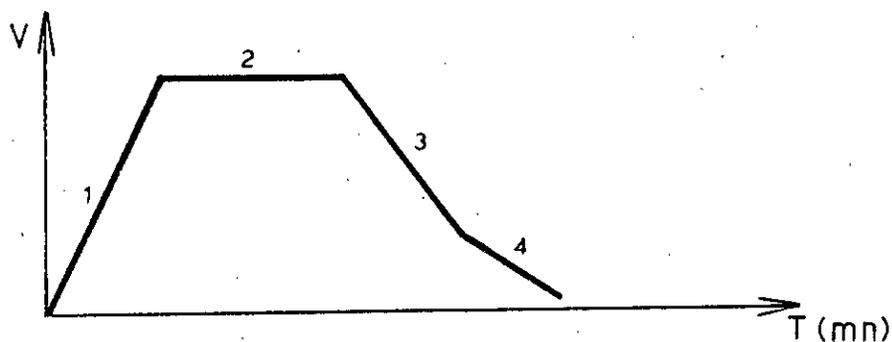


Figure 15 : Vitesse de séchage en fonction du temps.

- Première phase : Correspond à la mise en température du produit ;

- Deuxième phase : il s'agit ici du séchage à vitesse constante qui correspond à l'évaporation du liquide superficiel ou du liquide qui remonte régulièrement en surface par diffusion et de ce fait mouille la surface [11]. Durant cette période, la tension de vapeur du liquide mouillant le solide est égale à la tension de vapeur du liquide pur à la même température. La vitesse de séchage est alors égale à la vitesse d'évaporation du liquide dans les mêmes conditions ;

- Troisième phase : correspond à une vitesse de séchage décroissant linéairement ; l'humidité superficielle n'est pas renouvelée à une allure suffisante, pour maintenir en surface une pellicule continue de liquide.

- Quatrième phase : au cours de cette phase finale, la diffusion lente du liquide devient le facteur prépondérant ; la vitesse de séchage décroît de façon exponentielle et s'annule lorsque l'humidité nécessaire à l'équilibre du produit à sécher est atteinte.

En clair, pour une formule donnée, un liquide de mouillage donné, la porosité du granulé variant avec le mode de fabrication, la vitesse de séchage et le temps de séchage s'en trouveront modifiés.

■ Transfert de matière :

Au fur et à mesure de l'élimination du liquide sous forme de vapeur, hors du solide à sécher, il est nécessaire de maintenir la tension de vapeur d'eau aussi que possible dans l'atmosphère ambiante. Dans ce cas de la convection, cette élimination se fait dans un courant de fluide gazeux. Elle s'effectue par l'intermédiaire de deux transferts de matières :

- Transfert de liquide (ou vapeur) de l'intérieur à la surface du produit à sécher.
- Transfert de vapeur de la surface du produit vers l'extérieur.

Plusieurs facteurs permettent ce transfert [19],[20] :

- L'état hygrométrique du gaz : En effet, il s'agit de produire un déséquilibre important entre les tensions de vapeurs du liquide, dans le produit et dans le gaz vecteur. L'humidité relative du gaz de séchage doit donc être relativement faible, puisque l'humidité résiduelle du produit est limitée par l'équilibre des tensions de vapeurs produit-gaz.

- Un autre facteur est la température de séchage laquelle étant directement liée à l'humidité relative permet au gaz d'emmagasiner d'autant plus de vapeur que cette température est élevée.

Ces facteurs peuvent être calculés et transformés en énergie nécessaire au transfert par le diagramme de MOLLIER. Ce diagramme étant destiné à matérialiser l'énergie interne contenue dans la vapeur d'eau en fonction de sa température et de sa pression. Dans le séchage par convection, donc à la pression atmosphérique, ce transfert correspond au passage de la vapeur du liquide à travers une mince couche de gaz quasi immobile située à la surface du solide.

L'épaisseur de cette couche stagnante peut être fortement diminuée en appliquant un courant gazeux de séchage de vitesse plus au moins élevée.

■ Transfert de chaleur :

Le transfert calorique est fondé sur la notion de flux de chaleur.

$$O = \frac{Q}{t}$$

O : Flux ou débit de chaleur

Q : Quantité de chaleur

t : Temps.

Dans cette formule, le débit de chaleur Q est égal à la quantité de chaleur en Joule se propageant par unité de temps en seconde.

Dans les systèmes de séchage par convection le fluide s'écoule en régime turbulent, sauf au contact proche du produit où il existe une mince couche appelée "couche limite" quasi immobile. A l'intérieur de ce film, la chaleur se transmet en fait par conduction.

Le transfert global de chaleur répond alors à l'équation suivante :

$$\phi = \gamma \cdot S_1 (\theta^1 - \theta^2)$$

ϕ : Débit de chaleur.

γ : Coefficient de convection.

S_1 : Surface d'échange entre fluide et solide.

θ^1 : Température de fluide.

θ^2 : Température du solide.

De ces deux équations nous pouvons faire ressortir :

$$\gamma = \frac{Q}{S_1 t (\theta^1 - \theta^2)}$$

La difficulté pour calculer le flux de chaleur consiste à déterminer le coefficient γ de convection.

Dans la chaleur par convection, la variable principale influençant le transfert de chaleur est la vitesse de fluide de séchage au contact de la matière à sécher.

En outre la surface de contact est également une variable très importante à prendre en considération.

Dans les séchoirs, on cherche à rendre cette surface la plus grande possible, et ceci en déposant les produits à sécher sous une faible épaisseur.

Voyons à présent les méthodes du séchage par convection.

■ Méthodes de séchage par convection [18]

Ces méthodes se divisent en deux groupes suivant la qualité de l'air de séchage employé : air libre et air chaud.

- Séchage à l'air libre : l'air de séchage est l'air ambiant non traité. Le séchage peut se faire sous soleil ou sous abri.
- Séchage à l'air chaud : dans ce type de séchage, les appareils sont classés suivants les mouvements respectifs établis entre le produit à sécher et l'air de séchage.
 1. Séchage en couche fixe.
 2. Séchage en couche mobile.
 3. Séchage en lit d'air fluidisé.
 4. Séchage "flash" par transport pneumatique.

1. Séchage en couche fixe

Pour ce faire on utilise deux types d'appareils, l'un fonctionnant en continu et l'autre en discontinu.

- Séchoir en discontinu : (*Fig. 16*)
dans ce type d'appareil l'enceinte est munie de plaques horizontales sur lesquelles sont disposés les produits à sécher en couche plus ou moins mince, exemple : armoire de séchage ou étuves.
- Séchoirs en continu : (*Fig. 17*)
ici, la masse est disposée à l'entrée en couche mince sur un support ; cette couche est véhiculée plus ou moins rapidement vers la sortie du séchoir où elle est déchargée. L'air de séchage est dirigé en contre courant de la masse à traiter. Exemple : étuve fonctionnant par traversée.

2. Séchage en couche mobile :

Dans ce type de séchage, les fragments de produits à traiter sont rendus immobiles les uns par rapport aux autres grâce à des systèmes d'agitation. Ce type de séchage est effectué en continu et l'air agit par traversée ou en contre courant du produit à sécher.

Exemple d'appareils : le séchoir à tambour mobile, à tambour fixe, à colonne ou séchoir rotatif. fixe.

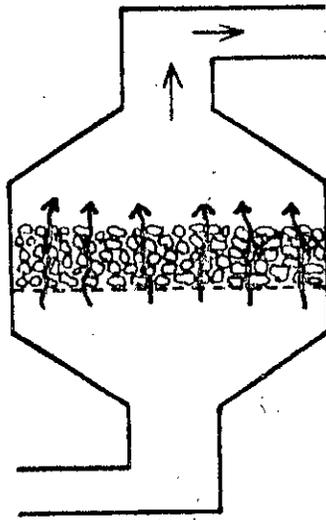


Figure 16 : Séchoir en couche fixe en discontinu.

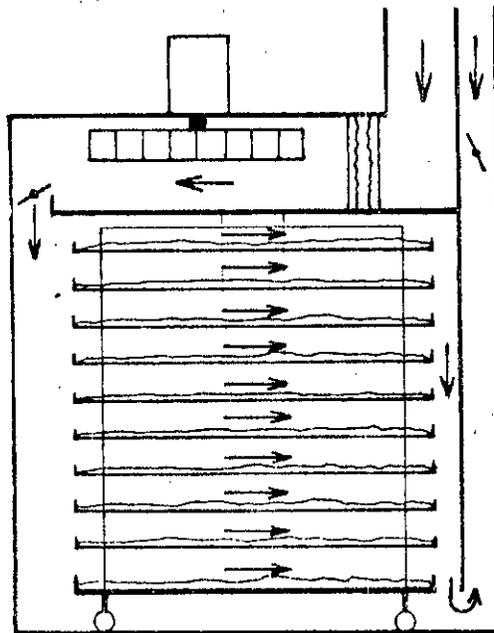


Figure 17 : Séchoir en couche fixe en continu.

3. Séchage en lit d'air fluidisé : ces appareils opèrent par charges et décharges successives des masses à sécher.

L'élément essentiel de l'appareil est un système de cuve cylindroconique (Fig. 18).

4. Séchage "flash" par transport pneumatique : le produit est ici séché par transport pneumatique à l'aide d'un violent courant d'air chaud.

Après avoir examiné supra le séchage par convection et ses caractéristiques c'est le tour à présent d'un autre type de séchage.

b) Séchage par conduction : [18]

Dans ce mode séchage, le produit à sécher est chauffé par l'intermédiaire de la paroi du séchoir, de telle façon que le liquide soit évaporé et quitte l'appareillage sous forme de vapeur. Il s'agit donc essentiellement d'un procédé d'évaporation. Pour ce type de séchage les appareils les plus fréquemment utilisés sont les suivants :

- Séchoirs par conduction discontinue : tels que les séchoirs sous vide ou par conduction continue.

■ Séchoir sous vide : (Fig. 19).

Le produit à sécher est disposé sous faible épaisseur sur des plateaux, ceux-ci sont superposés sur des étagères de l'armoire à vide. Ces étagères constituent la source de chaleur, elles sont formées de tubes ou de plaques dans lesquelles circule un fluide chaud.

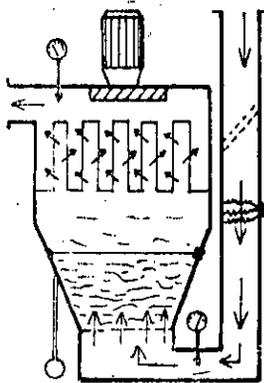


Figure 18. Séchoir à lit d'air fluidisé.

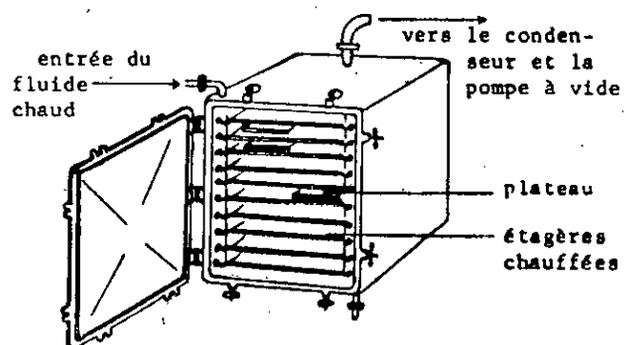


Figure 19 : Etuve sous vide.

■ Séchoir rotatif sous vide : (Fig. 18)

Cette sorte d'appareil est formé d'une enceinte de séchage, d'une paroi métallique dans laquelle le produit soumis à dessiccation est agité et mis en contact de ce fait avec la paroi chaude. Le produit est donc sans cesse remué sous vide pendant l'opération de dessiccation.

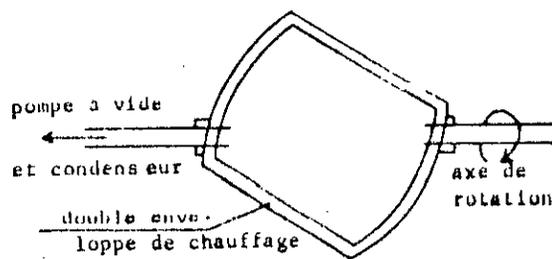


Figure 20 : Séchoir rotatif sous vide.

■ Séchoir par conduction continue : le type de séchoir par conduction continue sous vide est le séchoir à bande (Fig. 21).

Le produit à sécher est placé sur un système de convoyage souvent horizontal, qui prend la forme d'une bande perforée. La bande perforée est ensuite passée sur une surface chauffée. L'opération est effectuée habituellement sous vide.

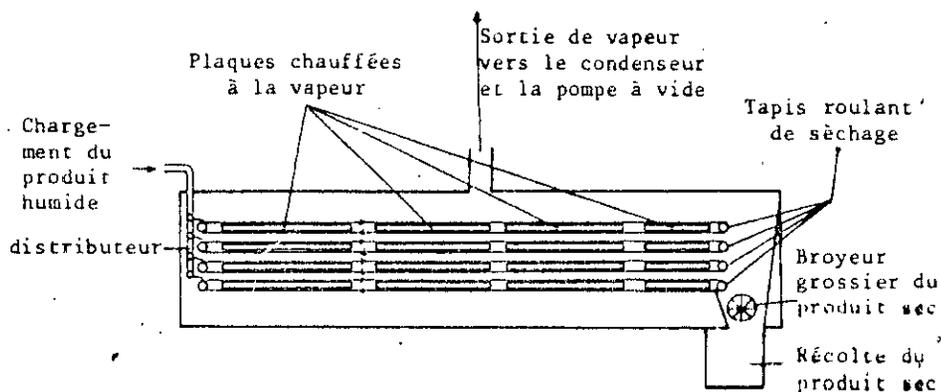


Figure 21 : Séchoirs à bandes.

1-2-4. Calibrage :

Après avoir procédé au séchage de la poudre et pour avoir des grains de dimensions bien déterminées, il est nécessaire d'effectuer un tamisage-broyage qui permet en même temps de séparer les grains qui ont pu s'agglutiner [11], et permet également de réduire la taille des grains [21]. Pour cette opération un granulateur oscillant peut convenir pour réaliser simultanément le broyage et le tamisage. L'ensemble de cette opération est appelé *CALIBRAGE*.

Après avoir décrit l'étape du mélange des poudres, puis celle de la granulation par voie humide, voici parvenue celle de l'addition des lubrifiants.

1-3. Addition de lubrifiants :

Les lubrifiants sont ajoutés au grain calibré juste avant la compression. Ils se présentent sous forme de poudre très fine qui va se répartir à la surface des grains. La quantité de lubrifiants est assez faible : 0,5 à 2% du poids de la poudre traitée. Les lubrifiants ont plusieurs rôles dans la fabrication du comprimé, par exemple :

- L'amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression, ce qui est important pour la régularité du poids (pouvoir glissant) ou encore,

- la diminution de l'adhérence* du grain aux poinçons et à la matrice (pouvoir anti-adhérent) et,

- la réduction des frictions* entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse de grain, enfin,

- les lubrifiants donnent un bel aspect, brillant et non poussiéreux aux comprimés.

Exemple de lubrifiants : Stéarate de Magnésium, Talc, ...

* : Voir Annexe 1.

1-4. Compression

La compression [22],[23],[23 bis] est une technologie qui consiste à transformer une poudre en comprimés par réduction de volume du lit de poudre qui produit l'élimination d'une partie de l'air interparticulaire ce qui a pour conséquences d'augmenter les surfaces de contact entre les particules et donc de faciliter les liaisons interparticulaires (Fig. 22).

La compression se fait sur des machines alternatives ou rotative [14].

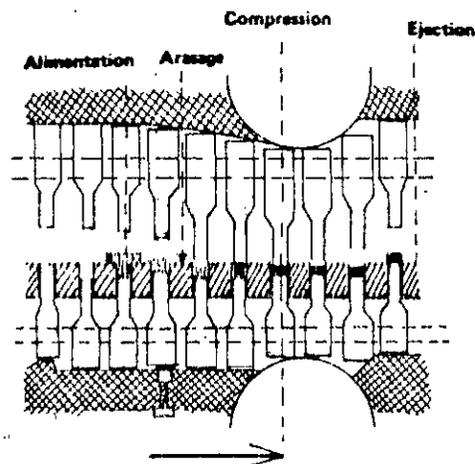


Figure 22 : Différentes étapes de la compression.

1-4-1. Machines alternatives : (Fig. 23)

Les pièces les plus importantes sont : la matrice percée d'un tronc cylindrique vertical, (pièce fixe), deux poinçons mobiles, la trémie et le sabot. La trémie est un réservoir en forme d'entonnoir. Le sabot, qui est le prolongement de la trémie, amène entre chaque compression, le grain au dessus de la chambre de compression.

Pour ces machines, les principales phases de la compression sont la distribution des grains ou alimentation, le poinçon supérieur est relevé, le poinçon inférieur est en position basse. Le sabot se trouve au-dessus de la chambre de compression qui est donc remplie de grain par simple écoulement.

Ensuite le grain en excédent est éliminé par arasage. Ici les poinçons sont dans la position identique à la précédente, le sabot se déplace horizontalement en arasant la poudre au niveau supérieur de la matrice.

Pour la compression proprement dite, le poinçon inférieur ne bouge pas. Le poinçon supérieur descend brutalement et comprime avec force le grain. C'est enfin l'éjection.

Le poinçon supérieur se soulève, il revient à la position initiale. Le poinçon inférieur s'élève et amène le comprimé au niveau supérieur de la matrice. Le sabot revient à sa position de départ en déplaçant le comprimé vers une goulotte d'évacuation et remplit simultanément la matrice pour l'opération suivante.

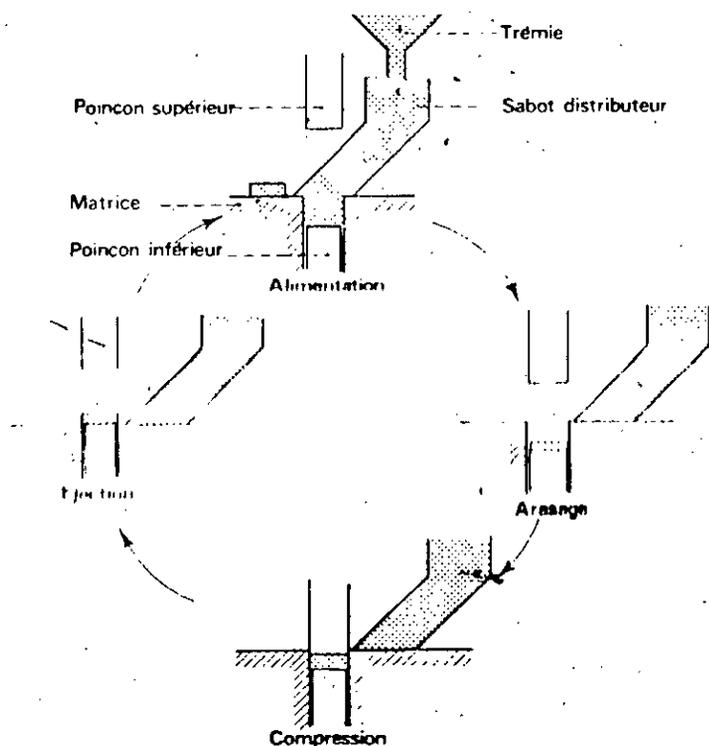


Figure 23 : Machine alternative.

1-4-2 Les machines rotatives : (Fig. 24)

Les pièces les plus importantes sont : un sabot fixe, qui est le système de distribution du grain. Un plateau circulaire horizontal, ou couronne, tournant autour d'un axe. Les matrices avec des trous verticaux répartis sur la couronne à égale distance du centre. Des poinçons qui correspondent à chaque trou de matrice et qui tournent en même temps que la couronne.

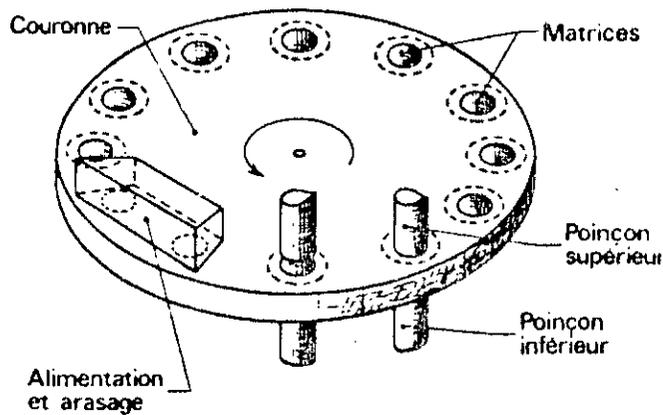


Figure 24 : Machine rotative.

Les phases de compression sont : Au cours de chaque révolution, chaque système matrice-poinçon passe devant différents postes : remplissage par passage sous le sabot, arasage, compression et éjection (Fig. 25). Contrairement à ce qui se passe sur l'alternative, la compression n'est pas brutale mais progressive et la force de compression s'exerce, non pas sur une seule face, comme c'est le cas pour l'alternative, mais sur les deux faces du comprimé.

Les deux types de machines décritent ci-dessus présentent chacune un intérêt : les machines rotatives sont préférées pour les fabrications importantes, industrielles, du fait de leur rendement supérieur. Elles sont plus silencieuses, car la compression est moins brutale. Les machines alternatives sont plus utilisées pour les petites séries. Elle sont moins chères. Leur mécanisme étant plus simple, elles sont plus faciles à nettoyer et à régler entre deux fabrications différentes. Leur puissance plus élevée, est nécessaire pour une catégorie de gros comprimés [8].

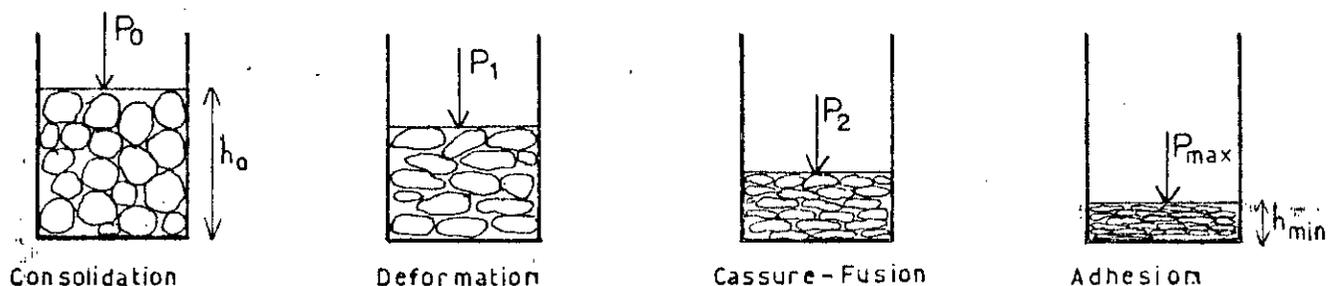


Figure 25 : Les phases de compression sur machine rotative.

1-4-3. Approche de l'opération de compression [24]

L'opération de compression peut être considérée comme une "opération unitaire", depuis fort longtemps pratiquée en pharmacie, mais jamais étudiée en tant que telle jusqu'à une récente période.

Il y a trois façons d'aborder la réalisation d'un comprimé.

1-4-3-1. Méthode basée sur la reproductibilité des résultats :

Elle consiste à travailler de manière empirique, en agissant de telle manière que les opérations de granulation (humide, sèche, ou de compression directe) soient reproductibles. Pour ce faire divers contrôles de forme pharmaceutique seront effectués ainsi : Le poids unitaire, la dureté, la friabilité, le délitement et la dissolution.

Cette méthode sera décrite ultérieurement dans la partie expérimentale.

1-4-3-2. Méthode utilisant les jauges de contrainte :

Une autre méthode plus scientifique, et plus satisfaisante, consiste à fixer les paramètres des facteurs intervenant dans l'élaboration d'un comprimé (exemple : la dureté). Au cours de la compression, le respect de la valeur des paramètres choisis entraîne la reproductibilité des caractères physiques du comprimé décrits précédemment.

L'avantage de cette méthode est de permettre une extrapolation facile du stade pilote au stade industriel. C'est l'optique, notamment, de l'unité de recherche en médicaments et techniques pharmaceutiques (URMTP), de SAIDAL qui a fait récemment l'acquisition d'un dispositif de mesure des forces exercées par les poinçons. Ce dispositif appelé jauges de contrainte, a été installé sur une machine alternative. La théorie concernant ce dispositif sera détaillée plus loin, dans la troisième partie de ce chapitre.

1-4-3-3. Méthode utilisant des capteurs à l'intérieur du comprimé :

Il existe, enfin, une troisième méthode plus élaborée encore que les deux précédentes, et qui tend à étudier les phénomènes au coeur même de la matière comprimée. A l'aide de cette méthode on essaie de mesurer :

- l'accroissement adiabatique de température lors de la fabrication des comprimés ;
- l'augmentation de pression, et sa répartition temporelle et spatiale.

Cette technique, mettant en jeu des capteurs situés à l'intérieur du comprimé, demande un appareillage que seuls quelques laboratoires aux PAYS BAS et en ANGLETERRE, sont susceptibles de mettre en oeuvre.

Après la description du procédé de fabrication du comprimé, une série de contrôle est effectuée comme il est exposé ci-après.

II. CONTROLE TECHNOLOGIQUE

En cours de fabrication ou à l'issue de la chaîne de fabrication, les comprimés sont soumis à une diversité d'analyses à l'aide de méthodes toutes aussi diverses.

2-1. En cours de fabrication

Deux séries de contrôle sont envisagées : l'analyse granulométrique et l'analyse rhéologique.

2-1-1. Analyse granulométrique [22], [25]

Conformément à la définition AFNOR (Agence Française des Normes), la granulométrie est une science qui a pour objet la mesure des dimensions et la détermination de la forme des grains ou particules. Ce qui suit est un aperçu de cette forme de contrôle.

a) Echantillonnage : l'une des conditions essentielles d'un échantillonnage est la constitution d'un prélèvement conforme, atteint si toutes les parties du lot ont autant de chance d'être prélevées. le prélèvement peut être simple, au hasard si le lot est supposé homogène. Il peut être stratifié au hasard si le lot est supposé hétérogène.

b) L'analyse : Une poudre est essentiellement caractérisée par les dimensions de ses particules qui peuvent être contrôlées par différents procédés dont les plus utilisés en pharmacie sont les suivants :

- Le procédé optique: utilisant un microscope, ceci pour une gamme de particules entre 0 et 200 μm .
- Le procédé électrique : utilisant un appareil appelé *COULTER-COUNTER*, employé pour une gamme de particules de diamètres entre 0,5 et 300 μm .
- Le procédé mécanique : utilisant des tamis. Il est employé pour des particules de diamètres compris entre 90 et 1250 μm . Les tamis sont formés par des

tissages de fils qui laissent libres entre eux des intervalles carrés ou mailles. Pour un contrôle granulométrique, la maille doit être très régulière et aussi peu déformable que possible.

- * L'histogramme de fréquence : il est réalisé sur un papier millimétré, en portant en abscisse le diamètre, en microns, des différents tamis utilisés, et en ordonnée le pourcentage en poids correspondant au refus des tamis.
 - * La courbe de distribution cumulée : l'intégration de la courbe de fréquence donne ce que l'on appelle une courbe de distribution cumulée. Arithmétiquement, l'intégration s'obtient en additionnant les pourcentages massiques. Le total de chaque valeur étant cumulé avec le précédent. Cette distribution est représentée ainsi :
 - en abscisse, le diamètre en microns,
 - en ordonnée, la fréquence cumulée en pourcentage.
- Le point d'intersection de la courbe avec l'axe 50% représente la dimension moyenne du grain.

2-1-2. Analyse rhéologique.

Indépendantes l'une de l'autre, l'analyse granulométrique que nous venons de décrire est aussi importante, lors du contrôle, que l'analyse rhéologique. Pour celle-ci la connaissance du comportement des poudres, écoulement ou propriétés rhéologiques, est indispensable à la technologie pharmaceutique. [22] Les produits pharmaceutiques étant transportés ou véhiculés, ils doivent présenter des qualités de fluidité qui leurs permettent d'être comparés à des liquides. Ceci sous-entend que, d'une part, l'écoulement doit exister et que, d'autre part, il doit être régulier. L'assimilation d'une poudre à un liquide permet de parler de "Rhéologie des poudres". [27] Celle-ci pose la question des facteurs qui l'influencent et de leur évaluation respective.

2-1-2-1. Facteurs influençant la rhéologie des poudres. [25]

Les poudres, solides divisés, sont constituées par un ensemble d'éléments. Ceux-ci étant des particules ou groupements de particules, leur écoulement est la résultante d'un certain nombre de facteurs. Chaque particule d'une poudre considérée isolément, a tendance à se déplacer en fonction de sa densité, sa forme, sa taille, etc ... Elle est gênée dans son mouvement par les contacts avec les autres particules ou par les contacts avec les parois des systèmes d'écoulement qui la contiennent.

Ces deux types de contact augmentent les difficultés d'approche et de compréhension du phénomène d'écoulement. Les différents facteurs influençant la rhéologie des poudres sont les suivants, sans oublier toutefois qu'ils interfèrent les uns sur les autres, tantôt en favorisant l'écoulement, tantôt en le freinant.

a) La densité.

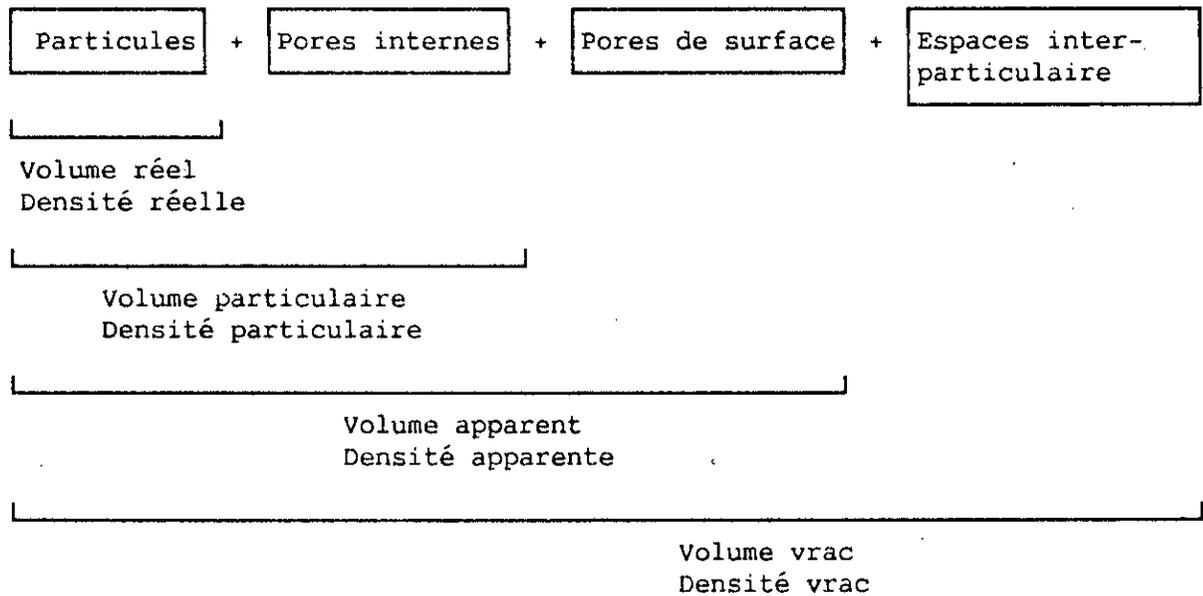
Toute particule étant soumise à la pesanteur, son déplacement dans l'air est, en premier lieu, fonction de sa densité.

Pour une particule de forme et de taille définies, la vitesse de déplacement sera d'autant plus grande que la particule sera plus dense.

La détermination de la densité ou masse volumique nécessite deux mesures; celle du poids et celle du volume. S'il est facile de connaître le poids par simple pesée, la mesure du volume est plus délicate.

Cela s'explique par le fait que tout élément empilé présente des espaces interparticulaires, et chaque élément peut présenter des pores de surface et des pores internes.

Les différents volumes et densités qui peuvent être déterminés sont résumés dans le schéma suivant.



b) La porosité

La porosité considérée est envisagée en termes de porosité du lit de poudre, c'est à dire de celle créée par l'empilement des particules et comprenant les espaces inter-particulaires.

Si la cohésion* est considérée comme négligeable, lorsque le matériau présente le plus grand nombre possible d'espaces interparticulaires, son écoulement est facilité.

En réalité, la cohésion est souvent importante, et de ce fait, l'écoulement des particules de taille importante est plus aisé que celui des particules de faible taille contrairement à ce qui pourrait être attendu.

c) Structure atomique et composition chimique :

Ces deux facteurs interviennent dans le comportement rhéologique de la poudre, mais sont inhérents à la substance et contrôlent :

- La rigidité et la déformation des éléments dans les phénomènes de compression.
- La densité vraie.*
- Les propriétés électriques des particules élémentaires.

* : Voir Annexe 1.

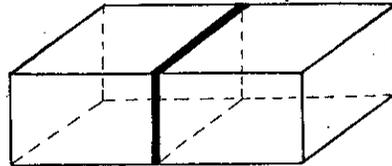
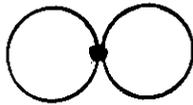
d) Forme :

L'assimilation de l'écoulement d'une poudre à celui d'un liquide paraît particulièrement plausible dans le cas de particules sphériques.

La forme des particules affecte donc les propriétés rhéologiques des poudres. Des aiguilles ou des particules anguleuses s'écoulent plus difficilement que des particules sphériques ou ovales.

L'explication de ce phénomène réside dans le fait que pour un même volume, la sphère développe la plus petite surface donc la possibilité d'un seul point de contact entre deux sphères.

D'autres formes, par exemple un parallélépipède rectangle de même volume, présente une surface plus importante, donc des surfaces de contact plus étendues.



Malheureusement, il est assez difficile d'estimer le facteur de forme, car en pratique, de nombreuses particules sont de forme irrégulière et ne peuvent être décrites en termes géométriques.

e) Taille et granulométrie :

Dans le domaine des poudres, de nombreuses propriétés dépendent de la taille des particules.

Toutefois, elles sont à considérer en termes de granulométrie, c'est à dire de distribution de tailles.

En général, les particules de taille importante présentent une vitesse d'écoulement supérieure à celles de taille inférieure. Cette affirmation n'est valable que pour des particules équidimensionnelles .

Il n'en est pas de même pour les particules anisométriques* (souvent rencontrées en fabrication) et de nombreux travaux ont mis en évidence l'existence d'une taille "optimale" des produits pour laquelle la vitesse d'écoulement est maximale.

En dessous de cette taille critique, les particules ont tendance à se coller entre elles ou à adhérer* à la surface qui les supporte.

Ceci s'explique par le fait que les particules sont soumises à deux types de forces opposées, les forces d'attraction d'une part, les forces de répulsion d'autre part. Quand les forces d'attraction deviennent supérieures aux forces de répulsion, un matériau cohérent se forme et freine l'écoulement de la poudre.

Dans la région au dessus de la taille critique, la cohésion* est négligeable.

Ce concept de dimension "critique" étant valable pour les produits purs, les mélanges de poudre, utilisés en fabrication, sont beaucoup plus complexes et la granulométrie joue alors un rôle primordial.

La connaissance du pourcentage de fines* d'un mélange est importante, car l'introduction de petites particules sphériques dans un amas de grosses particules anisométriques* améliorent l'écoulement de celles-ci.

f) L'humidité :

L'humidité est un des facteurs essentiels de l'irrégularité d'écoulement des poudres pharmaceutiques, gênant leur transport et leur stockage. La surface d'un solide n'est jamais propre, elle se charge toujours de molécules en provenance du milieu environnant ; "impuretés", dont la vapeur d'eau est la plus commune.

La présence d'eau dans les poudres va affecter la plupart des propriétés physiques telles que l'angle de repos* et la cohésion*.

* : Annexe 1.

Ces propriétés ne dépendent pas de l'eau totale contenue dans le solide mais de l'eau adsorbée à la surface des particules et de l'eau de cristallisation périphérique. Le problème d'adsorption d'eau sur les poudres est donc un problème d'importance de surface et de propriétés physico-chimiques de surface.

De ce fait, la fluidité* est d'autant plus faible que les poudres sont plus fines et présentent un nombre important de points de contact.

La meilleure solution à ce problème d'environnement réside dans l'air conditionné, qui apporte une excellente sécurité mais est particulièrement coûteux.



Contact de deux particules sous faible humidité



Haute humidité, augmentation de la surface réelle de contact.

g) Electricité Statique : [28], [29]

En technologie des poudres, des phénomènes d'électricité statique peuvent apparaître à chaque fois que des particules sont mises en mouvement, et entrent en contact soit avec d'autres particules voisines, soit avec la paroi du récipient qui les contient.

L'électricité statique se caractérise par une accumulation de charges électriques sur des matériaux : elle donne lieu à des perturbations, comme l'adhésion* des particules à leur support (parois des trémies d'alimentation, conduits dans les machines, ou récipients des mélangeurs), ainsi que la cohésion* interparticulaire, qui provoque une tendance à l'agglomération* et entraîne un manque de régularité dans l'écoulement. Ces perturbations sont fonction non seulement de la nature des substances mises en oeuvre et du traitement qu'elles subissent, mais aussi de divers facteurs externes, tels que la température et l'humidité.

* : Annexe 1.

h) Condition d'écoulement :

En général, la facilité d'écoulement d'une poudre au travers d'un orifice est d'autant plus grande que la dimension de celui-ci est importante.

Une preuve en est que la lubrification* d'une poudre, pour obtenir une vitesse maximale d'écoulement, est d'autant moins nécessaire que le diamètre de l'orifice est plus grand.

KETCHUM a établi en 1919 une relation suivant laquelle la vitesse d'écoulement est proportionnelle au cube du diamètre de l'orifice, et à la densité de la poudre.

h) Surface :

La plupart des solides pulvérulents manipulés dans l'industrie pharmaceutique présentent souvent des propriétés de surface différentes de celles du produit proprement dit. En effet, des substances adsorbées mécaniquement ou physico-chimiquement créent un "champ électrostatique" autour de chaque particule.

Si les modifications n'existent pas, l'énergie électrostatique de surface est très importante et, de ce fait, la cohésion*, l'adhésion*, et la friction* augmentent de façon considérable pouvant conduire à l'agglomération* intense des particules.

La rugosité de la surface entraîne une prédominance de la cohésion* et de la friction* et de ce fait un écoulement faible. Les surfaces doivent donc être les plus régulières possibles (polies).

D'autre part, lorsque les poudres ont un grand pouvoir de cohésion*, la surface de contact entre particules est plus grande ; et la poudre s'écoule avec difficulté.

De plus, plus les particules sont fines, plus la cohésion est importante.

* : Voir Annexe

Il faut retenir que lorsque la surface est importante: c'est à dire quand les particules sont de petites tailles, elles présentent des formes asymétriques, des irrégularités de surfaces, elles roulent difficilement les unes sur les autres et tendent à former une structure rigide comme celle d'un solide.

1-2-2. Méthode d'évaluation de la rhéologie des poudres :

- a- Détermination des vitesses d'écoulement.
- b- Caractéristique de tassement.
- c- Caractéristique angulaire des poudres.
- d- Mesure de la surface spécifique.
- e- Homogénéité de la poudre.
- f- Mesure du taux d'humidité résiduelle.

a) Détermination des vitesses d'écoulement : [27]

La détermination de la vitesse d'écoulement, représentative du produit en mouvement, semble être la plus proche du phénomène existant dans une trémie d'alimentation.

Il existe plusieurs méthodes pour mesurer cette dernière parmi elles :

- Mesure de la quantité s'écoulant dans un temps déterminé.
- Utilisation d'une série d'entonnoirs de même forme mais de diamètre d'ouverture différent.
- Mesure du temps nécessaire à l'écoulement d'une quantité donnée de substance.

Pour cette dernière méthode, le principe est le suivant:

Dans un entonnoir normalisé, on introduit sans tasser une prise d'essai de 100g pesée avec une précision de 0,5%. On libère l'orifice et on mesure le temps d'écoulement de la totalité de l'échantillon. (Annexe 2.)

L'aptitude à l'écoulement est exprimée en secondes.

b) Caractéristique de tassement :

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, les volumes apparents avant et après tassement, l'aptitude au tassement, ainsi que les masses volumiques apparentes des solides divisés.

L'appareillage est constitué par un appareil de tassement pouvant provoquer par minute 250 chutes d'une hauteur de 3 mm, et une éprouvette de 250 ml graduée.

Mode opératoire :

Dans l'éprouvette sèche, on introduit sans tasser une prise d'essai de 100g.

On fixe l'éprouvette sur son support.

On lit le volume apparent non tassé V_0 estimé à 1ml près.

On fait subir 10 et 500 chutes et on lit les volumes correspondants V_{10} , V_{500} , estimés à 1ml près.

Expression des résultats :

- Volume apparent avant tassement ou volume vrac :
 V_0 (ml)
- Volume apparent après tassement ou volume tassé :
 V_{500} (ml)
- Aptitude au tassement : plus la différence $V_{10}-V_{500}$ est faible et meilleur est l'écoulement de la poudre.

c) Détermination des caractéristiques angulaires des poudres :

Pour mettre en évidence la fluidité d'une poudre, il est possible d'étudier les angles formés par un tas de poudre au repos, angles variables selon les conditions opératoires utilisées.

Il s'agit d'une approche de la cohésion, donc de la fluidité puisque les diverses forces interparticulaires s'opposent à la force de gravité et empêchent de ce fait le libre mouvement des particules les unes sur les autres.

On définit pour cela un angle de repos*, un angle de friction*, un angle de glissement* et un angle d'écoulement .

d) Mesure de la surface spécifique : [12]

C'est la surface totale d'une poudre par unité de poids:

$$\text{Surface Spécifique} = \frac{\text{Surface Totale}}{\text{Poids}} \quad \text{m}^2/\text{g}$$

Dans un granulé poreux, elle comprend la surface externe des grains plus celles des pores. Pour sa mesure, on a recours à l'adsorption d'un gaz neutre (azote).

On détermine la quantité de gaz nécessaire pour avoir une couche mono-moléculaire continue sur les particules.

e) Homogénéité de la poudre :

Vérification de l'homogénéité du mélange par dosage potentiomètre du principe actif sur une prise d'essai *.

f) Mesure du taux d'humidité résiduelle * :

Dosage de l'humidité résiduelle après granulation, par voie humide.

- Si elle est trop élevée : l'écoulement dans la chambre de compression se fera mal et le comprimé collera à la matrice (grippage*) et aux poinçons (collage*).

- Si elle est trop faible : la cohésion* des comprimés sera insuffisante, ils seront plus friables et se (cliveront* facilement (décallotage*).

L'humidité du grain peut être appréciée au toucher, mais pour les fabrications délicates, il faut avoir recours à une méthode de mesure plus précise, tout en étant rapide (Dessiccateur à Infra-Rouge).

* : Annexe 1.

* : Voir Annexe 1.

2-2. En fin de fabrication :

Les comprimés obtenus doivent répondre à certaines exigences, ce qui implique diverses précautions lors de la fabrication.

2-2-1. Dureté :

Les comprimés doivent être suffisamment durs pour subir les différentes manipulations d'enrobage, de conditionnement, de transport et de stockage.

Si la dureté ne peut être suffisante, il est nécessaire d'ajouter au mélange à comprimer, des liants*. La mesure de la dureté se fait à l'aide d'un testeur de dureté *ERWEKA* *.

La pression de compression est augmentée en continu jusqu'à ce que le comprimé casse. On obtient, automatiquement, l'affichage numérique de la force appliquée, au moment de la rupture, en Newton(N) ou kilopoids(Kp).

2-2-2. Friabilité *

Les comprimés ne doivent pas s'effriter sous l'action de chocs mécaniques.

Des liants* seront utilisés pour augmenter la cohésion*. Les comprimés à essayer sont placés dans un appareil qui va leur faire subir des frottements et des chutes pendant un temps déterminé (5mn). Les comprimés sont pesés avant et après le test. La perte de poids doit être minimale (<1%), sinon les comprimés risquent de ne pas supporter le conditionnement et le transport.

2-2-3. Aspect et régularité du poids

Un mélange peut se comprimer facilement, mais s'il colle aux parois de la matrice ou du poinçon, le comprimé n'aura plus le poids requis ni l'aspect exigé.

Des lubrifiants "anti-adhérents" seront employés, qui empêcheront le mélange de coller aux parois.

* : Annexe 1.

La machine peut présenter des difficultés lors de la fabrication: elle grippe*. (L'éjection du comprimé se fait difficilement).

Des lubrifiants proprement dits "antifrictions" améliorent l'éjection et seront ajoutés au mélange à comprimer. Ces derniers diminuent les forces de friction et permettent une éjection des comprimés plus facile.

2-2-4. Délitement* (ou temps de désagrégation*).

Un comprimé est une forme pharmaceutique utilisée pour sa facilité d'emploi unitaire.

Le principe actif contenu dans le comprimé doit être rapidement libéré au contact de l'eau ou des sucs digestifs.

Les excipients capable de favoriser la désagrégation du comprimé sont des délitants*.

Cet essai se fait sur six comprimés prélevés sur chaque lot de fabrication, que l'on plonge dans l'eau à $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, et on note le temps mis par les comprimés pour se déliter totalement.

Ce temps doit être en général inférieur à 15 ou 20 minutes.

2-2-5. Homogénéité du comprimé.

Le dosage du principe actif, dans le comprimé est fait pour vérifier l'existence de la dose unitaire du principe actif dans le comprimé.

Ce dosage est fait par potentiométrie.**

* : Annexe 1.

** : Annexe 2.

III- INSTRUMENTATION DES MACHINES A COMPRIMER ET APPLICATIONS EN MISE AU POINT ET SUIVI DE FABRICATION :

Le terme d'"instrumentation" des machines à comprimer est généralement donné à l'ensemble des techniques qui consistent à équiper ces machines de moyens électroniques et informatiques permettant de mesurer les grandeurs qui se modifient au cours de la compression d'une poudre (forces et déplacements principalement). [23]

Le but de ces mesures a tout d'abord été l'étude des phénomènes physiques qui se produisent au cours de la compression sous des machines alternatives.

Plus récemment, l'instrumentation des machines rotatives a été réalisée dans un but d'assurance de qualité principalement au niveau de la régularité du poids.

3-1. Chaîne de mesure

3-1-1. Mesure des forces de compression : [32], [33], [34]

Sur chacun des deux poinçons ont été collées des jauges de contrainte à trame pelliculaire.

Les deux jauges de mesure J_2 et J_4 , fixées selon l'axe des poinçons, forment les deux branches opposées d'un pont de WHEATSTONE (Fig. 26)

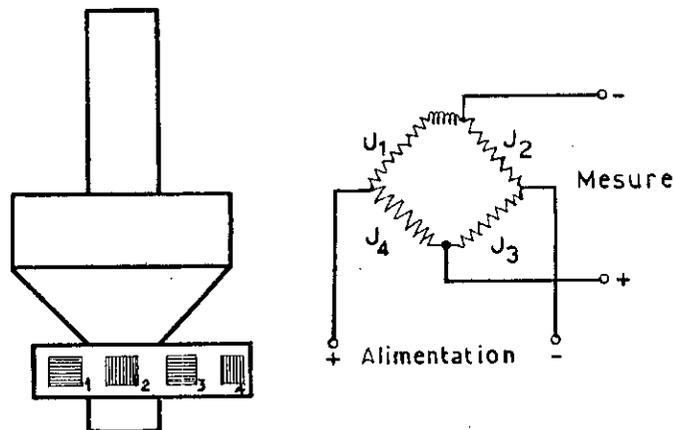


Figure 26 : Chaîne de Mesure.

Le système pourrait effectuer ses mesures sous cette forme, par simple adjonction (addition) de deux résistances fixes destinées à compléter le pont [35].

Un tel montage présenterait toutefois l'inconvénient d'être sensible aux fluctuations de température, aussi deux jauges de compensation thermiques ont-telles été fixées dans le sens horizontal sur les poinçons.

Ces jauges J_1 et J_3 forment les branches restées libres du pont de WHEATSTONE.

L'intérêt des jauges de compensation est qu'elles annulent les effets de température.

Avant l'utilisation de la chaîne de mesure, il est essentiel de faire un étalonnage.

Il est vivement conseillé de procéder à un étalonnage tous les jours, avant chaque utilisation.

3-1-2. Mesure du déplacement du poinçon supérieur :

Le déplacement du poinçon supérieur est mesuré au moyen d'un capteur de déplacement.

Le suivi du déplacement du poinçon supérieur suffit pour définir à tout moment le volume du lit de poudre.

Avant chaque utilisation, il est nécessaire de procéder à un étalonnage.

Les différentes grandeurs mesurées forment la chaîne de mesure schématisée dans la Fig. 27.

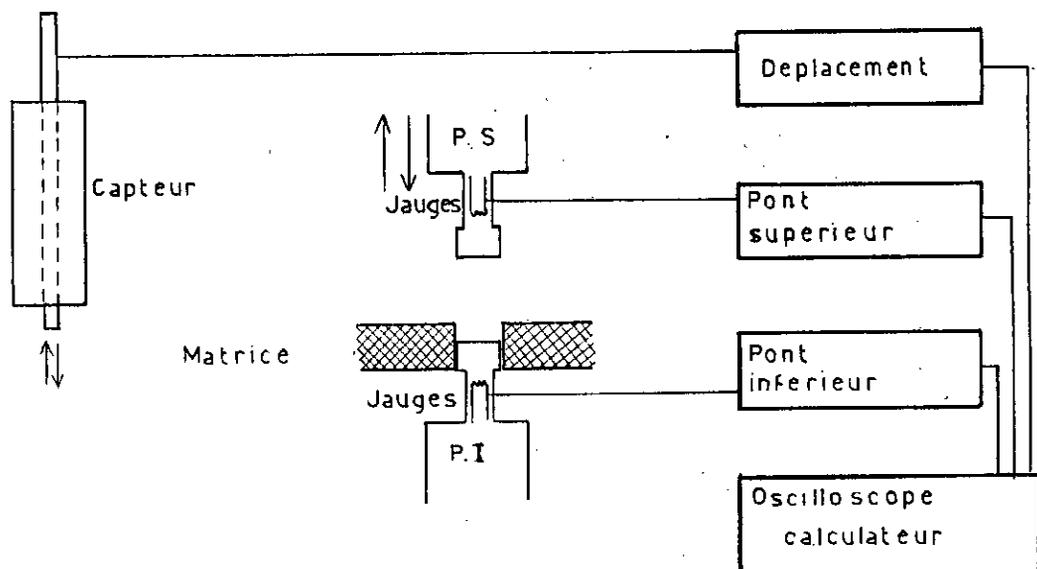


Figure 27 : Chaîne de mesure et les différentes grandeurs mesurées.

L'appareillage décrit présente de nombreux avantages pour étudier la compression.

- Il permet la mesure de la force appliquée par le poinçon supérieur.
- Il mesure également la force transmise au poinçon inférieur.
- Quand l'amplificateur est branché à la sortie des jauges du poinçon inférieur, il est possible de mesurer très précisément la force d'éjection.
- Le capteur de déplacement permet de suivre le mouvement du poinçon supérieur, et par conséquent de tracer des diagrammes force-déplacement, et d'étudier les énergies de compression.
- L'étalonnage du système est simple .
- La variation de chaque signal est enregistrée, même si elle est de courte durée, ce qui permet une analyse détaillée de tous les paramètres intervenant au cours de la compression.

3-2. Méthode de caractérisation de l'aptitude à la compression d'un mélange pulvérulent

Il existe diverses possibilités pour caractériser l'aptitude d'une substance à la compression. Nous utiliserons la suivante [22], [36].

3-2-1. Observation microscopique : (Voir II)

3-2-2. Analyse granulométrique : (Voir II)

- diamètre moyen,
- pourcentage de fines

3-2-3. Mesure de la fluidité : (Voir II)

3-2-4. Mesure de la densité avant et après tassage

3-2-5. Mesure de la valeur F : ou de comprimabilité.

L'essai de comprimabilité nous renseigne sur l'aptitude à la compression d'un produit.

Pour faire cet essai, on alimente la machine alternative avec le mélange à étudier.

La profondeur de la chambre de compression est arbitrairement fixée à 1 cm et reste inchangée pendant toute la durée de l'essai.

On règle l'excentrique* de telle sorte qu'on obtienne des comprimés de dureté nulle, c'est-à-dire qu'on se place à la limite de réglage de l'excentrique, entre l'obtention d'un comprimé et l'obtention d'une poudre non comprimée.

On mesure ensuite à l'aide d'un pied à coulisse, l'enfoncement F du poinçon supérieur dans la matrice ayant permis d'obtenir les comprimés de dureté nulle.

Pour une profondeur de chambre de compression de 1cm avec des poinçons de 1cm² de surface (11,28 mm de diamètre) il sera très difficile d'obtenir des comprimés dans des conditions normales de fabrication si l'enfoncement F nécessaire pour obtenir un comprimé de dureté nulle est supérieur à 40% de la profondeur de la chambre de compression.

Cet essai est décrit pour la détermination de la marge de comprimabilité*. Pour cela, il faut chercher le réglage de l'excentrique permettant d'obtenir les comprimés les plus durs possibles.

Ce réglage est obtenu, juste avant le blocage de la machine, et on mesure l'enfoncement du poinçon supérieur dans la matrice.

3-2-6. Etude du comportement au cours de la compression :

- a) Détermination des défauts du cycle (ou test de compressibilité*).

Ce test nécessite la mesure de la force qu'il est possible d'enregistrer au niveau du poinçon supérieur. Sur l'écran de l'ordinateur, il est possible de visualiser le cycle de compression qui représente l'évolution de la contrainte en fonction de l'enfoncement. (Fig. 28).

Ce cycle de compression, qui est caractérisé par sa forme et sa surface, comprend :

- Une phase de tassement (*Segment 1,2*) au cours de laquelle l'enfoncement du poinçon supérieur dans la matrice ne se traduit par aucune contrainte : sur le plan de la compression, cette phase inutile devrait être minimisée par la formulation.

* : Annexe 1.

- Une phase de compression proprement dite (*Segment 2,3*) caractérisée par sa forme qui doit être la plus rectiligne possible et son maximum qui, pour une dureté donnée, doit être minimisée par un choix judicieux d'excipients.

- Une phase de retour, (*Segment 3,4*), qui, si elle n'est pas à angle droit, signe d'élasticité* du produit, élasticité qu'il faudra corriger par la formulation.

Plus le cycle se rapprochera d'un triangle rectangle, meilleur sera l'aptitude du mélange à fournir des comprimés présentant des qualités mécaniques acceptables.

D'ailleurs, le cycle du chlorure de sodium, produit permettant facilement l'obtention de comprimés, fournit une très belle illustration de cette hypothèse.

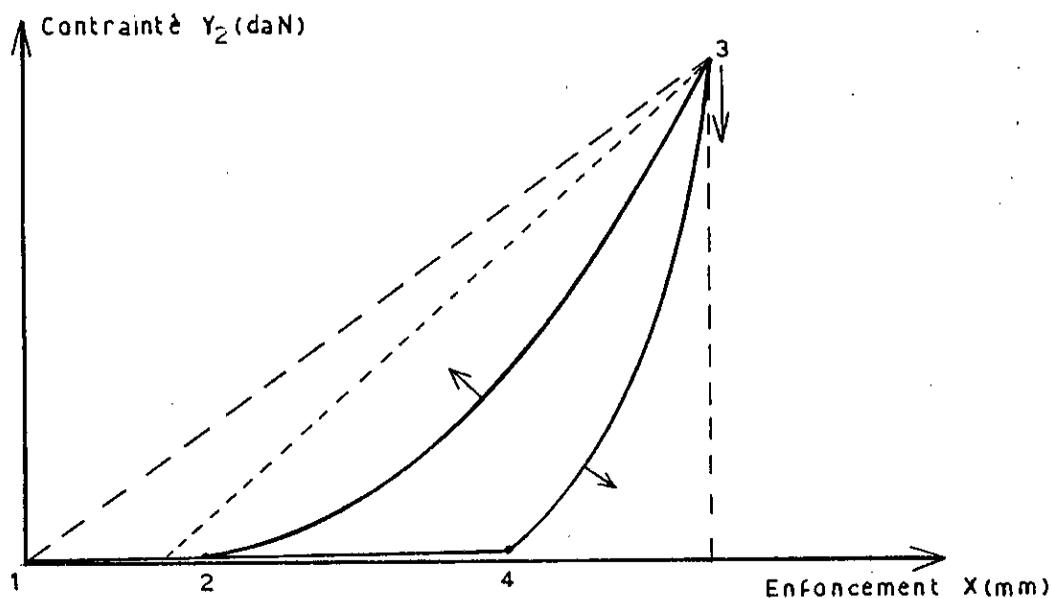


Figure 28 : Cycle de compression.

* Annexe 1.

b) Essai de faisabilité

Pour cela, on visualise la contrainte du poinçon inférieur en fonction du temps, qui va nous renseigner sur les problèmes rencontrés au niveau de l'éjection du comprimé et donc sur la "faisabilité" industrielle de la fabrication du produit. Sur ce tracé nous avons tout d'abord le pic de la pression transmise.

Pour un produit ne représentant pas de problèmes de lubrification, on constate un retour rapide à la ligne de base. En cas de défaut de lubrification, le comprimé coincé dans la matrice maintient sa contrainte sur le poinçon inférieur, ce qui se traduit par une force résiduelle.

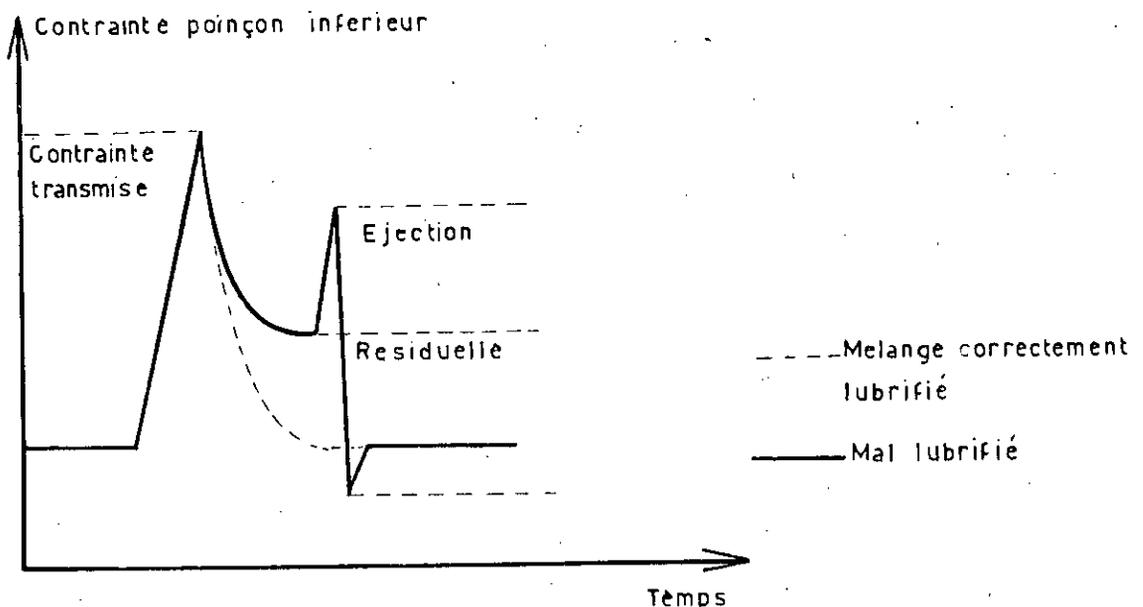


Figure 29 : Contrainte du poinçon inférieur en fonction du temps.

Il s'ensuit un pic d'éjection, témoin de l'effort que le poinçon inférieur doit faire pour arracher le comprimé de la matrice et chaque fois que l'on a constaté du grippage*, on observe un pic négatif.

* : Annexe 1.

c) Détermination de l'indice de cohésion

- On comprime le mélange sur une machine alternative instrumentée, à différents réglages de l'excentrique, afin de couvrir toutes les possibilités vis-à-vis la résistance mécanique des comprimés.

- On mesure la dureté des comprimés obtenus.

- On représente graphiquement la "Dureté" (D) des différents lots de comprimés obtenus en fonction de la force maximale mesurée au niveau du poinçon supérieur (Y_1) lors de la fabrication.

- On détermine les limites de la phase linéaire de la fonction $D = f(Y_1)$. Si besoin est, on réalise des expériences complémentaires. Ces limites seront appelées "limites Industrielles de fabrication".

- On calcule l'équation de la droite de régression caractéristique du produit étudié.

- Grâce à cette équation, on détermine l'indice de cohésion (IC) pour une ou plusieurs valeurs de dureté prises comme références en fonction des objectifs à atteindre [37].

- L'indice de transmission (R) est déterminé et donne une information sur le degré de lubrification du grain.

Ces différentes étapes sont résumées sur l'organigramme page suivante

3-3. Méthode de comparaison de l'aptitude à la compression des mélanges pulvérulents [41], [42], [43]

Tout d'abord l'essai de fluidité sera effectué sur chaque mélange :

Les mélanges dont le temps d'écoulement est supérieur à 10s sont abandonnés.

Les mélanges ayant satisfait à cet essai sont alors soumis à l'essai de tassage et éliminés si $V_{10}-V_{500} > 20\text{ml}$.

Après ces deux essais successifs de fluidité et de tassage, nous allons maintenant passer à des essais permettant de savoir si les mélanges formulés sont ou ne sont pas aptes à la compression.

Pour cela, nous procéderons de la même manière que pour un mélange pulvérulent.

COMPRESSION DU PRODUIT A ANALYSER
SUR MACHINE INSTRUMENTEE
A DIFFERENTS REGLAGES DE DURETE

VALEURS CARACTERISTIQUES

ANALYSE DES RESULTATS A L'AIDE DE L'ORDINATEUR

DETERMINATION DES
VALEURS CARACTERISTIQUES
DE LA REGRESSION
 $Y_1 = f(X)$
(sur alternative seulement)

DETERMINATION DES LIMITES
DE LA PHASE LINEAIRE
ET DES VALEURS CARACTERISTIQUES
DE LA REGRESSION
 $D = f(Y_1)$

SIMULATION POUR DES VALEURS IMPOSEES DE FORCE, DURETE
(ou enfoncement sur alternative seulement)

VALEURS CARACTERISTIQUES
MARGE DE COMPRESSION
INDICE DE COHESION
INDICE DE TRANSMISSION
INDICE DE LUBRIFICATION
CYCLE FORCE/DEPLACEMENT (sur alternative seulement)

Pour chaque mélange à comparer, on détermine :

- l'équation de régression caractéristique,
- les limites industrielles de fabrication.

Grâce à ces équations, on peut :

- Calculer, pour chaque mélange, l'indice de cohésion pour la même dureté désirée.
- Représenter sur un même graphique les segments de droite correspondant à chaque mélange.

Plus l'indice de cohésion est important, meilleure est l'aptitude à la compression du mélange.

La représentation graphique permet :

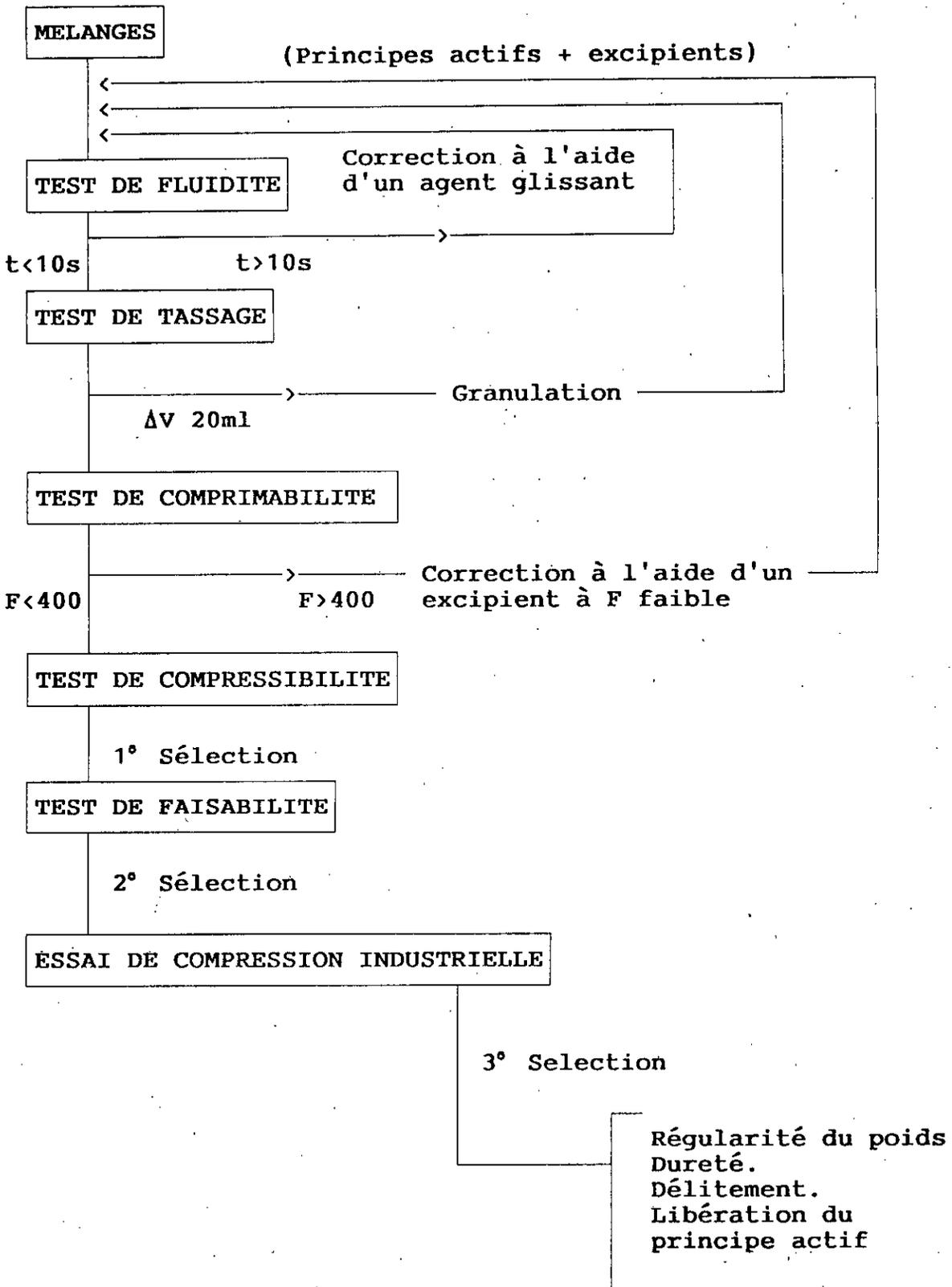
- de visualiser si le classement fourni par l'indice de cohésion reste vrai quelque soit le niveau de dureté fixé comme objectif.
- De visualiser en plus la "maniabilité" des produits.

L'utilisation des essais proposés permet de choisir entre différents grains, obtenus par granulation humide ou sèche, le plus apte à la fabrication industrielle.

De plus, ces essais peuvent éventuellement servir à :

- La formulation des comprimés.
- L'amélioration de l'aptitude à la compression d'un mélange pour compression.
- Choisir entre différentes formes cristallines d'un même principe actif celle qui est la mieux adaptée à la compression.
- Contrôler les matières premières pour vérifier qu'un nouveau lot présente bien les caractéristiques habituelles observées avec les lots précédents.
- L'optimisation de la formule de la phase externe qui est résumée sur l'organigramme suivant :

METHODOLOGIE DE FORMULATION



Après un aperçu théorique, sur le procédé de fabrication du médicament, et les contrôles technologiques réalisés sur le produit semi fini (grain) et le produit fini (comprimé), ce chapitre deuxième sera consacré à une série d'expériences qui permettent de suivre les étapes de fabrication des médicaments tout en réalisant certains contrôles technologiques.

CHAPITRE DEUXIÈME : ESSAIS, TESTS ET INTERPRÉTATIONS

Dans ce chapitre deuxième sera présenté dans un premier temps les différents composants du produit utilisé (Mebeverine chlorhydraté) ; puis les conditions opératoires dans lesquelles se sont déroulées les expériences.

Avant de présenter les différents résultats obtenus, et leurs interprétations, un plan d'expérience sera établi, résumant la procédure utilisée pour réaliser les expériences.

I- COMPOSANTS DU PRODUIT

Les composants du produits sont :

Mebeverine chlorhydrate	Principe actif.
Lactose	Diluant.
Amidon de Mais	Diluant.
Polyvinylpyrrolidone (PVP K90)	Agent liant.
Talc	Lubrifiant.
Stéarate de Magnésium	Lubrifiant.

La Mebeverine chlorhydrate est un principe actif présent à 50% dans des comprimés de poids 200mg. C'est une poudre cristalline blanche, à odeur caractéristique et de saveur amère.

Cette poudre présente les caractéristiques technologiques suivantes :

- Un tassement V10 - V500 de 30 ml.
- Un taux d'humidité de 0,3% .

Pour la mesure du temps d'écoulement, la Mebeverine ne s'écoule pas du tout à travers l'entonnoir.

La Mebeverine chlorhydrate est un principe actif très hygroscopique et ses propriétés d'écoulement et de tassement ne sont pas satisfaisantes puisque la poudre ne s'écoule pas du tout et le tassement est supérieur à la norme fixée à 20ml.

Il est donc nécessaire d'améliorer les propriétés technologiques du principe actif par addition d'excipients.

Avant la compression, il est souvent nécessaire de diluer le principe actif soit parce qu'il présente une trop grande activité, soit parce que les comprimés qu'il permettrait d'obtenir auraient un volume insuffisant pour une dose donnée de principe actif.

Cette opération se fait par addition de poudres inertes : les diluants.

Les diluants utilisés pour la Mebeverine chlorhydrate sont le lactose, et l'amidon de Mais.

Quand le produit à comprimer ne présente pas un bon pouvoir d'adhésion, on ajoute, à ce dernier des adjuvants aptes à l'agglomération sous pression. Ces produits agissent soit par leur nature chimique soit par leur macrostructure souvent poreuse ou fibreuse qui permet aux particules de s'imbriquer ou de s'enchevêtrer les unes dans les autres. Ce type de produit est appelé : liant.

En granulation par voie humide, le liant est ajouté en solution, le mélange étant séché avant compression.

Le liant utilisé est : Polyvinylpyrrolidone K90, en solution hydroalcoolique.

L'aptitude du principe actif, à l'écoulement, étant mauvaise, elle entraînera un remplissage défectueux de la chambre de compression et conduira à des comprimés de masses irrégulières. Cette aptitude est améliorée par l'opération de granulation par voie humide, car elle permet de tester et d'améliorer les propriétés en jouant sur les facteurs directeurs des différentes étapes. L'hygroscopicité de la Mebeverine exclue la granulation par voie sèche et la compression directe.

II. CONDITIONS OPERATOIRES :

Pour une meilleure compréhension du déroulement des expériences, il est essentiel de présenter les conditions opératoires de chaque étape de fabrication ainsi que les contrôles technologiques réalisées tout au long de la fabrication. Puis sera dressé un plan d'expérience résumant tous les essais réalisés.

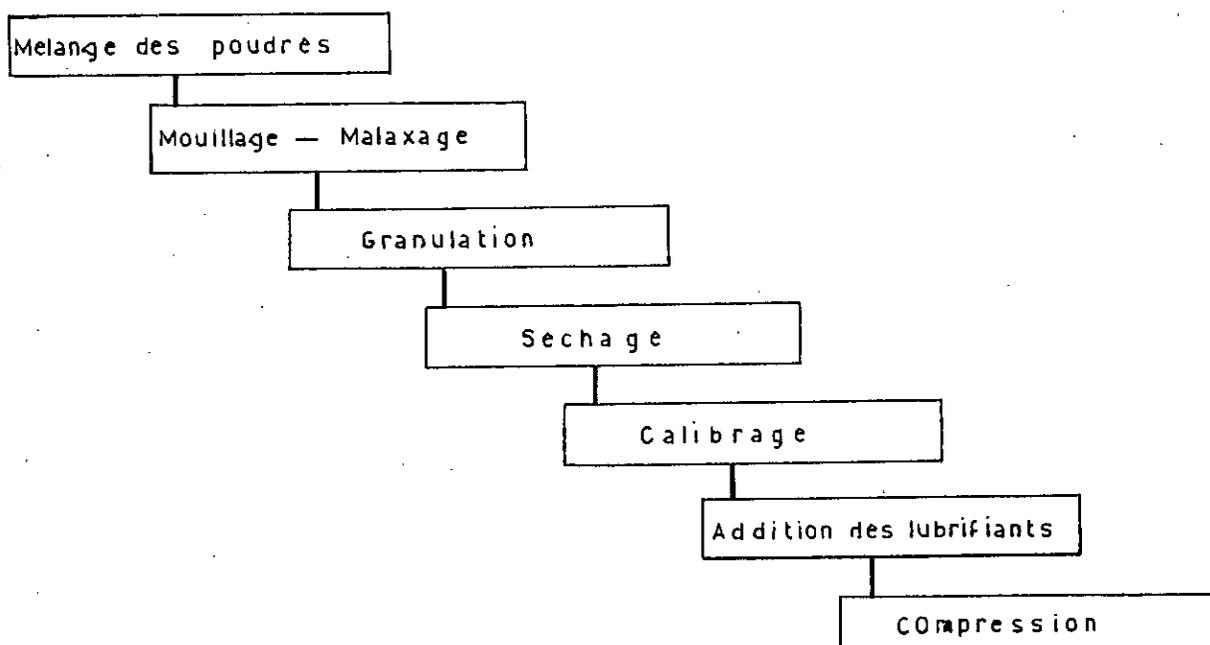
2.1 Présentation des différentes étapes de fabrication

Pour l'obtention de comprimés à 50% de Mebeverine chlorhydrate le mode de granulation par voie humide est le plus adéquat.

Il comprend notamment les étapes suivantes :

- Mélange du principe actif avec certains adjuvants.
- Mouillage et malaxage du mélange de poudres.
- Granulation.
- Séchage des grains.
- Calibrage du grain.
- Addition des lubrifiants.
- Compression proprement dite.

Tableau 3 : Granulation par voie humide



2-1-1. Mélange du principe actif avec les diluants

S'agissant d'un mélange de poudre, de nombreux types de mélangeurs peuvent être mis en oeuvre, à condition de ne pas entraîner une dissémination des produits dans l'atmosphère. Pour cela, on réalisera ce mélange dans un mélangeur malaxeur type LODIGE, qui permet ensuite, sans avoir à opérer un changement d'appareil, le mouillage par la solution liante et le malaxage d'homogénéisation.

Les éléments de brassage, dont le rôle est de favoriser la pénétration de la solution de liant dans les espaces interparticulaires sont constitués par des socs.

Ce mélangeur travaille selon le procédé de projection et de tourbillonnement qui est atteint par l'utilisation de pales en socs de charrue.

La vitesse de rotation est fixée à 125 tours/min.

Dans cette étape, l'étude se fera essentiellement sur l'influence du temps de mélange des poudres en fonction des caractéristiques du grain et des comprimés obtenus.

2.1.2 Mouillage et malaxage

Le mouillage du mélange de poudres se fait dans le même mélangeur, en remplaçant seulement le couvercle du mélangeur par une cheminée.

On versera la solution liante progressivement par la cheminée pendant que le malaxage se fait.

L'étude sera axée principalement sur l'influence du mode d'incorporation de la solution liante, et du temps de mouillage et malaxage sur les caractéristiques du grain et son aptitude à la compression.

2.1.3 granulation

Quand le mouillage de la poudre est réalisé et que le grain est obtenu, il faut le granuler à travers une grille. Cette opération se fait à l'aide d'un granulateur oscillant *FREWITT*, et repose sur le principe de forçage (ou extrusion) à travers une grille ou une tôle perforée d'une masse préalablement mouillée.

Pour l'étape de granulation, une variation des ouvertures de mailles des grilles sera faite, et son influence sur l'aptitude du grain à la compression.

2.1.4 séchage

Le séchage du grain se fait dans une étuve à plateaux type *GLATT*, grâce à un apport régulier d'air chaud et à une circulation intensive du flux d'air dessus le produit. C'est un séchage par convection.

L'air de séchage circule horizontalement au dessus du produit. Les différents facteurs de séchage sont :

- La température de l'air : est mesurée et la valeur est donnée au régulateur.
- Le volume de l'air : est fixé au moyen de clapets de régulation d'air d'entrée et de sortie.
- Le temps de séchage : est fixé à l'aide d'une minuterie.

Dans l'opération de séchage, l'influence de la température de l'air d'entrée et du temps de séchage sera étudié en fonction de l'aptitude à la compression du grain.

Le volume d'air est maintenu constant.

2.1.5 Calibrage

Après avoir obtenu un grain sec, il est important de le calibrer, en le faisant passer sur un granulateur oscillant muni d'une grille de 1mm.

La vitesse d'oscillation, du granulateur, est maintenue constante tout au long des expériences.

2.1.6 Addition des lubrifiants

Les lubrifiants étant sous forme de poudre, leur mélange avec le grain se fera dans un mélangeur planétaire type *TURBULA*, qui tourne à une vitesse de 1360 tours/min.

Dans cette étape, l'influence du temps de mélange sur les caractéristiques du grain et des comprimés obtenus, sera étudié.

2.1.7 Compression

Suivant l'importance du lot à comprimer, il est possible d'avoir recours à deux types de machines.

- Les machines alternatives, relativement simples et dont certaines sont très puissantes, mais qui ne permettent de traiter que des lots peu importants.

- Les machines rotatives, plus complexes, mais qui permettent de traiter des lots très importants.

Les lots étudiés étant des lots de 1 kilo, la compression se fera sur une comprimeuse alternative type KILLIAN. Son fonctionnement est expliqué en détails dans le chapitre premier (Page 39).

La forme des comprimés obtenus est fonction de la forme des matrices et des poinçons. Il est possible d'obtenir des comprimés ronds, plats, convexes, avec rainure de cassure. Dans un premier temps, des poinçons bombés de 9mm de diamètre, avec une comprimeuse non instrumentée sera utilisée puis, dans un deuxième temps, le suivi de la compression se fera à l'aide d'une comprimeuse alternative instrumentée, dotée de jauges de contrainte avec des poinçons plats de 11,28mm de diamètre.

2.2 Présentation des tests

Parmi les tests réalisés, on distingue les tests fait sur le grain et d'autres sur le comprimé fini.

2.2.1 Tests réalisés sur le grain :

Les tests effectués sur le grain sont :

- *dosage du grain* : Ce test est fait pour vérifier l'homogénéité du mélange, en procédant à un dosage potentiométrique* du principe actif sur une prise d'essai de 10 g.

- *Analyse granulométrique* : Pour la détermination du taux de fines **, il est nécessaire de procéder à une analyse granulométrique, avant la compression.

Cette dernière est réalisée à l'aide d'une prise d'essai de 100g, prélevée dans le mélange.

L'échantillonnage devant être représentatif, un prélèvement est effectué à différents points de la surface, et de la profondeur du lot.

Le procédé suivi pour cette analyse est mécanique, et les tamis utilisés sont : 100, 200, 400, 630, 800, 1000 μm .

* : Annexe 2.

** : Annexe 1.

Il reste à noter que les tamis disponibles à l'URMTP de SAIDAL ne suivent pas une progression géométrique. Le diamètre des tamis est de 20 cm. La durée de l'agitation est de 15 minutes.

- *Test de tassement* : Ce test est réalisé, avant compression, pour déterminer les volumes apparents avant et après tassement et l'aptitude au tassement.

Ceci est réalisé à l'aide d'un appareillage décrit dans le chapitre premier (Page 53).

La prise d'essai est de 100g, et est prélevée dans les mêmes conditions d'échantillonnage que le test précédent.

Le matériel utilisé à cet effet ne répond pas à toutes les normes décrites en Annexe 2.

- *Mesure de l'humidité résiduelle* : La mesure de l'humidité résiduelle est faite aux étapes suivantes :

- * à la fin de l'opération de granulation (H1).
- * A la fin de l'opération de séchage (H2).
- * A la fin de l'opération de calibrage (H3).
- * Avant l'opération de compression (H4).

Ce test est fait à l'aide d'un dessiccateur à Infra-rouge, SARTORIUS Thermo contrôle.

Un prélèvement de 5g est effectué à chaque essai.

La température du dessiccateur est réglée à 50°C et donne la valeur de l'humidité résiduelle au bout de 5 minutes par affichage numérique* .

- *Mesure du temps d'écoulement* : la détermination de ce dernier se fait par mesure du temps nécessaire à l'écoulement, à travers un entonnoir normalisé, d'une prise d'essai de 100 g de mélange de poudre* .

Cette prise d'essai est prélevé dans le mélange, dans les mêmes conditions d'échantillonnages que le test d'analyse granulométrique.

* : Annexe 2.

2-2-2. Tests réalisés sur le comprimé fini

Ces tests sont faits sur des échantillons prélevés au hasard sur des lots de comprimés terminés.

- *Uniformité du poids* : 20 comprimés sont prélevés au hasard dans un lot puis pesés.

La moyenne des 20 comprimés et le coefficient de variation sont calculés. Ce dernier ne doit pas dépasser 6% .

Les pesées sont faites à l'aide d'une balance analytique.

- *Mesure du temps de désagrégation ** : Cet essai se fait sur 6 comprimés prélevés sur chaque lot de fabrication, que l'on plonge dans l'eau à $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ et on note le temps mis par les comprimés pour se déliter complètement**.

- *Mesure de la dureté* : Cette dernière est mesurée en prélevant 20 comprimés au hasard dans chaque lot de fabrication.

Elle est donnée par un testeur de dureté, type *ERWEKA***, qui donne la pression minimale nécessaire pour briser un comprimé.

- *Friabilité et usure* : Un prélèvement de 10 comprimés au hasard dans chaque lot de fabrication que l'on place dans un appareil**, qui va leur faire subir des frottements et des chutes pendant 5 minutes.

Les comprimés sont pesés avant et après le test. La perte de poids doit être minimale (<1%), sinon les comprimés risquent de ne pas supporter le conditionnement et le transport.

Pour chaque lot de fabrication, cet essai est réalisé trois fois.

* : Annexe 1.

** : Annexe 2.

REMARQUE :

Pour plus de rigueur, il est à noter que les tests d'analyse granulométrique, d'écoulement et de tassement ne répondent pas totalement aux normes.

Ces tests étant réalisés sous les mêmes conditions, les répercussions sur nos résultats sont minimales du fait que notre étude est surtout comparative.

2-3. Plan d'expérience

Le travail qui va être réalisé, se présente comme une étude d'amélioration du procédé de fabrication de comprimés ayant comme principe actif; la Mebeverine chlorhydrate formulée à l'URMTP de SAIDAL.

A l'issue de cette formulation, un procédé a été défini par expérience, utilisant les conditions suivantes appelées conditions initiales.

Tableau 2 : Conditions initiales

Temps de mélange des poudres	10 min
Temps de mouillage et malaxage	15 min
Ouverture de grille pour la granulation	2,5 mm
Température de séchage	50°C
Temps de séchage	5 min
Ouverture de grille pour le calibrage	1 mm
Temps de mélange pour l'addition des lubrifiants	15 min

Nous avons procédé par ordre chronologique de déroulement des étapes du procédé de fabrication, du mélange des poudres, en passant par le mouillage et malaxage, la granulation, puis le séchage, et l'addition de lubrifiants.

A partir des conditions opératoires initiales décrites précédemment, et au niveau de chaque étape, nous faisons varier un paramètre que nous avons choisi de suivre en maintenant constantes toutes les autres variables.

A l'issue des tests réalisés et du comportement du grain au cours de la compression, un choix sera fait.

La condition opératoire choisie sera utilisée dans l'étape suivante chronologiquement.

Une numérotation des différents essais est présenté dans le tableau 3.

Nous avons débuté nos expériences sur comprimeuse alternative non instrumentée.

A partir de l'étape de mouillage et malaxage, les expériences seront faites sur comprimeuse alternative instrumentée.

Tableau 3 : PLAN D'EXPERIENCE

		OPERATIONS	N° DU LOT	VARIABLES			
C O M P R E S S I O N S U R M A C H I N E	NON I N S T R U M E N T E	MELANGE DE POUDRES	1	Temps de mélange(mn)			
			2***	5			
			3	10			
			4	15			
		MOUILLAGE ET MALAXAGE			Temps/mouillage (mn)		
			5	6			
			6	9			
			7	4			
				8	13		
				2	15		
						Temps/mouillage (mn)	
				9	26		
	I N S T R U M E N T E		MOUILLAGE ET MALAXAGE	10	13		
				11***	6		
				12	9		
						Ouverture des grilles (mm)	
			GRANULATION	13	0		
				14	1,6		
				15	2		
				11***	2,5		
			SECHAGE			Temps de séchage (mn)	Température de séchage (°C)
				16	5	35	
17				10	35		
18				5	40		
19				10	40		
20				5	45		
21	10	45					
11	5	50					
I N E		ADDITION DES LUBRIFIANTS			Temps de mélange(mn)		
			22	10			
			23	20			
			24	25			
			17	15			

*** : Lot choisi

III ESSAIS ET PRESENTATIONS DES RESULTATS :

3-1. Essais sur machine non instrumentee

3-1-1. Mélange des poudres

Dans cette première étape, qui est le mélange des poudres: Mebeverine, Lactose et Amidon de maïs, nous faisons varier le temps de mélange.

Tous les tests réalisés au cours de cette étape sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Test réalisés dans l'étape de mélange des poudres.

N° DU LOT	1	4	2	3
Temps de mélange (mn)	5	7	10	15
H1 (%)	2,28	3,35	2,74	2,66
H2 (%)	1,62	1,85	2,21	1,79
H3 (%)	1,74	1,92	2,46	1,88
Tec < 10	<u>3</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>4</u>
0,7% < H4 < 1,6 %	1,58	1,08	1,38	0,96
48,5% < [PA] < 52,5%	<u>49,8</u>	<u>50,13</u>	<u>50,49</u>	<u>53,01</u>
FRI < 1%	<u>0,73</u>	<u>0,85</u>	<u>0,71</u>	<u>0,74</u>
DEL < 15 mn	4,5	6,5	7,51	7,5
9 < D (kp) < 13	9,73	12,58	10,1	11
185 mg < P < 205 mg	203,1	197,6	205,1	204,5
FI < 20%	<u>12,4</u>	<u>12,9</u>	<u>11,9</u>	<u>5,3</u>

Remarques: .Tous les pourcentages donnés sont des pourcentages massiques.

.La compression se fait sur une machine alternative KILLIAN munie de poinçons concaves, de 9mm de diamètre.

En examinant les résultats obtenus, nous remarquons que le dosage du grain n'est pas conforme, pour un temps de mélange de 15mn. Cette non conformité du dosage, égale à 53%, pourrait être due à la présence d'une hétérogénéité de la poudre à partir de 15mn. C'est le phénomène de démélange.

Les limites de dosage du grain sont prises entre 48,5% et 52,5%. Pour cette raison le lot 3 est éliminé, et le temps de mélange des poudres doit nécessairement être inférieur à 15mn.

Parmi les lots restants, on effectue pour chacun d'entre eux une analyse granulométrique (Tableau 5, 6, 7, 8).

On détermine le taux de fines * pour chaque lot, en additionnant les pourcentages massiques des refus sur tamis pour des ouvertures de tamis inférieures à 200 μm . Ces valeurs de taux de fines * (FI) sont reportées sur le tableau 4.

Le lot donnant un taux de fine le plus faible est le lot 2 avec un temps de mélange de 10mn.

La valeur limite admise pour le taux de fine* est de 20%. De plus, le lot 4 présente une friabilité supérieure aux autres (FRI = 0,85%).

Nous choisissons donc le lot 2 avec 10mn de mélange comme lot présentant les meilleures caractéristiques du grain et des comprimés obtenus.

Il est à remarquer que ce temps de 10 mn correspond bien au temps de mélange des conditions initiales.

3-1-2. Mouillage et malaxage

Nous faisons varier dans cette étape le temps de mouillage malaxage. Le mode d'incorporation de la solution liante se fait en deux fois.

Tous les tests réalisés sont résumés dans le tableau 11. L'analyse granulométrique des lots 5,6,7,8 est représentée par les tableaux (10,11,12,13).

Pour les caractéristiques du grain obtenu, tous les dosages sont conformes, ainsi que les écoulements des grains pour les 5 lots.

En ce qui concerne les caractéristiques des comprimés, ils présentent un même degré de friabilité, de même qu'un temps de délitement très voisin l'un de l'autre, tandis que le poids des comprimés est pratiquement identique pour les 5 lots.

De ce fait, nous n'avons pas pu interpréter les résultats obtenus malgré l'analyse granulométrique qui donne des taux de fines pour chaque lot légèrement variables, mais cette dernière ne peut être le seul critère de choix du meilleur lot.

* : Annexe 1.

TABLEAU 5: ANALYSE GRANULOMETRIQUE LOT 1

OUVERTURE DES TAMIS d(μm)	REFUS R(g/100g)	REFUS CUMULE RC(g/100g)
1000	2,20	2,20
800	35,50	37,70
630	9,40	47,10
400	33,50	80,60
200	6,80	87,40
100	11,10	98,50
0	1,50	100,00

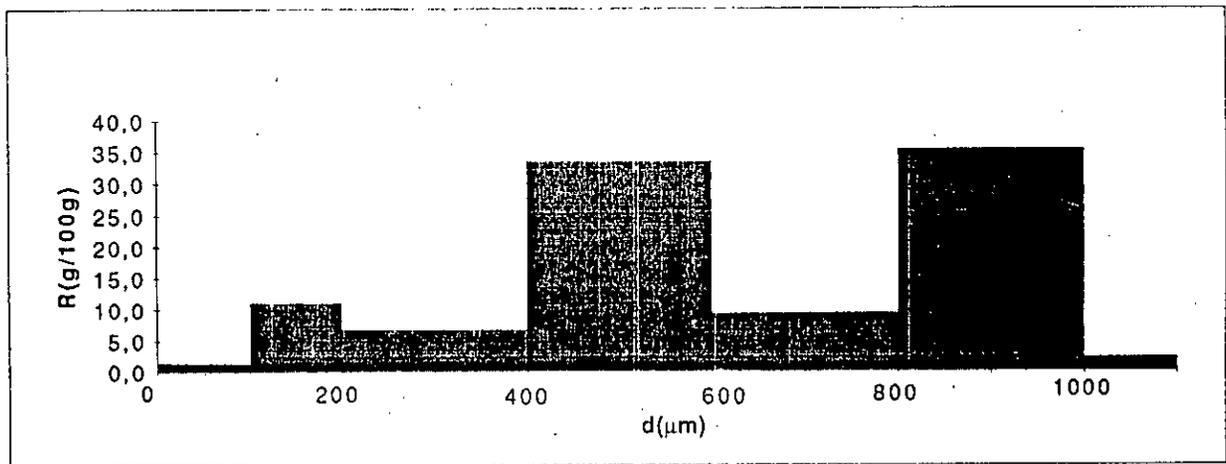


FIGURE 1: %REFUS SUR TAMIS LOT 1

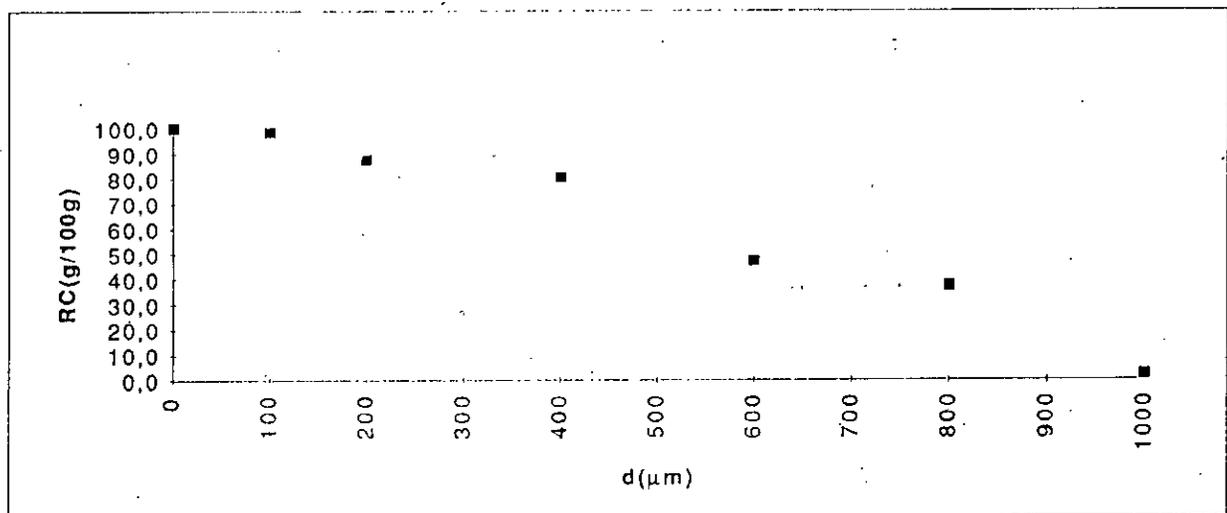


FIGURE 2: % CUMULES DE REFUS SUR TAMIS LOT 1

TABLEAU 6: ANALYSE GRANULOMETRIQUE LOT 2

OUVERTURE DES TAMIS d(μm)	REFUS R(g/100g)	REFUS CUMULE RC(g/100g)
1000	1,80	1,80
800	36,70	38,50
630	15,40	53,90
400	20,00	73,90
200	13,10	87,00
100	11,60	98,60
0	1,40	100,00

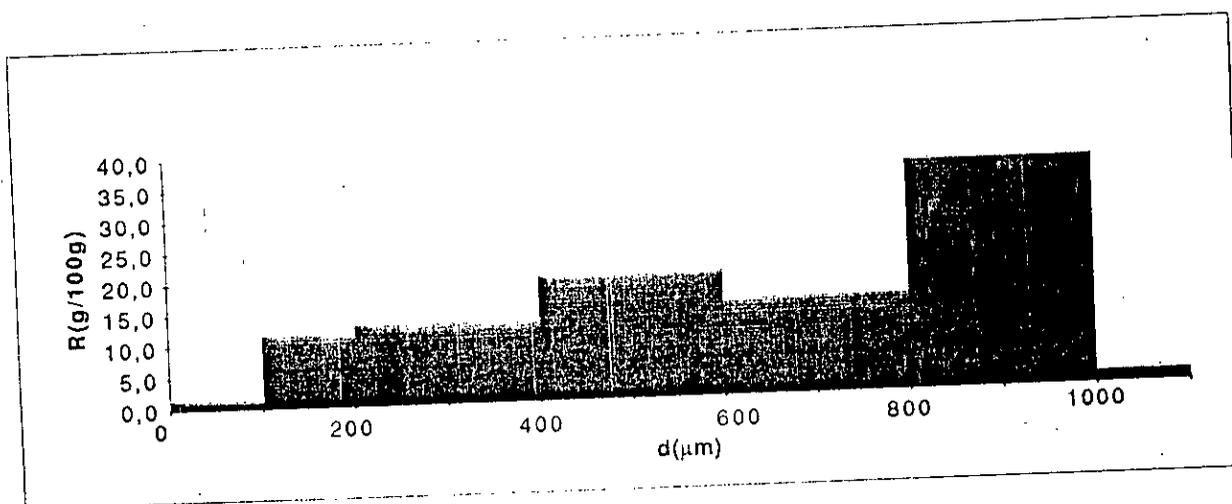


FIGURE 1: %REFUS SUR TAMIS LOT 2

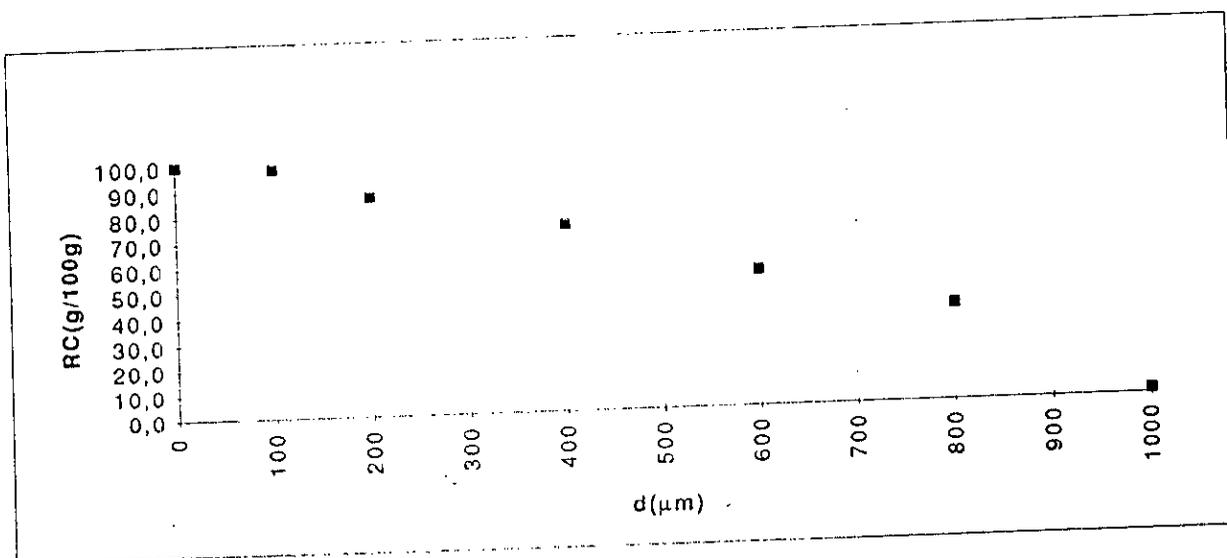


FIGURE 2: % CUMULES DE REFUS SUR TAMIS LOT 2

TABLEAU 7: ANALYSE GRANULOMETRIQUE LOT 3

OUVERTURE DES TAMIS d(μm)	REFUS R(g/100g)	REFUS CUMULE RC(g/100g)
1000	1,80	1,80
800	38,20	40,00
630	8,20	48,20
400	22,10	70,30
200	17,80	88,10
100	10,50	98,60
0	1,40	100,00

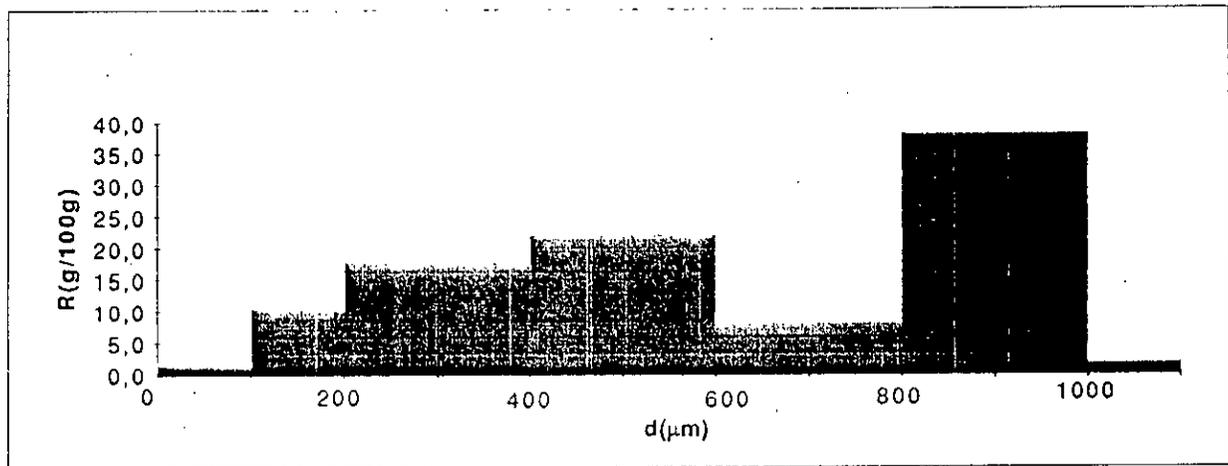


FIGURE 1: %REFUS SUR TAMIS LOT 3

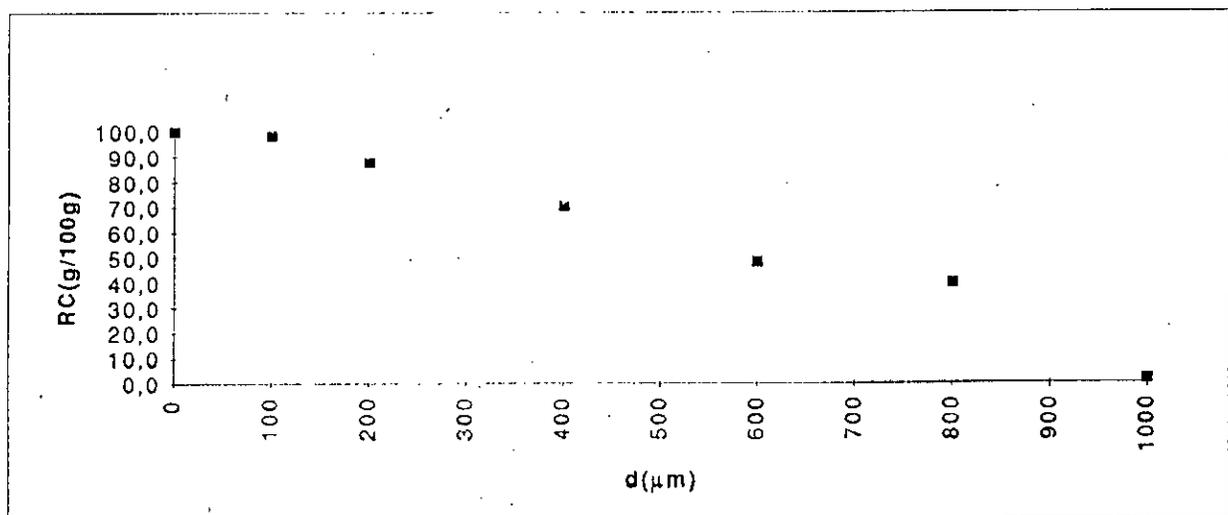


FIGURE 2: % CUMULES DE REFUS SUR TAMIS LOT 3

TABLEAU 8 : ANALYSE GRANULOMETRIQUE LOT 4

OUVERTURE DES TAMIS d(μm)	REFUS R(g/100g)	REFUS CUMULE RC(g/100g)
1000	2,20	2,20
800	52,10	54,30
630	9,40	63,70
400	18,80	82,50
200	12,10	94,60
100	5,10	99,70
0	0,30	100,00

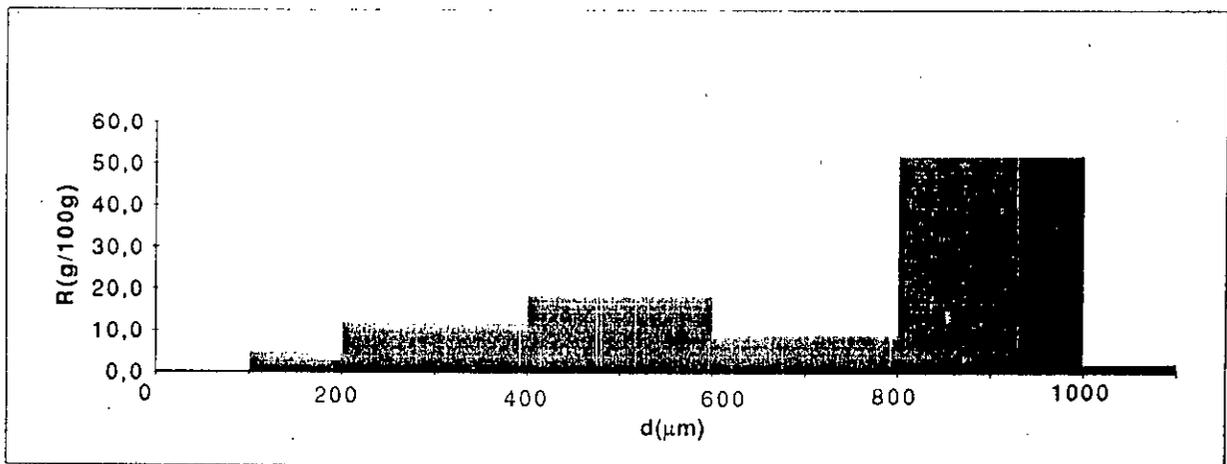


FIGURE : %REFUS SUR TAMIS LOT 4

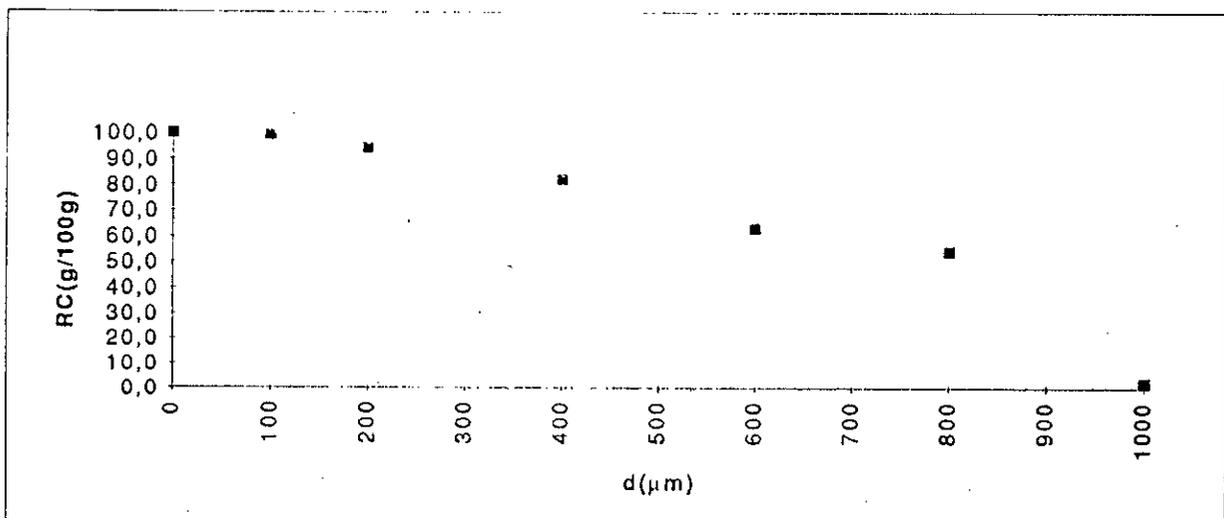


FIGURE : % CUMULES DE REFUS SUR TAMIS LOT 4

TABLEAU 10: ANALYSE GRANULOMETRIQUE LOT 5

OUVERTURE DES TAMIS d(μm)	REFUS R(g/100g)	REFUS CUMULE RC(g/100g)
1000	2,40	2,40
800	30,60	33,00
630	16,30	49,30
400	27,70	77,00
200	18,40	95,40
100	4,30	99,70
0	0,30	100,00

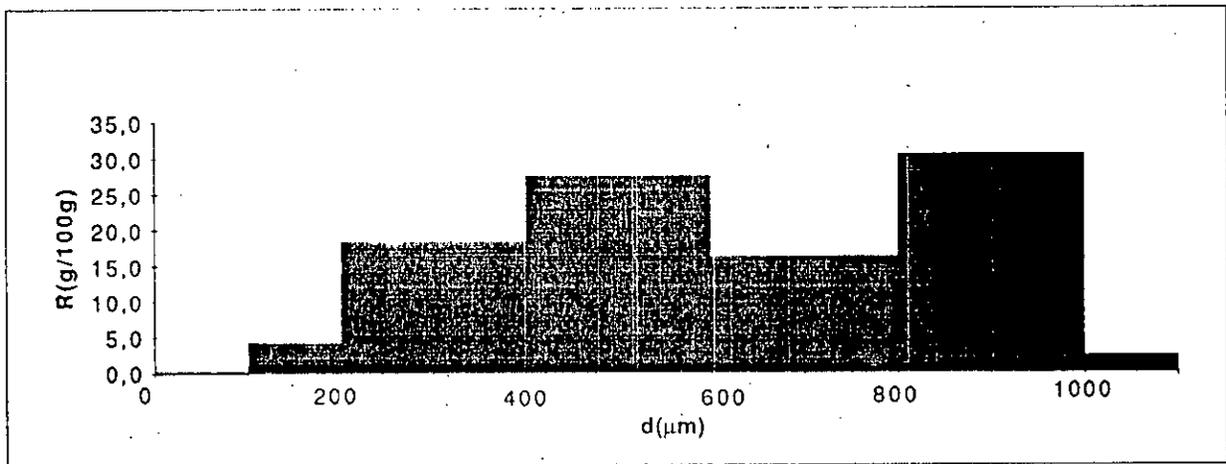


FIGURE 11: %REFUS SUR TAMIS LOT 5

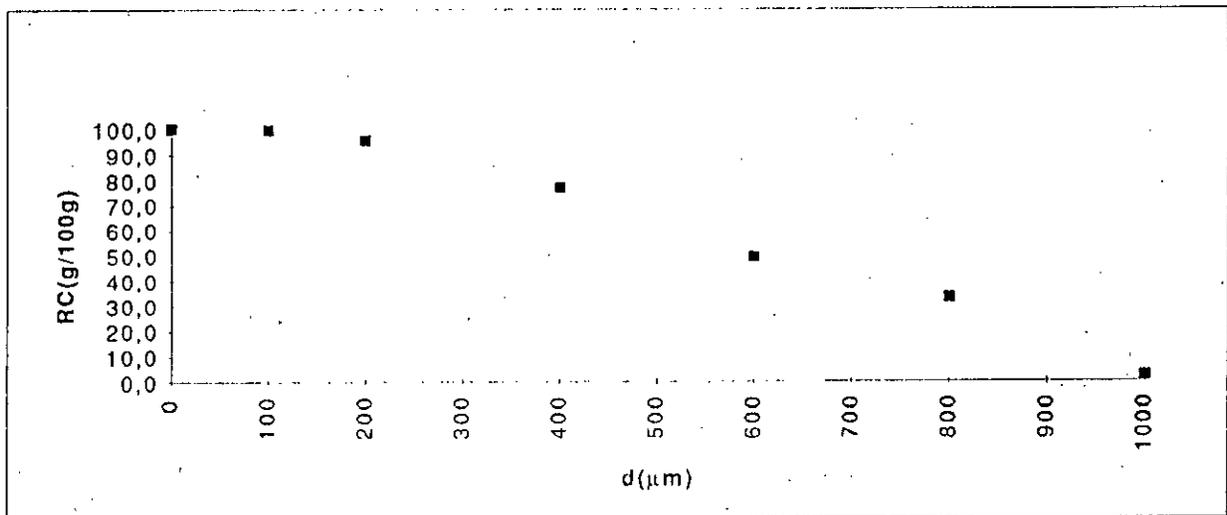


FIGURE 12: % CUMULES DE REFUS SUR TAMIS LOT 5

TABLEAU1: ANALYSE GRANULOMETRIQUE LOT 6

OUVERTURE DES TAMIS d(μm)	REFUS R(g/100g)	REFUS CUMULE RC(g/100g)
1000	1,70	1,70
800	38,20	39,90
630	10,70	50,60
400	28,20	78,80
200	15,90	94,70
100	5,00	99,70
0	0,30	100,00

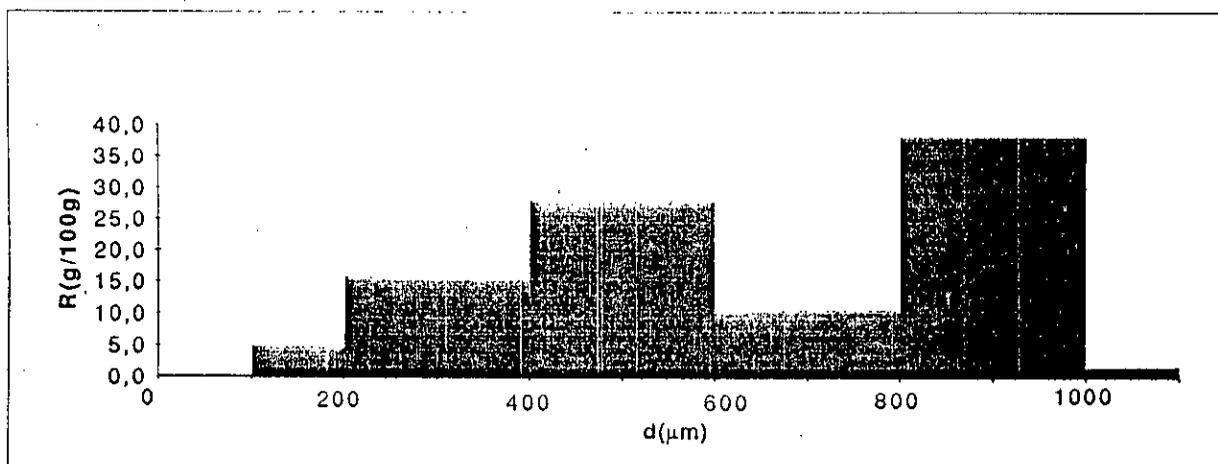


FIGURE 1: %REFUS SUR TAMIS LOT 6

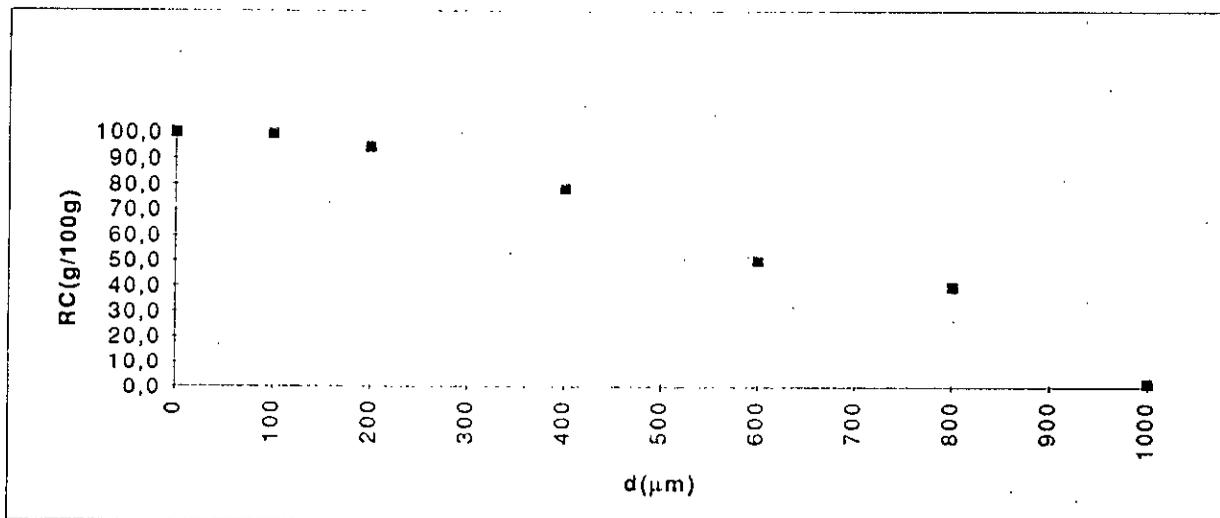


FIGURE 2: % CUMULES DE REFUS SUR TAMIS LOT 6

TABLEAU12:ANALYSE GRANULOMETRIQUE LOT 7

OUVERTURE DES TAMIS d(μm)	REFUS R(g/100g)	REFUS CUMULE RC(g/100g)
1000	2,60	2,60
800	37,90	40,50
630	12,70	53,20
400	20,80	74,00
200	14,50	88,50
100	9,50	98,00
0	2,00	100,00

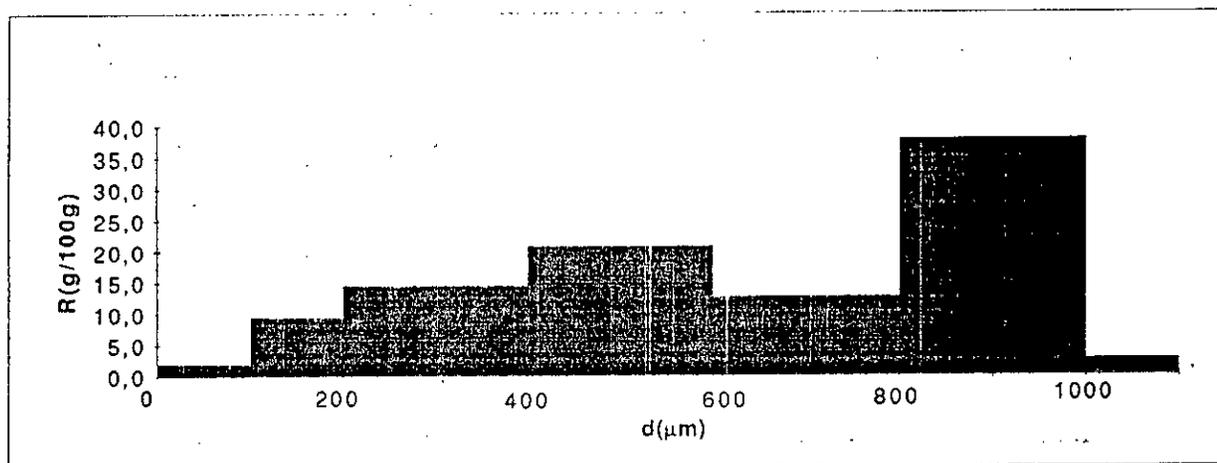


FIGURE 1 : %REFUS SUR TAMIS LOT 7

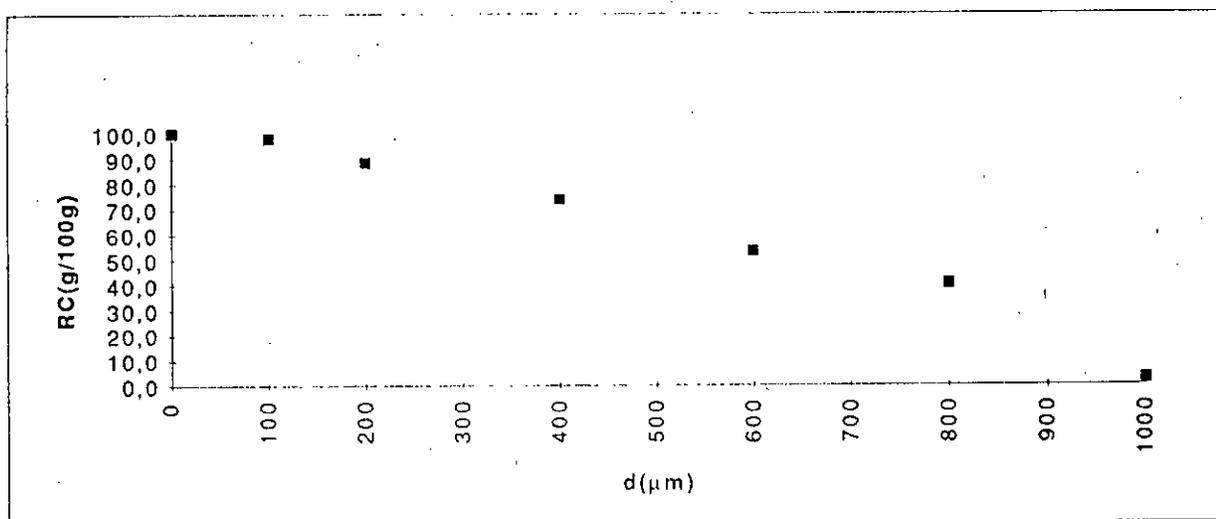


FIGURE 2 : % CUMULES DE REFUS SUR TAMIS LOT 7

TABLEAU13 ANALYSE GRANULOMETRIQUE LOT 8

OUVERTURE DES TAMIS d(μm)	REFUS R(g/100g)	REFUS CUMULE RC(g/100g)
1000	1,30	1,30
800	29,30	30,60
630	18,50	49,10
400	24,70	73,80
200	17,20	91,00
100	8,10	99,10
0	0,90	100,00

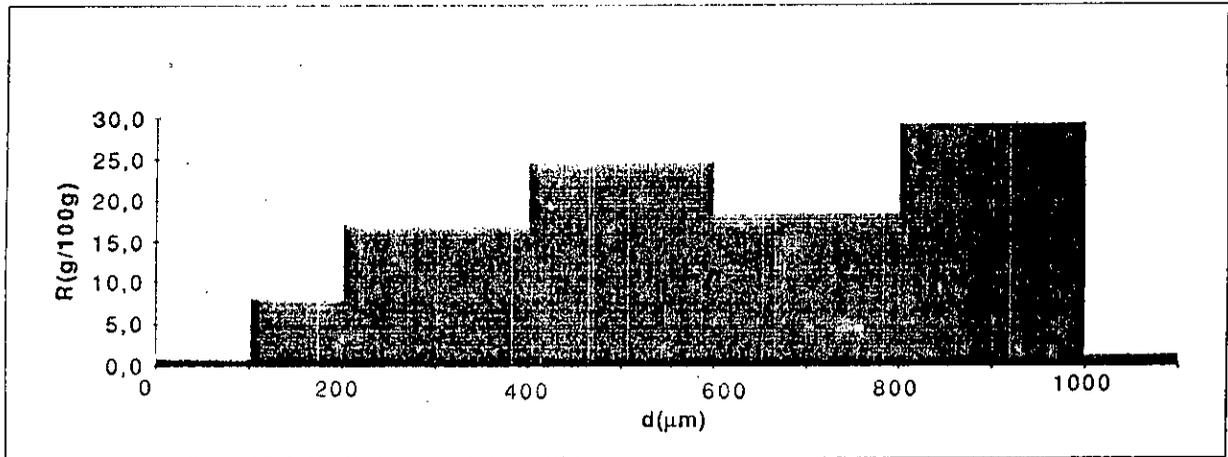


FIGURE 11 : %REFUS SUR TAMIS LOT 8

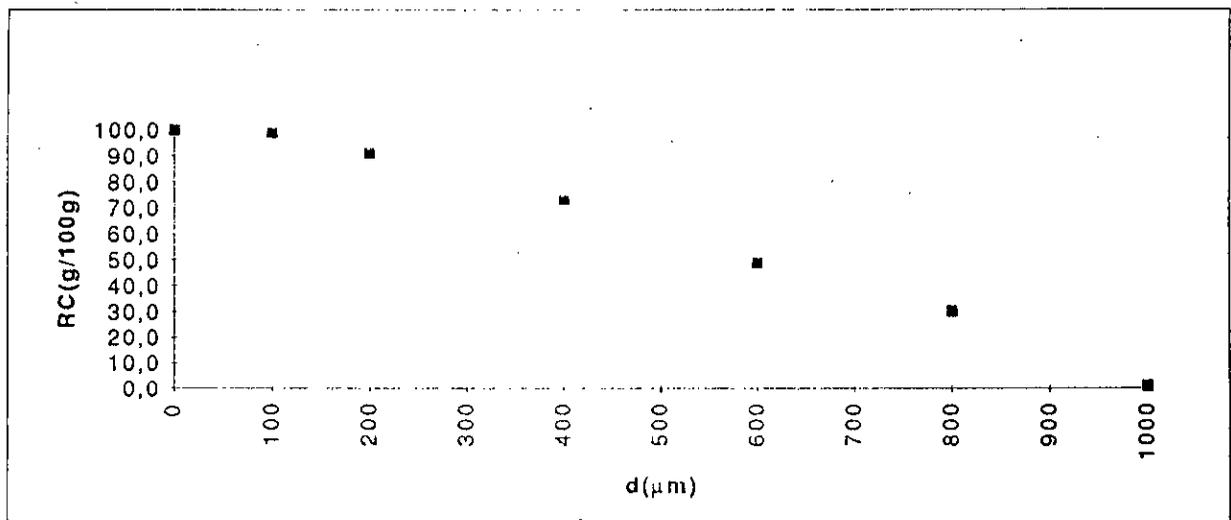


FIGURE 12 : % CUMULES DE REFUS SUR TAMIS LOT8

La méthode utilisée basée sur la comparaison des caractéristiques du grain et du comprimé n'est pas satisfaisante dans notre cas.

Le réglage de la profondeur de la chambre de compression par l'excentrique * se fait en fonction du poids du comprimé, il entraîne de ce fait un réajustement de la dureté.

Il nous a paru plus intéressant, de continuer le travail, en changeant complètement de méthodologie.

Au lieu de voir l'influence de la variation des conditions opératoires sur les caractéristiques du grain et celles des comprimés, nous étudierons à présent cette influence sur l'aptitude du grain à la compression.

Pour se faire, nous avons muni la compresseuse alternative *KILLIAN* sur laquelle nous travaillions précédemment, d'instruments de mesure appelés : Jauges de contrainte, et permettant de mesurer la force du poinçon supérieur et inférieur, au cours de la compression, grâce à des capteurs placés sur les poinçons.

L'étape de mouillage-malaxage sera reprise sur machine instrumentée, pour avoir un critère de choix décisif, entre les lots, 2, 5, 6, 7 et 8. Nous avons travaillé sur machine instrumentée : compresseuse alternative dotée de jauges de contrainte.

* : Annexe 1

Tableau 9 : Tests réalisés dans l'étape de mouillage-malaxage.

N° DU LOT	7	5	6	8	2
Temps de mouillage malaxage (mn)	4	6	9	13	15
H1 (%)	2,87	2,96	2,38	2,18	2,74
H2 (%)	2,11	2,07	1,31	1,65	2,21
H3 (%)	2,88	2,89	2,10	2,56	2,46
Tec < 10	<u>5</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
0,7% < H4 < 1,6 %	1,05	1,00	0,83	0,87	1,38
48,5% < [PA] < 52,5%	48,7	48,8	50,5	50,8	50,49
FRI < 1%	0,73	0,70	0,69	0,68	0,71
DEL < 15 mn	6,5	5,5	6	6,5	7,5
9 kp < D < 13 kp	12,05	9,6	8,6	10,8	10,1
185 mg < P < 205 mg	205,2	202,5	202,9	202,8	205,1
FI < 20%	<u>4,5</u>	<u>5,3</u>	<u>11,5</u>	<u>9</u>	<u>11,9</u>

REMARQUES : Tous les pourcentages sont massiques.

Les valeurs soulignées sont utilisées pour choisir le meilleur lot.

3-2. Essai sur Machine Instrumentée :

Tous les essais qui suivent sont réalisés strictement dans les mêmes conditions.

La machine est équipée de poinçons plats de 11,28 mm de diamètre (1cm² de surface).

La profondeur de la chambre de compression lors du remplissage est constamment de 1 cm, et la vitesse de la machine est réglée à un comprimé par seconde.

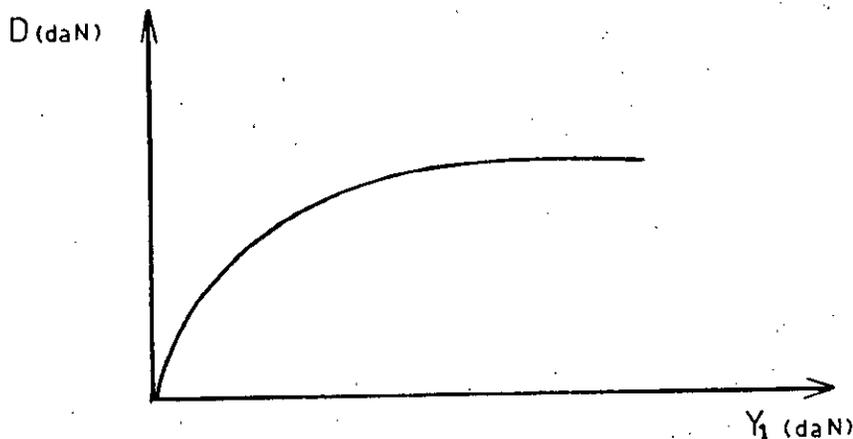
Avant d'entamer la compression, il est nécessaire de passer un chiffon imbibé d'alcool sur la matrice et les poinçons pour nettoyer, puis procéder à un étalonnage par rapport à un instrument de référence. Ces modifications ont entraîné l'augmentation du poids du comprimé de 200 à 550 mg.

Quand on débute la compression, chaque comprimé fabriqué à cadence de production est visualisé sur l'écran de l'ordinateur par les valeurs de l'enfoncement maximal obtenu (en mm) et les forces maximales mesurées au niveau du poinçon supérieur Y1, et inférieur Y2 exprimées en décaNewton (daN).

(Fig. 30,31,32).

On prélève 10 comprimés successifs dont les valeurs X1, Y1, Y2 sont mesurées. Nous mesurons l'épaisseur, la dureté et le poids de ces derniers. Puis on détermine les valeurs moyennes. L'opération de compression est reproduite pour différents tonnages, entraînant des duretés différentes. Après l'acquisition des valeurs caractéristiques (dureté, épaisseur, poids) les résultats suivants sont obtenus :

On trace le graphe de la dureté en fonction de la force maximale mesurée au niveau du poinçon supérieur $D = f(Y1)$; l'allure de la courbe est la suivante :



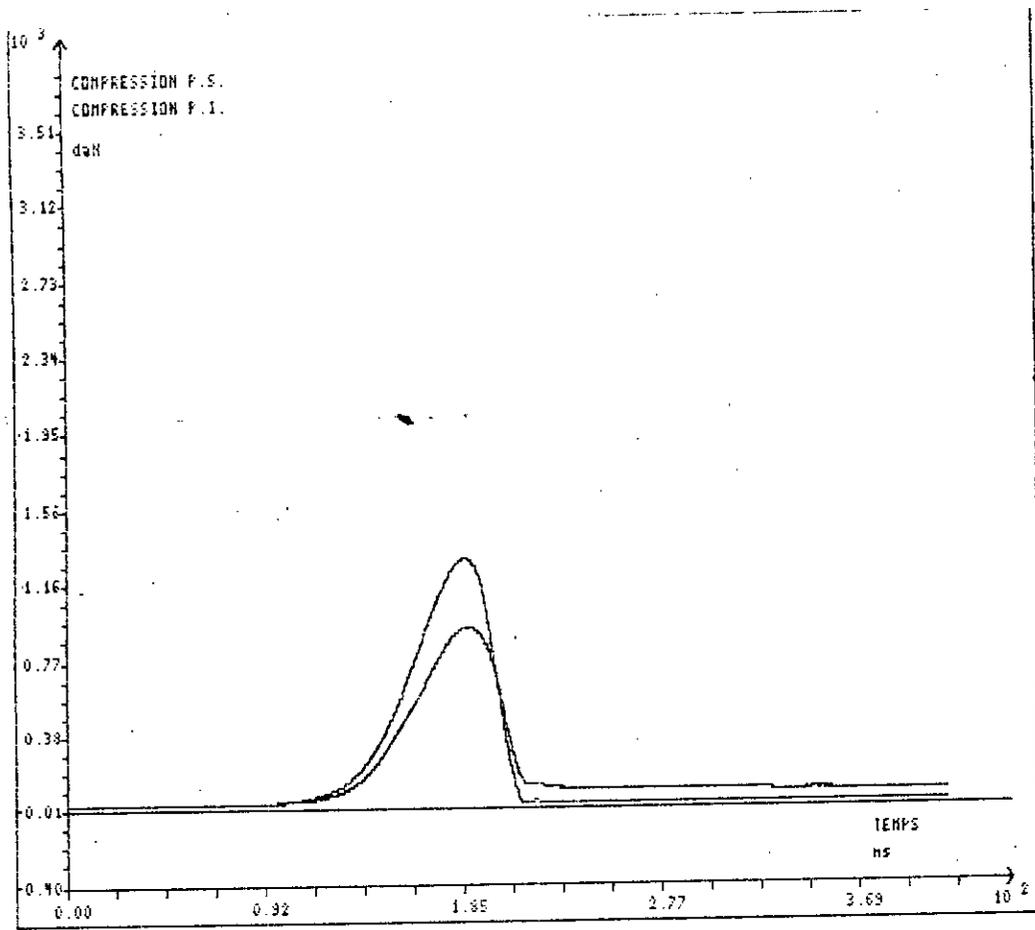


Figure 30. Evolution des forces du poinçon supérieur Y_1 et du poinçon inférieur Y_2 en fonction du temps.

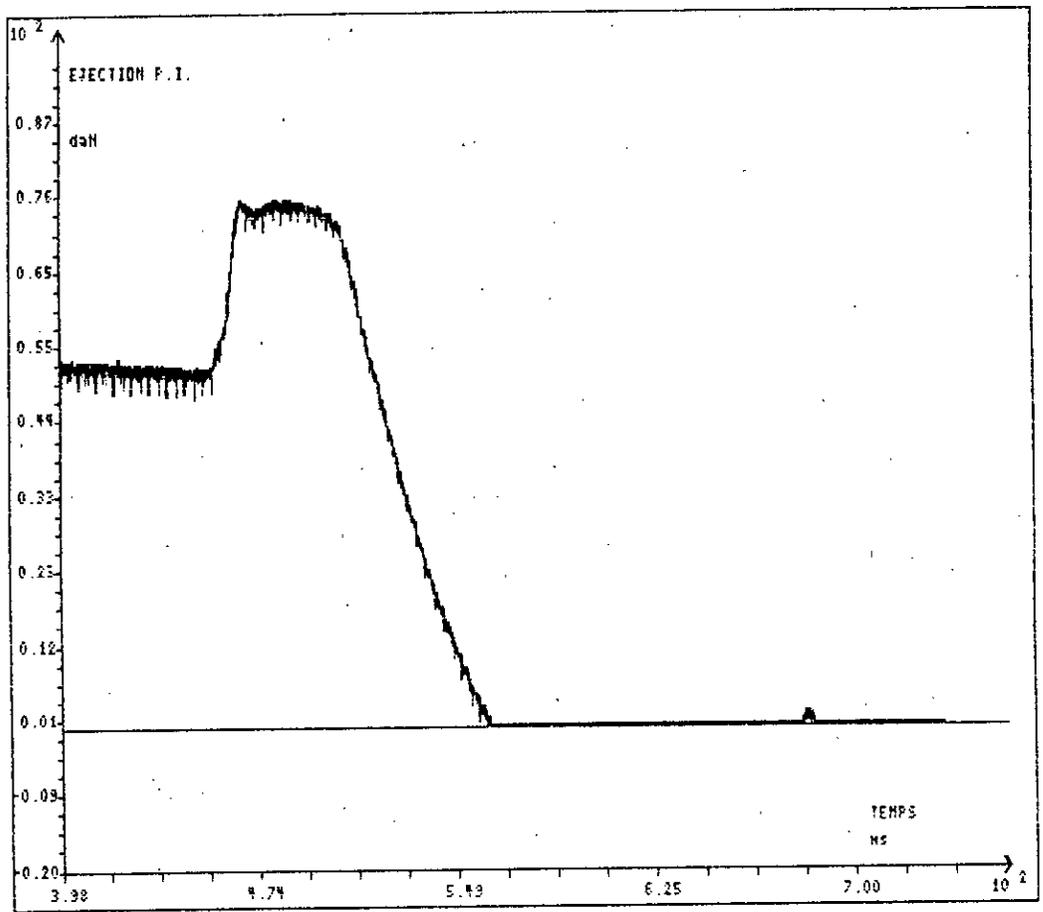


Figure 31: Evolution de la force du poinçon inférieur Y2 en fonction du temps

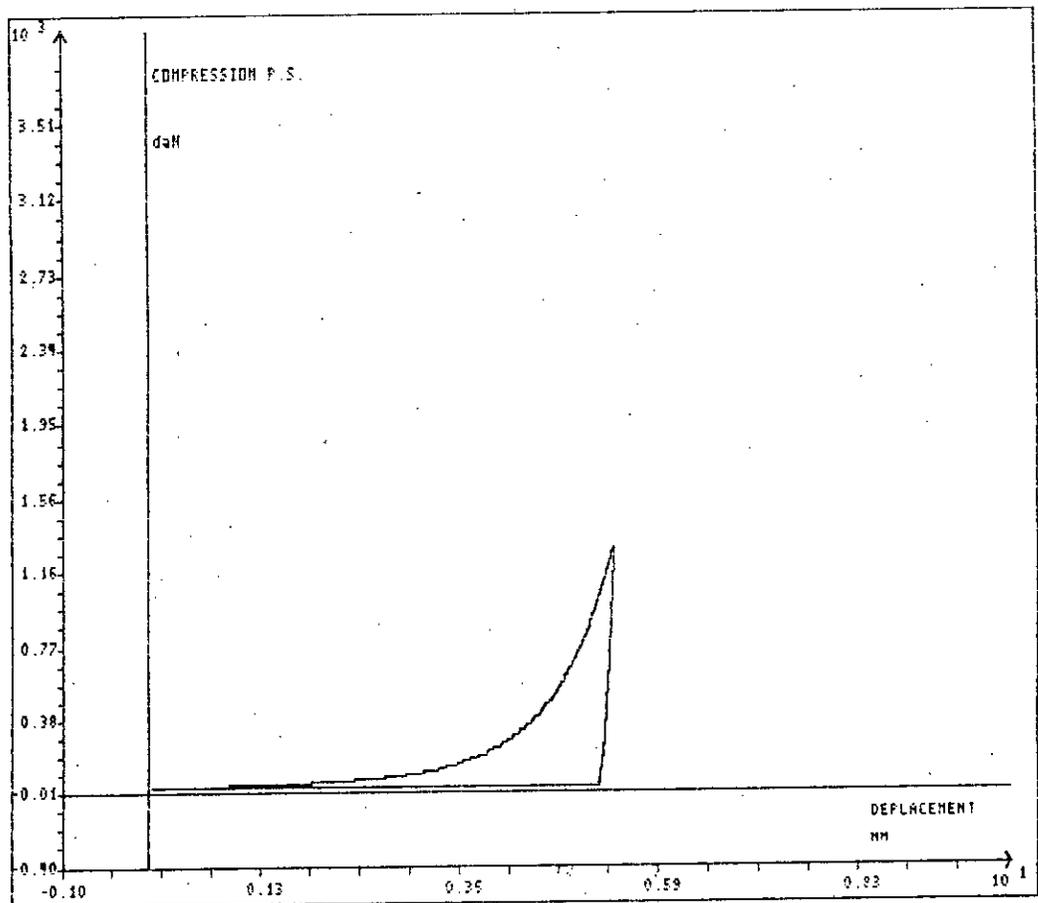


Figure 32: Evolution de la force du poinçon supérieur Y1 en fonction du temps

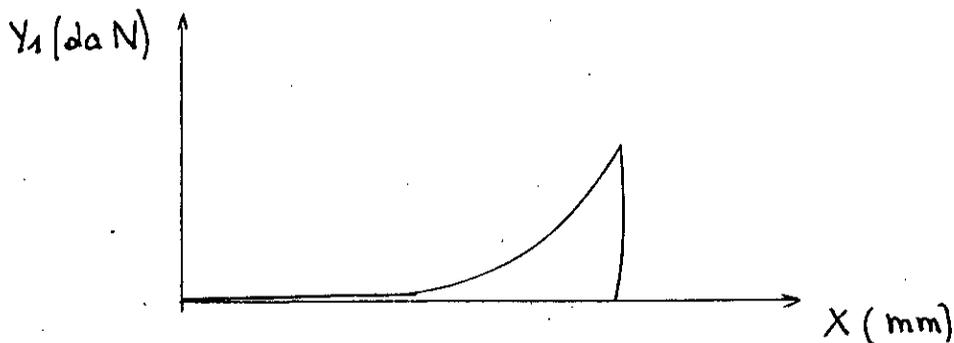
- On détermine les limites de la phase linéaire appelées "Limites Industrielles de Fabrication" et on calcule le point origine appelé point (F) puis, on calcule l'équation de la droite de régression.

Cette dernière est effectuée en utilisant tous les points expérimentaux. Lors de la régression, on éliminera les points qui pour des valeurs élevées de force seraient sur un plateau, afin de faire calculer par l'ordinateur la régression linéaire sur les seuls points qui semblent alignés de façon linéaire. Cette droite de régression caractéristique du produit étudié permet, pour des valeurs fixées de dureté de calculer la force du poinçon supérieur nécessaire Y_1 . De plus,

- on trace le graphe de la force maximale du poinçon Y_1 supérieur en fonction de son déplacement X :

$$Y_1 = f(X)$$

L'allure de la courbe est la suivante :



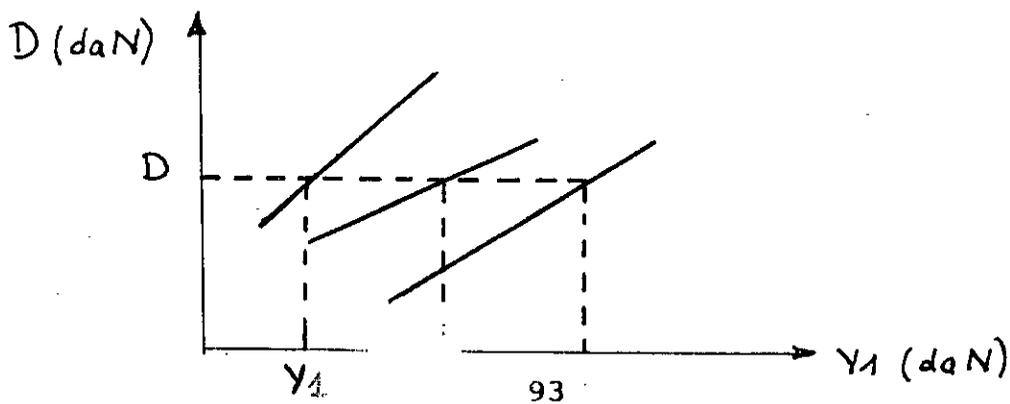
- On effectue le calcul de la régression exponentielle de

$$Y_1 = f(X)$$

D'autre part,

- Il nous est possible de représenter les droites de régressions $D = f(Y_1)$ des différents lots sur un même graphe dans le but de les comparer visuellement.

Le meilleur lot est celui qui présente, pour une dureté donnée la plus petite valeur de Y_1 , comme l'explique la figure ci-contre :



- Une confirmation de ce choix est faite par le calcul de l'indice de cohésion (IC) pour chaque lot, à l'aide de la droite de régression linéaire, pour une même valeur fixée de dureté .

$$IC = \frac{D}{Y1} \cdot 10^5$$

La valeur la plus élevée de l'indice de cohésion nous donne un lot qui risque le moins d'avoir des incidents de compression lors de la transposition : problèmes d'éjection*, de collage *, de décallotage* surtout sur poinçon bombé et quand on augmente la vitesse des machines de compression.

En dessous d'un indice de cohésion 500, la compression posera des problèmes. En formulation, il faut viser 1000 ou plus si on le peut.

Les valeurs de l'Indice de cohésion sont données dans le tableau de simulation des duretés.

Nous pouvons y lire aussi le rapport $Y2/Y1$ qui représente l'indice de transmission (R).

Les limites de ce rapport sont fixées comme suit :

- $R < 0,80$: La lubrification doit être améliorée par l'augmentation de la quantité de lubrifiant ou la durée de mélange.
- $0,8 < R < 0,9$: La lubrification peut encore être améliorée sous réserve de ne pas modifier la dureté, la friabilité et le délitement.
- $R > 0,9$: La lubrification est bonne.

En plus de l'indice de transmission, le tableau nous donne les valeurs des forces résiduelles* et d'éjection* qui doivent être aussi faibles que possible. Quand la lubrification est insuffisante par rapport aux conditions de compression, le comprimé exerce des forces importantes sur la matrice, ce qui le retient coincé, après la compression, par une force résiduelle qui, si le comprimé adhère aux parois de la matrice, entrainera la visualisation d'une force d'éjection lors de la remontée du poinçon inférieur.

* : Annexe 1.

L'optimisation de la lubrification consiste donc à trouver le meilleur compromis entre les propriétés des comprimés (dureté, friabilité, temps de désagrégation et de dissolution) et les valeurs de force d'éjection et de force résiduelle aussi faibles que possible. Il est impossible de donner des valeurs limites pour ces deux derniers puisque cela dépend des formules. Cependant les valeurs des forces résiduelles et d'éjection sont par définition nulles pour le point F. On rappelle qu'à l'enfoncement correspondant à ce dernier, la réduction du lit de poudre ne permet pas l'obtention de comprimés.

Pour faire le choix d'un mélange nous suivrons l'ordre de priorité des paramètres suivants :

1. L'écoulement : s'il n'est pas satisfait nous n'aurons pas la régularité du poids des comprimés qui est la première obligation sur le plan acceptabilité du lot.

2. L'indice de transmission : auquel il faut associer les forces résiduelles et d'éjection. Si elles sont élevées, cela engendre des incidents de fabrications.

3. L'indice de cohésion : Il doit être suffisamment élevé pour permettre la fabrication de comprimés durs sans incidents.

3-2-1 Opération de mouillage-malaxage:

L'opération de mouillage-malaxage réalisée sur machine non instrumentée ne donnant pas de résultats, il nous a été conseillé de la reprendre sur machine instrumentée. Nous présentons en premier lieu, les résultats obtenus à l'issue de cette opération mouillage-malaxage puis leurs interprétations.

3-2-1-1 : Résultats :

les courbes de dureté en fonction de la force du poinçon supérieur $D=f(Y1)$ des différents lots 9, 10, 11, et 12. sont représentées respectivement par les figures 33, 34, 35 et 36.

MEBEVERINE. LOT 9

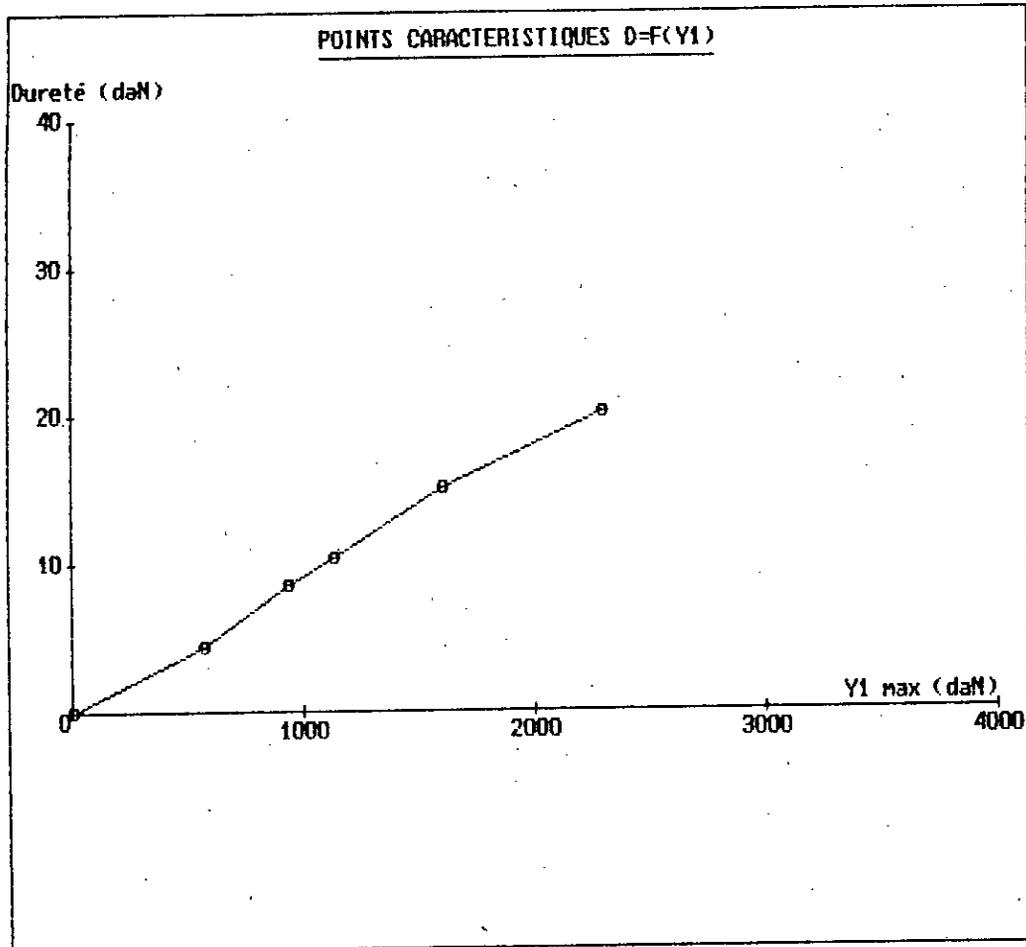


Figure: 33

DURETE EN FONCTION DE LA FORCE DU POINCON SUPERIEUR

MEBEVERINE LOT 10

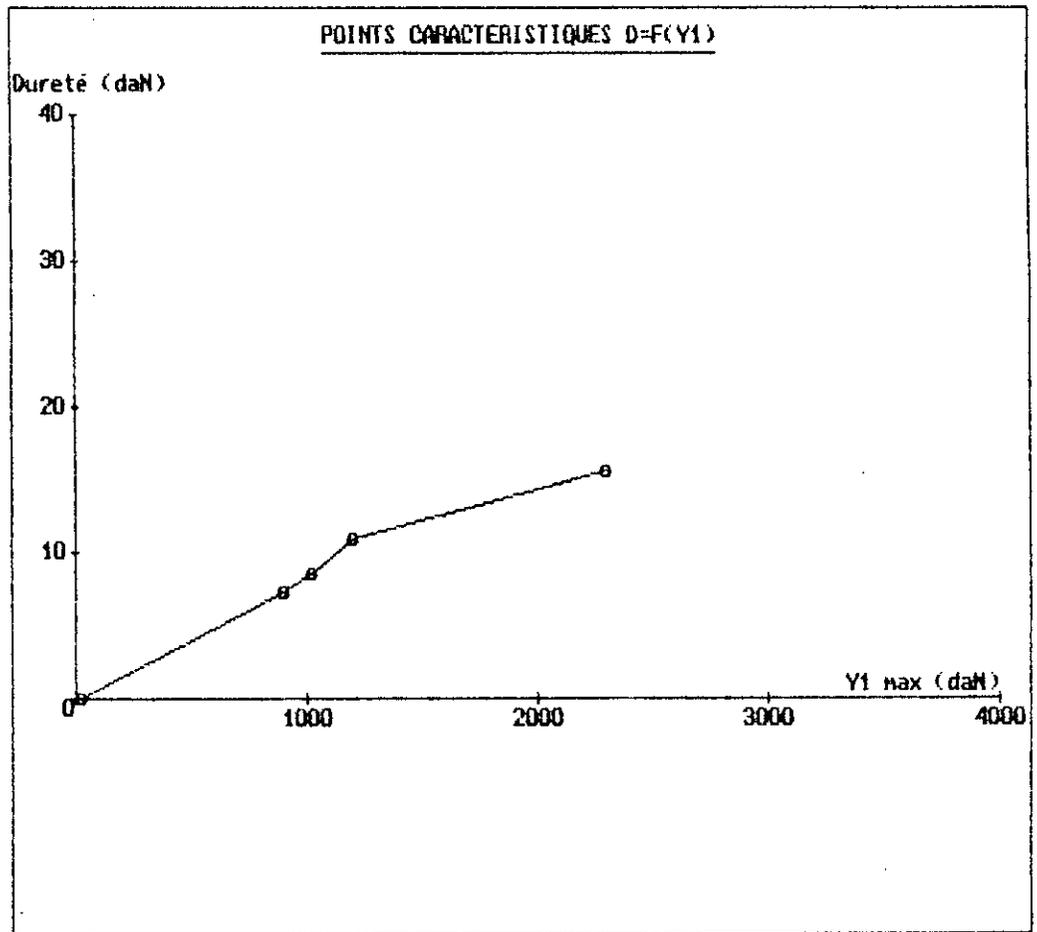


Figure : 34

DURETE EN FONCTION DE LA FORCE DU POINCON SUPERIEUR

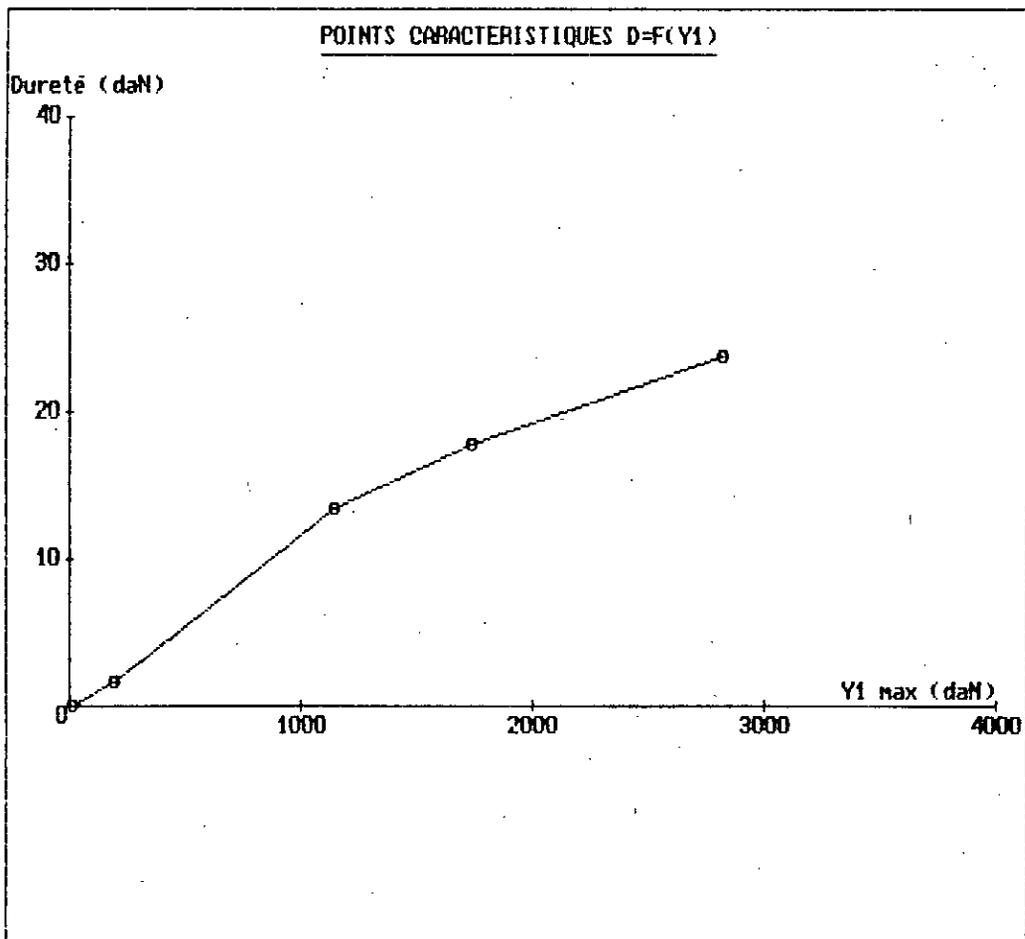


Figure: 35

DURETE EN FONCTION DE LA FORCE DU POINCON SUPERIEUR

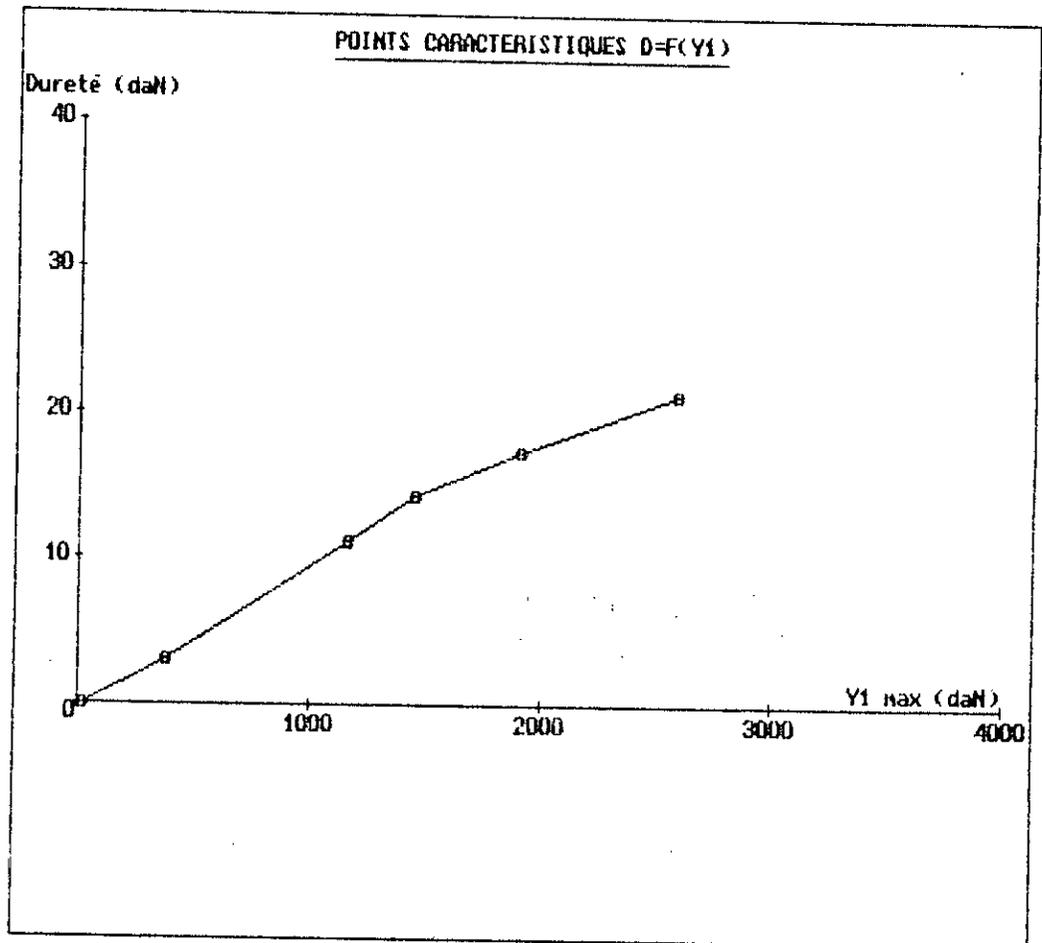


Figure : 36

DURETE EN FONCTION DE LA FORCE DU POINCON SUPERIEUR.

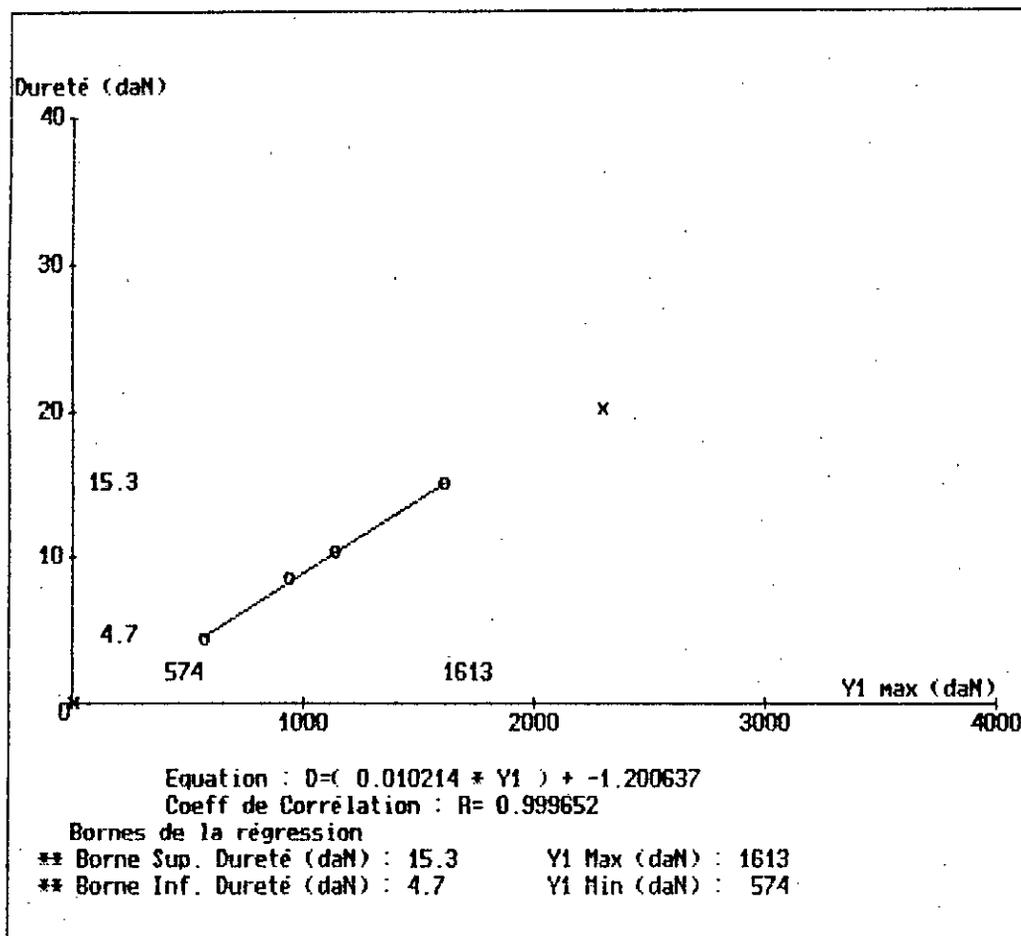


Figure:37

DROITE DE REGRESSION D=F(Y1)

X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
4.77	574	436	0.76	21	28	4.5	0.06	595
5.09	942	691	0.73	37	53	8.5	0.05	589
5.10	1139	852	0.75	42	62	10.5	0.05	607
5.33	1613	1205	0.75	57	85	15.2	0.05	601

MEBEVERINE LOT 10

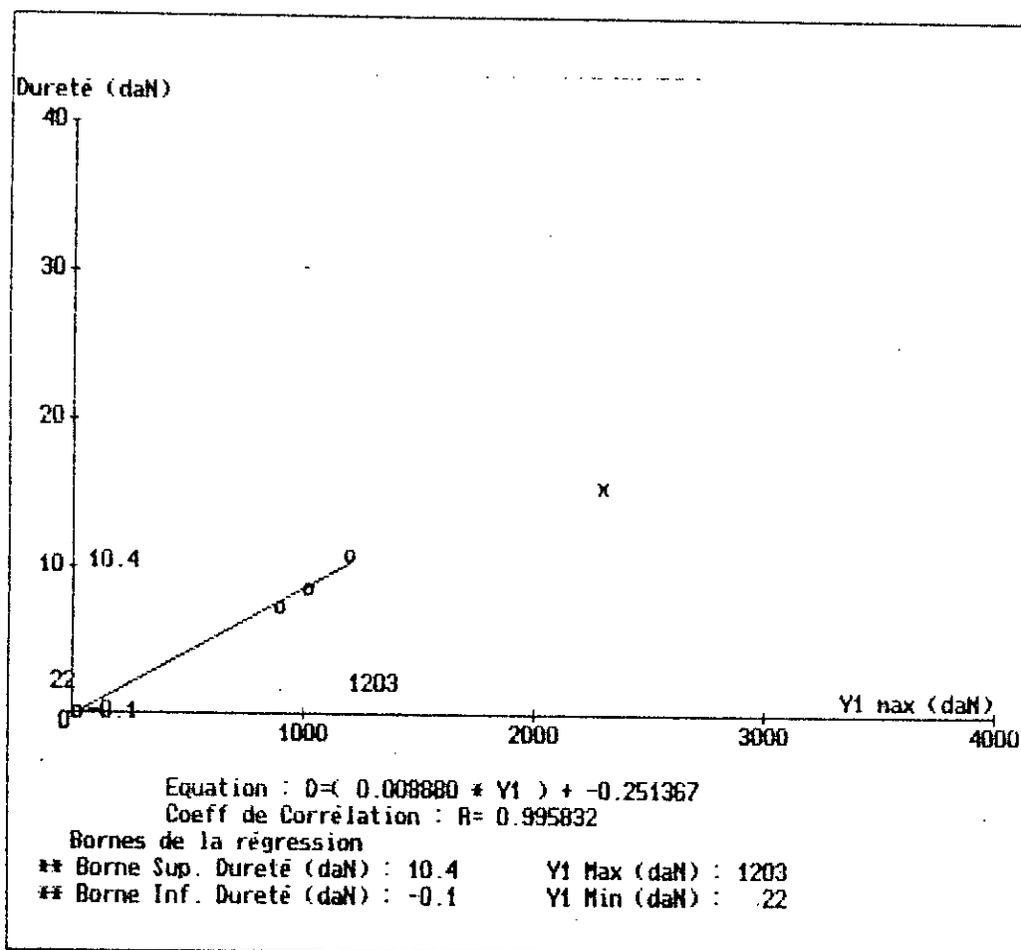


Figure: 38

DRÖITE DE REGRESSION D=F(Y1)

X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
2.08	22	16	0.70	0	887	0.1	0.00	0
5.14	899	660	0.73	30	44	7.3	0.05	624
5.27	1026	756	0.74	34	55	8.6	0.05	614
5.45	1203	894	0.74	37	62	11.0	0.05	610

MEBEVERINE LOT 11

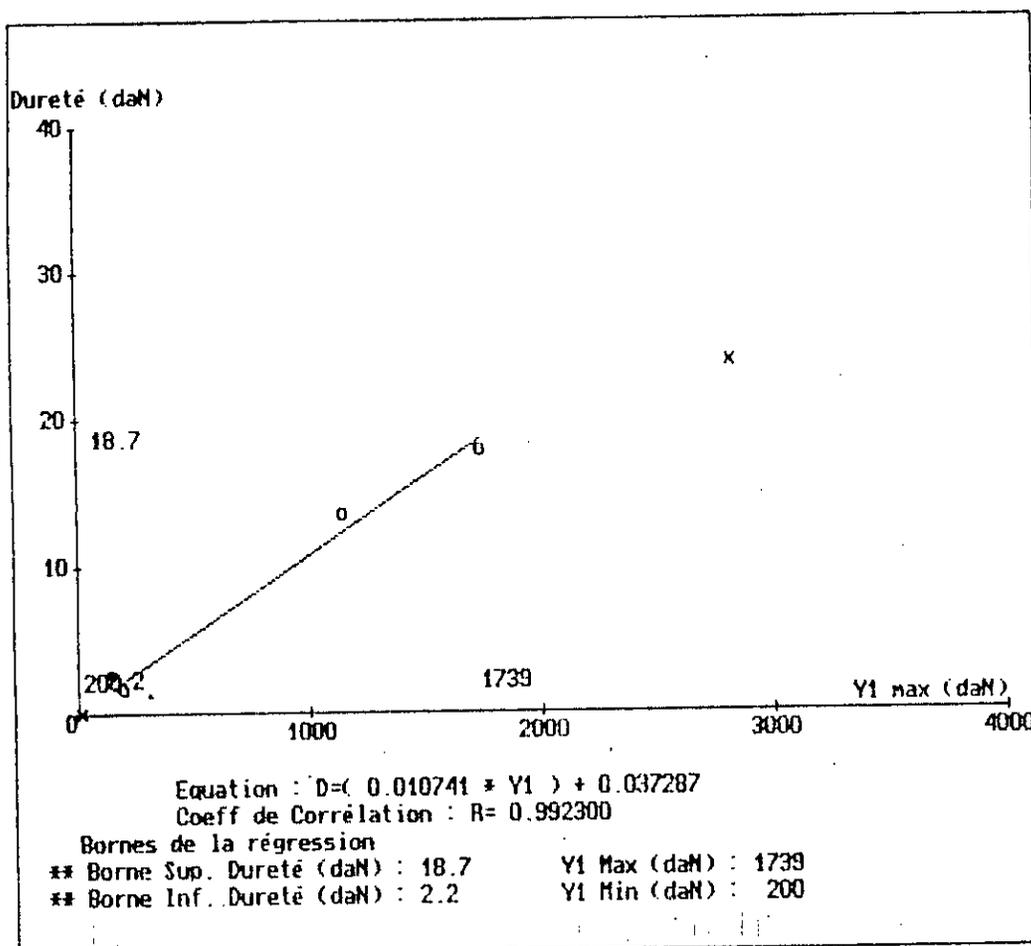


Figure : 39

DROITE DE REGRESSION D=F(Y1)

X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
4.44	200	151	0.75	5	9	1.7	0.06	575
5.25	1151	830	0.72	46	65	13.6	0.05	634
5.92	1739	1331	0.77	55	84	18.0	0.05	572

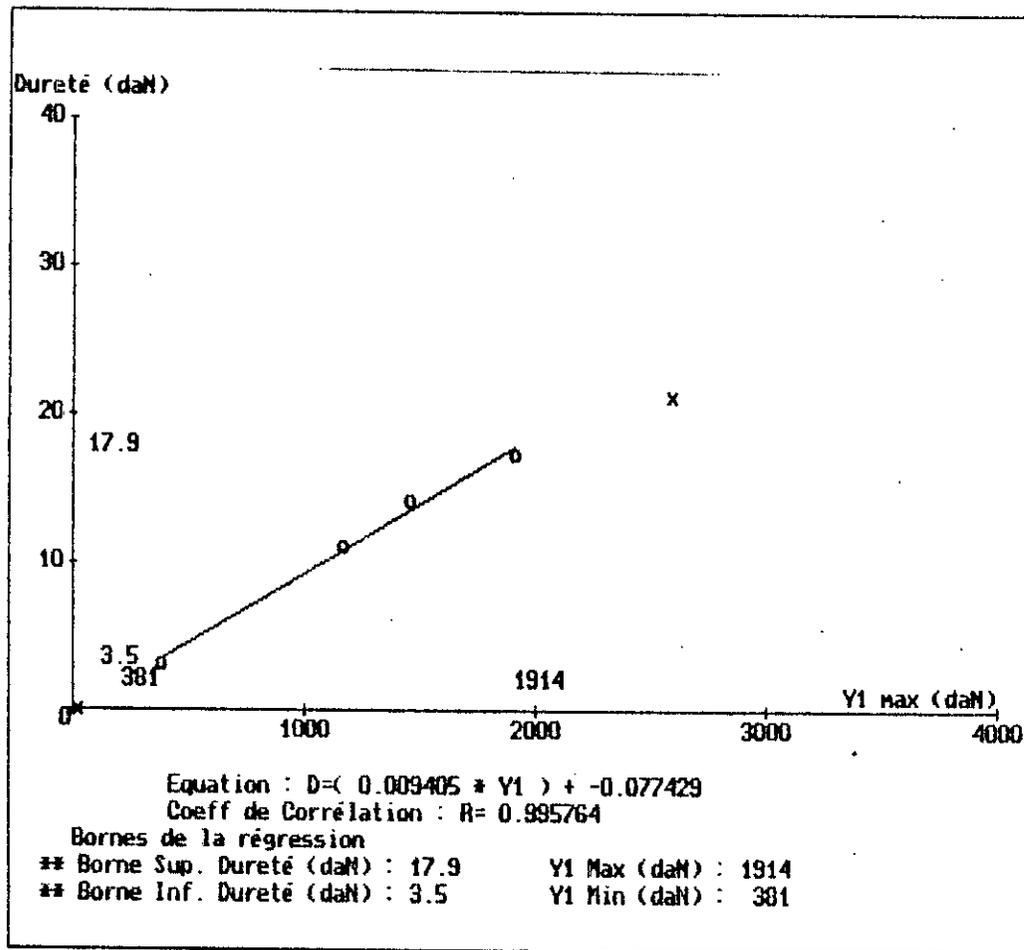


Figure:40

DROITE DE REGRESSION D=f(Y1)

X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poid (g)
5.19	381	290	0.76	8	11	3.2	0.05	566
6.03	1168	910	0.78	28	44	11.2	0.05	55
6.01	1457	1130	0.78	34	544	14.3	0.05	57
6.20	1914	1528	0.80	41	64	17.3	0.05	560

Les droites de régression de $D=f(Y1)$ sont désignées par les figures 37,38,39,40 respectivement aux lots 9, 10, 11 et 12.

Les courbes de l'évolution de la force du poinçon supérieur en fonction de son déplacement $Y1=f(X)$ et leurs régressions exponentielles sont données en Annexe 3.

Les tableaux de simulation des duretés pour les lots 9, 10, 11 et 12 sont respectivement les tableaux 14, 15, 16 et 17.

La représentation graphique de la comparaison des duretés est faite sur la figure 41.

Les analyses granulométriques des lots 9, 10, 11 et 12 sont données respectivement dans les tableaux 18, 19, 20, 21 et les figures 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, pour cela on résume les tests faits dans cette étape dans le tableau suivant :

Tableau 22 : Tests réalisés dans l'opération de mouillage-malaxage

N° DU LOT	11	12	10	9
Temps de mouillage-malaxage (mn)	6	9	13	26
H1 (%)	2,71	2,01	2,25	1,98
H2 (%)	2,03	1,51	1,69	1,23
H3 (%)	1,75	2,02	2,11	1,66
V10-V500 < 20 ml	3	5	3	11
tec < 10 s	4	3	3	5
48,5% < [PA] < 52,5%	50,25	50,43	49,65	50,23
FRI < 1%	0,82	0,87	0,93	0,90
DEL < 15 mn	12	11	10	11
D (kp)	12,06	12,08	14,68	14,2
P (mg)	568,5	568,5	624,2	601
FI < 20%	11	11	18,1	14
H4 %	0,8	1,03	1,04	0,8

Remarque : Les pourcentages sont massiques.

MEBEVERINE LOT 9

Tableau : 14 : SIMULATION

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)	IC
01	1.38	14	8	0.59	0	0	0.1	0.00	0	717
SY		561					5.0			892
02	4.77	574	436	0.76	21	28	4.5	0.06	595	792
SY		781					7.0			896
06	5.09	942	691	0.73	37	53	8.5	0.05	589	907
SY		1001					9.0			899
03	5.10	1139	852	0.75	42	62	10.5	0.05	607	922
07	5.33	1613	1205	0.75	57	85	15.2	0.05	601	942
05	5.53	2302	1788	0.78	68	104	20.3	0.04	604	883

MEBEVERINE LOT 10

Tableau : 15 : SIMULATION

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)	IC
01	2.08	22	16	0.70	0	887	0.1	0.00	0	437
SY		574					5.0			87
SY		864					7.0			81
02	5.14	899	660	0.73	30	44	7.3	0.05	624	809
03	5.27	1026	756	0.74	34	55	8.6	0.05	614	84
SY		1155					9.0			77
04	5.45	1203	894	0.74	37	62	11.0	0.05	610	91
06	5.66	2300	1812	0.79	54	844	15.8	0.05	623	687

MEBEVERINE LOT 11

Tableau : 16 : SIMULATION

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)	IC
02	2.11	17	12	0.68	0	883	0.1	0.00	0	567
01	4.44	200	151	0.75	5	9	1.7	0.06	575	865
SY		450					5.0			1110
SY		678					7.0			1032
SY		907					9.0			993
04	5.25	1151	830	0.72	46	65	13.6	0.05	634	1181
05	5.92	1739	1331	0.77	55	84	18.0	0.05	572	1034
06	6.06	2824	2263	0.80	71	111	23.9	0.05	584	845

MEBEVERINE LOT 12

Tableau : 17 : SIMULATION

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)	IC
01	2.28	26	17	0.64	0	799	0.1	0.00	0	380
05	5.19	381	290	0.76	8	11	3.2	0.05	566	837
SY		528					5.0			948
SY		761					7.0			920
SY		995					9.0			905
02	6.03	1168	910	0.78	28	44	11.2	0.05	550	956
04	6.01	1457	1130	0.78	34	544	14.3	0.05	571	980
03	6.20	1914	1528	0.80	41	64	17.3	0.05	560	906
07	5.80	2597	2067	0.80	47	62	21.4	0.05	622	825

COMPARAISON DE DURETES

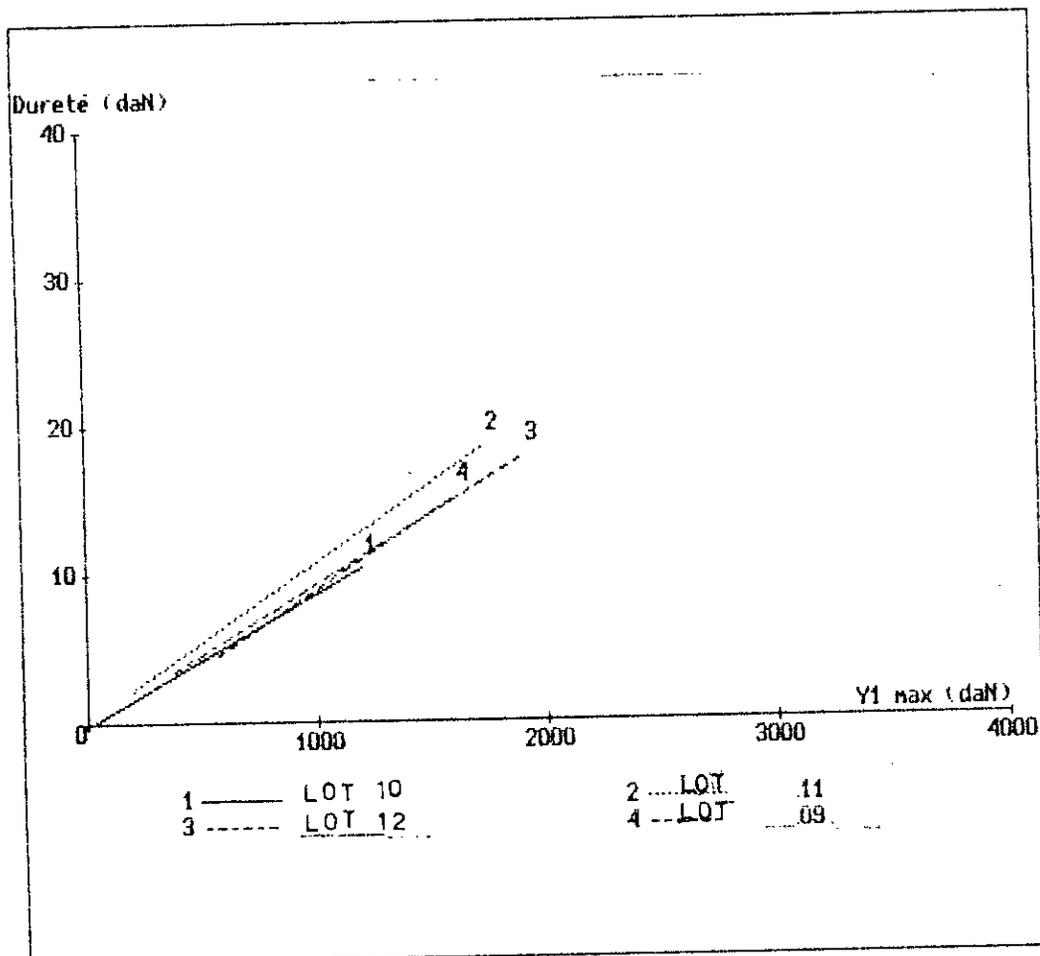


Figure : 41

COMPARAISON DE DURETES

$$Y = A \cdot X + B$$

N°	A	B	Coeff. de correl.	Abscisses		Ordonnées	
				Borne Inf	Borne Sup	Borne Inf	Borne Sup
1	0.0089	-0.2514	0.9958	22.47	1203.42	0.10	10.9
2	0.0107	0.0373	0.9923	199.85	1738.61	1.73	17.9
3	0.0094	-0.0774	0.9958	381.44	1913.85	3.19	17.33
4	0.0102	-1.2006	0.9987	573.68	1612.60	4.54	15.10

TABLEAU 18 : ANALYSE GRANULOMETRIQUE LOT 9

OUVERTURE DES TAMIS d(μm)	REFUS R(g/100g)	REFUS CUMULE RC(g/100g)
1000	5,00	5,00
800	22,00	27,00
630	25,00	52,00
400	20,00	72,00
200	17,00	89,00
100	7,00	96,00
0	4,00	100,00

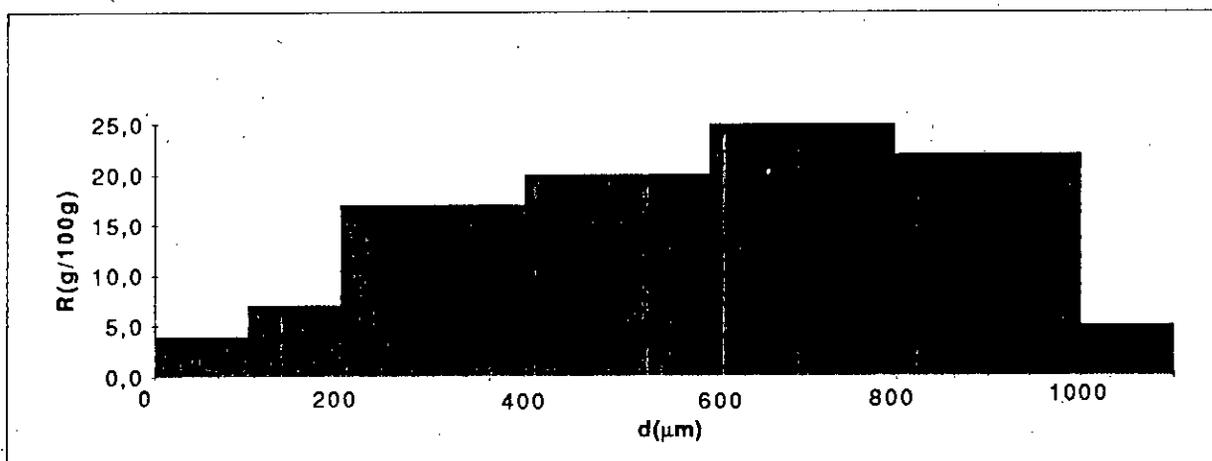


FIGURE 42: % REFUS SUR TAMIS LOT 9

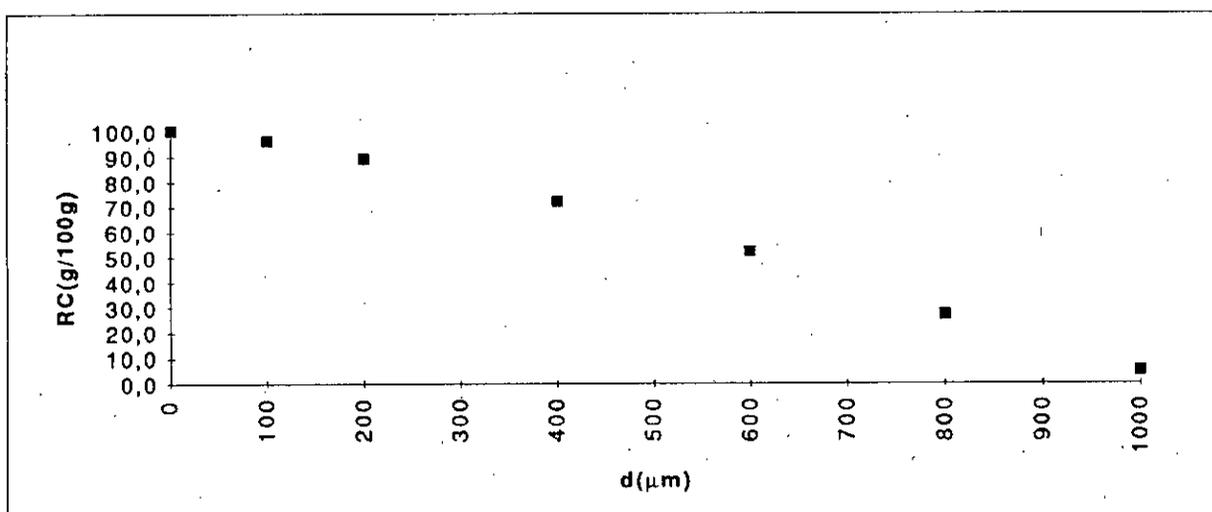


FIGURE 43: % CUMULES DE REFUS SUR TAMIS LOT 9

TABLEAU19 : ANALYSE GRANULOMETRIQUE LOT 10

OUVERTURE DES TAMIS $d(\mu\text{m})$	REFUS $R(\text{g}/100\text{g})$	REFUS CUMULE $RC(\text{g}/100\text{g})$
1000	2,00	2,00
800	18,00	20,00
630	22,00	42,00
400	29,00	71,00
200	18,00	89,00
100	8,00	97,00
0	3,00	100,00

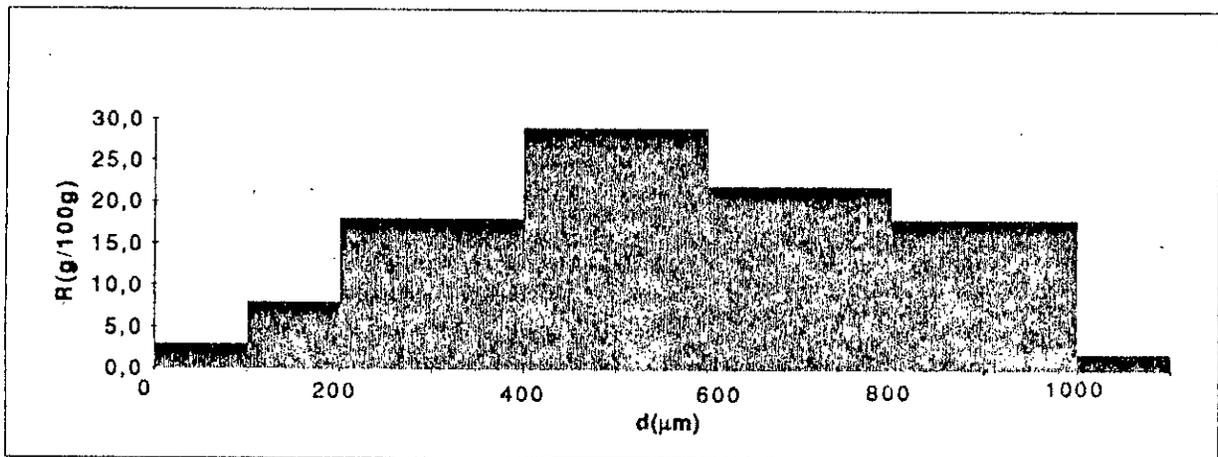


FIGURE44: %REFUS SUR TAMIS LOT 10

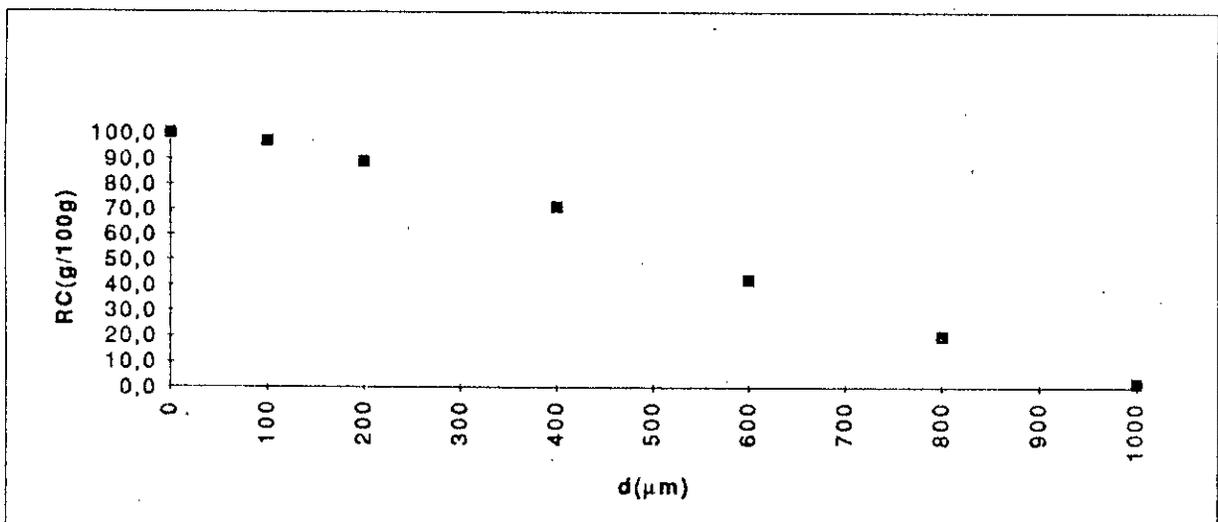


FIGURE45: % CUMULES DE REFUS SUR TAMIS LOT10

TABLEAU 20: ANALYSE GRANULOMETRIQUE LOT 11

OUVERTURE DES TAMIS d(μ m)	REFUS R(g/100g)	REFUS CUMULE RC(g/100g)
1000	3,70	3,70
800	15,60	19,30
630	18,50	37,80
400	19,60	57,40
200	24,50	81,90
100	10,20	92,10
0	7,90	100,00

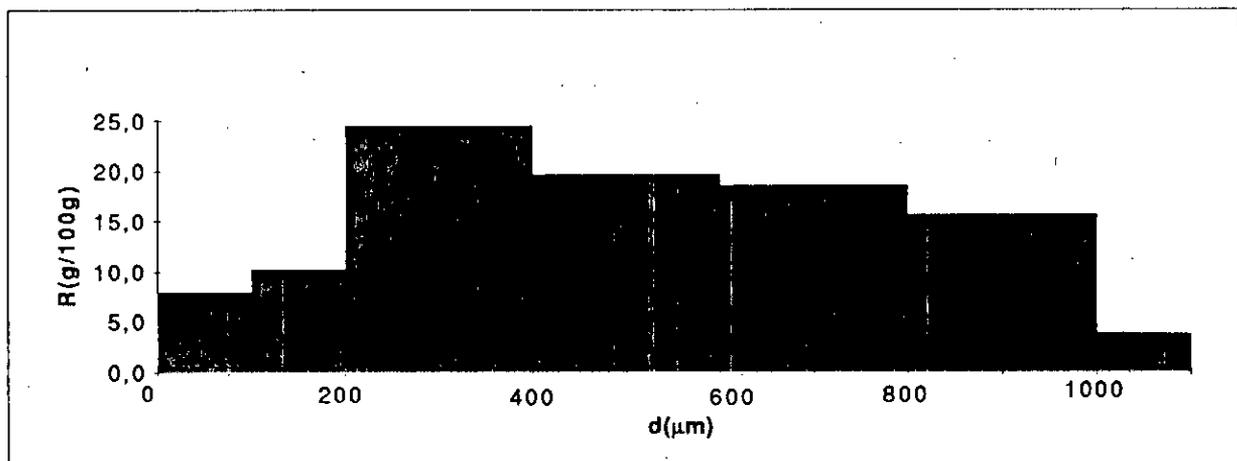


FIGURE 46: % REFUS SUR TAMIS LOT 11

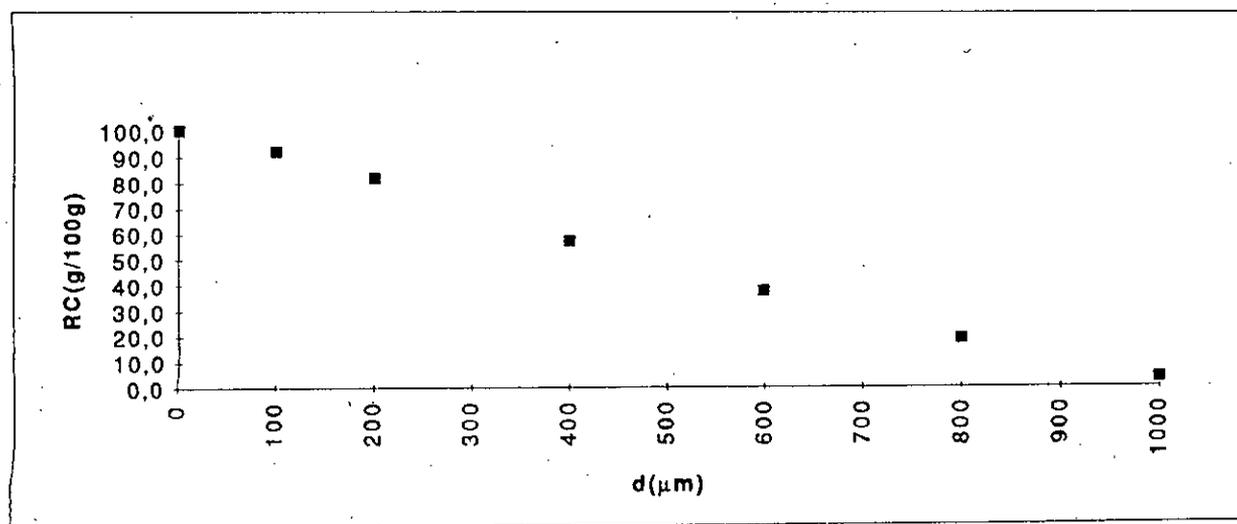


FIGURE 47: % CUMULES DE REFUS SUR TAMIS LOT 11

TABLEAU 21: ANALYSE GRANULOMETRIQUE LOT 12

OUVERTURE DES TAMIS d(μm)	REFUS R(g/100g)	REFUS CUMULE RC(g/100g)
1000	1,00	1,00
800	18,00	19,00
630	22,00	41,00
400	25,00	66,00
200	20,00	86,00
100	10,00	96,00
0	4,00	100,00

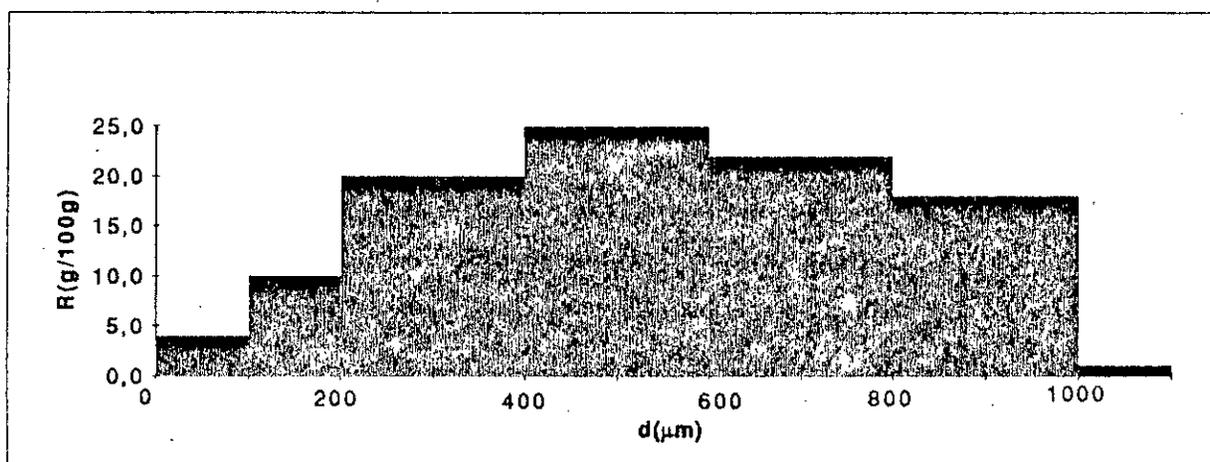


FIGURE48: %REFUS SUR TAMIS LOT 12

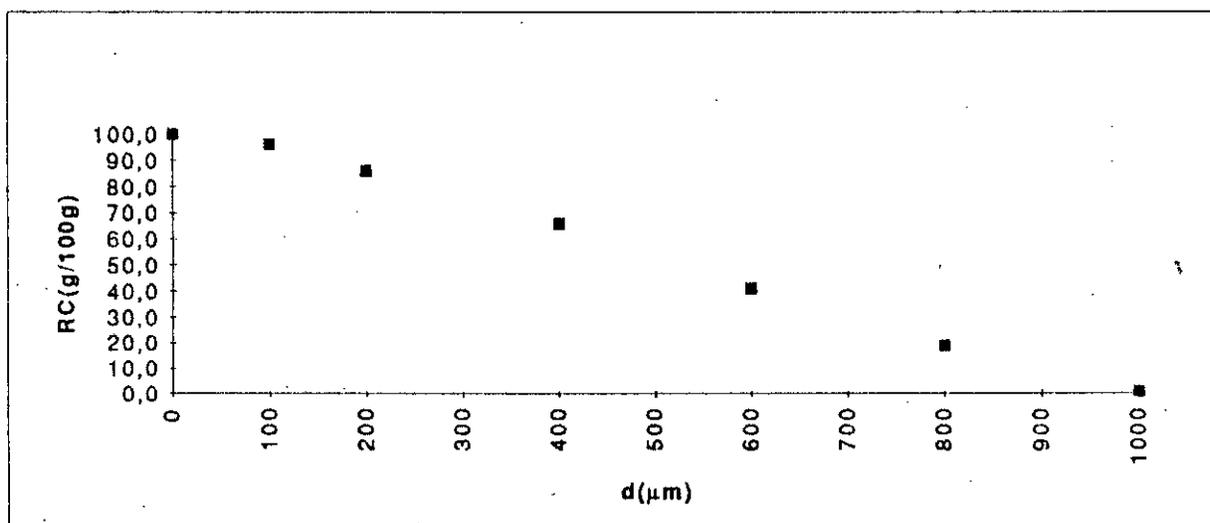


FIGURE49: % CUMULES DE REFUS SUR TAMIS LOT12

3-2-1-2 : Interprétation :

Les paramètres de tassement, d'écoulement, et les taux de fines pour les lots 9, 10, 11 et 12 ne sont pas déterminants pour permettre de choisir le meilleur lot. Pour cela il serait intéressant de connaître le comportement de chaque lot au cours de la compression. Pour se faire nous avons fait les simulations de dureté (D). Les comprimés de Mebeverine étant destinés à l'enrobage, les limites de dureté fixées par l'Industrie sont entre 5 et 9 Kp (kilopoids). Pour cette raison nous introduisons pour la simulation de duretés, les valeurs 5, 7, et 9 Kp.

Grâce aux équations des régressions linéaires de $D=f(Y1)$ de chaque lot, on calcule la force nécessaire Y1 pour ces valeurs de duretés, et l'indice de cohésion (IC).

Le tableau 23 suivant résume les valeurs des indices de cohésions pour différentes valeurs de duretés et les différents lots :

TABLEAU 23: VALEURS DE L'INDICE DE COHESION EN FONCTION DE LA DURETE

Dureté D(kp)	INDICE DE COHESION (IC)			
	LOT9	LOT10	LOT11	LOT12
5	892	871	1110	948
7	896	810	1032	920
9	899	779	993	905

L'indice de cohésion le plus élevé parmi les quatre lots correspond au lot 11, et ceci quelque soit la valeur de la dureté. Industriellement, cela s'explique par le fait que pour une dureté fixée, il faut avoir un minimum d'énergie dépensée pour réaliser la compression.

La figure 41 visualise la superposition des régressions linéaires et permet de voir si le classement fourni par l'indice de cohésion reste vrai quelque soit le niveau de dureté fixé comme objectif. Le lot 11 se comportant parfaitement bien au cours de la compression, regardons ces propriétés rhéologiques et granulométriques.

Pour le taux de fines* (FI), le lot 11 et le lot 12 ont les valeurs les plus faibles (11%), le lot 10 est éliminé car il possède le taux de fines le plus élevé, de plus ses indices de cohésions sont les plus faibles $FI=18,1\%$, $IC_{moyen}=820$.

Le lot 9 a une aptitude au tassement élevée par rapport aux valeurs des autres lots ($V_{10}-V_{500} = 11 \text{ ml}$), de plus, son taux de fines est de 14% et ses indices de cohésion restent faibles par rapport aux deux autres (Lot 11, Lot 12).

Pour ces deux derniers lots (Lot 11, Lot 12) qui ont un bon écoulement, une aptitude au tassement du lot 11 légèrement plus faible que celle du lot 12, les mêmes valeurs de taux de fines. Le paramètre qui permettra de trancher, est l'indice de cohésion.

Le lot 11 présente un indice de cohésion compris entre (993 et 1110). Le choix se porte sur le lot 11. Il est donc préférable de réaliser l'opération de mouillage-malaxage pendant un temps de 6 minutes.

Remarque : Le meilleur lot de cette série (Lot 11) sera comparé aux autres lots formant la série suivante qui est l'opération de granulation.

3-2-2. Opération de granulation

Nous nous proposons de faire varier les ouvertures des mailles des grilles utilisées lors de la granulation. Les résultats obtenus sont donnés dans un premier temps, puis leurs interprétations.

3-2-2-1. Résultats

Les courbes de dureté en fonction de la force du poinçon supérieur $D=f(Y_1)$ des différents lots 13, 14 et 15 sont représentées respectivement par les figures 50, 51, 52.

Les droites de régression de $D=f(Y_1)$ sont désignées par les figures 53, 54, 55 respectivement aux lots 13, 14 et 15. La représentation graphique de la comparaison des duretés est faite sur la figure 56, des lots 11, 13, 14 et 15.

Les courbes de l'évolution de la force du poinçon supérieur en fonction de son déplacement, et leurs régressions exponentielles sont données en Annexe 3.

Les tableaux de simulation des duretés pour les lots 13, 14, 15, 11 sont respectivement, les tableaux 24, 25, 26, 16. Les analyses granulométriques des lots 13, 14 et 15 sont données respectivement dans les tableaux 27, 28, 29 et dans les figures 57, 58, 59, 60, 61, 62.

MEBEVERINE LOT 13

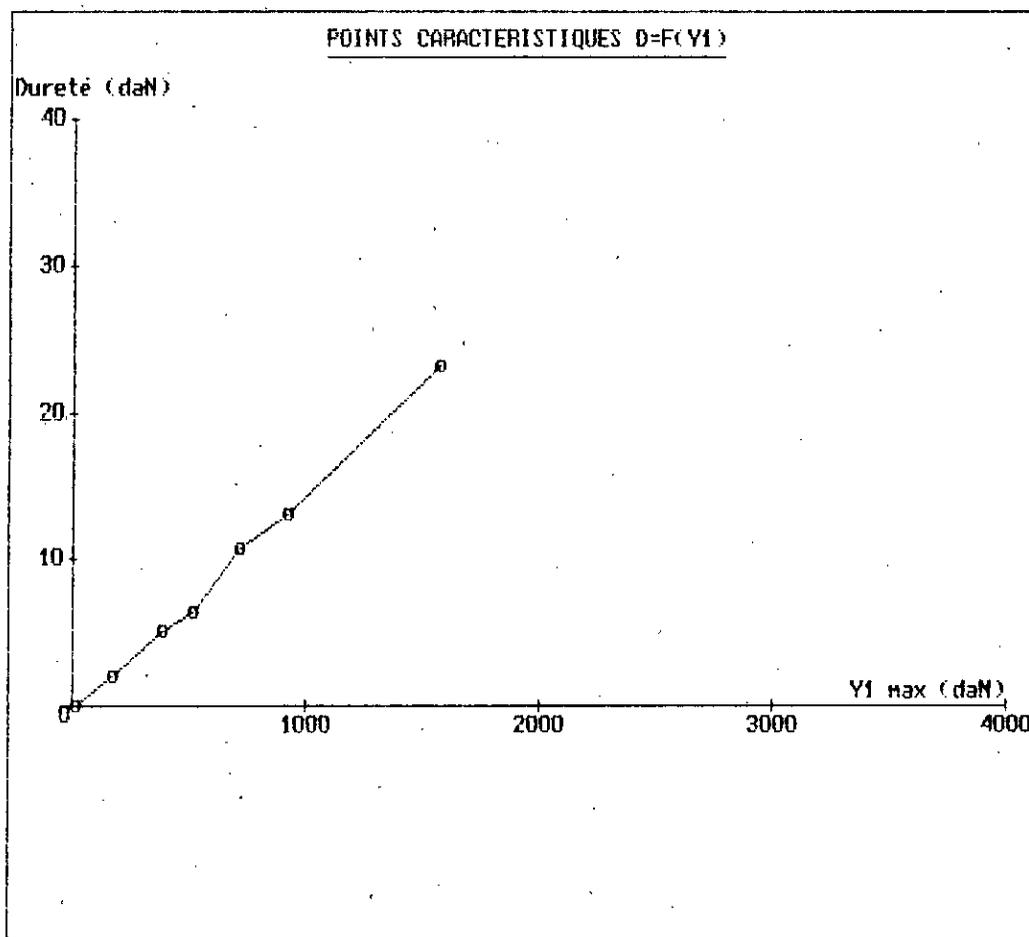


Figure:50

DURETE EN FONCTION DE LA FORCE DU POINCON SUPERIEUR

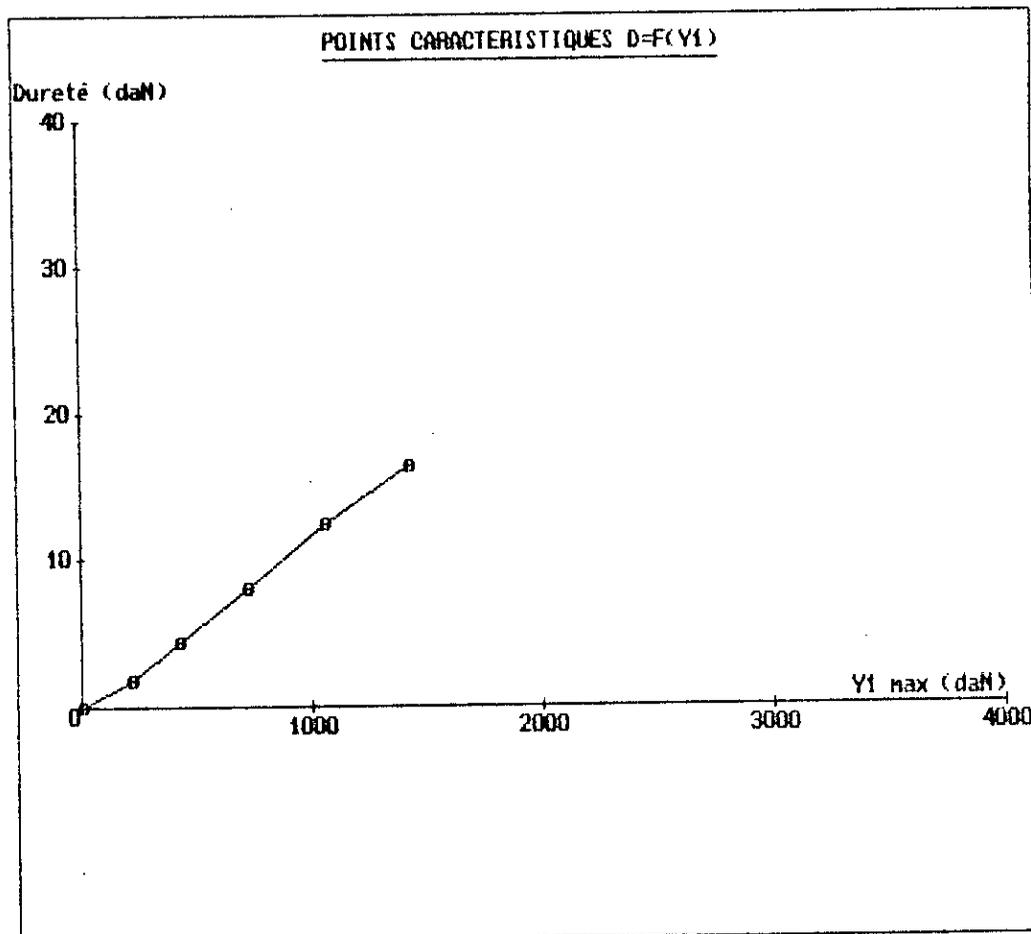


Figure:51

DURETE EN FONCTION DE LA FORCE DU POINCON SUPERIEUR

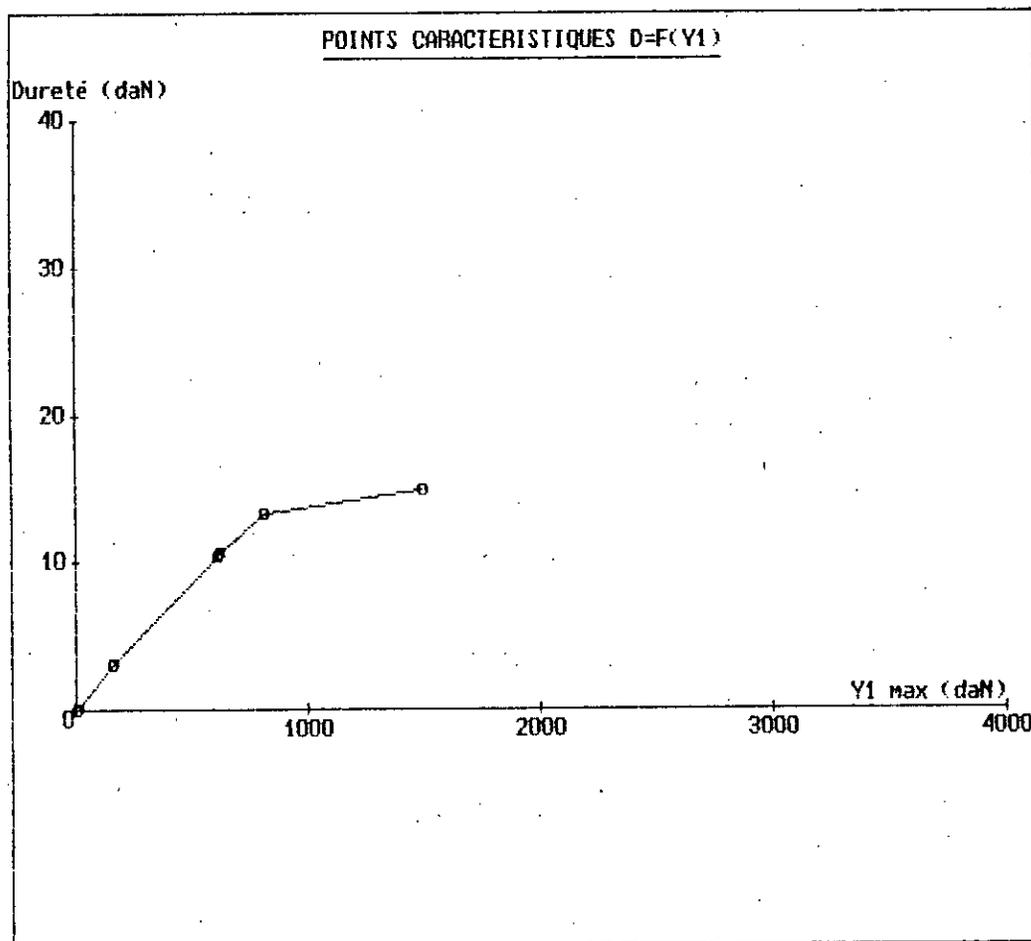


Figure:52

DURETE DE LA FORCE DU POINCON SUPERIEUR

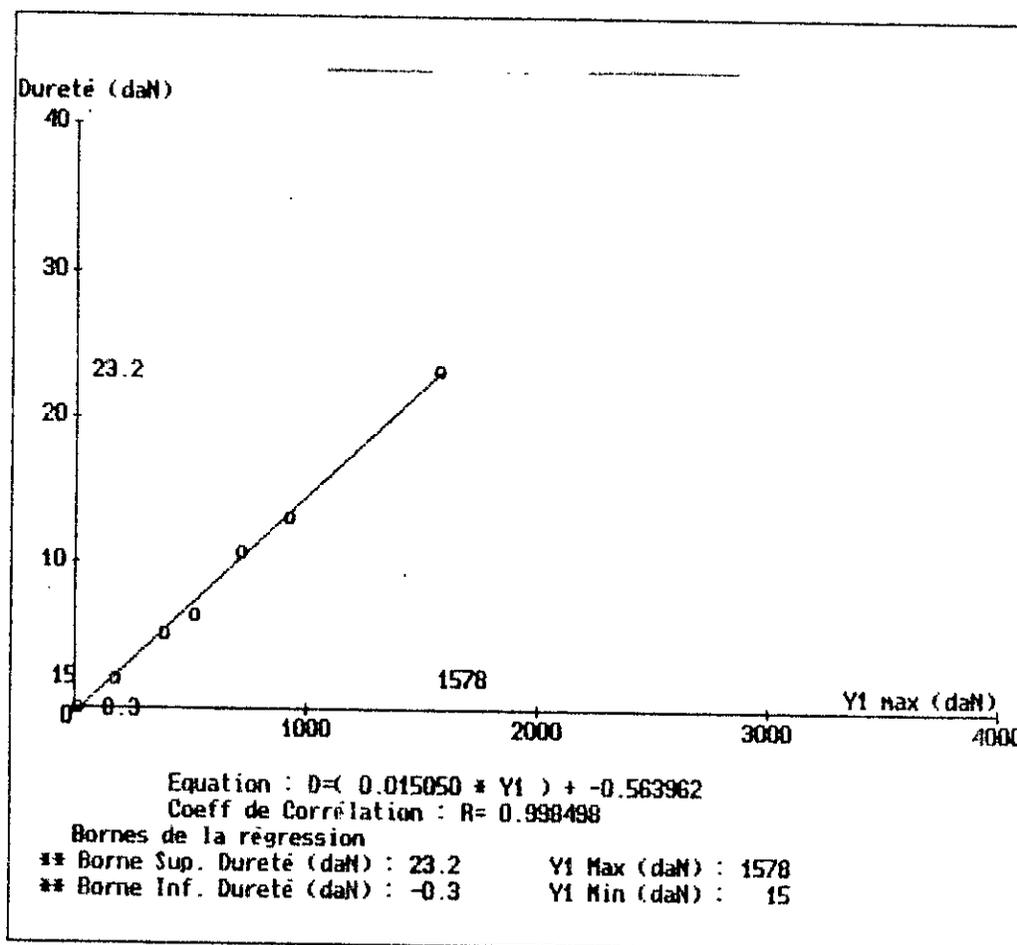


Figure:53

DRÖITE DE REGRESSION D=F(Y1)

X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2 (daN)	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec (daN)	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
1.96	15	12	0.81	0	0	0.1	0.00	0
4.01	176	134	0.76	3	788	2.1	6.03	585
4.64	387	278	0.72	13	16	5.2	5.44	578
4.75	518	364	0.70	18	25	6.4	5.34	580
4.96	722	514	0.71	22	32	10.7	5.11	591
5.35	925	673	0.73	25	37	13.1	4.74	560
5.58	1578	1198	0.76	31	834	23.4	4.91	622

MEBEVERINE LOT 14

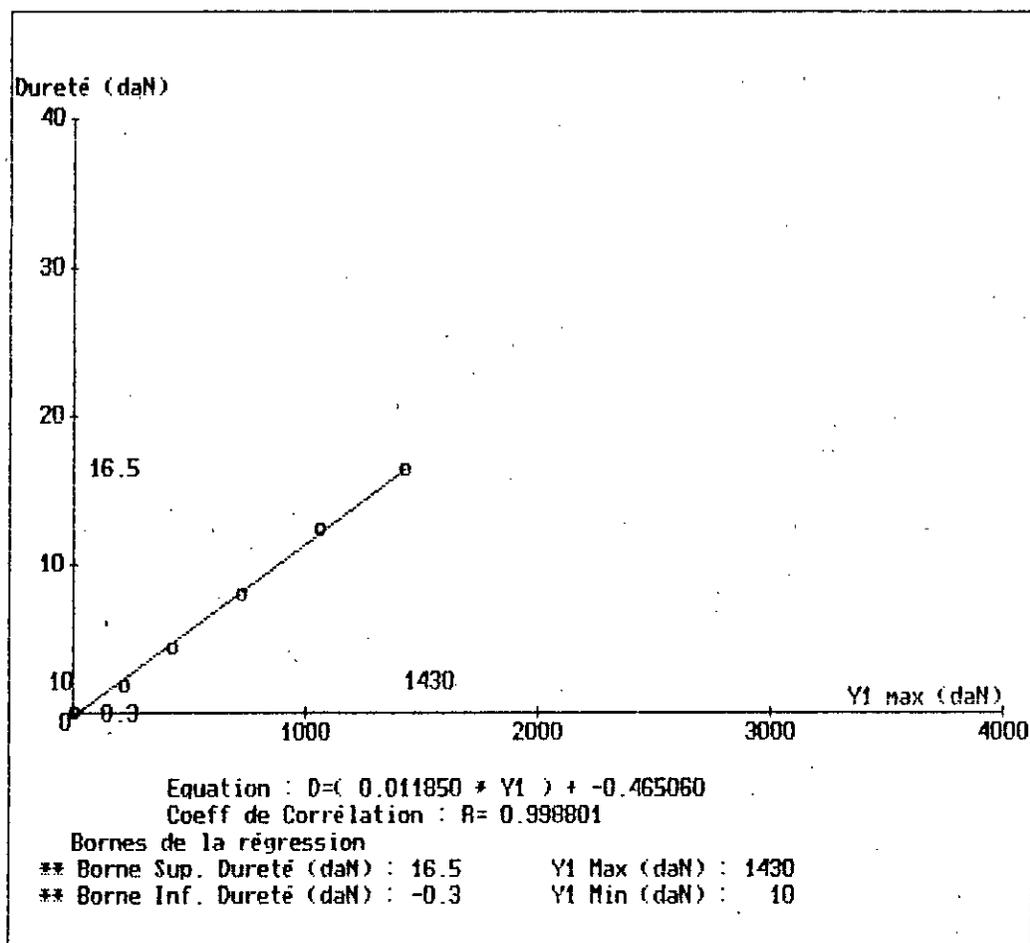


Figure:54

DROITE DE REGRESSION D=F(Y1)

X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
1.91	10	8	0.74	0	795	0.1	0.00	0
4.17	225	172	0.76	5	8	1.9	5.94	569
4.53	434	325	0.75	14	18	4.4	5.58	582
4.95	730	539	0.74	24	34	8.1	5.17	577
5.24	1063	792	0.75	32	47	12.4	4.89	570
5.17	1430	1066	0.75	42	422	16.4	5.00	597

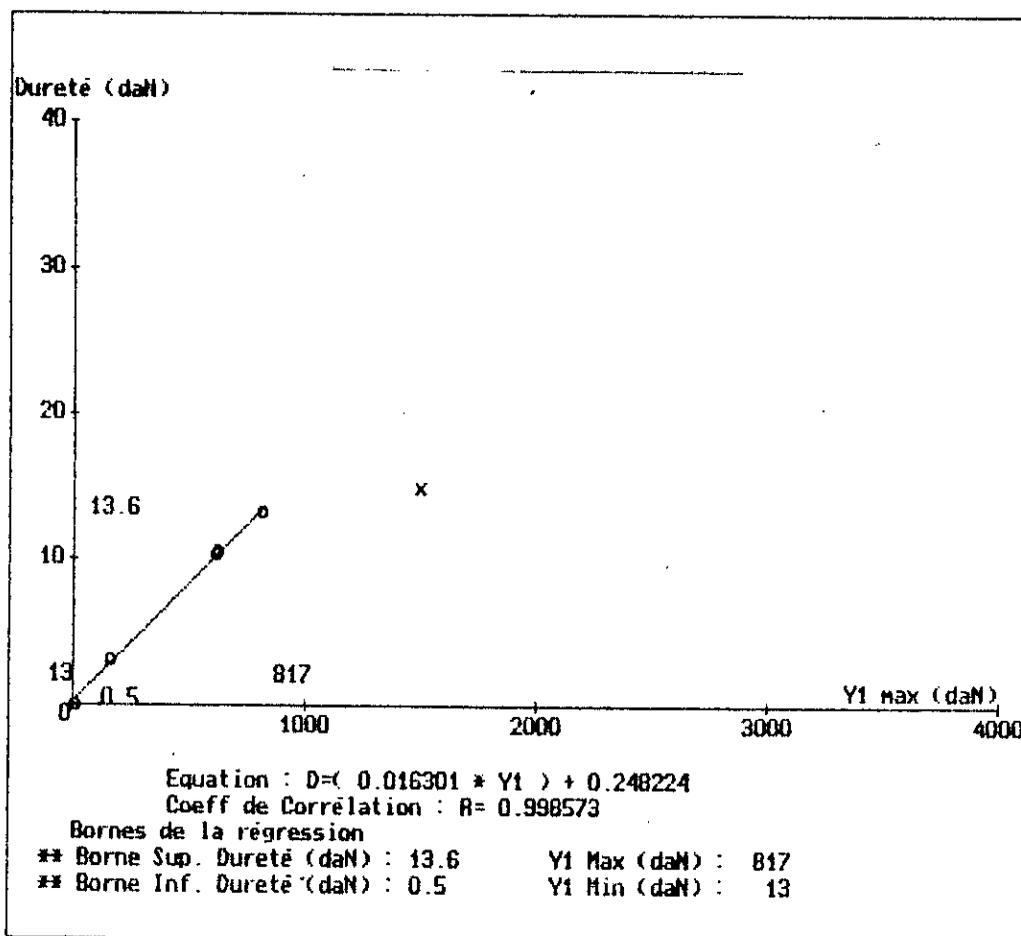


Figure:55

DROITE DE REGRESSION D=F(Y1)

X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poid (mg)
2.10	13	11	0.85	0	2	0.1	0.10	0
4.04	161	116	0.72	4	8	3.2	6.00	541
5.24	616	443	0.72	20	29	10.4	4.91	549
5.13	625	445	0.71	22	786	10.6	4.93	560
5.33	817	596	0.73	23	29	13.3	5.02	552

COMPARAISON DE DURETES

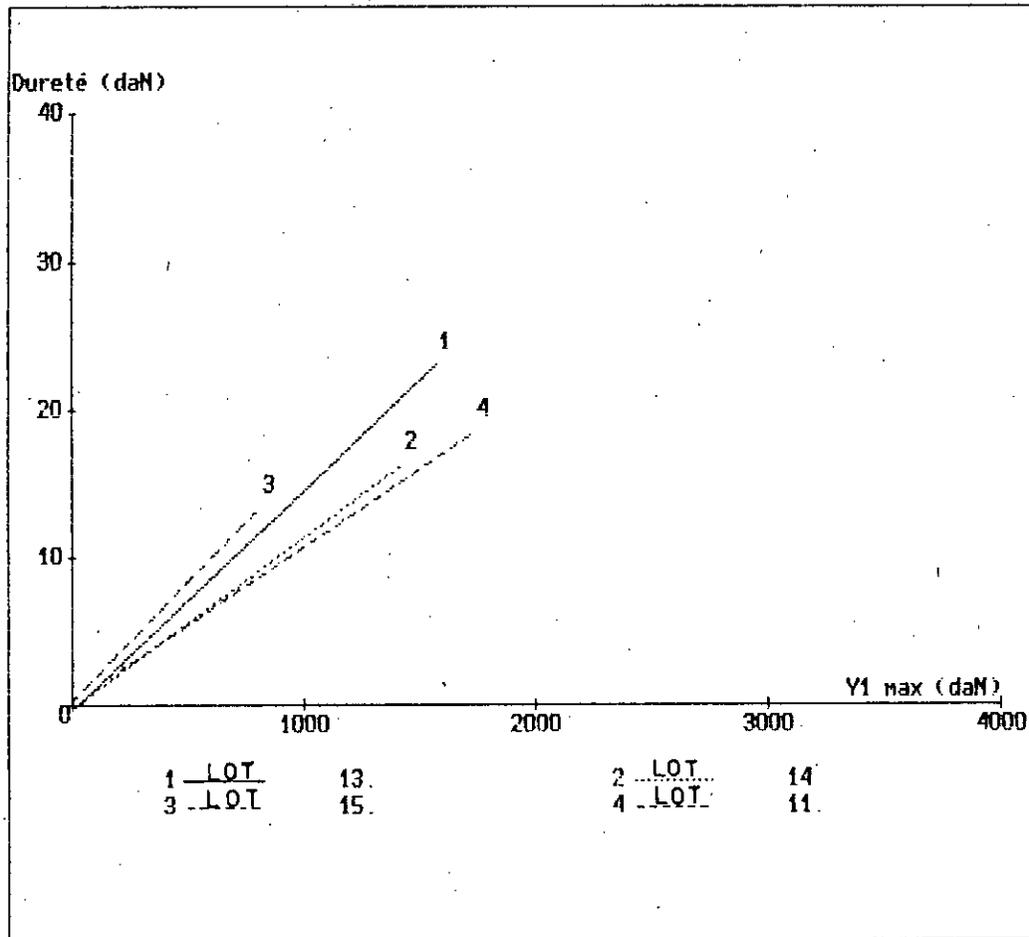


Figure : 56

COMPARAISON DE DURETES

$$Y=A.X+B$$

N°	A	B	Coeff. de correl.	Abscisses		Ordonnées	
				Borne Inf	Borne Sup	Borne Inf	Borne Sup
1	0.0150	-0.5640	0.9985	14.75	1578.41	0.10	23.41
2	0.0118	-0.4651	0.9988	10.35	1430.43	0.10	16.44
3	0.0163	0.2482	0.9986	12.80	817.48	0.10	13.32
4	0.0107	0.0373	0.9923	199.85	1738.61	1.73	17.98

MEBEVERINE LOT 11

Tableau : 16 : SIMULATION

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)	IC
02	2.11	17	12	0.68	0	883	0.1	0.00	0	507
01	4.44	200	151	0.75	5	9	1.7	0.06	575	80
SY		450					5.0			1110
SY		678					7.0			1032
SY		907					9.0			91
04	5.25	1151	830	0.72	46	65	13.6	0.05	634	110
05	5.92	1739	1331	0.77	55	84	18.0	0.05	572	1034
06	6.06	2824	2263	0.80	71	111	23.9	0.05	584	807

MEBEVERINE LOT 13

Tableau : 24 : SIMULATION

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)	IC
01	1.96	15	12	0.81	0	0	0.1	0.00	0	60
02	4.01	176	134	0.76	3	788	2.1	6.03	585	1206
SY		370					5.0			1350
03	4.64	387	278	0.72	13	16	5.2	5.44	578	130
SY		503					7.0			1393
05	4.75	518	364	0.70	18	25	6.4	5.34	580	1244
SY		635					9.0			140
04	4.96	722	514	0.71	22	32	10.7	5.11	591	148
06	5.35	925	673	0.73	25	37	13.1	4.74	560	1417
07	5.58	1578	1188	0.76	31	834	23.4	4.91	622	140

MEBEVERINE LOT 14

Tableau : 25 : SIMULATION

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)	IC
01	1.91	10	8	0.74	0	795	0.1	0.00	0	947
02	4.17	225	172	0.76	5	8	1.9	5.94	569	832
03	4.53	434	325	0.75	14	18	4.4	5.58	582	1012
SY		461					5.0			1084
SY		630					7.0			1111
04	4.95	730	539	0.74	24	34	8.1	5.17	577	1112
SY		799					9.0			1127
05	5.24	1063	792	0.75	32	47	12.4	4.89	570	1169
07	5.17	1430	1066	0.75	42	422	16.4	5.00	597	1149

MEBEVERINE LOT 15

Tableau : 26 : SIMULATION

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)	IC
01	2.10	13	11	0.85	0	2	0.1	0.10	0	767
03	4.04	161	116	0.72	4	8	3.2	6.00	541	2013
SY		292					5.0			1715
SY		414					7.0			1690
SY		537					9.0			1676
05	5.24	616	443	0.72	20	29	10.4	4.91	549	1686
06	5.13	625	445	0.71	22	786	10.6	4.93	560	1693
04	5.33	817	596	0.73	23	29	13.3	5.02	552	1630

TABLEAU 27: ANALYSE GRANULOMETRIQUE LOT 13

OUVERTURE DES TAMIS d (μm)	REFUS R(g/100g)	REFUS CUMULE RC(g/100g)
1000	2,00	2,00
800	13,00	15,00
630	16,00	31,00
400	26,00	57,00
200	24,00	81,00
100	12,00	93,00
0	7,00	100,00

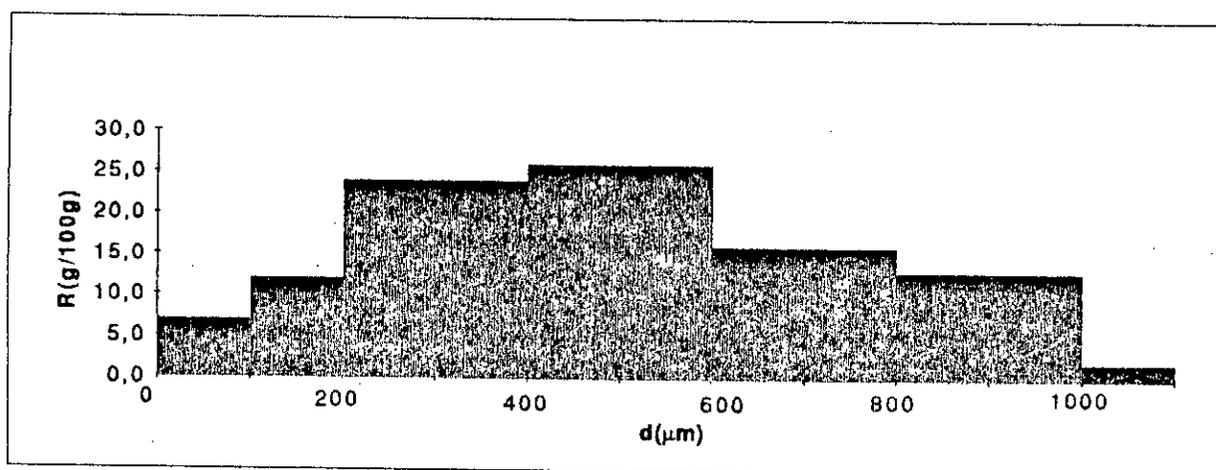


FIGURE 57: %REFUS SUR TAMIS LOT 13

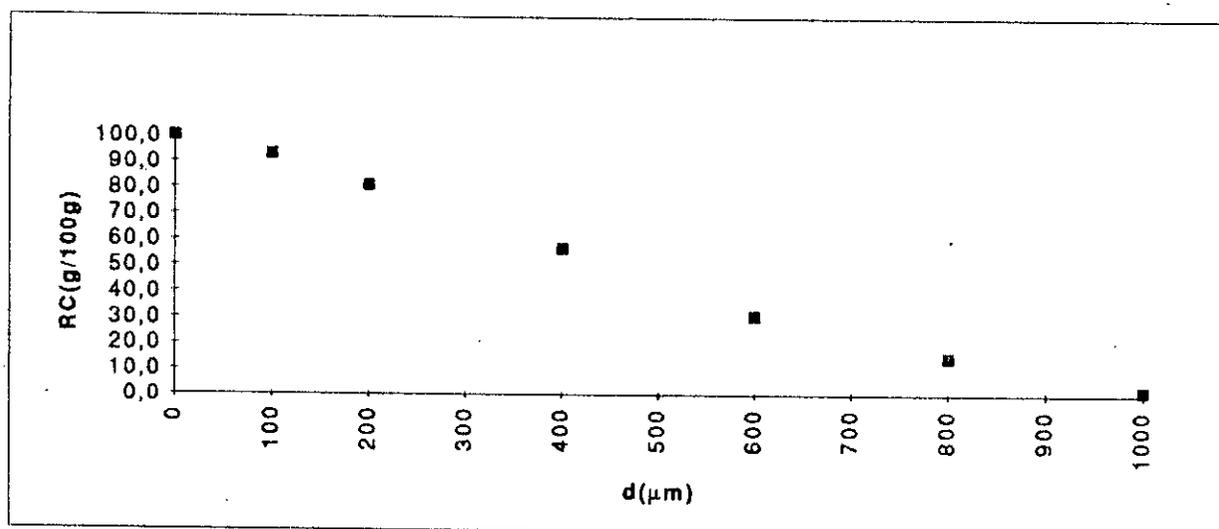


FIGURE 58: % CUMULES DE REFUS SUR TAMIS LOT13

TABLEAU 28 : ANALYSE GRANULOMETRIQUE LOT 14

OUVERTURE DES TAMIS d(μm)	REFUS R(g/100g)	REFUS CUMULE RC(g/100g)
1000	3,50	3,50
800	12,10	15,60
630	18,00	33,60
400	34,20	67,80
200	19,70	87,50
100	7,50	95,00
0	5,00	100,00

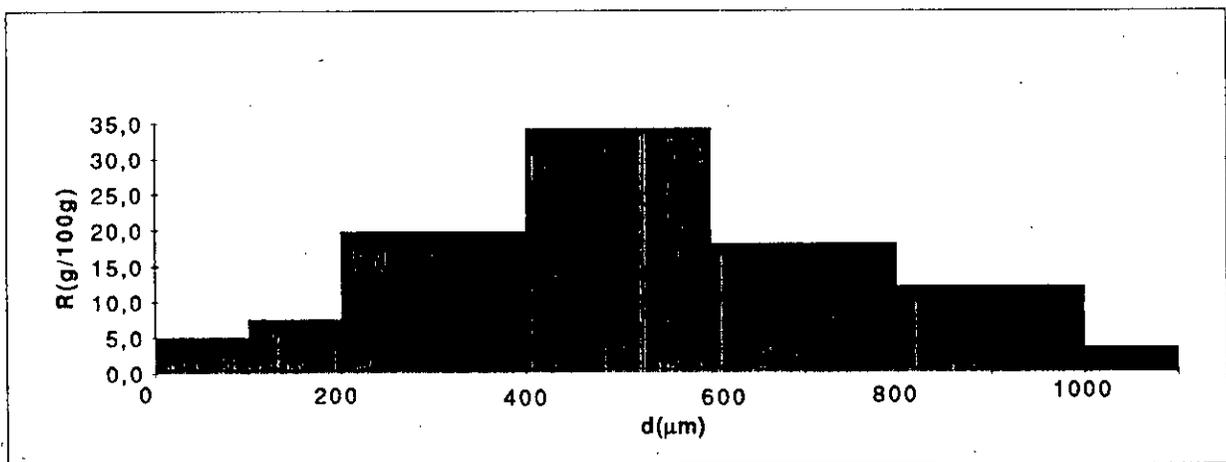


FIGURE 59 : % REFUS SUR TAMIS LOT 14

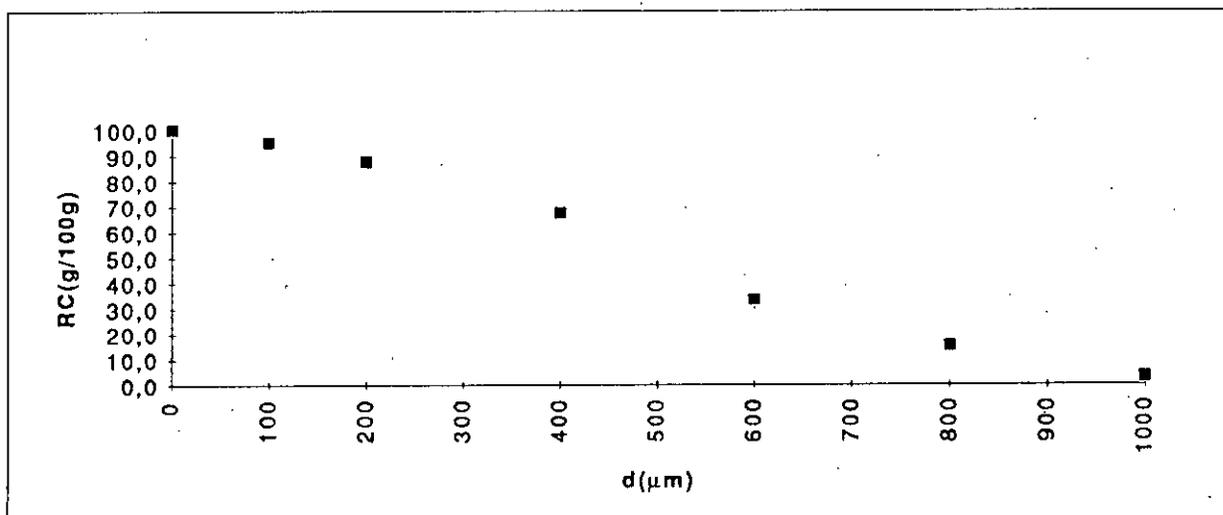


FIGURE 60 : % CUMULES DE REFUS SUR TAMIS LOT 14

TABLEAU 29: ANALYSE GRANULOMETRIQUE LOT 15

OUVERTURE DES TAMIS d(μm)	REFUS R(g/100g)	REFUS CUMULE RC(g/100g)
1000	6,80	6,80
800	32,60	39,40
630	14,90	54,30
400	22,10	76,40
200	18,10	94,50
100	4,70	99,20
0	0,80	100,00

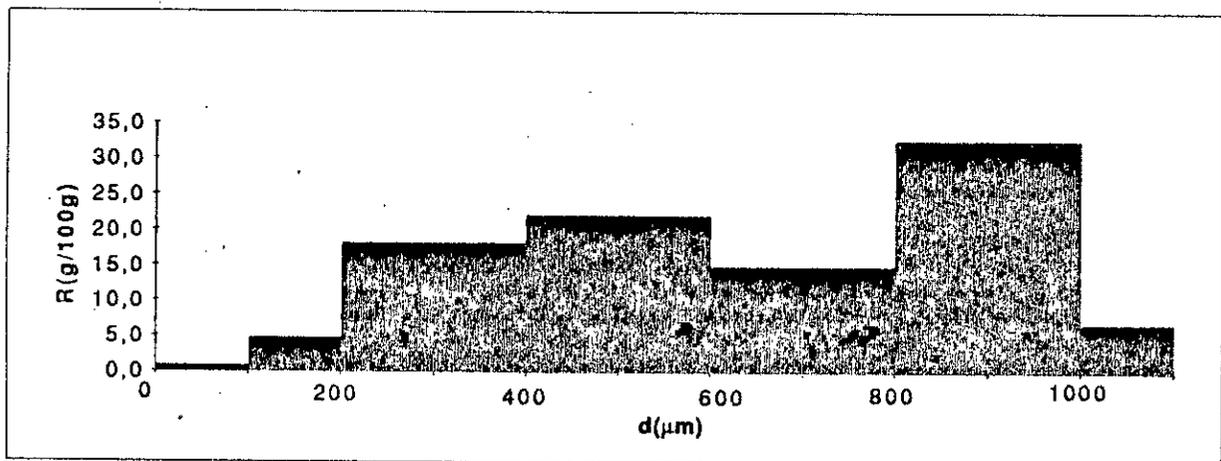


FIGURE 60: %REFUS SUR TAMIS LOT 15

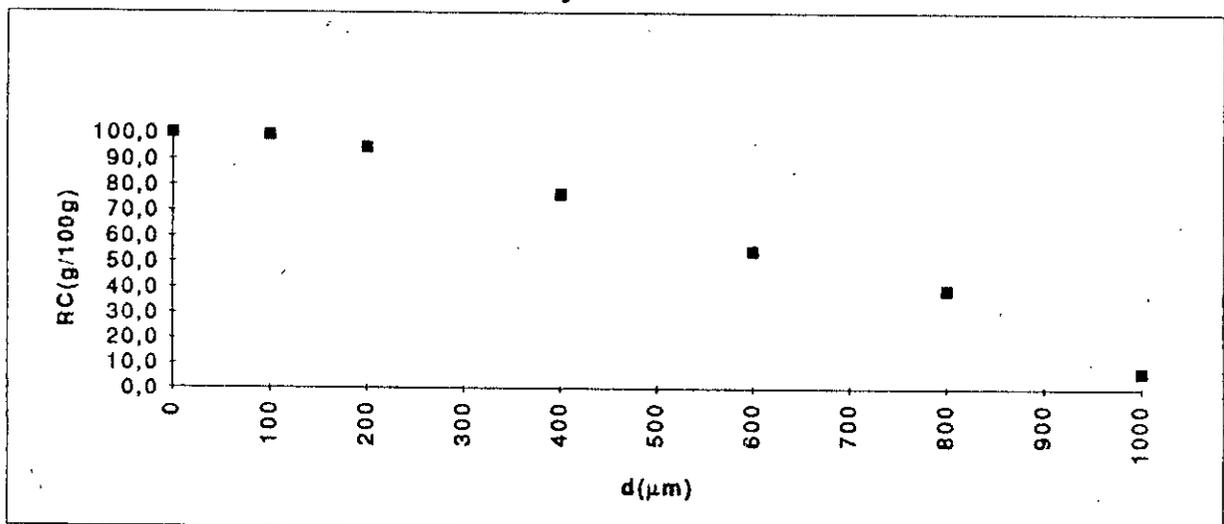


FIGURE 61: % CUMULES DE REFUS SUR TAMIS LOT 15

Pour cela , on résume les tests faits dans cette étape dans le tableau 30.

Tableau 30 : Tests réalisés dans l'opération de granulation.

N° DU LOT	13	14	15	11
Ouverture de mailles des grilles (mm)	0	1,6	2	2,5
H1 (%)	1,62	2,7	2,81	2,71
H2 (%)	0,64	2,00	1,95	2,03
H3 (%)	3,14	2,13	2,25	1,75
V10-V500 < 20 ml	6	5	5	3
Tec < 10 s	4	4	5	4
48,5% < [PA] < 52,5%	50,57	50,87	50,75	50,25
FRI < 1%	0,9	0,95	0,96	0,82
DEL < 15 mn	11	7	10,5	12
D(kp)	10,15	8,64	9,38	14,30
P(mg)	575	584,6	547,1	586,5
FI < 20%	19	13,5	17	11
H4 %	1,2	1,15	0,84	0,80

Remarque : 1- Les pourcentages sont massiques.

2- Les valeurs soulignées sont utilisées comme paramètres de choix pour le meilleur lot

3-2-2-2. INTERPRETATIONS :

En ce qui concerne l'aptitude au tassement, le lot 13 a la valeur la plus élevée (V10-V500 = 5ml), tandis que le test d'écoulement est relativement constant pour tous les lots 13, 14, 15, 11. Par contre pour le taux de fines, les lots 13 et 15 présentent des valeurs très voisines de la limite supérieure 20 % . Pour l'étude du comportement de la poudre au cours de la compression, elle sera suivie de la même manière que l'étape précédente.

Pour cela, on détermine l'indice de cohésion pour trois valeurs de dureté : 5, 7, et 9 Kp.

TABLEAU 31: VALEURS DE L'INDICE DE COHESION EN FONCTION DE LA DURETE

Dureté D(kp)	INDICE DE COHESION (IC)			
	LOT13	LOT14	LOT15	LOT11
5	1352	1084	1715	1110
7	1393	1111	1690	1032
9	1416	1127	1676	993

D'après ce tableau 31, c'est le lot 15 qui est le plus intéressant. La valeur de l'indice de cohésion est largement supérieur à 1000. Mais ce lot 15 ne sera pas choisi car il a posé énormément de problèmes au cours de la compression se traduisant par une faible valeur de l'Indice de transmission $R = 0,72$ par rapport à $R = 0,75$ pour le lot 14. De plus, le taux de fines est assez élevé. Le lot 13 qui a un bon indice de cohésion mais un taux de fines voisin de 20%, et un indice de transmission faible ($R = 0,73$), est lui aussi éliminé. Nous ne retiendrons que le lot 14 et le lot 11.

Pour trancher entre ces deux lots, on a comparé les indices de cohésion.

Le lot 14 possède un indice de cohésion supérieur à celui du lot 11. Notre choix s'est donc porté sur le lot 14.

L'ouverture des mailles de la grille de granulation est de 1,6mm.

Remarque :

Le meilleur lot de cette série (lot 14) sera comparé aux lots formant la série suivante qui est l'opération de séchage.

3-2-3. Opération de séchage :

Dans cette opération de séchage, on se propose de faire varier la température et le temps de séchage.

Pour trois températures différentes, on fixe le temps de séchage à 5 minutes puis à 10 minutes.

3-2-3-1. Résultats :

Tous les résultats des différents tests réalisés lors de cette opération de séchage sont résumés dans la tableau (32) suivant

Tableau 32 : Tableau récapitulatif de tous les tests réalisés dans l'opération de séchage.

Température de séchage (°C)	3 5		4 0		4 5		50
	5	10	5	10	5	10	
Temps de séchage (mn)							
Tests \ Lot	16	17	18	19	20	21	14
H1 (%)	2,83	2,83	2,54	2,54	2,67	2,67	2,70
H2 (%)	1,65	1,14	1,34	1,10	1,36	0,96	2,00
H3 (%)	0,81	1,26	1,40	1,42	0,75	0,46	2,13
V10-V500 <20ml	<u>4</u>	<u>8</u>	<u>8</u>	<u>6</u>	<u>10</u>	<u>5</u>	5
tec <10s	<u>5</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>4</u>	4
H4 %	1,12	1,16	0,8	0,75	0,7	0,74	1,15
48,5%<[PA]<52,5%	50,28	50,06	50,89	52,28	52,23	52,33	50,87
FRI < 1%	0,75	0,57	1	1,1	1	0,96	0,95
DEL <15mn	8,5	9	9,5	8,5	7,5	11,5	7
D (kp)	7,55	11,27	8,07	7,3	4,03	9,07	9,38
P (mg)	575,75	573,7	573,5	574,6	510	548,8	547,1
FI <20%	<u>15,1</u>	<u>12,6</u>	<u>18,4</u>	<u>9,4</u>	<u>14</u>	<u>9</u>	<u>17</u>

Remarques : 1- Les valeurs soulignées sont utilisées comme paramètres de choix du meilleur lot.

2- Tous les pourcentages sont massiques.

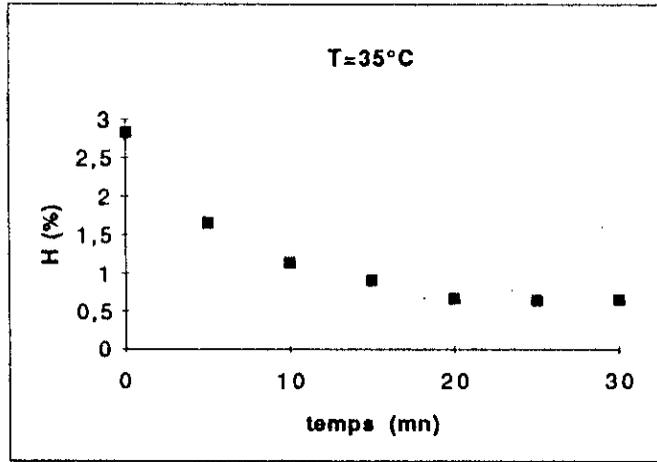
Parallèlement, pour chaque température fixée, il est procédé à un suivi de l'évolution de l'humidité résiduelle du grain en fonction du temps.

Toutes les 5 minutes, il y a prélèvement de 5g de grain de l'étuve, et on mesure son taux d'humidité résiduelle. L'évolution de l'humidité résiduelle en fonction du temps et à température constante est donnée en page ainsi que leurs représentations graphiques.

EVLUTION DE L'HUMIDITE EN FONCTION DU TEMPS

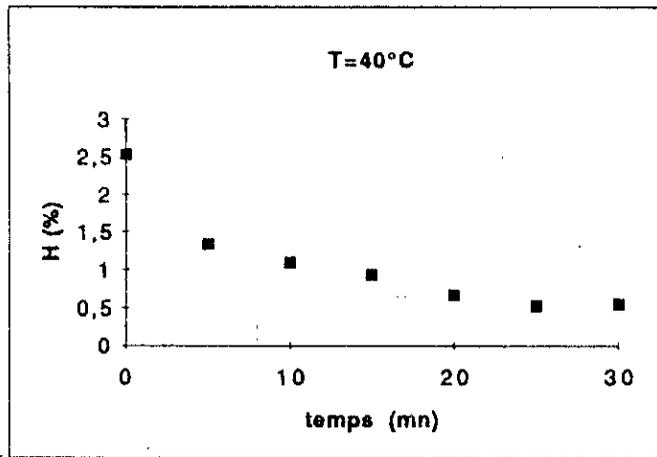
REPRESENTATION 1

temps(mn)	0	5	10	15	20	25	30
H (%)	2,83	1,65	1,14	0,92	0,67	0,65	0,66



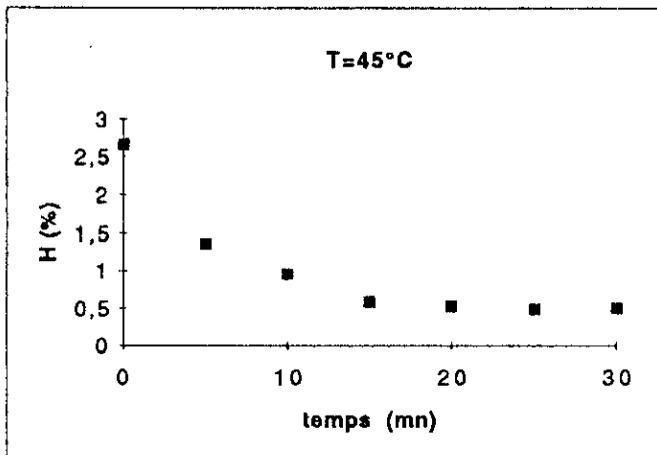
REPRESENTATION 2

temps (mn)	0	5	10	15	20	25	30
H (%)	2,54	1,34	1,1	0,94	0,67	0,53	0,55



REPRESENTATION 3

temps (mn)	0	5	10	15	20	25	30
H (%)	2,67	1,36	0,96	0,59	0,53	0,48	0,5



Les graphes $D = f(Y_1)$ de dureté en fonction du poinçon supérieur, des lots 16, 17, 18, 19, 20 et 21 sont représentés respectivement dans les figures 57, 58, 59, 60, 61 et 62 tandis que leurs régressions sont données respectivement par les figures 63, 64, 65, 66, 67, et 68.

En ce qui concerne les graphes de l'évolution de la force du poinçon supérieur en fonction de son déplacement $Y_1 = f(X)$ et leurs régressions, ils sont donnés en Annexe 3.

Les tableaux de simulation, quant à eux, des lots 16, 17, 18, 19, 20, 21 sont donnés respectivement par les tableaux 33, 36, 34, 37, 35 et 38.

Les analyses granulométriques des lots 16, 17, 18, 19, 20, et 21 sont représentées sur les tableaux 39, 40, 41, 42, 43, 44 et les figures 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 78, 79 et 80.

Il est à signaler que la superposition des droites de régression, pour le choix du meilleur lot, se fait à température variable, mais à temps de séchage constant. La première représentation de la comparaison des duretés est faite pour un temps de séchage de 5 minutes.

Il s'agit essentiellement des lots 16, 18, 20 et 14. Cette représentation se fera dans la figure 81, quant à l'autre représentation de la comparaison des duretés, faite pour un temps de séchage de 10 minutes, qui concerne principalement les lots 17, 19, 21 est faite sur la figure 82.

MEBEVERINE

LOT

16

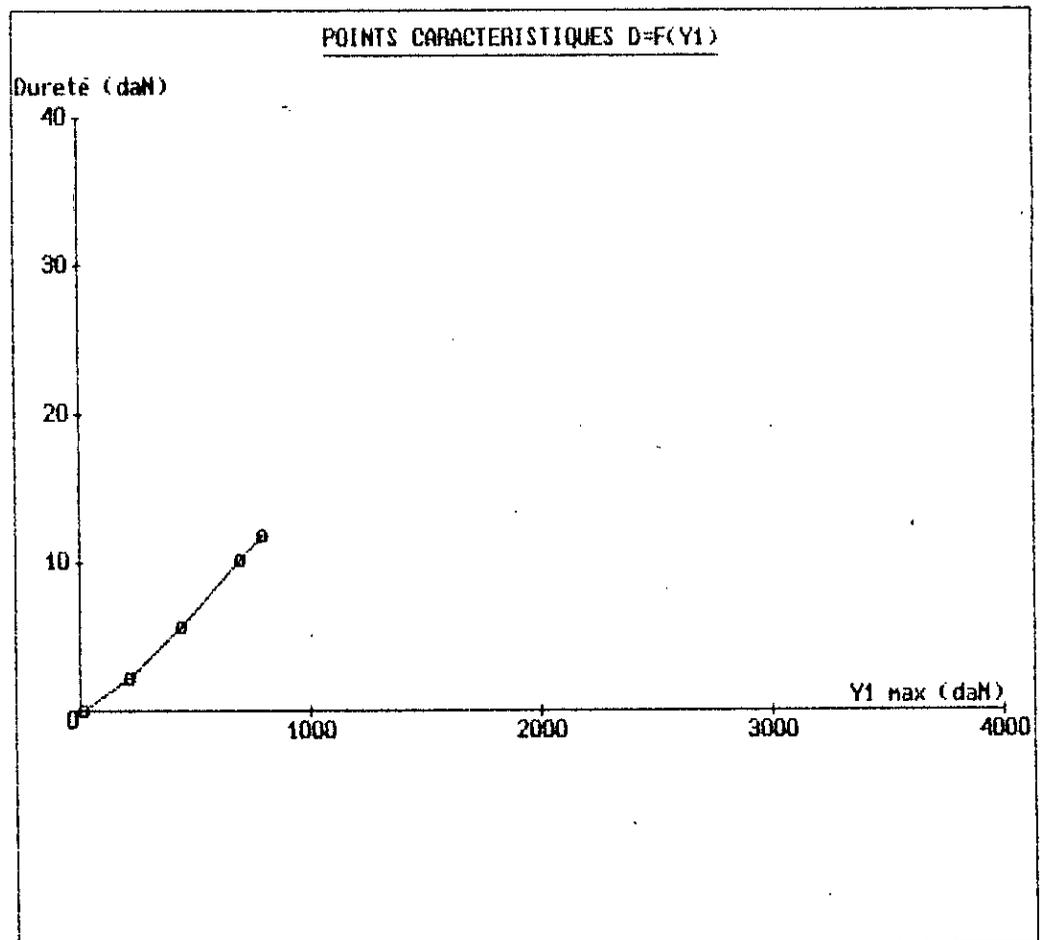


Figure:57'

DURETE EN FONCTION DE LA FORCE DU POINCON SUPERIEUR

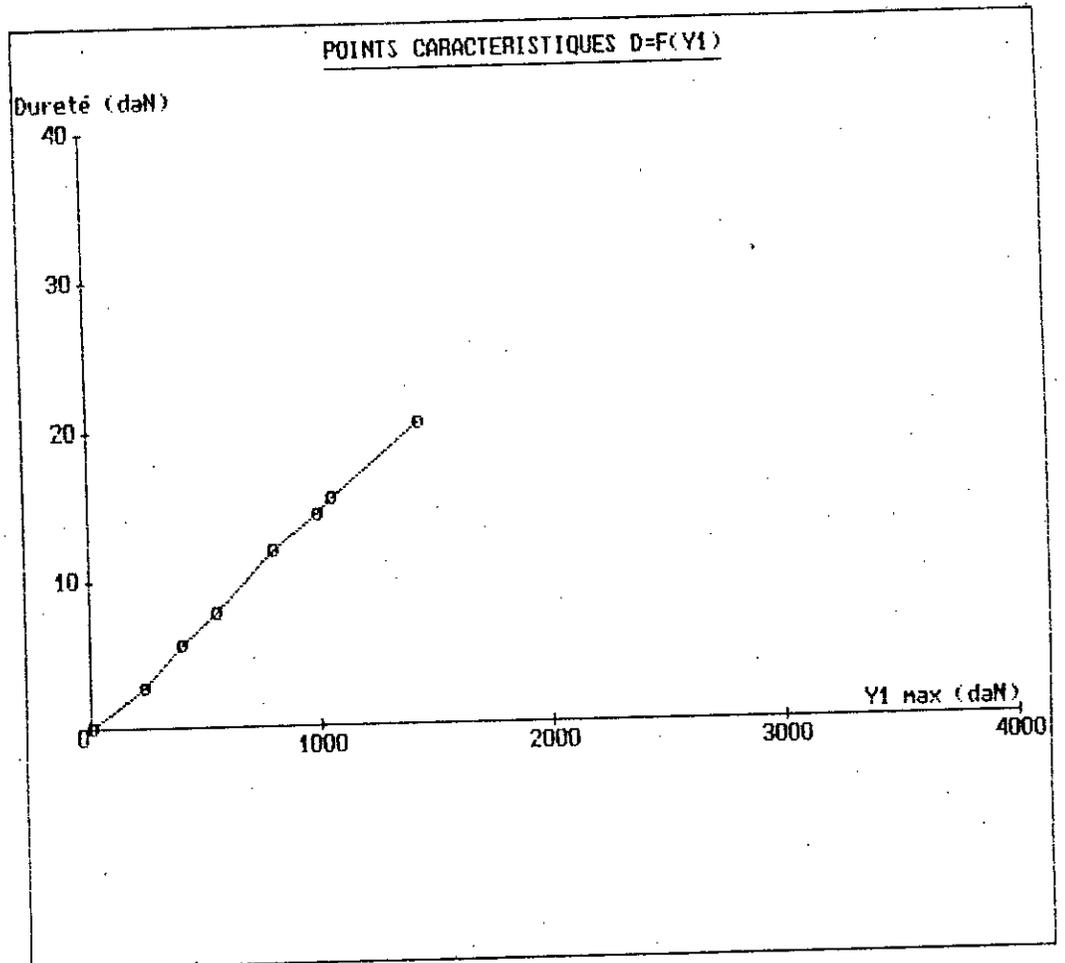


Figure 58'

DURETE EN FONCTION DE LA FORCE DU POINCON SUPERIEUR

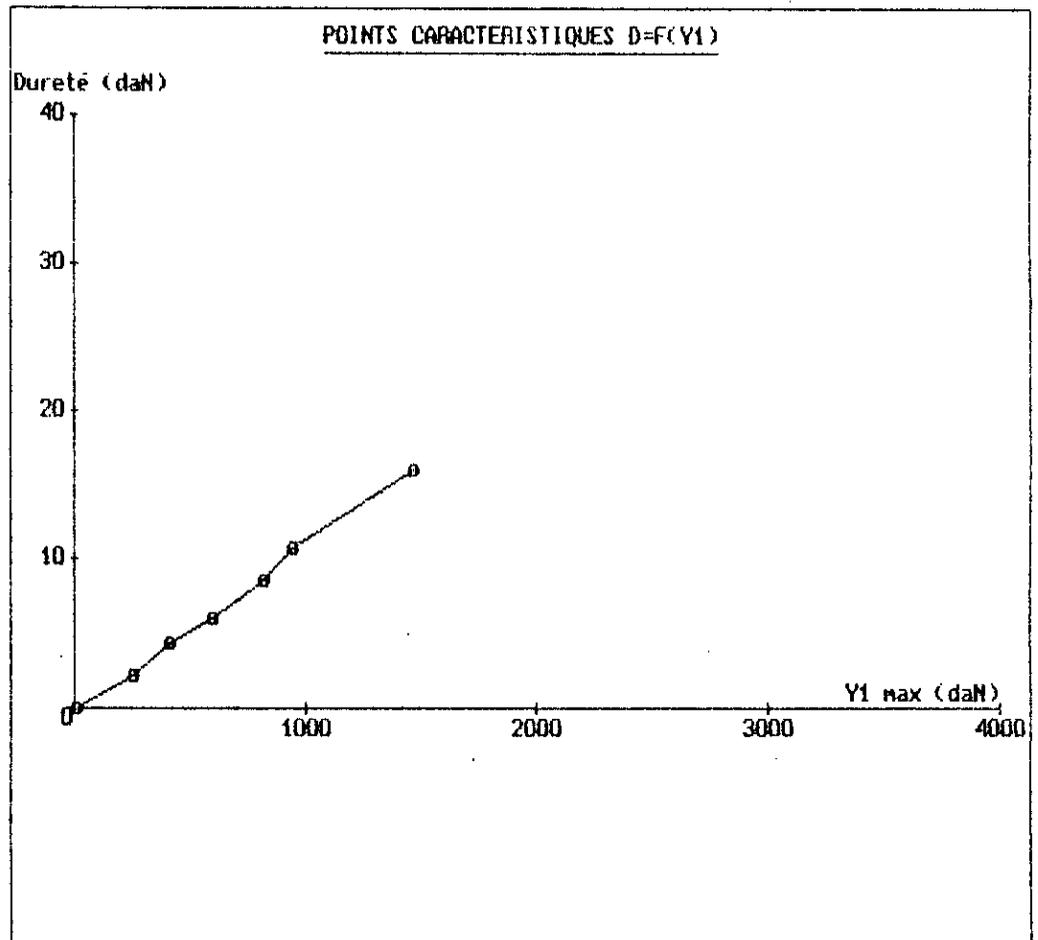


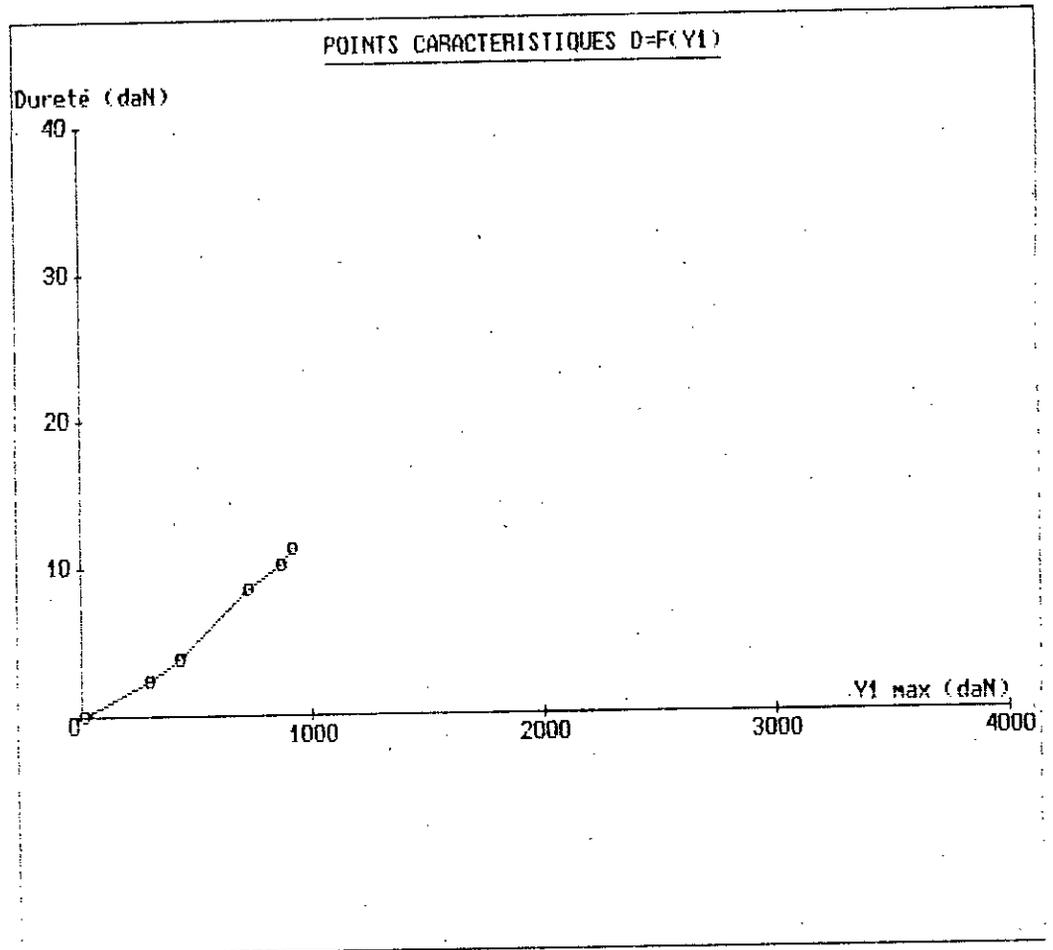
Figure:59'

DURETE EN FONCTION DE LA FORCE DU POINCON SUPERIEUR

MEBEVERINE

LOT

19



DURETE EN FONCTION DE LE FORCE DU POINCON SUPERIEUR

DURETE EN FONCTION DE LA FORCE DU POINCON SUPERIEUR

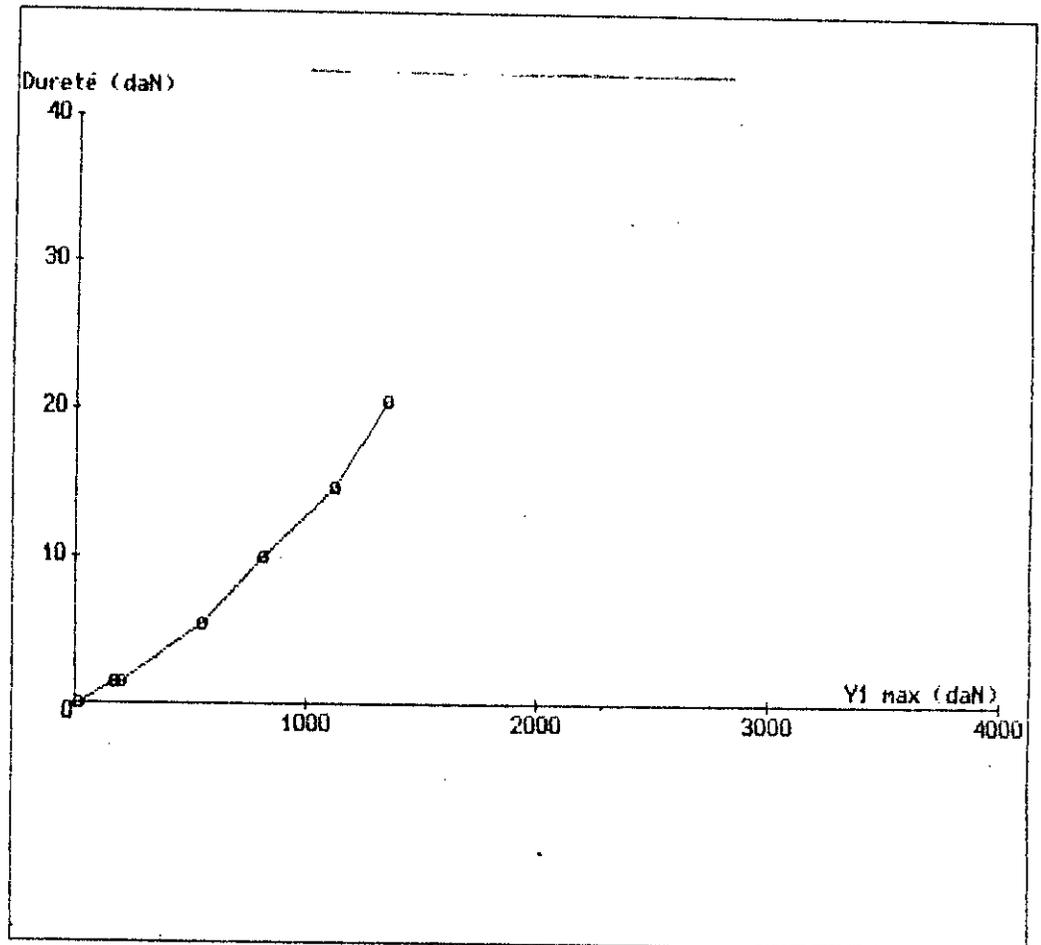


Figure : 62

POINTS CARACTERISTIQUES D-F(Y1)

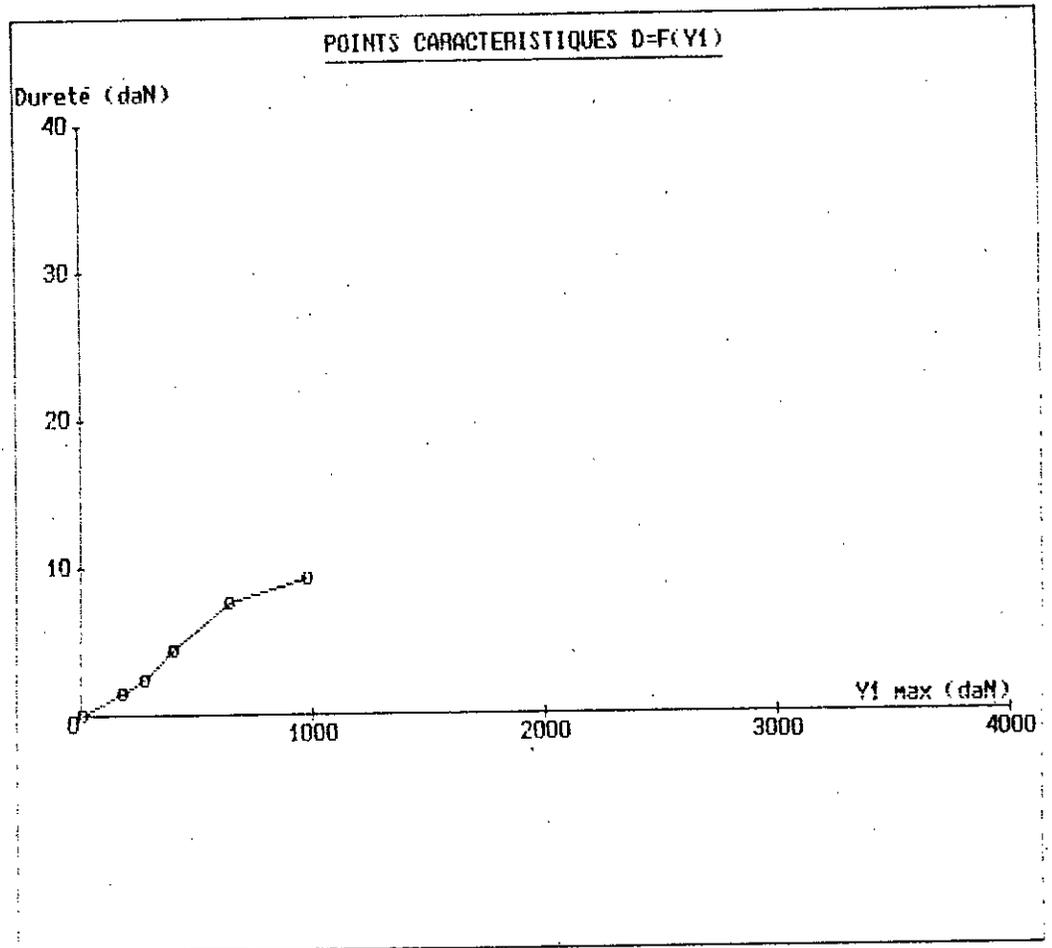


Figure:61

DURETE EN FONCTION DE LA FORCE DU POINCON SUPERIEUR

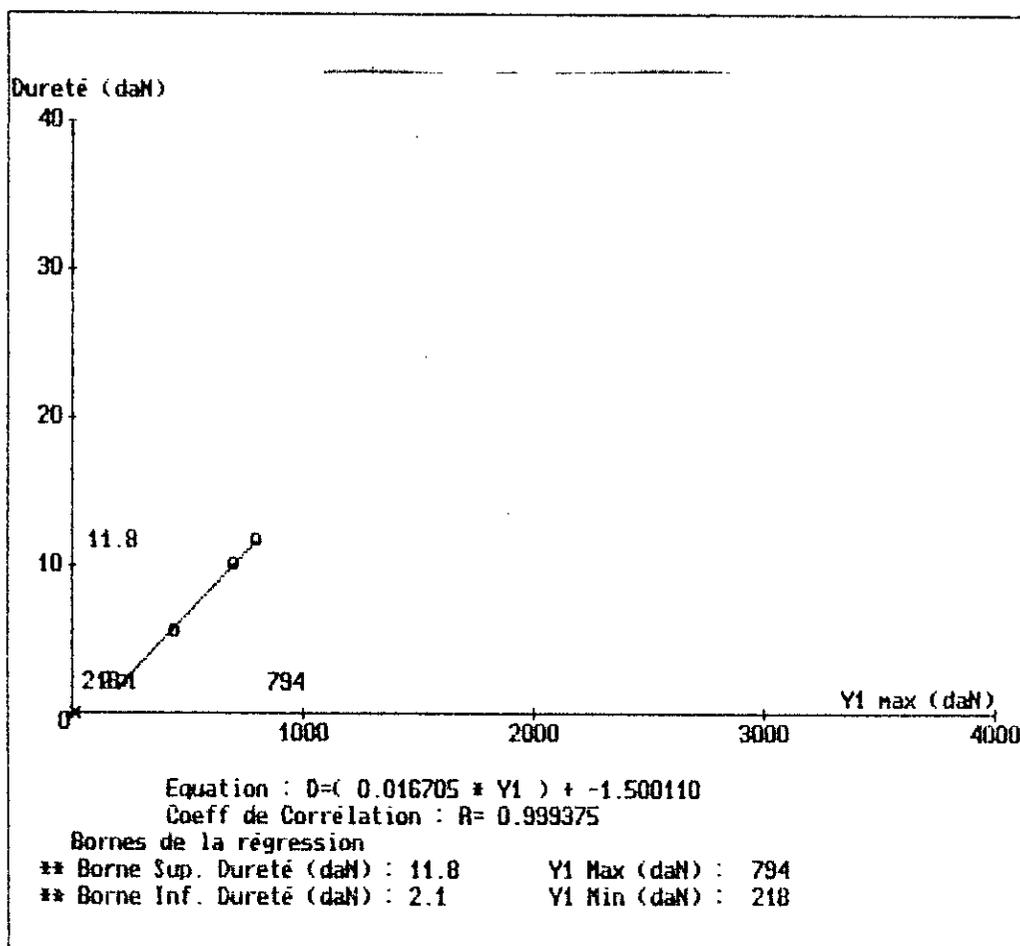


Figure:63

DRÖITE DE REGRESSION D=F(Y1)

X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
4.52	218	175	0.80	11	16	2.3	5.85	568
4.96	447	352	0.79	16	22	5.8	5.41	580
5.29	703	547	0.78	21	525	10.2	5.12	583
5.48	794	609	0.77	22	34	11.8	5.00	572

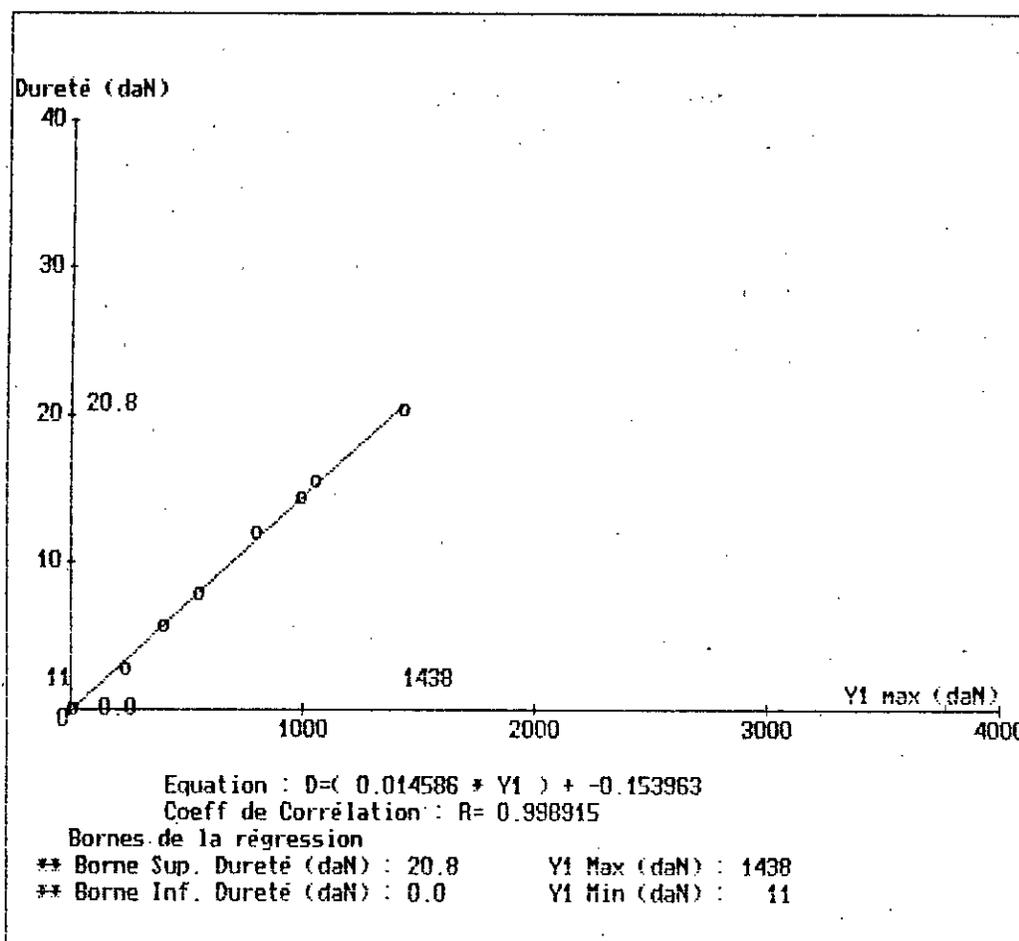


Figure:64

DROITE DE REGRESSION D=F(Y1)

X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
1.98	11	12	1.08	2	870	0.1	0.10	0
4.64	236	185	0.78	10	10	2.8	5.73	567
5.01	403	305	0.76	15	19	5.7	5.41	574
5.20	556	417	0.75	19	25	7.9	5.21	575
5.42	805	603	0.75	25	528	12.1	5.00	580
5.54	998	749	0.75	28	40	14.5	4.91	578
5.67	1060	800	0.75	28	421	15.5	4.78	565
5.76	1438	1103	0.77	32	830	20.4	4.72	577

MEBEVERINE LOT 18

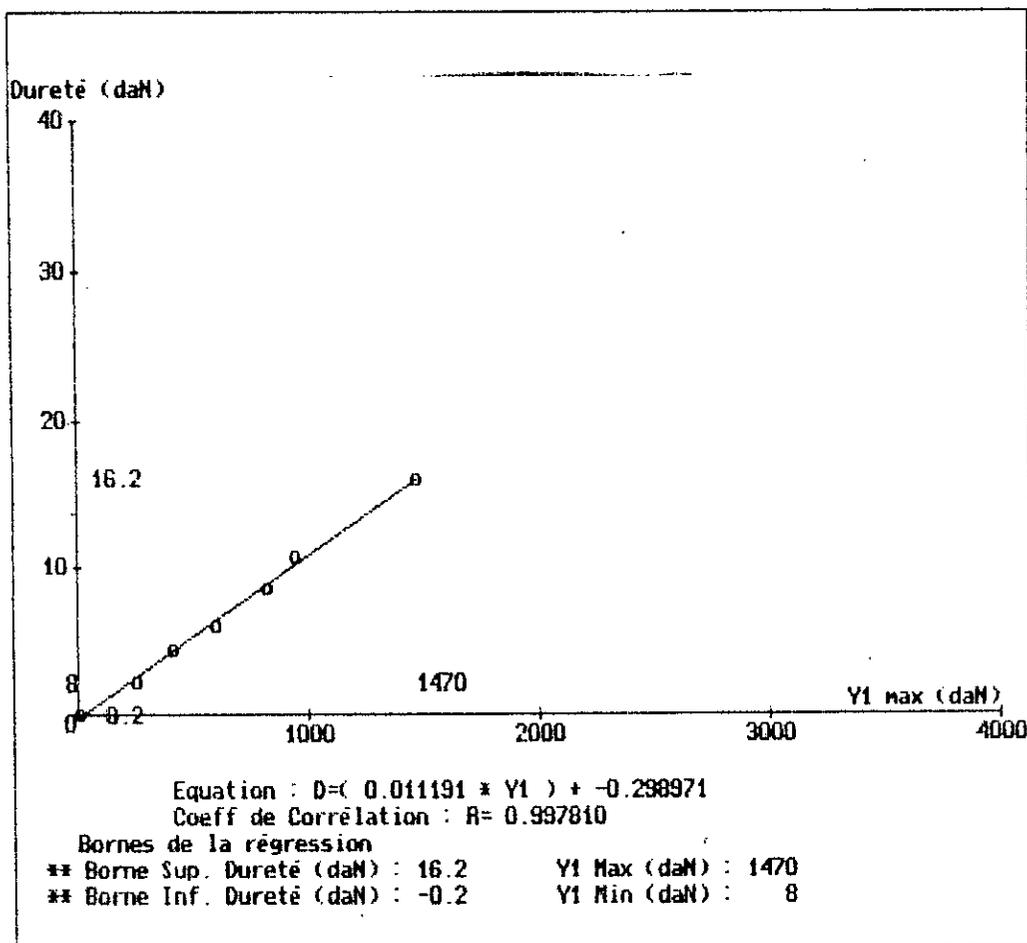


Figure : 65

DROITE DE REGRESSION D=F(Y1)

X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2 (daN)	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec (daN)	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
1.31	8	8	1.05	1	1323	0.1	0.10	0
4.70	258	206	0.80	10	14	2.4	5.72	565
5.00	418	323	0.77	16	22	4.4	5.41	573
5.17	603	457	0.76	22	31	6.0	5.20	574
5.47	822	623	0.76	28	44	8.6	5.00	562
5.36	945	712	0.75	32	49	10.9	5.10	587
5.66	1470	1123	0.76	39	846	16.1	4.83	580

MEBEVERINE LOT 19

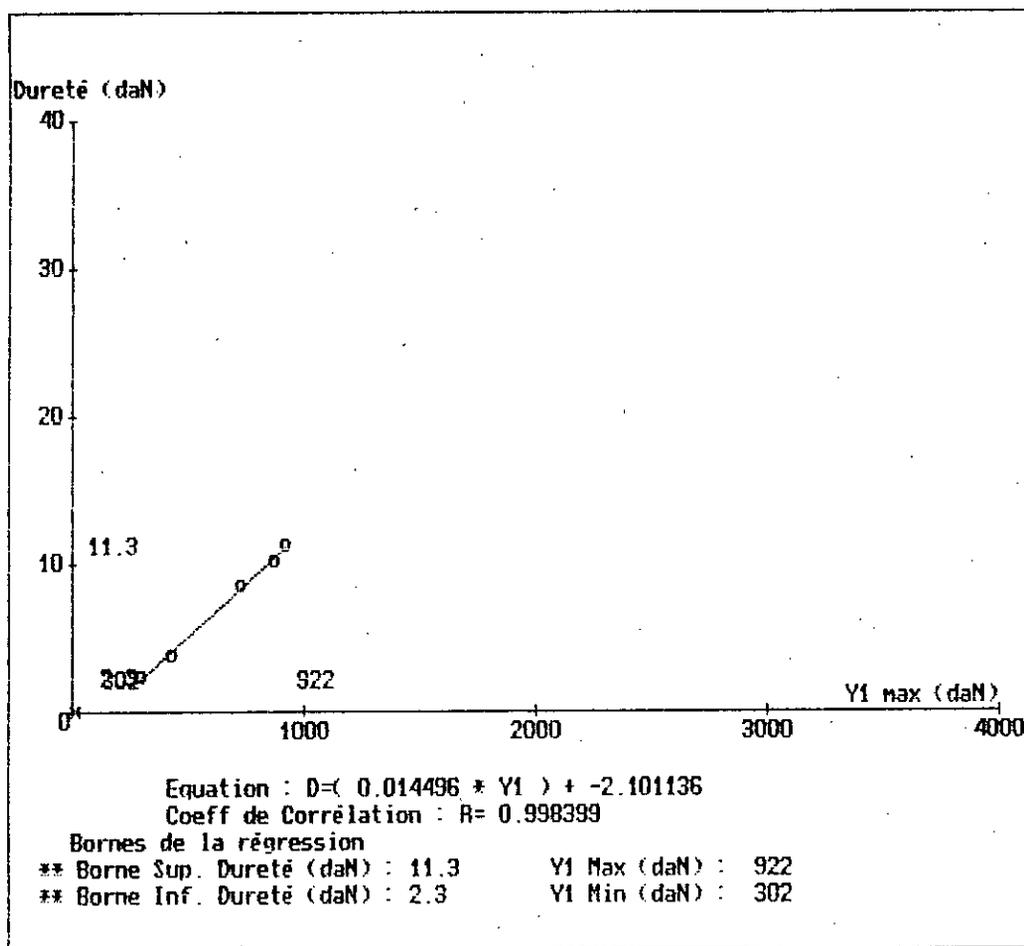


Figure: 66

DRÖITE DE REGRESSION D=F(Y1)

X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
4.62	302	241	0.80	11	16	2.4	5.86	585
4.92	428	338	0.79	15	22	3.9	5.50	584
5.19	728	559	0.77	24	38	8.6	5.10	579
5.52	873	667	0.76	24	829	10.2	4.90	567
5.69	922	717	0.78	24	39	11.4	4.78	558

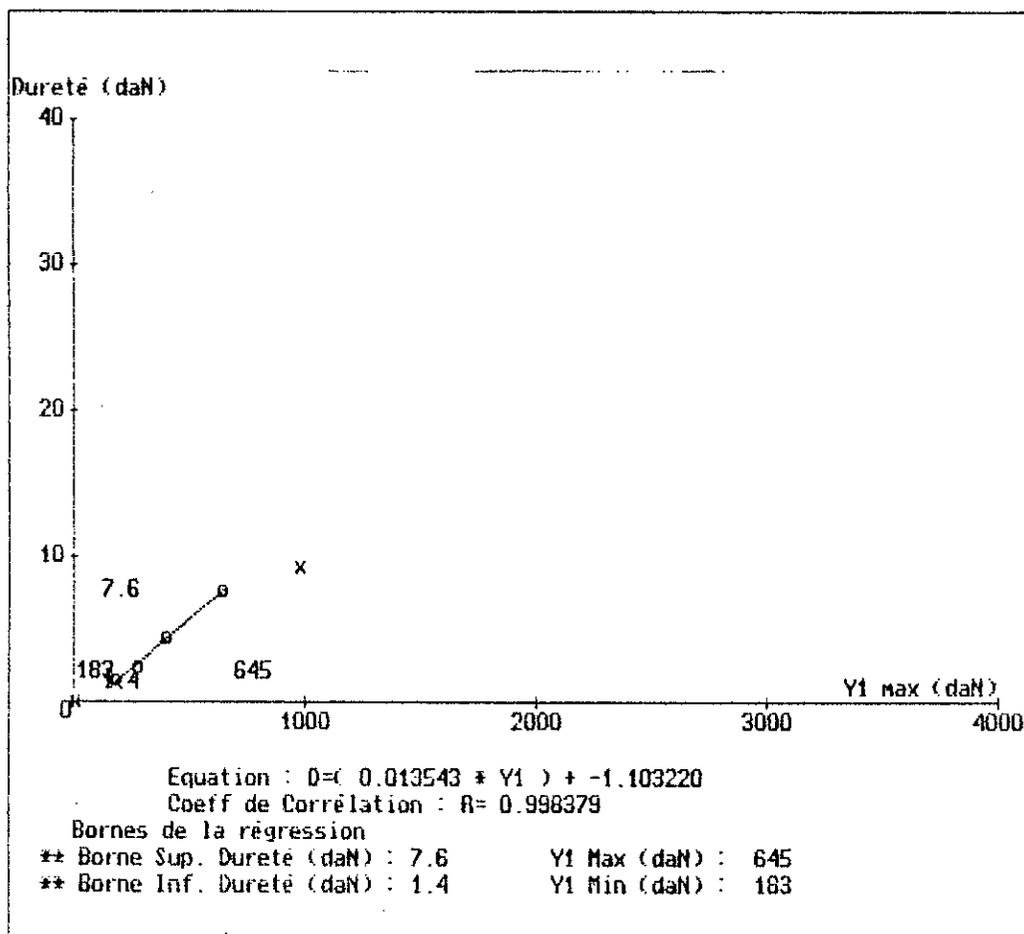


Figure:67

DROITE DE REGRESSION D=F(Y1)

X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
4.39	183	139	0.76	5	8	1.5	5.90	526
4.63	282	219	0.78	9	13	2.5	5.50	532
5.01	405	312	0.77	12	17	4.4	5.10	522
5.58	645	494	0.77	16	25	7.7	4.42	491

MEBEVERINE LOT 21

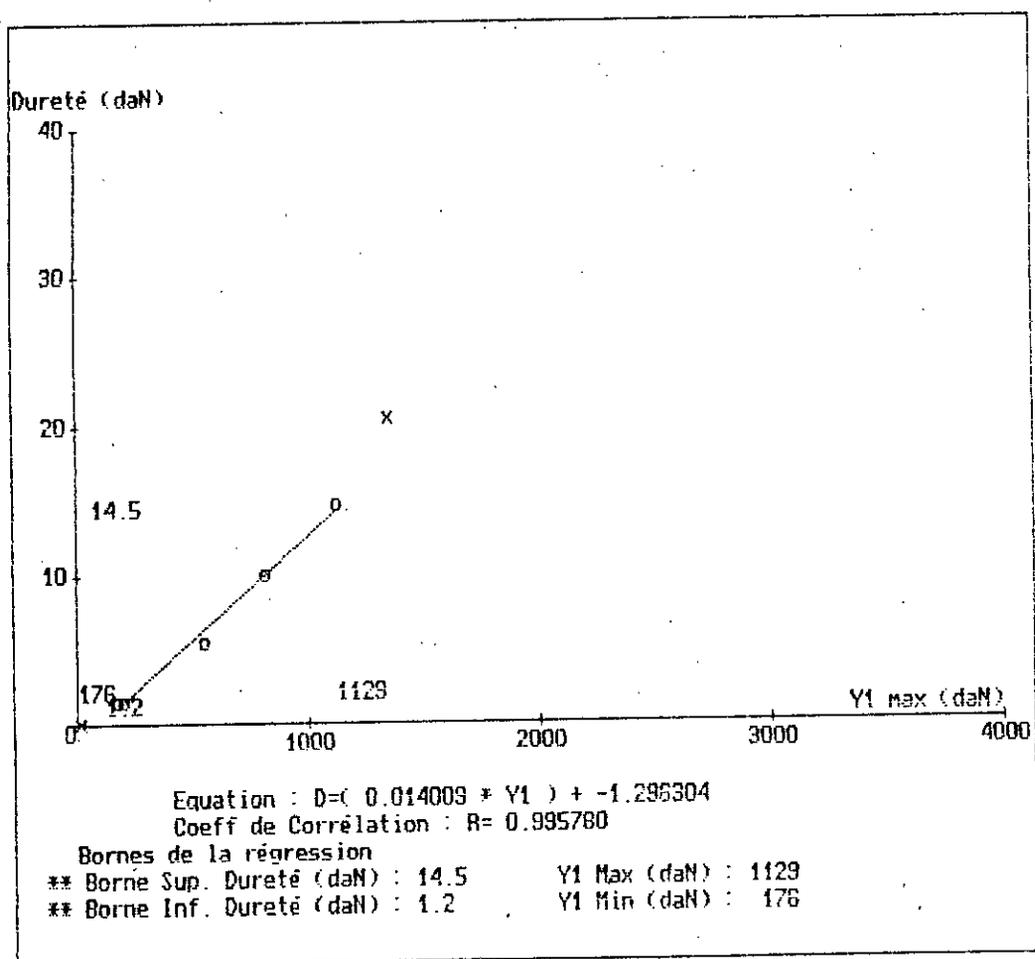


Figure : 68

DROITE DE REGRESSION D=F(Y1)

X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
4.33	176	136	0.77	4	5	1.6	5.80	536
4.65	201	156	0.78	5	7	1.6	5.40	503
4.93	557	417	0.75	18	24	5.6	5.20	551
5.14	816	608	0.74	25	37	10.1	5.10	564
5.36	1129	845	0.75	32	47	14.9	4.80	562

MEBEVERINE LOT 16

Tableau : 33 : SIMULATION DES DURETES

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2 (daN)	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec (daN)	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)	IC
01	2.18	17	15	0.88	3	801	0.1	0.10	0	5
02	4.52	218	175	0.80	11	16	2.3	5.85	568	1039
SY		368					5.0			1358
03	4.96	447	352	0.79	16	22	5.8	5.41	580	12
SY		498					7.0			14.3
SY		628					9.0			1434
04	5.29	703	547	0.78	21	525	10.2	5.12	583	14
06	5.48	794	609	0.77	22	34	11.9	5.00	572	14

MEBEVERINE LOT 18

Tableau : 34 : SIMULATION DES DURETES

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2 (daN)	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec (daN)	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)	IC
01	1.31	8	8	1.05	1	1323	0.1	0.10	0	125
02	4.70	258	206	0.80	10	14	2.4	5.72	565	913
03	5.00	418	323	0.77	16	22	4.4	5.41	573	1062
SY		473					5.0			105
04	5.17	603	457	0.76	22	31	6.0	5.20	574	1062
SY		652					7.0			1073
06	5.47	822	623	0.76	28	44	8.6	5.00	562	104
SY		831					9.0			108
05	5.36	945	712	0.75	32	49	10.9	5.10	587	1151
07	5.66	1470	1123	0.76	39	846	16.1	4.83	580	109

MEBEVERINE LOT 17

Tableau : 36 : SIMULATION DES DURETES

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)	IC
01	1.98	11	12	1.08	2	870	0.1	0.10	0	866
02	4.64	236	185	0.78	10	10	2.8	5.73	567	1202
SY		353					5.0			1415
03	5.01	403	305	0.76	15	19	5.7	5.41	574	1422
SY		490					7.0			1427
04	5.20	556	417	0.75	19	25	7.9	5.21	575	1422
SY		628					9.0			1434
05	5.42	805	603	0.75	25	528	12.1	5.00	580	1504
06	5.54	998	749	0.75	28	40	14.5	4.91	578	1453
07	5.67	1060	800	0.75	28	421	15.5	4.78	565	1465
08	5.76	1438	1103	0.77	32	830	20.4	4.72	577	1418

MEBEVERINE LOT 19

Tableau : 37 : SIMULATION DES DURETES

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)	IC
01	2.45	20	19	0.93	3	800	0.1	0.10	0	485
02	4.62	302	241	0.80	11	16	2.4	5.86	585	786
03	4.92	428	338	0.79	15	22	3.9	5.50	584	920
SY		458					5.0			1091
SY		613					7.0			1141
04	5.19	728	559	0.77	24	38	8.6	5.10	579	1188
SY		768					9.0			1171
05	5.52	873	667	0.76	24	829	10.2	4.90	567	1174
06	5.69	922	717	0.78	24	39	11.4	4.78	558	1241

MEBEVERINE LOT 20

Tableau : 35 : SIMULATION DES DURETES

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)	IC
01	1.92	13	7	0.55	0	400	0.1	0.10	0	733
02	4.39	183	139	0.76	5	8	1.5	5.90	526	8 3
03	4.63	282	219	0.78	9	13	2.5	5.50	532	8 3
04	5.01	405	312	0.77	12	17	4.4	5.10	522	1086
SY		488					5.0			10 ⁴
08	5.58	645	494	0.77	16	25	7.7	4.42	491	11 3
SY		682					7.0			1026
SY		876					9.0			1028
09	5.81	980	754	0.77	22	430	9.4	4.28	479	8 3

MEBEVERINE LOT 14

Tableau 25 : SIMULATION DES DURETES

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)	IC
01	1.91	10	8	0.74	0	795	0.1	0.00	0	9 7
02	4.17	225	172	0.76	5	8	1.9	5.94	569	8 2
03	4.53	434	325	0.75	14	18	4.4	5.58	582	1012
SY		461					5.0			10 ⁴
SY		630					7.0			11 1
04	4.95	730	538	0.74	24	34	8.1	5.17	577	11.2
SY		799					9.0			1127
05	5.24	1063	792	0.75	32	47	12.4	4.89	570	11 9
07	5.17	1430	1066	0.75	42	422	16.4	5.00	597	11 9

MEBEVERINE LOT 21

Tableau : 38 : SIMULATION DES DURETES

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epsi (mm)	Poids (mg)	IC
01	1.93	14	8	0.54	0	791	0.1	0.10	0	697
02	4.33	176	136	0.77	4	5	1.6	5.80	536	910
03	4.65	201	156	0.78	5	7	1.6	5.40	503	812
SY		420					5.0			1191
SY		554					7.0			1264
04	4.93	557	417	0.75	18	24	5.6	5.20	551	1011
SY		688					9.0			1309
05	5.14	816	608	0.74	25	37	10.1	5.10	564	1237
06	5.36	1129	845	0.75	32	47	14.9	4.80	562	1319
07	5.47	1353	1023	0.76	34	443	20.6	4.70	577	1520

COMPARAISON DE DURETES

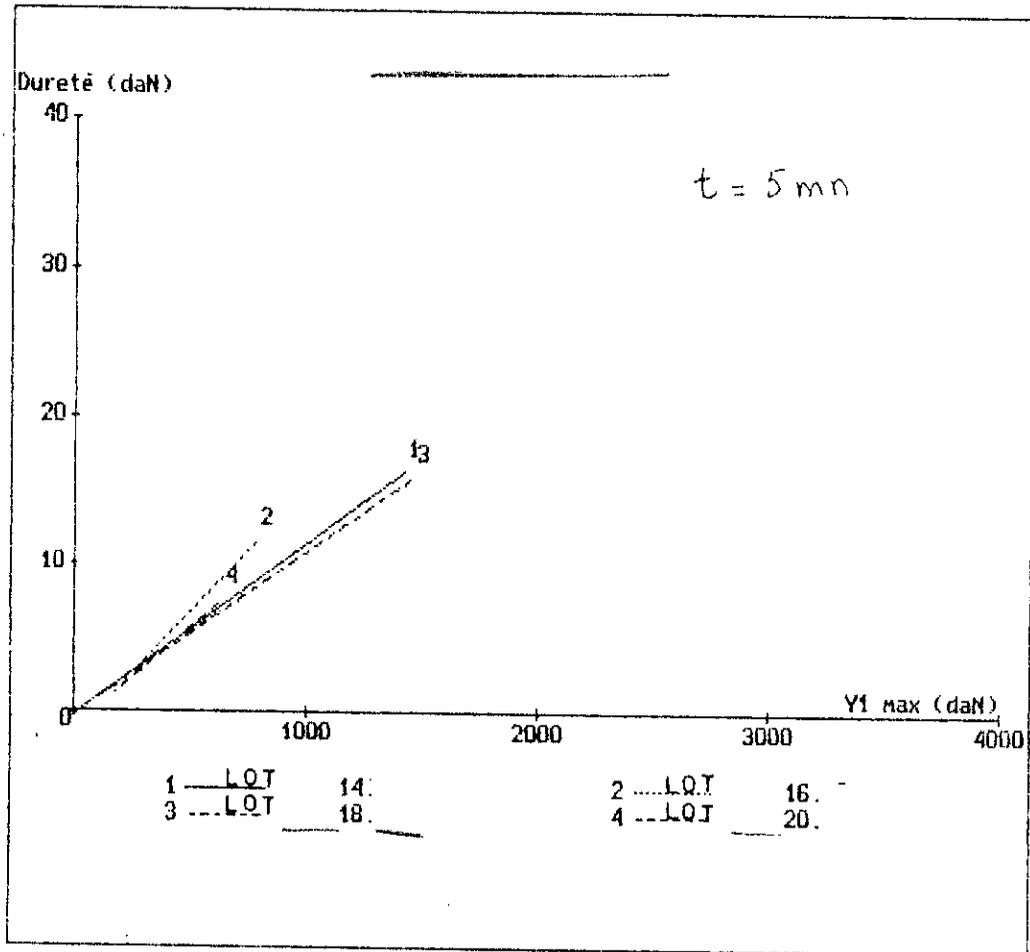


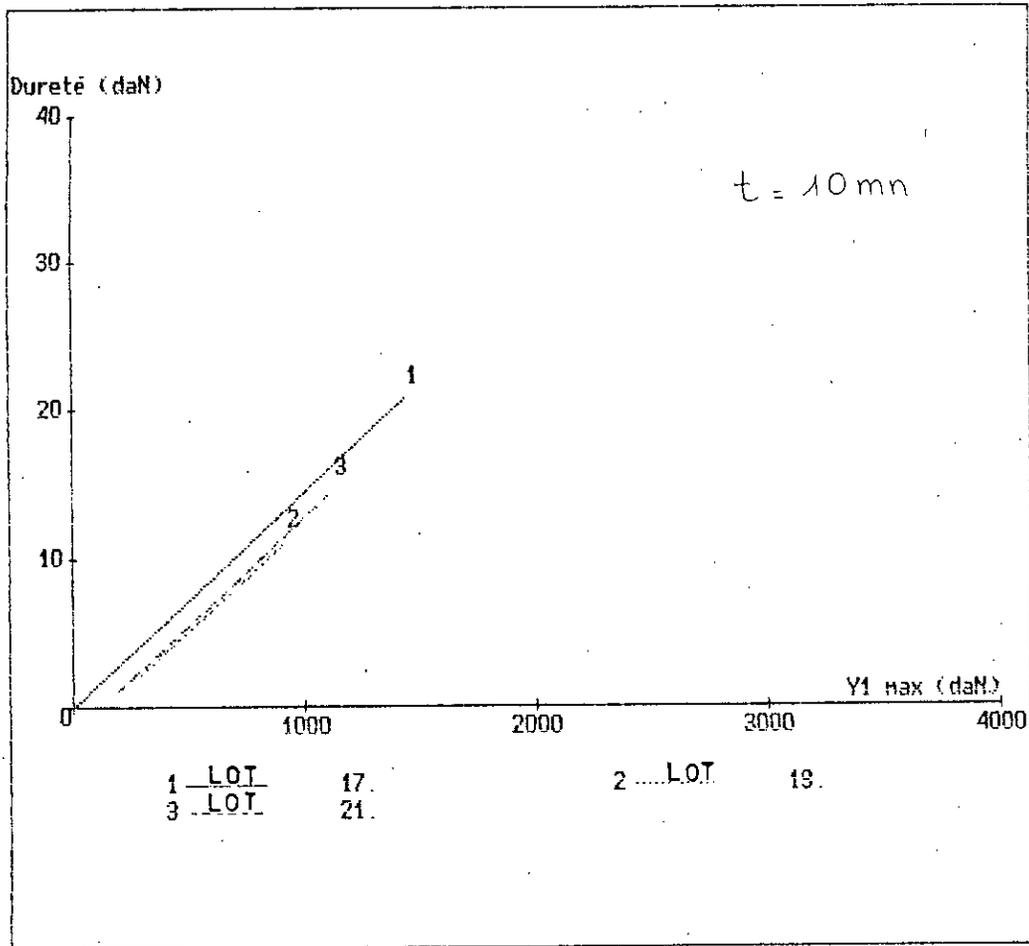
Figure : 81

COMPARAISON DE DURETES

$$Y = A \cdot X + B$$

N°	A	B	Coeff. de correl.	Abscisses		Ordonnées	
				Borne Inf	Borne Sup	Borne Inf	Borne Sup
1	0.0118	-0.4651	0.9988	10.35	1430.43	0.10	16.44
2	0.0167	-1.5001	0.9994	218.02	794.24	2.27	11.90
3	0.0112	-0.2990	0.9978	7.81	1469.99	0.10	16.13
4	0.0135	-1.1032	0.9984	182.56	645.37	1.53	7.67

COMPARAISON DE DURETES



Figuré : 82

COMPARAISON DE DURETES

$$Y = A \cdot X + B$$

N°	A	B	Coeff. de correl.	Abscisses		Ordonnées	
				Borne Inf	Borne Sup	Borne Inf	Borne Sup
1	0.0146	-0.1540	0.9989	11.33	1438.24	0.10	20.39
2	0.0145	-2.1011	0.9984	302.22	922.20	2.38	11.45
3	0.0145	-1.7174	0.9960	201.22	1128.99	1.63	14.90

TABLEAU 39: ANALYSE GRANULOMETRIQUE LOT 16

OUVERTURE DES TAMIS $d(\mu\text{m})$	REFUS $R(\text{g}/100\text{g})$	REFUS CUMULE $RC(\text{g}/100\text{g})$
1000	1,60	1,60
800	9,40	11,00
630	18,20	29,20
400	33,60	62,80
200	22,10	84,90
100	8,80	93,70
0	6,30	100,00

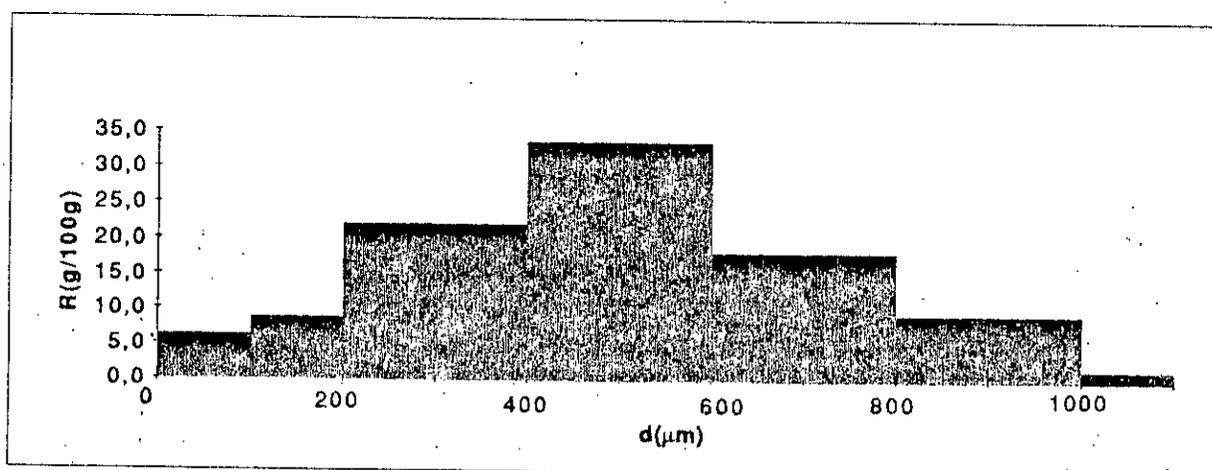


FIGURE 6: % REFUS SUR TAMIS LOT 16

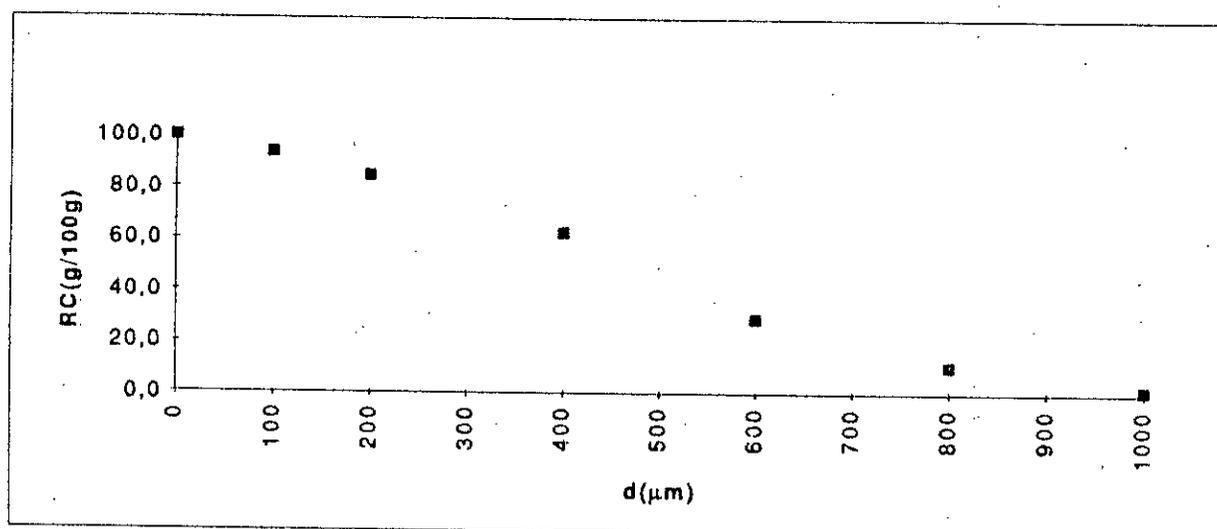


FIGURE 7: % CUMULES DE REFUS SUR TAMIS LOT 16

TABLEAU 40: ANALYSE GRANULOMETRIQUE LOT 17

OUVERTURE DES TAMIS d(μm)	REFUS R(g/100g)	REFUS CUMULE RC(g/100g)
1000	2,60	2,60
800	10,40	13,00
630	18,60	31,60
400	33,00	64,60
200	22,80	87,40
100	7,60	95,00
0	5,00	100,00

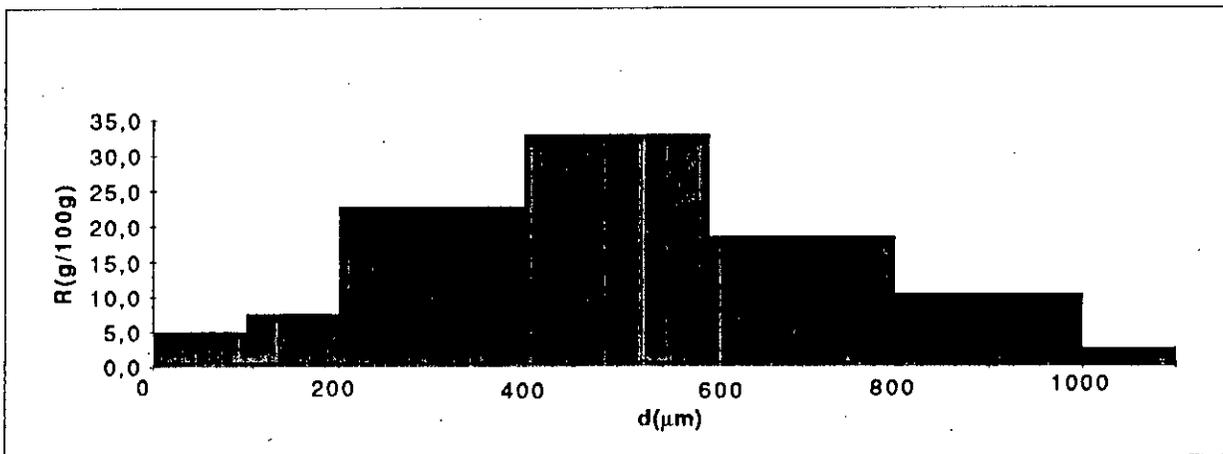


FIGURE 71: %REFUS SUR TAMIS LOT 17

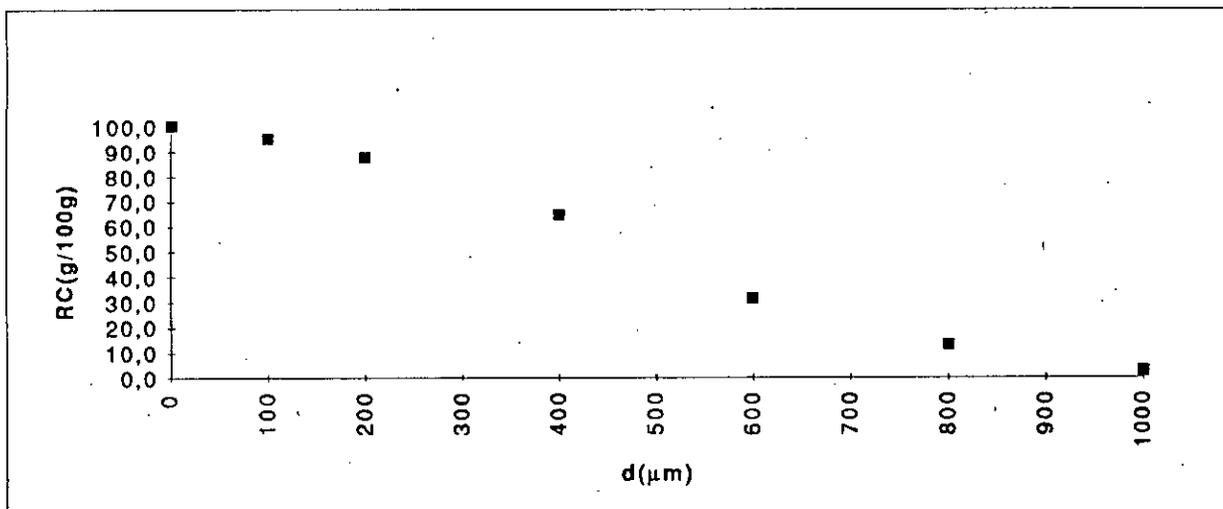


FIGURE 72: % CUMULES DE REFUS SUR TAMIS LOT 17

TABLEAU 41 : ANALYSE GRANULOMETRIQUE LOT 18

OUVERTURE DES TAMIS $d(\mu\text{m})$	REFUS $R(\text{g}/100\text{g})$	REFUS CUMULE $RC(\text{g}/100\text{g})$
1000	1,00	1,00
800	10,70	11,70
630	17,80	29,50
400	30,50	60,00
200	21,60	81,60
100	10,00	91,60
0	8,40	100,00

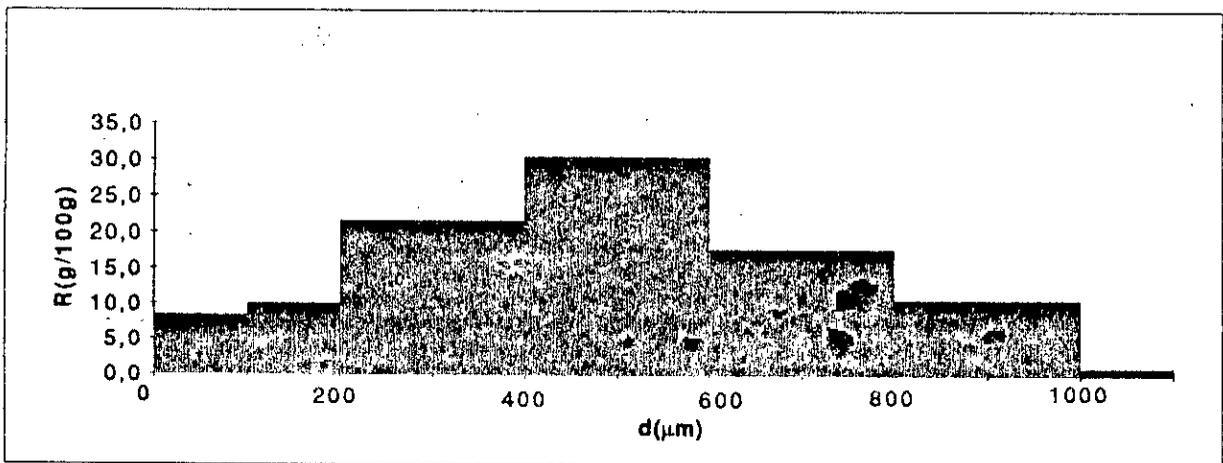


FIGURE 73 : %REFUS SUR TAMIS LOT 18

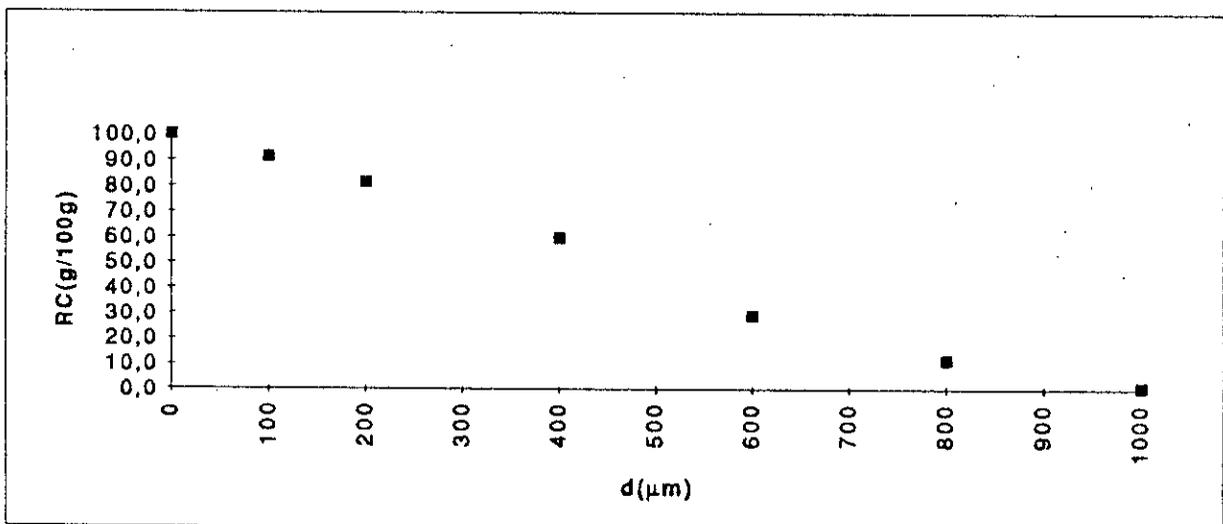


FIGURE 74 : % CUMULES DE REFUS SUR TAMIS LOT18

TABLEAU42 : ANALYSE GRANULOMETRIQUE LOT 19

OUVERTURE DES TAMIS d(μm)	REFUS R(g/100g)	REFUS CUMULE RC(g/100g)
1000	9,00	9,00
800	19,60	28,60
630	18,70	47,30
400	27,40	74,70
200	15,90	90,60
100	5,00	95,60
0	4,40	100,00

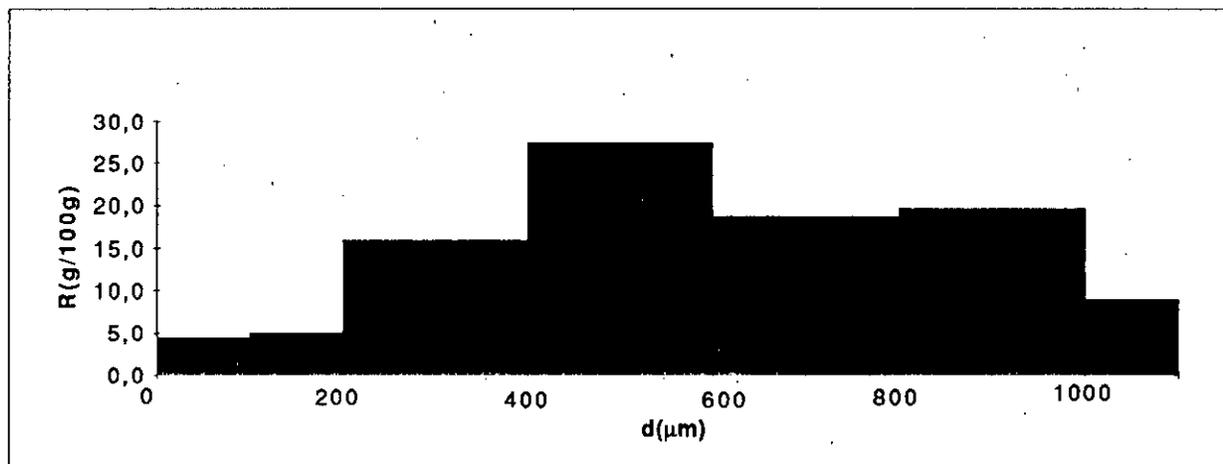


FIGURE 75 %REFUS SUR TAMIS LOT 19

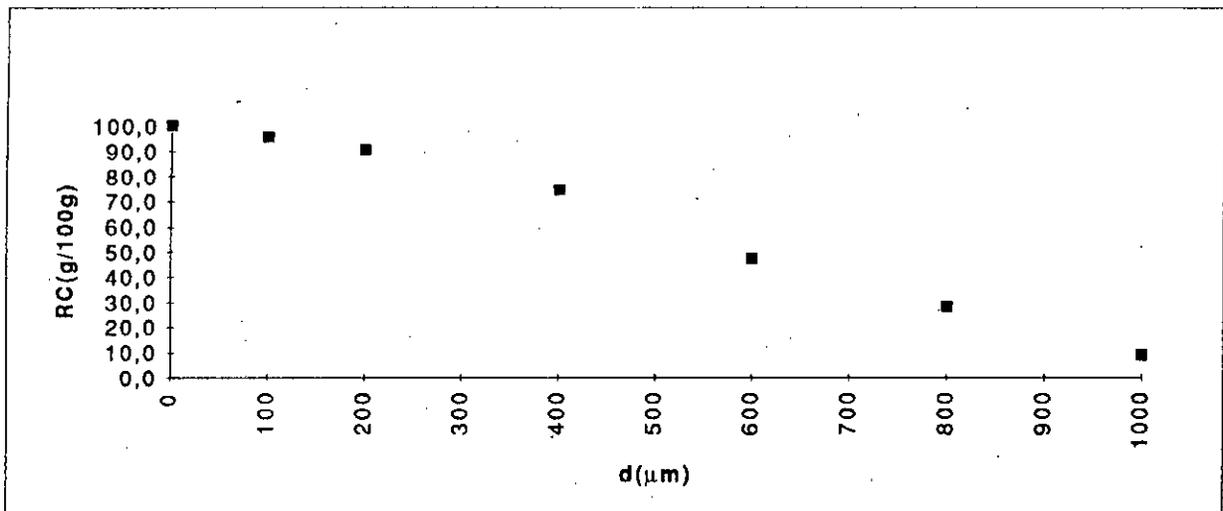


FIGURE 76 % CUMULES DE REFUS SUR TAMIS LOT 19

TABLEAU 43 : ANALYSE GRANULOMETRIQUE LOT 20

OUVERTURE DES TAMIS d(μm)	REFUS R(g/100g)	REFUS CUMULE RC(g/100g)
1000	4,00	4,00
800	12,00	16,00
630	20,00	36,00
400	27,00	63,00
200	23,00	86,00
100	10,00	96,00
0	4,00	100,00

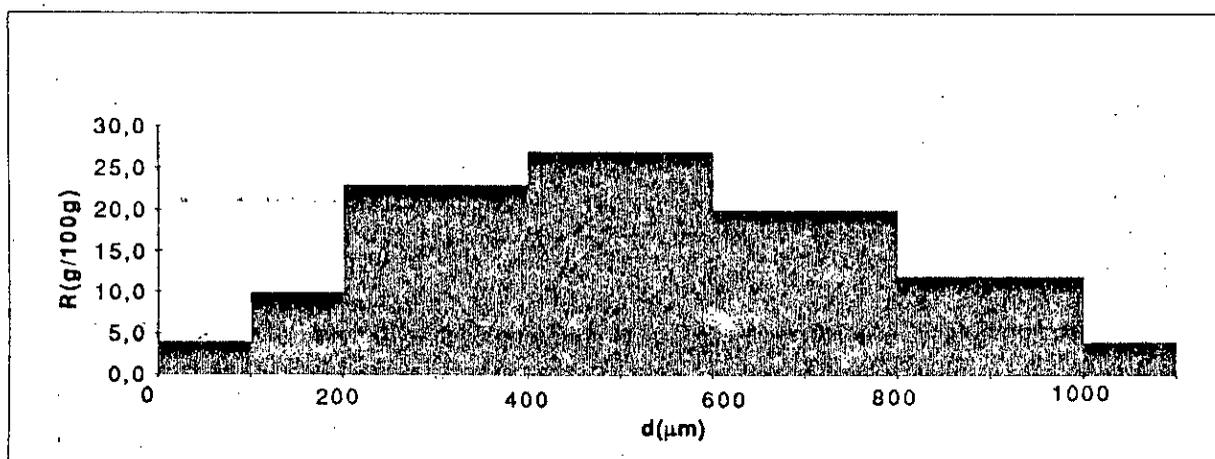


FIGURE 77: % REFUS SUR TAMIS LOT 20

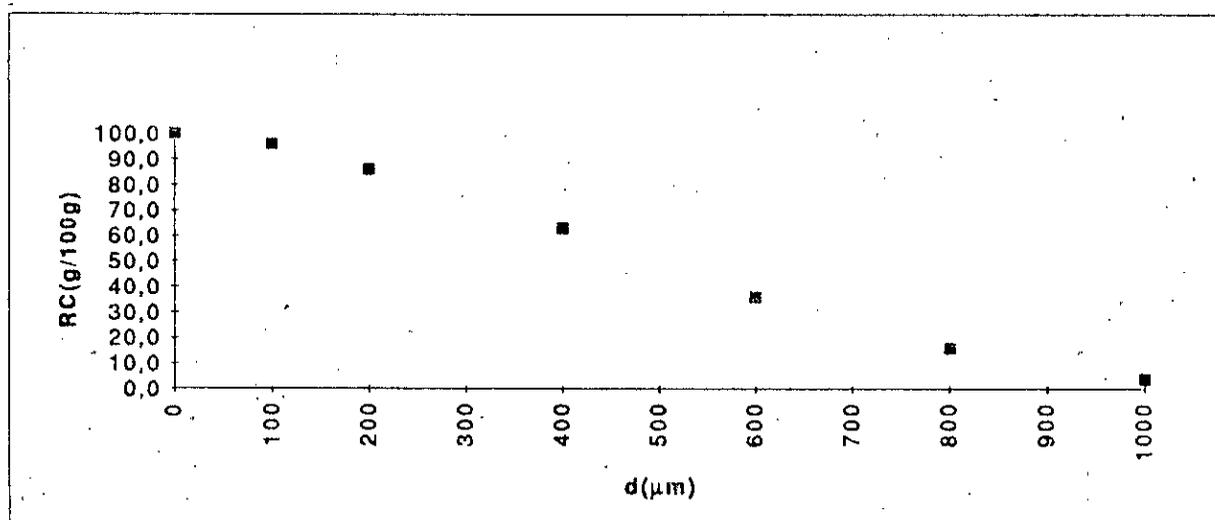


FIGURE 78: % CUMULES DE REFUS SUR TAMIS LOT 20

TABLEAU44 : ANALYSE GRANULOMETRIQUE LOT 21

OUVERTURE DES TAMIS d(μ m)	REFUS R(g/100g)	REFUS CUMULE RC(g/100g)
1000	3,00	3,00
800	18,00	21,00
630	21,00	42,00
400	29,00	71,00
200	20,00	91,00
100	7,00	98,00
0	2,00	100,00

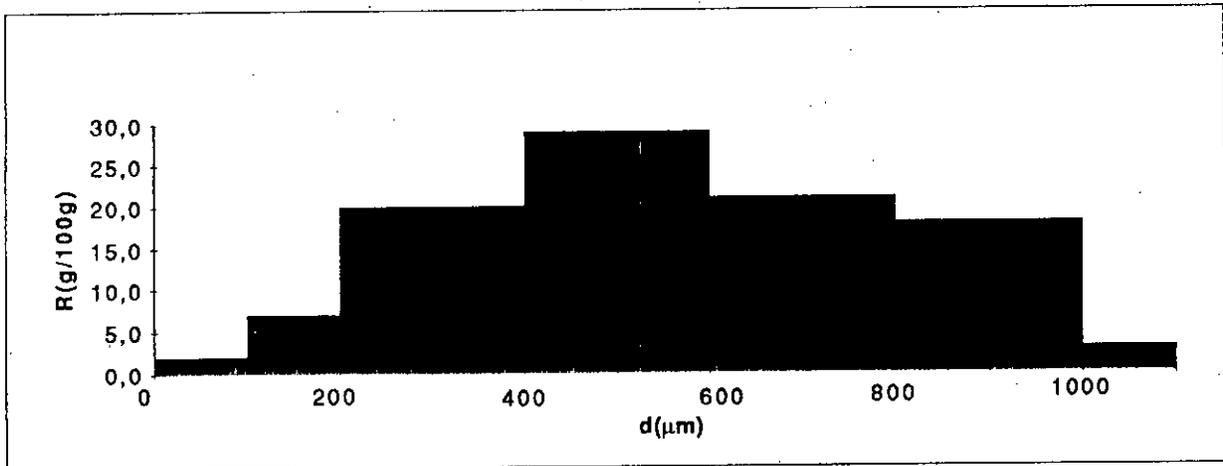


FIGURE79: %REFUS SUR TAMIS LOT 21

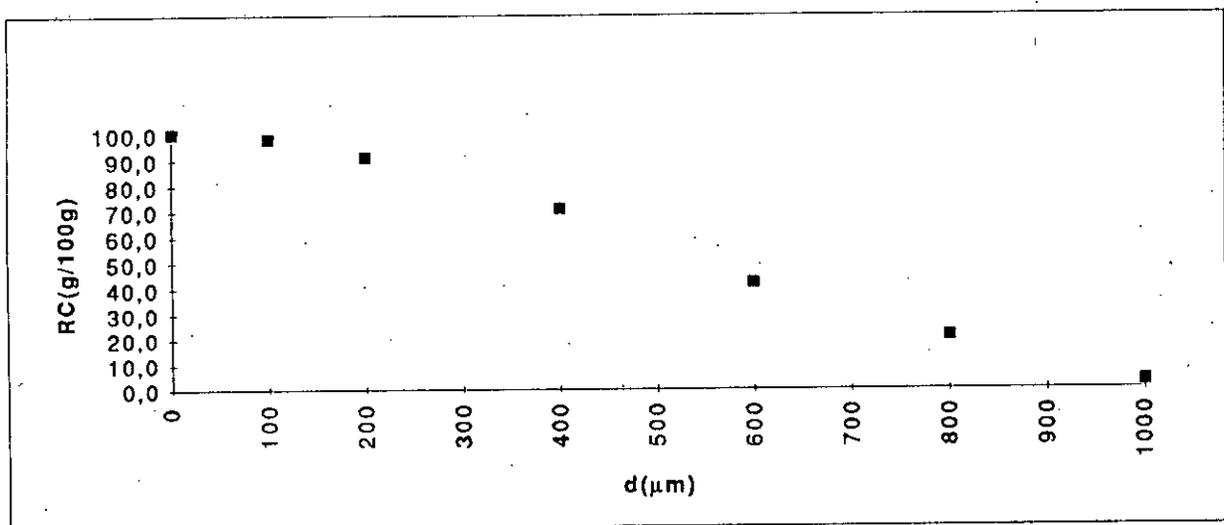


FIGURE80: % CUMULES DE REFUS SUR TAMIS LOT21

Après avoir donné tous les résultats obtenus, il s'agit maintenant de les interpréter.

3-2-3-2. Interprétation :

Le tableau 45 suivant résume les valeurs des indices des cohésions pour différentes valeurs de duretés, et différents lots.

TABLEAU 45: VALEURS DE L'INDICE DE COHESION EN FONCTION DE LA DURETE

Temps de séchage (mn)	Dureté D(kp)	INDICE DE COHESION (IC)			
		LOT16	LOT18	LOT20	LOT14
5	5	1358	1056	1024	1084
	7	1406	1073	1026	1111
	9	1434	1083	1028	1127
10		LOT17	LOT19	LOT21	
	5	1415	1091	1191	
	7	1427	1141	1264	
	9	1434	1171	1309	

Les valeurs des indices de cohésion définissent les lots 16 et 17 comme de loin étant les meilleurs.

De plus, leurs propriétés d'écoulement et de tassement sont satisfaisantes.

Les tests de friabilité montrent de plus que ces derniers lots, sont beaucoup moins friables que les lots 18, 19, 20, 21, 14 avec des friabilités, pour le lot 16 (FRI = 0,75%) et lot 17 (FRI = 0,57%).

Ces résultats en faveur d'un séchage à 35°C s'exprime par le fait qu'un séchage à hautes températures (45°C ou 50°C) provoquerait un séchage superficiel des grains par l'élimination de l'eau adhérente, entraînant une augmentation de l'humidité résiduelle du grain par libération de l'eau capillaire lors de la granulation forcée (opération de calibrage) à travers une grille de 1mm.

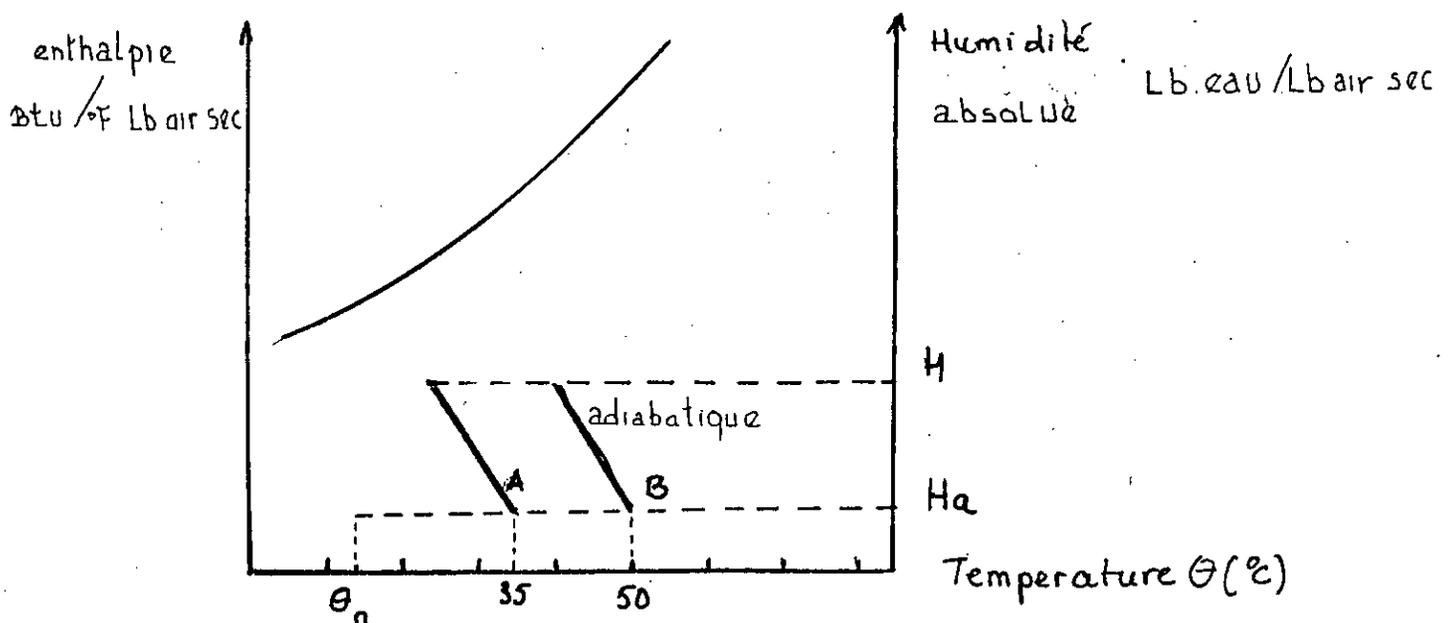
D'autre part, on constate que le taux de fines (FI), pour un temps de séchage de 10mn est inférieur à celui correspondant à un temps de séchage de 5mn, et ce pour chaque température.

Cela pourrait être dû au fait qu'au cours du calibrage du grain humide, on provoque la cassure des liaisons qui se sont formées lors de la formation et croissance du grain. Ce raisonnement impose le lot 17 comme meilleur lot de la série de l'opération de séchage avec un indice de cohésion moyen de 1425. Le séchage se fera à 35°C pendant 10 minutes. Il est à noter que le temps de séchage a été augmenté de 10 mn. Du point de vue de la fabrication, ce temps pourrait être une contrainte économique. Or, nous pouvons estimer l'énergie nécessaire pour chauffer de l'air de 35°C à 50°C grâce à l'utilisation du diagramme psychrométrique.

Le séchoir adiabatique utilisé ne donne aucune indication sur le débit d'air, la température de l'air à l'entrée, ni son humidité, mais le processus peut être suivi de la manière suivante :

Soit un débit d'air constant, de température ambiante θ_a et d'humidité absolue H_a .

Le chauffage à 35°C peut être représenté par le point A, et le chauffage à 50°C sera représenté par le point B sur le diagramme psychrométrique.



L'enthalpie de l'air ambiant est représenté par la formule suivante :

$$H_a = 0,24 \theta_a + H_a(0,45 \theta_a + 1061) \quad \theta_a : \text{en } ^\circ \text{F}$$

$H_a : \text{en Btu/Lb air sec}$
 $H_a : \text{en Lb eau/Lb air sec.}$

Appliquée aux points A et B la variation d'enthalpie devient :

$$\begin{aligned} \Delta H &= 0,24(122 - 95) + H_a(0,45(122 - 95)) \\ &= 6,48 + H_a(12.15) \end{aligned}$$

On applique cette dernière à deux valeurs extrêmes :

$$\begin{aligned} H &= 0,01 \quad \text{et} \quad H = 0,1 \\ 6,57 &< \Delta H < 7,69 & H \text{ est donnée en Btu/Lb air sec} \\ 15,28 &< \Delta H < 17,88 & H \text{ est donnée en KJ/Kg air sec.} \end{aligned}$$

Ce gain d'énergie compense l'augmentation du temps de séchage.

Le manque de données concernant les conditions d'entrée et de sortie (débit, humidité) de l'air au cours du séchage a limité nos interprétations.

Remarque :

Le meilleur lot de cette série (lot 17) sera comparé aux autres lots formant la série suivante qui est l'opération d'addition de lubrifiants au mélange de poudre.

3-2-4. Addition de lubrifiants

Au cours de cette opération nous faisons varier le temps de mélange de la poudre avec les lubrifiants pour essayer d'améliorer l'indice de transmission (R) qui est toujours inférieur à 0,8, sans modifier pour autant, la formule (ajoutant de lubrifiants).

Les résultats et interprétations de cette opération sont décrits ci-dessous.

3-2-4-1. Résultats

Tous les résultats des différents tests lors de cette opération d'addition des lubrifiants sont résumés sur le tableau récapitulatif 46.

Tableau 46 : Tests réalisés au cours de l'opération d'addition des lubrifiants.

L O T	22	17	23	24
Temps de mélange (mn)	10	15	20	25
H1 (%)	2,96	2,83	2,96	2,96
H2 (%)	1,98	1,14	1,98	1,98
H3 (%)	2,06	1,26	2,06	2,06
V10 - V500 <20ml	5	3	4	4
tec < 10s	1,04	0,8	0,84	0,7
48,5% <[PA]< 52,5%	<u>50,62</u>	<u>50,06</u>	<u>49,07</u>	<u>49,31</u>
FRI < 1%	<u>1,1</u>	<u>0,57</u>	<u>0,9</u>	<u>0,8</u>
DEL < 15 mn	8	9,5	8,5	8
D (kp)	9,7	11,27	9,9	6,28
H4 (%)	1,04	1,16	0,84	0,7
P (mg)	592,5	573,7	592,25	586

Remarques : 1- Les pourcentages sont massiques.

2- Les valeurs soulignées seront utilisées pour choisir le meilleur lot.

En complément à ce tableau, nous représentons les courbes de dureté en fonction de la force du poinçon $D=f(Y_1)$ des différents lots 22, 23, 24 respectivement sur les figures : 83, 84, 85 ainsi que leurs régressions linéaires représentés sur les figures 86, 87, 88. Par contre, les courbes représentant l'évolution de la force du poinçon supérieur en fonction de son déplacement et leurs régressions sont données en Annexe 3.

MEBEVERINE LOT 22

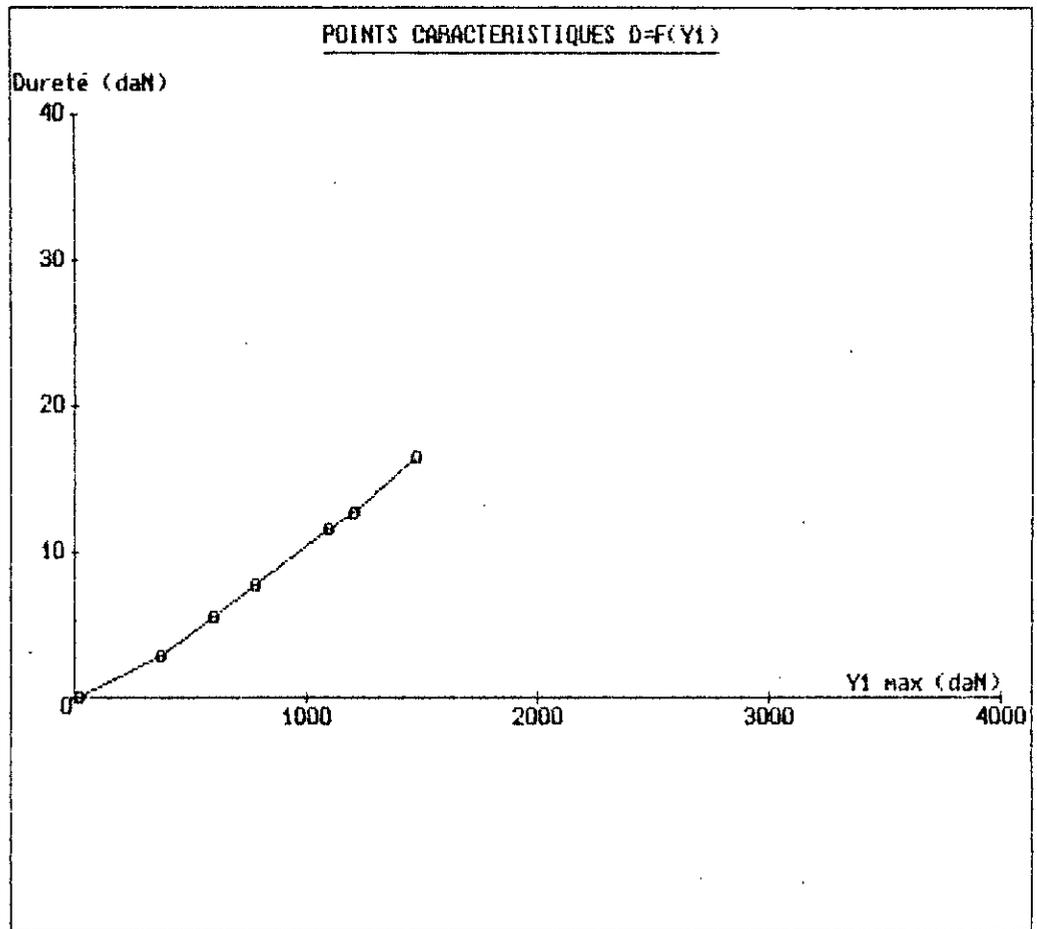


Figure: 83

DURETE EN FONCTION DE LA FORCE DU POINCON SUPERIEUR

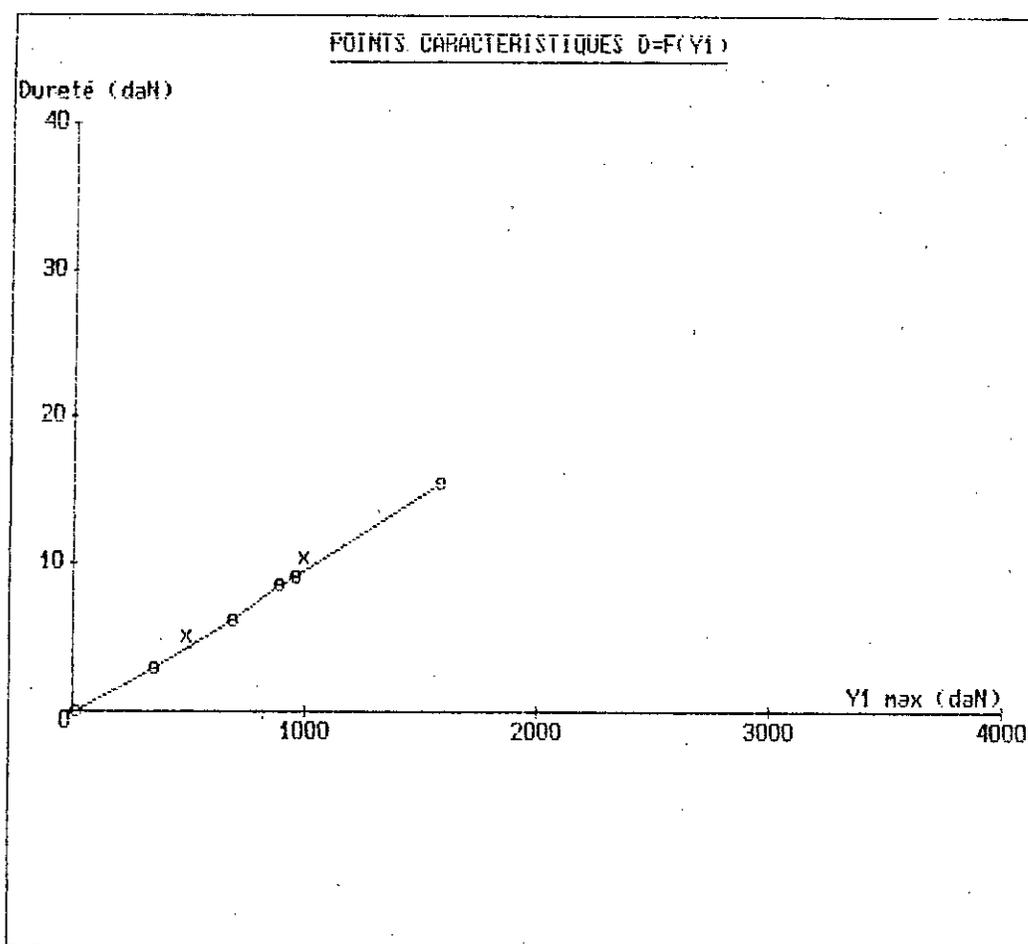


Figure '84

DURETE EN FONCTION DE LA FORCE DU POINCON SUPERIEUR

MEBEVERINE

LOT 24

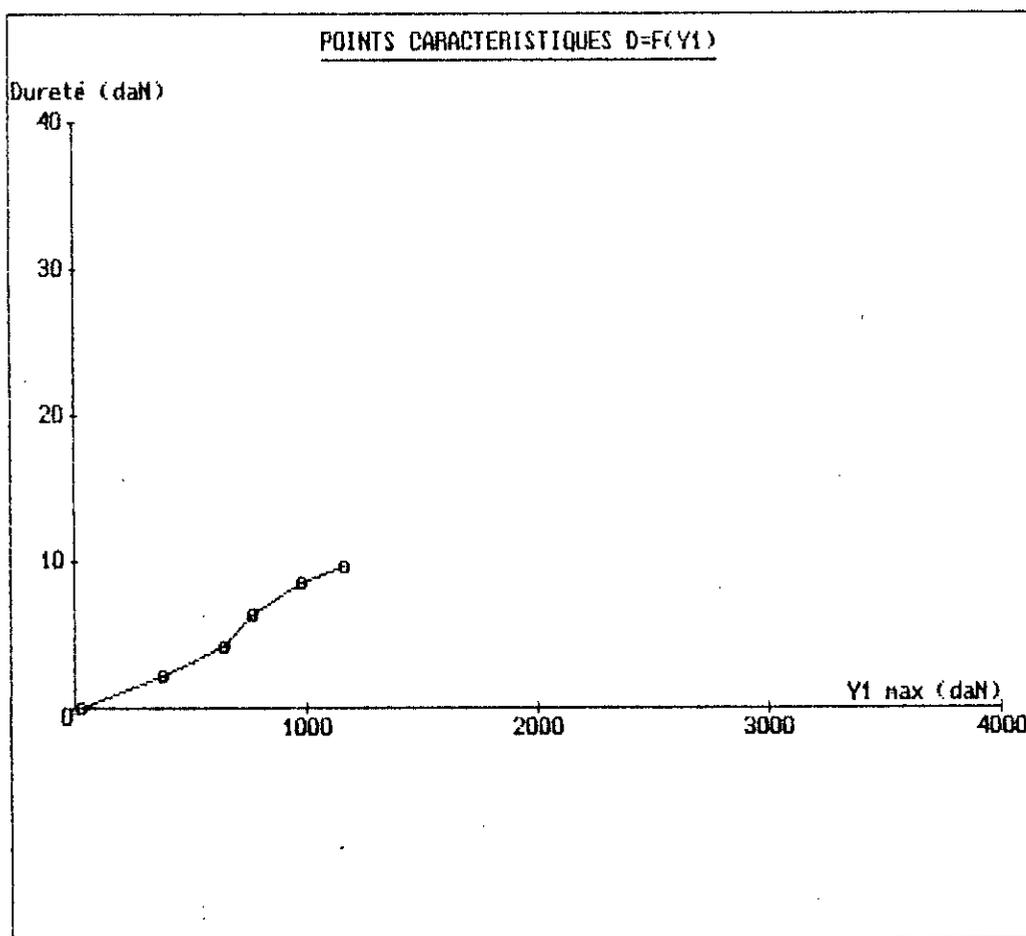


Figure 85

DURETE EN FONCTION DE LA FORCE DU POINCON SUPERIEUR

MEBEVERINE LOT 22

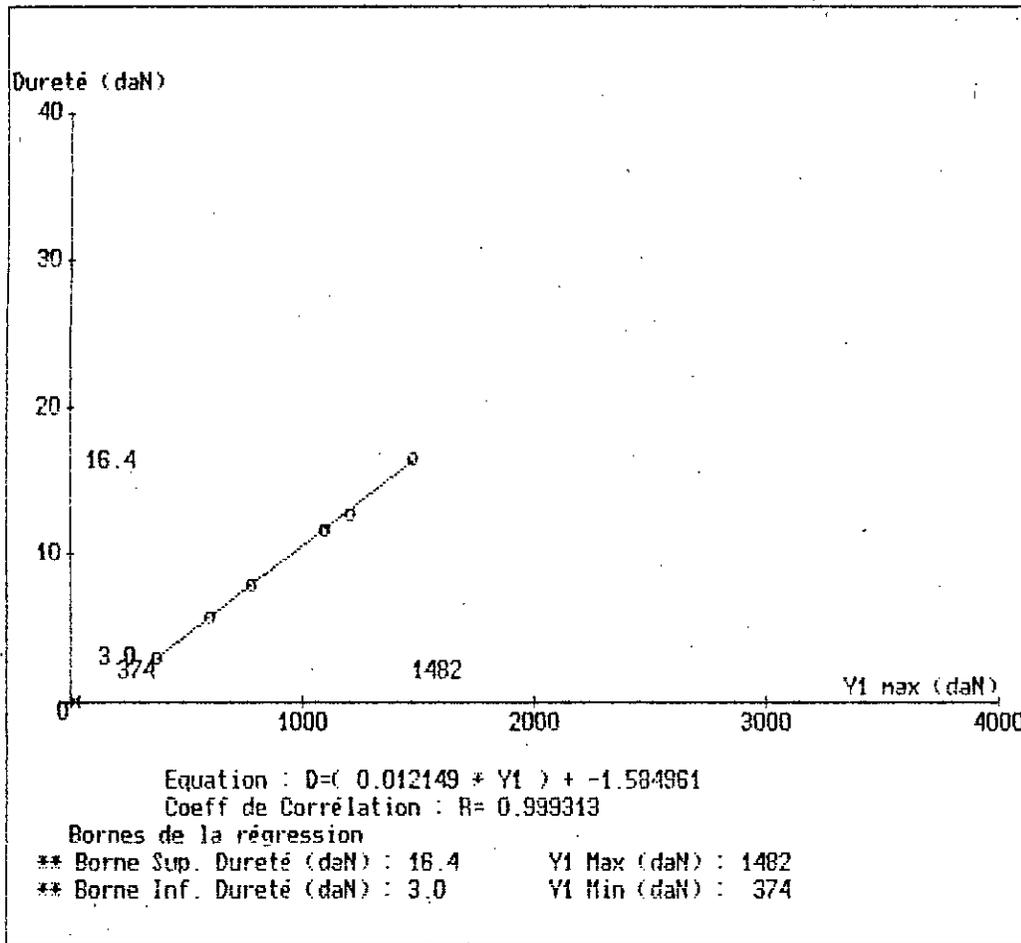


Figure :86

DROITE DE REGRESSION D=F(Y1)

X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
4.40	374	295	0.79	17	20	3.1	5.76	591
4.67	604	471	0.78	24	32	5.8	5.50	601
4.90	783	598	0.76	28	40	7.8	5.30	595
5.11	1099	843	0.77	33	52	11.8	5.10	596
5.24	1211	933	0.77	34	55	12.8	5.00	583
5.35	1482	1153	0.78	38	62	16.7	4.91	589

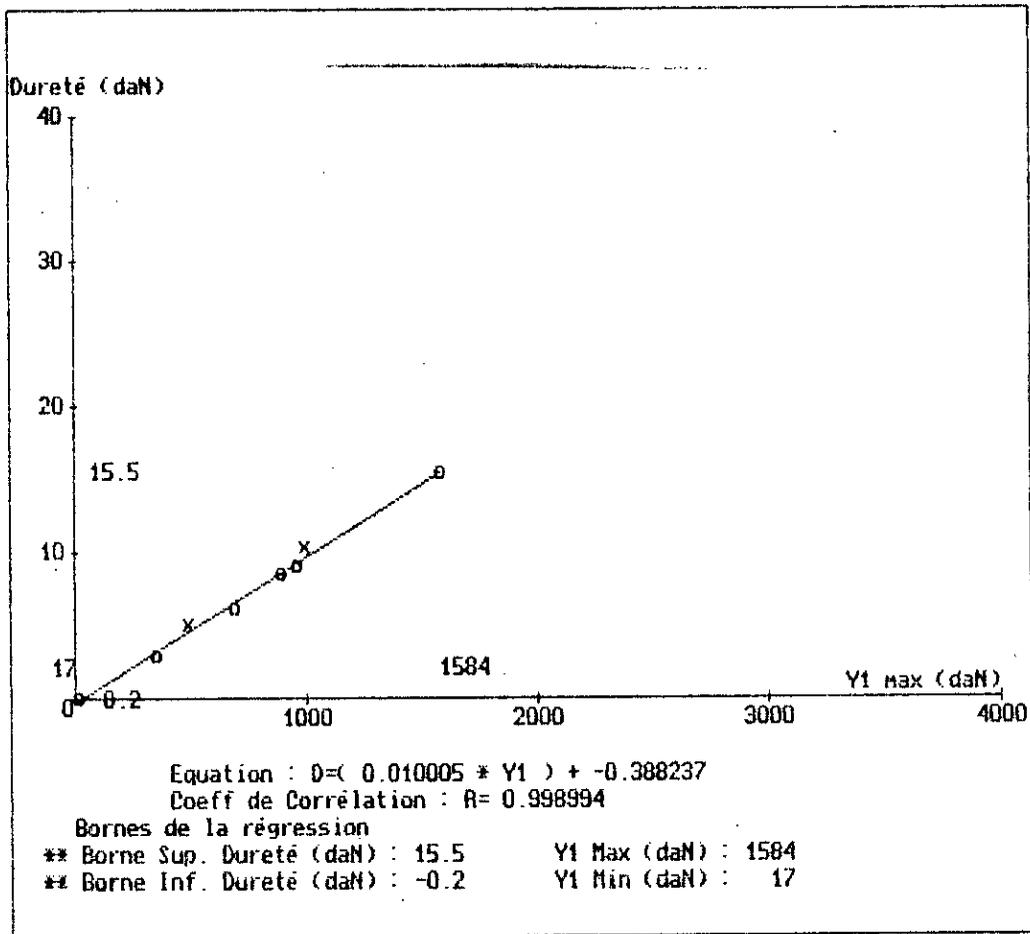


Figure : 87

DROITE DE REGRESSION D=F(Y1)

X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poi s (mg)
1.92	17	15	0.87	3	3	0.1	0.10	0
4.38	358	285	0.80	14	18	3.0	5.80	593
4.75	693	528	0.76	23	528	6.2	5.40	600
4.87	894	681	0.76	28	44	8.7	5.30	607
5.07	960	733	0.76	28	46	9.1	5.10	587
5.33	1584	1235	0.78	36	59	15.6	4.92	590

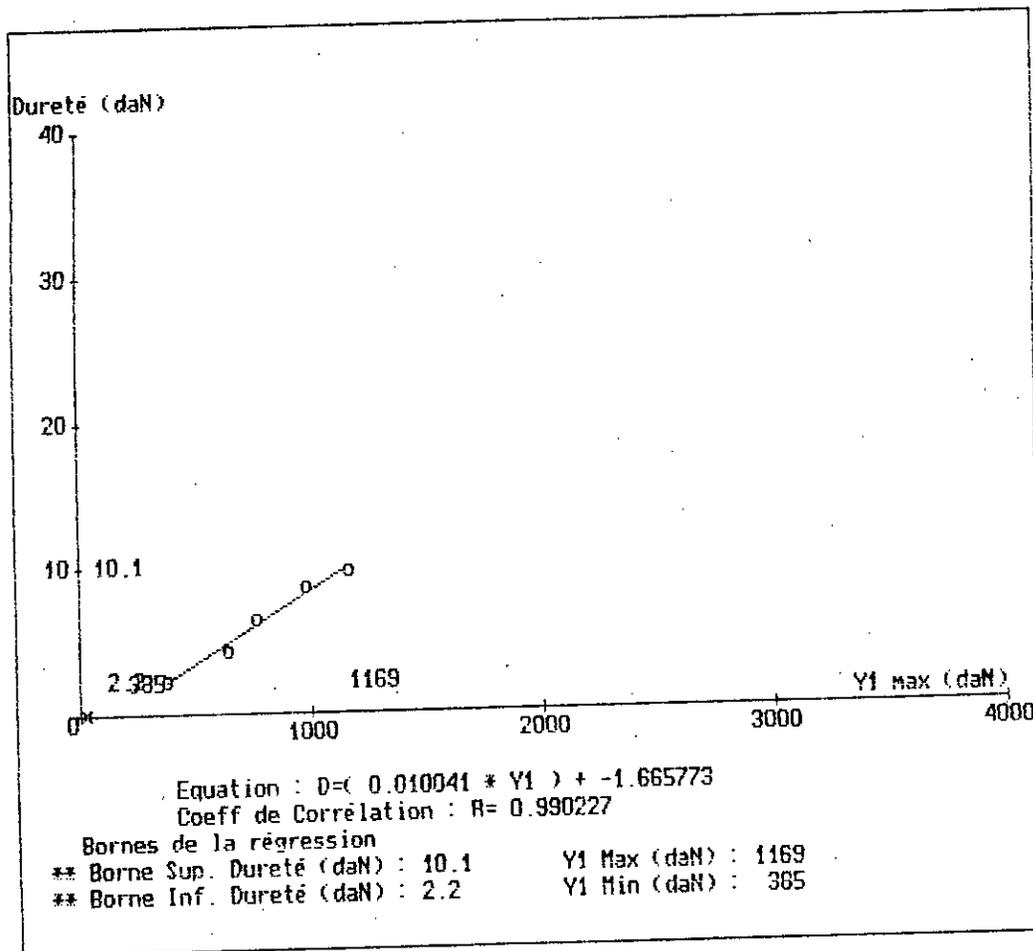


Figure : 88

DROITE DE REGRESSION D=F(Y1)

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
01	4.34	385	303	0.79	21	29	2.3	5.90	597
02	4.64	647	502	0.78	30	45	4.3	5.50	598
03	4.99	768	594	0.77	33	50	6.4	5.10	585
04	5.29	979	760	0.78	36	58	8.6	5.00	559
05	5.17	1169	904	0.77	43	72	9.8	5.00	591

Les simulations des duretés pour les lots 22, 17, 23, 24 sont représentées respectivement sur les tableaux 47, 36, 48 et 49.

Par contre la superposition des droites de régression sont représentées en figure 89.

Les analyses granulométriques n'ont pas été faites pour cette série d'expériences, car l'étape étudiée est l'addition des lubrifiants avant compression. Or le prélèvement de 100g de mélange pour cette analyse, se fait juste avant l'étape étudiée, qui est l'addition des lubrifiants.

De ce fait, la variation du temps de mélange de la poudre avec les lubrifiants, n'a aucune influence sur le taux de fines de cette poudre.

Ce dernier ne sera pas utilisé comme critère de choix du meilleur lot.

MEBEVERINE LOT 22

Tableau : 47 : SIMULATION DES DURETES

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2 (daN)	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec (daN)	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)	IC
01	1.97	21	17	0.79	4	4	0.1	0.10	0	469
02	4.40	374	295	0.79	17	20	3.1	5.76	591	823
SY		508					5.0			984
03	4.67	604	471	0.78	24	32	5.8	5.50	601	953
SY		683					7.0			1025
04	4.90	783	598	0.76	28	40	7.8	5.30	595	1000
SY		858					9.0			1049
05	5.11	1099	843	0.77	33	52	11.8	5.10	596	1072
06	5.24	1211	933	0.77	34	55	12.8	5.00	583	1060
07	5.35	1482	1153	0.78	38	62	16.7	4.91	589	1125

MEBEVERINE LOT 17

Tableau : 36 : SIMULATION DES DURETES

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2 (daN)	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec (daN)	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)	IC
01	1.98	11	12	1.08	2	870	0.1	0.10	0	866
02	4.64	236	185	0.78	10	10	2.8	5.73	567	1202
SY		353					5.0			1415
03	5.01	403	305	0.76	15	19	5.7	5.41	574	1422
SY		490					7.0			1427
04	5.20	556	417	0.75	19	25	7.9	5.21	575	1422
SY		628					9.0			1434
05	5.42	805	603	0.75	25	528	12.1	5.00	580	1504
06	5.54	998	749	0.75	28	40	14.5	4.91	578	1453
07	5.67	1060	800	0.75	28	421	15.5	4.78	565	1465
08	5.76	1438	1103	0.77	32	830	20.4	4.72	577	1418

MEBEVERINE LOT 23

Tableau : 23 : SIMULATION DES DURETES

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)	IC
02	4.38	358	285	0.80	14	18	3.0	5.80	593	829
03	4.64	493	383	0.78	17	23	5.1	5.60	598	1071
SY		519					5.0			971
05	4.75	693	528	0.76	23	528	6.2	5.40	600	901
SY		706					7.0			992
SY		892					9.0			1071
04	4.87	894	681	0.76	28	44	8.7	5.30	607	971
06	5.07	960	733	0.76	28	46	9.1	5.10	587	951
07	5.18	1000	765	0.77	28	833	10.5	5.00	581	1071
10	5.28	1133	861	0.76	28	43	13.5	4.90	582	1171
08	5.33	1584	1235	0.78	36	59	15.6	4.92	590	985

MEBEVERINE LOT 24

Tableau 24 : SIMULATION DES DURETES

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)	IC
01	1.92	34	23	0.67	11	12	0.1	0.10	0	217
02	4.34	385	303	0.79	21	29	2.3	5.90	597	596
SY		638					5.0			701
03	4.64	647	502	0.78	30	45	4.3	5.50	598	600
05	4.99	768	594	0.77	33	50	6.4	5.10	585	832
SY		860					7.0			814
07	5.29	979	760	0.78	36	58	8.6	5.00	559	871
SY		1083					9.0			871
06	5.17	1169	904	0.77	43	72	9.8	5.00	591	835

COMPARAISON DES DURETES

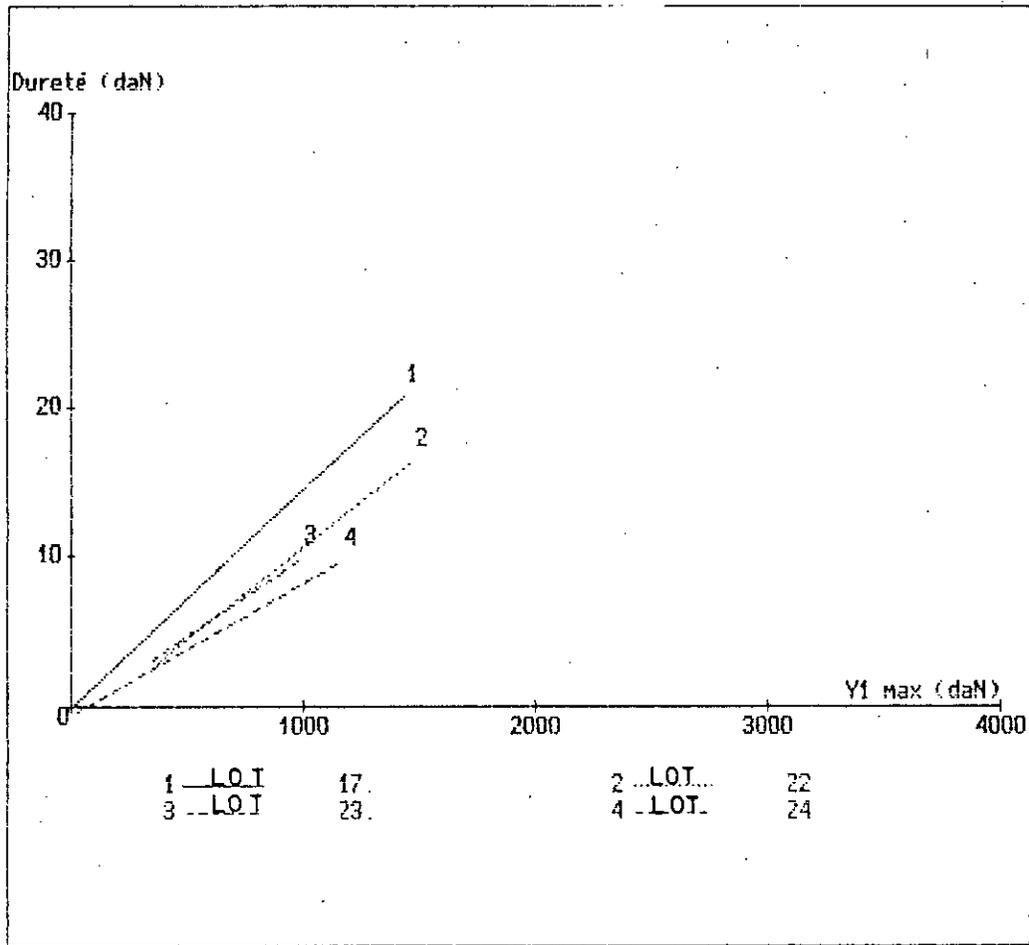


Figure: 89

COMPARAISON DE DURETES

$$Y = A \cdot X + B$$

N°	A	B	Coeff. de correl.	Abscisses		Ordonnées	
				Borne Inf	Borne Sup	Borne inf	Borne Sup
1	0.0146	-0.1540	0.9989	11.33	1438.24	0.10	20.39
2	0.0121	-1.5850	0.9993	373.53	1461.90	3.08	16.67
3	0.0106	-0.6255	0.9874	357.80	999.56	2.97	10.47
4	0.0090	-0.7243	0.9894	34.48	1169.43	0.10	9.77

3-2-4-2. Interprétation

Le tableau 50 suivant résume les valeurs des indices de cohésion pour différentes valeurs de duretés et différents lots.

TABEAU 50: VALEURS DE L'INDICE DE COHESION EN FONCTION DE LA DURETE

Dureté D(kp)	INDICE DE COHESION (IC)			
	LOT22	LOT17	LOT23	LOT24
5	984	1415	963	784
7	1025	1427	992	814
9	1049	1434	1009	831

Nous remarquons que le lot 17 reste celui qui présente le plus haut indice de cohésion (IC = 1425).

De plus, il possède de bonnes propriétés rhéologiques.

La poudre s'écoule très bien (tec = 3s) et le grain obtenu n'est pas friable (FRI = 0,57%) relativement aux autres lots (FRI = 1,1% pour le lot 22).

Par ailleurs l'indice de transmission R accuse une très faible augmentation.

R = 0,78 pour le lot 22

R = 0,76 pour le lot 17

R = 0,76 pour le lot 23

R = 0,78 pour le lot 24

Nous n'avons pas pu améliorer la lubrification de cette poudre en ne changeant que le temps de mélange de la poudre avec les lubrifiants.

Le seul moyen d'augmenter R est de revoir la formulation de la Mebeverine en augmentant le pourcentage de lubrifiants dans le grain. Le lot 17 est donc le lot qui présente les meilleures performances (IC = 1416), et la figure 89 de superpositions des droites de régression confirme ce résultat puisque la droite de régression du lot 17 est au dessus de tous les autres.

C O N C L U S I O N

Au terme de ce travail, nous pouvons résumer les résultats obtenus par la comparaison des conditions que nous avons nommées conditions initiales, utilisées à l'URMTP, aux conditions obtenus par notre étude.

Ces conditions initiales sont représentés par le lot 10 dont on a obtenu les résultats sur machine instrumentée

Conditions Initiales : Lot 10.

Temps de mélange des poudres	10 min
Temps de mouillage et malaxage	15 min
Ouverture de grille pour la granulation	2,5 mm
Température de séchage	50°C
Temps de séchage	5 min
Ouverture de grille pour le calibrage	1 mm
Indice de cohésion (IC)	820
Temps de mélange pour l'addition des lubrifiants	15 min

Les conditions expérimentales les plus performantes que l'on a défini sont représentées par le lot 17

Temps de mélange des poudres	10 min
Temps de mouillage et malaxage	06 min
Ouverture de grille pour la granulation	1,6 mm
Température de séchage	35°C
Temps de séchage	10 min
Ouverture de grille pour le calibrage	1 mm
Indice de cohésion (IC)	1416
Temps de mélange pour l'addition des lubrifiants	15 min

Le constat immédiat que l'on peut faire à l'issue des deux tableaux est que les propriétés rhéologique, granulométrique et l'aptitude à la compression du grain, ont été ^{nettement} clairement améliorées dans les étapes de mélange des poudres, mouillage-malaxage, granulation, séchage, sauf dans l'essai d'addition de lubrifiant ou l'amélioration de l'indice de transmission n'a pas été possible. Ce dernier reste toujours inférieur à 0,8.

Il ne peut être amélioré que par une meilleure lubrification du grain qui va se faire par la rectification de la formule. Nous n'avons pas pu exploiter au maximum les informations données par l'instrumentation utilisée : jauges de contrainte, mais beaucoup d'interprétations peuvent être tirées et exploitées à partir des graphes donnés en Annexe 3, entre autres le réajustement du poids du comprimé à 200 mg.

Ce dernier se fera à l'aide du calcul de la profondeur de la chambre de compression nécessaire pour obtenir des comprimés bombés de 9 mm de diamètre, et de poids 200 mg.

Le procédé de fabrication des comprimés par granulation par voie humide est régie essentiellement par l'étape de séchage qui conditionne la morphologie du grain.

Les liaisons formées lors de la croissance du grain peuvent être modifiées voir cassées au cours d'un séchage brutal. La résistance au transfert de matière se trouvera augmentée par la formation d'une couche superficielle sèche et rétrécie.

A notre avis, une étude supplémentaire devrait concerner cette étape, plus en détails.

A N N E X E 1 . : L E X I Q U E

ADJUVANTS

Excipients.

ADHESION (Force d'adhésion)

Force qui unit un élément solide à une paroi ou à un support.

AGGLOMERER

Unir des éléments solides en un tout avec ou sans additif.

AGGLUTINANT

Liant dispersé ou dissous dans le liquide.

ANISOMETRIQUE

Se dit des corps (particules) et objets dont les propriétés sont différentes selon les directions considérées..

ANGLE D'ÉCOULEMENT.

C'est la valeur de l'angle pour laquelle tous les éléments ont quitté le support (en supposant l'adhésion comme négligeable).

ANGLE DE FRICTION.

Valeur de l'angle par rapport à l'horizontale pour laquelle les éléments solides demeurent encore immobiles sur leur support.

ANGLE DE GLISSEMENT

Valeur de l'angle par rapport à l'horizontale pour laquelle les éléments solides se mettent en mouvement sur leur support et commencent à quitter le plan sur le lequel ils se trouvaient. S'exprime en degré.

ANGLE DE REPOS

Valeur de l'angle par rapport à l'horizontale formé par la surface libre d'un ensemble d'éléments solides au repos sur un support ; s'exprime en degré.

ANGLE DE TALUS.

Angle formé avec l'horizontale à partir duquel un solide placé sur un plan incliné, glisse.

ANTISPASMODIQUE.

Contre les spasmes qui sont des contractions brusques et involontaires des muscles.

CALIBRAGE

Opération qui consiste à amener un granulé à une dimension donnée.

CAPTEUR DE JAUGE (S)

Dispositif constitué par une pièce métallique déformable utilisée dans ses limites d'élasticité sur laquelle sont collées une ou plusieurs jauges de contraintes (par exemple : capteur de force, capteur pression).

CHAMBRE DE PRESSION

Dans une machine à comprimer, c'est le volume déterminé au sein de la matrice par le poinçon inférieur.

CLIVAGE

Phénomène se manifestant par une cassure du comprimé perpendiculairement à l'axe de compression.

COHESION (Force de cohésion)

Force qui unit entre elles les molécules d'un corps.

COLLAGE

Phénomène se manifestant lors de la compression par l'adhérence d'éléments solides au poinçons.

COLOPATHIE FONCTIONNELLE.

Maladie du côlon.

COMPRESSIBILITE

Aptitude d'un ensemble d'éléments solides à diminuer de volume sous l'effet d'une pression.

COMPRESSION

Opération consistant à comprimer.

COMPRIMABILITE

Aptitude d'un ensemble d'éléments solides à donner un comprimé.

COMPRIME

Préparation de consistance solide contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives et obtenue en agglomérant par compression un volume constant de particules (pharmacopée).

COMPRIMER

Appliquer une force sur un ensemble d'éléments solides dans une chambre de compression pour diminuer le volume.

COULABILITE

Synonyme de fluidité.

CYCLE DE COMPRESSION

Terme général désignant la suite des phénomènes se produisant périodiquement lors de compression. Par extension, représentation graphique de la relation entre deux grandeurs évoluant pendant une compression.

DECALLOTAGE

Phénomène se manifestant par une cassure du comprimé perpendiculairement à l'axe de compression.

DESAGREGATION

Perte de la cohésion d'un comprimé sous l'action d'un fluide aqueux conduisant à la dispersion de ses composants.

DELITANT

Adjuvant de compression qui facilite la désagrégation du comprimé en milieu aqueux. Exemple : Amidon en poudre carboxyméthylcellulose.

DELITEMENT

Voir désagrégation.

DENSITE OU MASSE VOLUMIQUE

Rapport de la masse d'un volume donné d'un corps à la température t , à la masse du même volume d'eau distillée, à la même température t .

DENSITE ABSOLUE

Densité vraie, densité réelle (Voir masse volumique absolue).

DENSITE APPARENTE

Densité après tassement (voir masse volumique apparente).

DENSITE GRANULAIRE

Densité particulaire (voir masse volumique particulaire)

DENSITE PARTICULAIRE

Densité granulaire (voir masse volumique particulaire).

DENSITE REELLE

Densité absolue, densité vraie (voir masse volumique absolue).

DENSITE VRAC

Densité d'emballage (voir volumique vrac).

DENSITE VRAIE

Densité absolue, densité réelle (voir masse volumique absolue).

DILUANT.

Excipient permettant d'ajuster au volume choisi une forme galénique solide. Exemple : Amidon, Lactose.

DURETE

Propriété de ce qui offre une résistance à l'enfoncement, à la pénétration d'un corps.

DUROMETRE

Appareil servant à mesurer la "dureté" des comprimés.

ECOULEMENT

Action de s'écouler, c'est-à-dire de se déplacer sous l'influence d'une force (exemple force de gravité).

EJECTION

Expulsion d'un comprimé hors de la chambre de compression par remontée du poinçon inférieur.

ELASTICITE

Aptitude d'un corps à reprendre sa forme initiale quand la force qui le déforme a cessé d'agir.

EXCIPIENT.

Les excipients sont des poudres minérales ou organiques, inertes chimiquement et physiologiquement, judicieusement choisis en fonction des qualités et des défauts de la poudre à comprimer pour en augmenter l'aptitude à la compression.

EXCENTRIQUE.

Dispositif se trouvant dans les comprimeuses alternatives permettant de régler le poids des comprimés, en variant la profondeur de la chambre de compression.

FLUIDITE

Aptitude à l'écoulement.

FRIABILITE

Tendance qu'ont les comprimés ou les granulés à se réduire en fragments ou en poudre, sous l'effet de chocs ou de frottements. S'exprime en pourcentage de perte de poids.

FINES.

Particules ayant un diamètre inférieure à 200 μm .

FRICTION

Frottement.

FORCE MAXIMALE DE COMPRESSION

Force maximale mesurée au cours d'un cycle de compression. S'exprime en Newton.

GALENIQUE.

La forme galénique est le résultat de la mise en oeuvre d'opérations pharmaceutiques sur des principes actifs, associés ou non à des adjuvants considérés comme inerte chimiquement et physiologiquement. La forme galénique, assure la présentation physique d'un médicament et sert de support à l'administration du principe actif. (comprimé, sirop, suspension, pommade, ...).

GRANULATEUR

Appareil permettant l'obtention d'un grain.

GRANULATION

Suite d'opérations qui consiste à augmenter la taille des particules par agglomération.

GRANULE

Agglomérat de poudre obtenu par granulation.

GRIPPAGE.

Incident de compression produit par l'adhérence entre la poudre soumise à la compression et la matrice, se manifestant par la présence de stries perpendiculaires sur les tranches des comprimés et par un bruit caractéristique de la machine traduisant un effort fourni par cette dernière pour éjecter le comprimé.

HUMIDITE RESIDUELLE

Poids d'eau d'un échantillon rapporté au poids total de l'échantillon sec multiplié par 100.

INTERSTICE

Espace compris entre les particules dans un lit de poudre .

JAUGE DE CONTRAINTE

Dispositif permettant de mesurer les déformations de la pièce sur laquelle est collée la jauge.

LIANT

Son rôle, est de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression.

Exemple : Sorbitol, Saccharose, Glucose, Gelatine, Amidon en empois.

LUBRIFIANT

Il améliore la fluidité du grain et diminue l'adhérence de ce dernier aux poinçons et à la matière. De plus, il donne un bel aspect brillant et non poussiéreux aux comprimés.

Exemple : Stéarate de Magnésium, Talc.

MASSE VOLUMIQUE ABSOLUE

Quotient de la masse de la poudre par son volume absolu
Synonymes : Densité absolue, densité vraie, densité réelle.

MASSE VOLUMIQUE APPARENTE

Quotient de la masse de la poudre par son volume apparent.
Synonymes : Densité apparente.

MASSE VOLUMIQUE PARTICULAIRE

Quotient de la masse de la poudre par son volume des particules. Synonymes : Densité granulaire, densité particulaire

MASSE VOLUMIQUE VRAC

Quotient de la masse de poudre par son volume vrac.
Synonymes : Densité vrac

MATRICE

Pièce métallique creuse dans laquelle s'effectue l'agglomération de la poudre ou du grain entre les poinçons inférieur et supérieur. Elle délimite avec le poinçon inférieur la chambre de compression.

MEDICAMENT.

C'est une préparation pharmaceutique résultant de l'incorporation d'une quantité exactement mesurée d'une ou plusieurs substances actives, (responsable de l'activité thérapeutique), au sein d'une forme galénique.

MELANGEAGE.

Certains auteurs font la différence entre l'opération de mélange qu'ils appellent mélangeage et le résultat de cette opération qu'ils nomment mélange.

PARTICULE

Élément solide individualisé par une technique d'observation ou de mesure donnée.

PLASTICITE

Aptitude d'un corps à conserver la déformation engendrée par une force lorsque celle-ci a cessé d'agir.

POINÇON

Pièce métallique pouvant transmettre la pression nécessaire à l'agglomération d'un poudre ou d'un grain inclus dans la machine (poinçon supérieur pour l'alternative, poinçon inférieur et poinçon supérieur pour la rotative), et permettre l'éjection du comprimé (poinçon inférieur dans les machines alternative et rotative).

POROSITE

Quotient du volume des vides par le volume apparent
Porosité de lit : grandeur sans dimension dans le cas où les vides sont les interstices entre les particules contribuant à l'écoulement d'un fluide sans un lit de poudre.

POUDRE

Ensemble d'éléments solides dont les dimensions sont inférieures à 1,250 mm (cf. Pharmacopée Française).

PRESSION

Grandeur caractérisant les effets d'une force normale s'appliquant sur une surface déterminée. S'exprime en Pascal.

VOLUME ABSOLU

Volume de la matière solide après exclusion de tous les vides (pores et interstices)

VOLUME APPARENT

Volume total comprenant celui de la matière solide, des pores ouverts et fermes ainsi que des espaces entre particules d'une poudre dans un état de remplissage déterminé.

VOLUME DES PARTICULES OU VOLUME PARTICULAIRE

Volume occupé par les particules après exclusion des interstices. IL comprend donc le volume de la matière solide augmenté du volume des pores qui ne contribuent pas à l'écoulement du gaz (pores fermés, pores en cul de sac, micropores).

A N N E X E 2 .

DOSAGE du principe actif dans le grain par Argentimètre AgNO_3 ou potentiométrie.

- Réactifs et verreries :

- . Solution d' AgNO_3 0,1N
- . Eau distillée
- . Potentiomètre
- . Electrode d'Ag
- . Balance analytique
- . Mortiers en porcelaine
- . Bechers ou Erlenmeyer

- Mode opératoire

Prendre une prise d'essai équivalente à 100mg de principe actif : Mebeverine (Broyer dans le mortier au préalable).

Dissoudre dans 50ml d'eau, et procéder par titrage par AgNO_3 , 0,1 N au potentiomètre à l'aide d'une électrode d'Ag.

V (ml) : volume d' AgNO_3 utilisé

P (g) : prise d'essai de Mebeverine

0,0466 : correspondance en gramme de la Mebeverine.

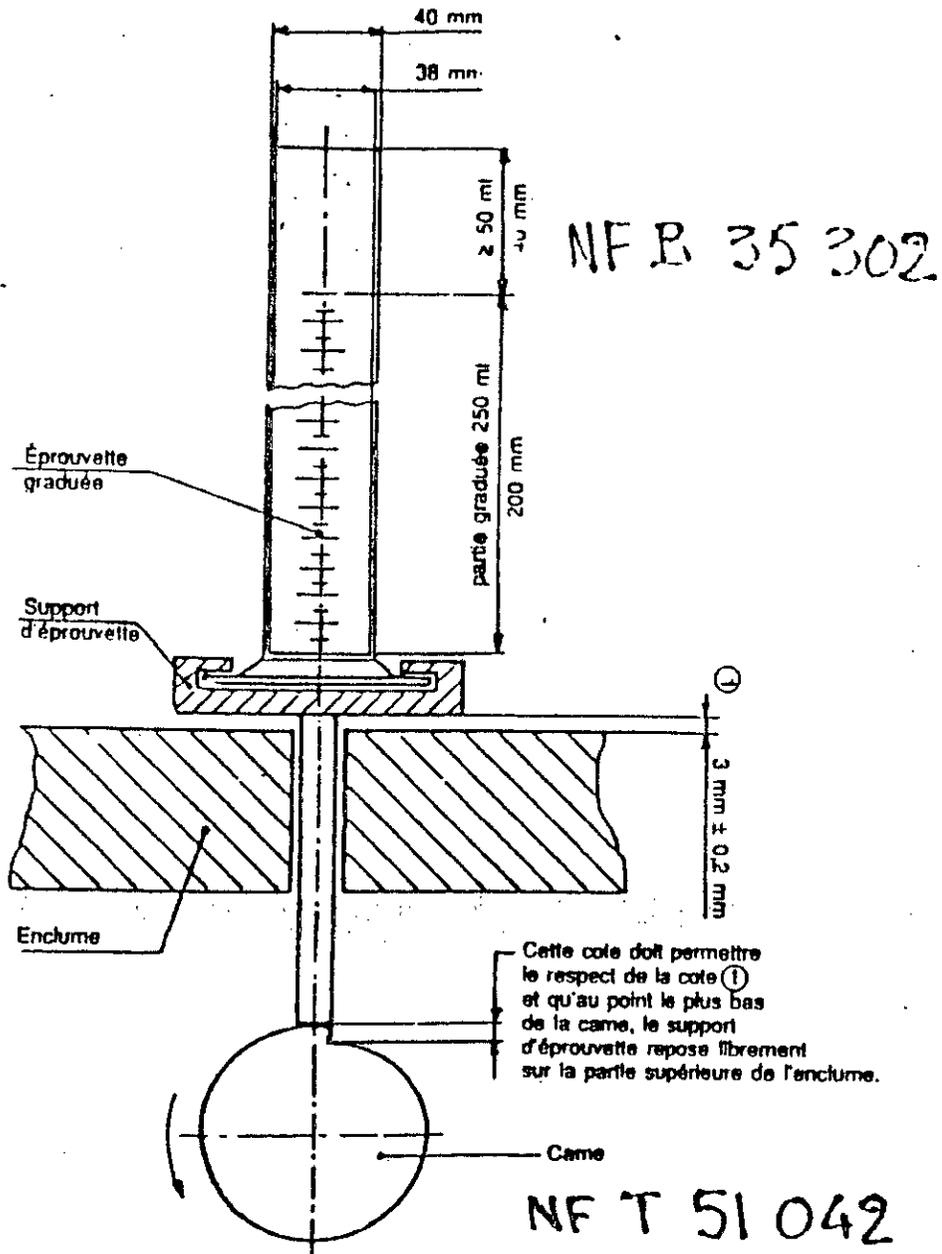
T : titre exacte AgNO_3

$$D\% = \frac{v(\text{ml}) \cdot 0,0466 \cdot T}{0,1 \cdot P(\text{g})} \cdot 100$$

Pour un principe actif qui est présent à 50%, comme c'est le cas de la Mebeverine, les limites de ce dosage sont 48% et 52,5%.

TEST DE TASSEMENT :

V.S.G. DETERMINATION DU VOLUME APPARENT

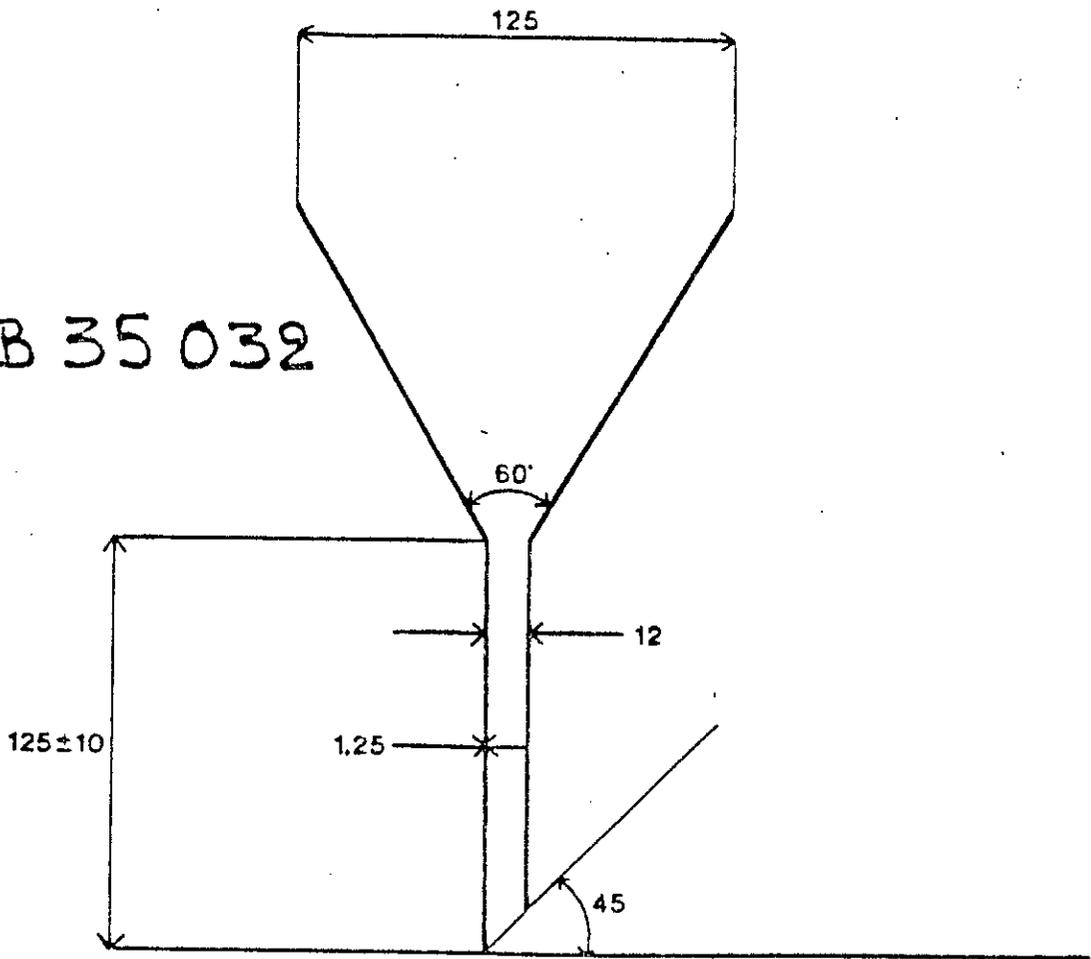


Pharmaceutique Traugotz (10^{ed})

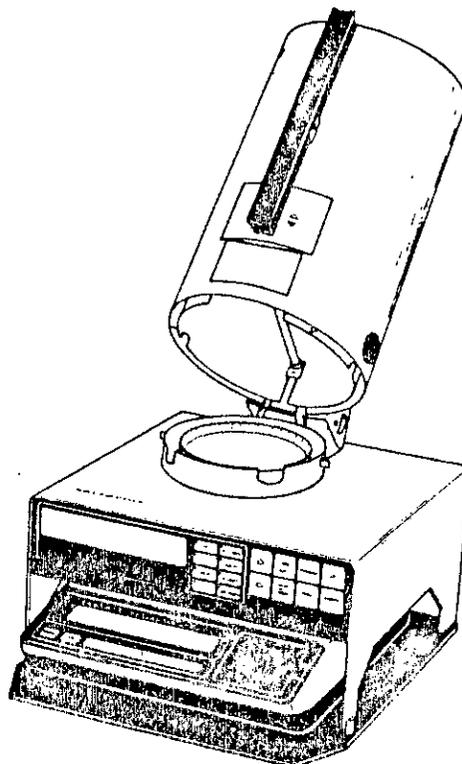
NF T 51 042
DIN 53 194

TEST D'ECOULEMENT :

NF B 35 032

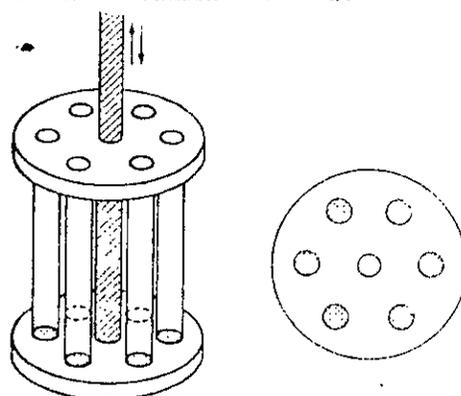


MESURE DU TAUX D'HUMIDITE :

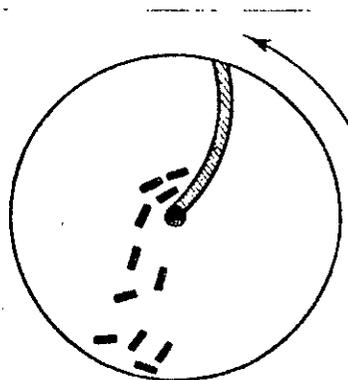


**Sartorius
Thermo Control**

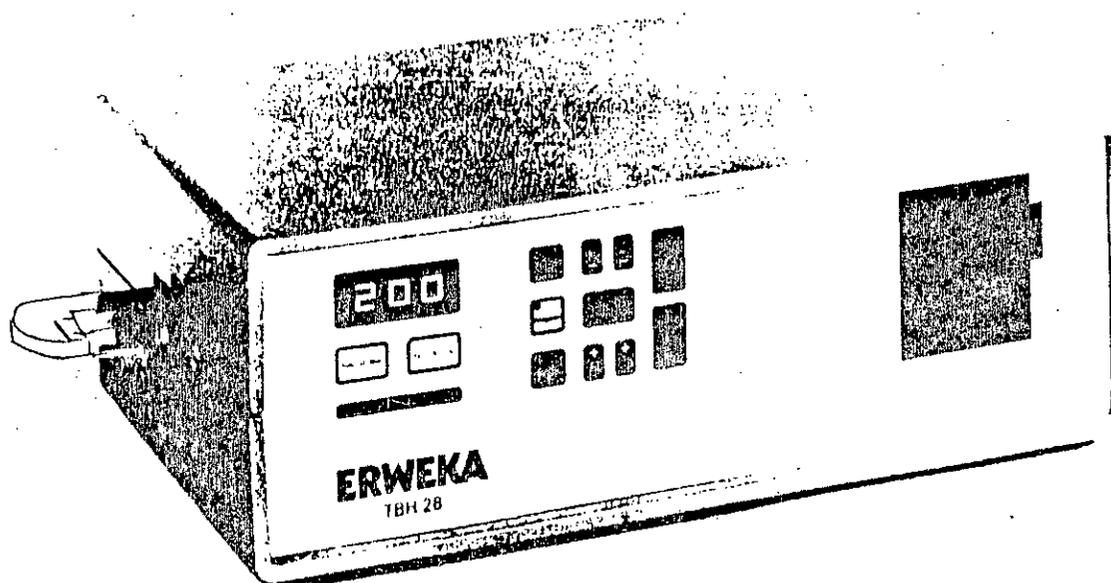
MESURE DU TEMPS DE DELITEMENT :

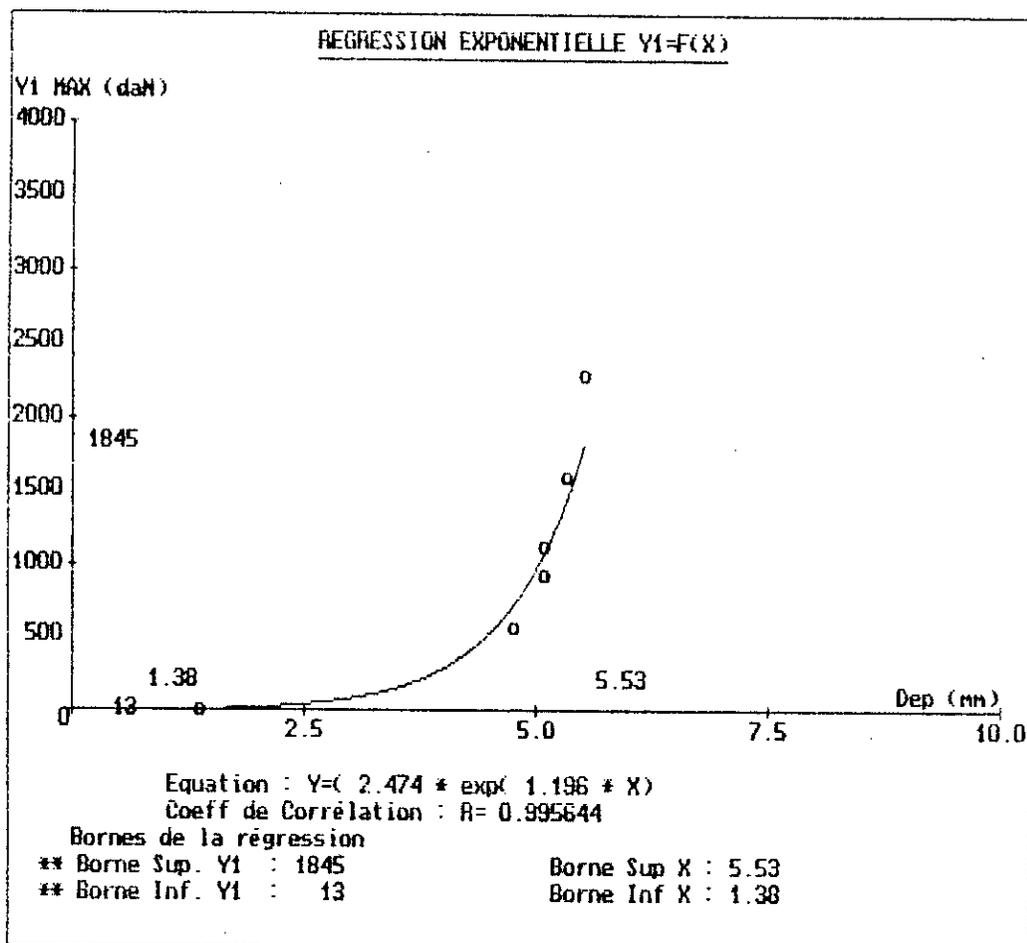


FRIABILATEUR :

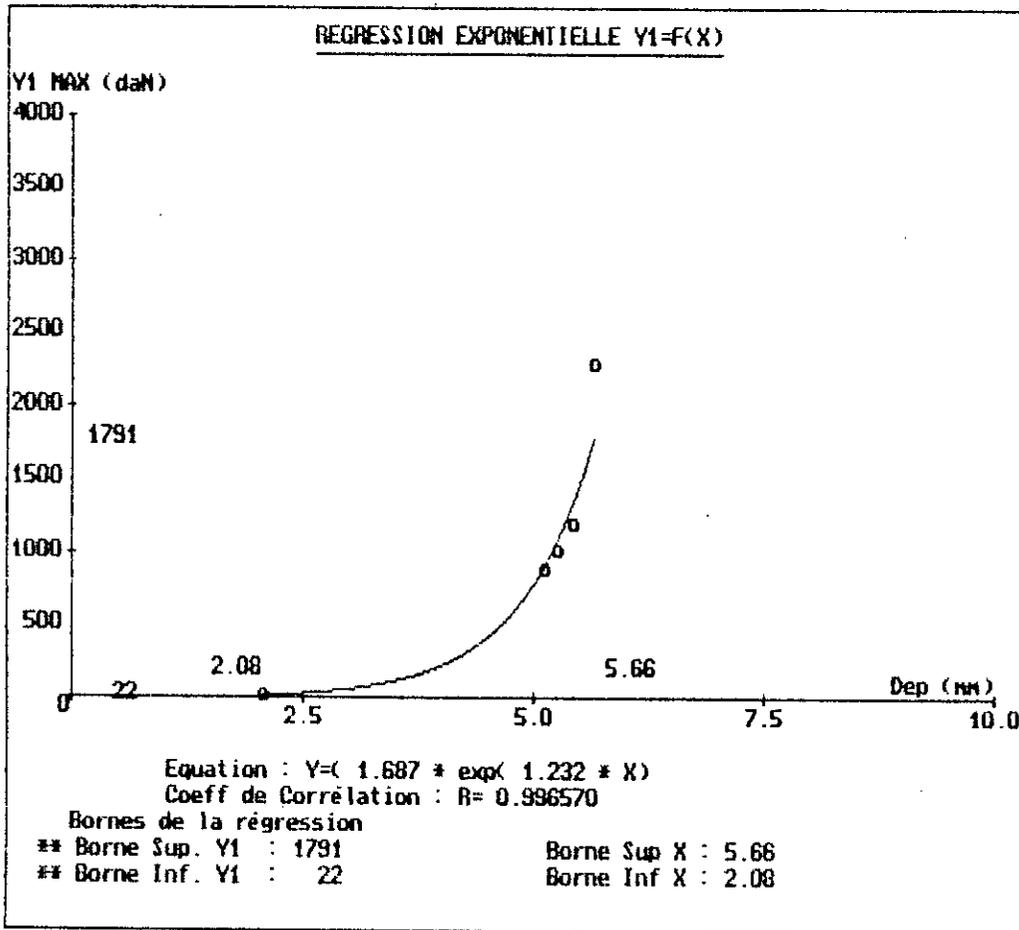


DUROMETRE :





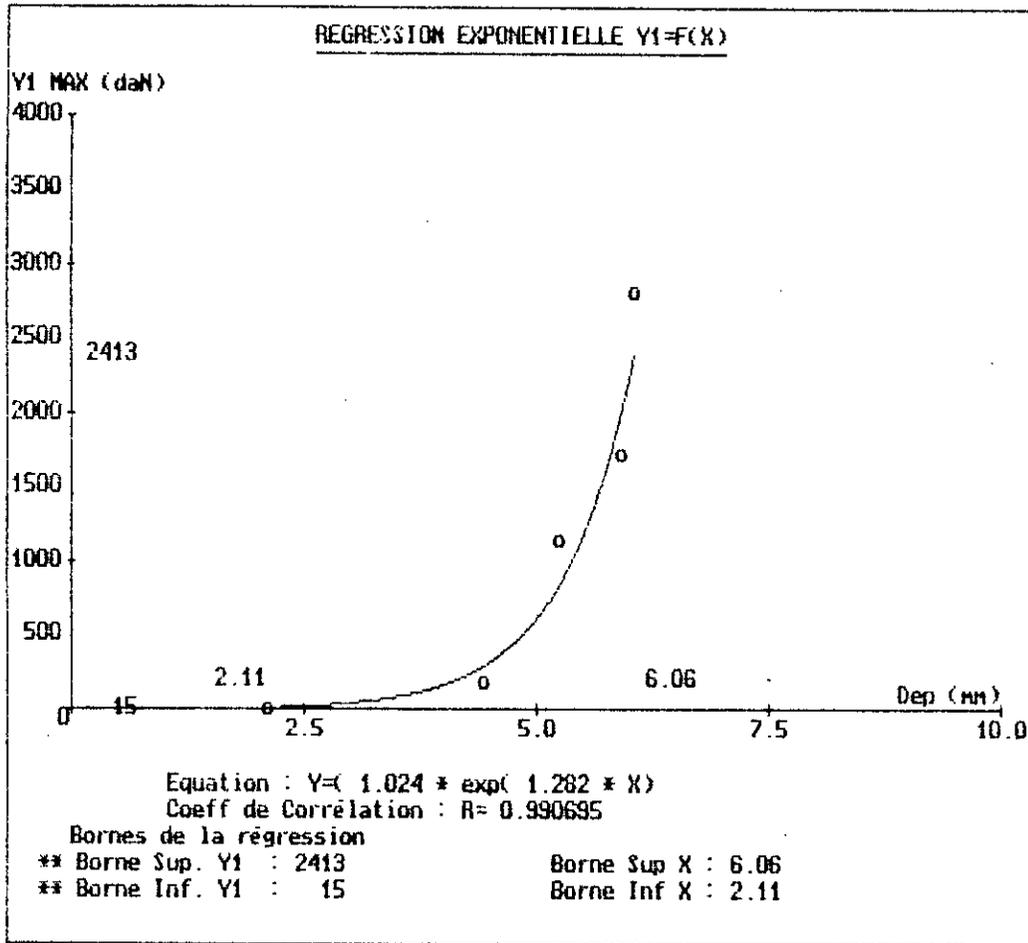
N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
01	1.38	14	8	0.59	0	0	0.1	0.00	0
02	4.77	574	436	0.76	21	28	4.5	0.06	595
03	5.09	942	691	0.73	37	53	8.5	0.05	589
04	5.10	1139	852	0.75	42	62	10.5	0.05	607
05	5.33	1613	1205	0.75	57	85	15.2	0.05	601
06	5.53	2302	1788	0.78	68	104	20.3	0.04	604



Nom Du Produit : MEBE10

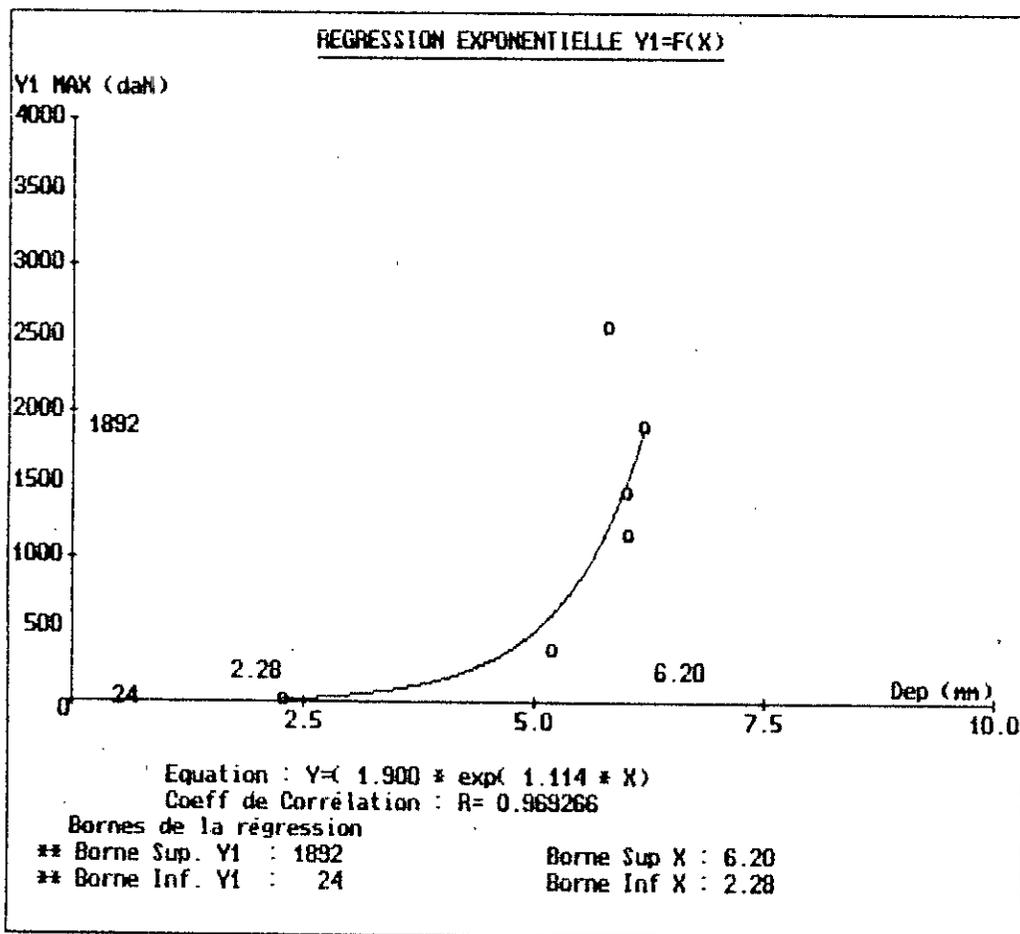
N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
01	2.08	22	16	0.70	0	887	0.1	0.00	0
02	5.14	899	660	0.73	30	44	7.3	0.05	624
03	5.27	1026	756	0.74	34	55	8.6	0.05	614
04	5.45	1203	894	0.74	37	62	11.0	0.05	610
05	5.66	2300	1812	0.79	54	844	15.8	0.05	623

MEBEVERINE LOT 11



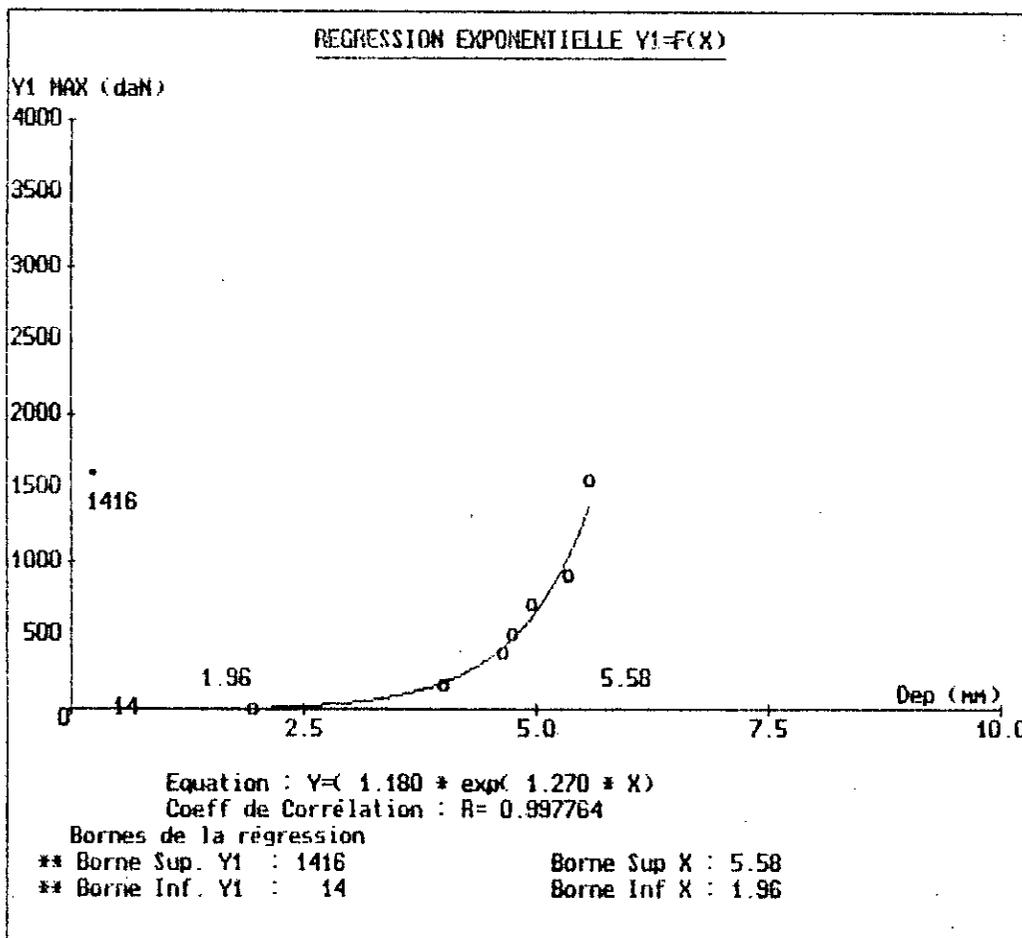
Nom Du Produit : MEBE11

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2 (daN)	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec (daN)	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
01	2.11	17	12	0.68	0	883	0.1	0.00	0
02	4.44	200	151	0.75	5	9	1.7	0.06	575
03	5.25	1151	830	0.72	46	65	13.6	0.05	634
04	5.92	1739	1331	0.77	55	84	18.0	0.05	572
05	6.06	2824	2263	0.80	71	111	23.9	0.05	584



Nom Du Produit : MEBEVE

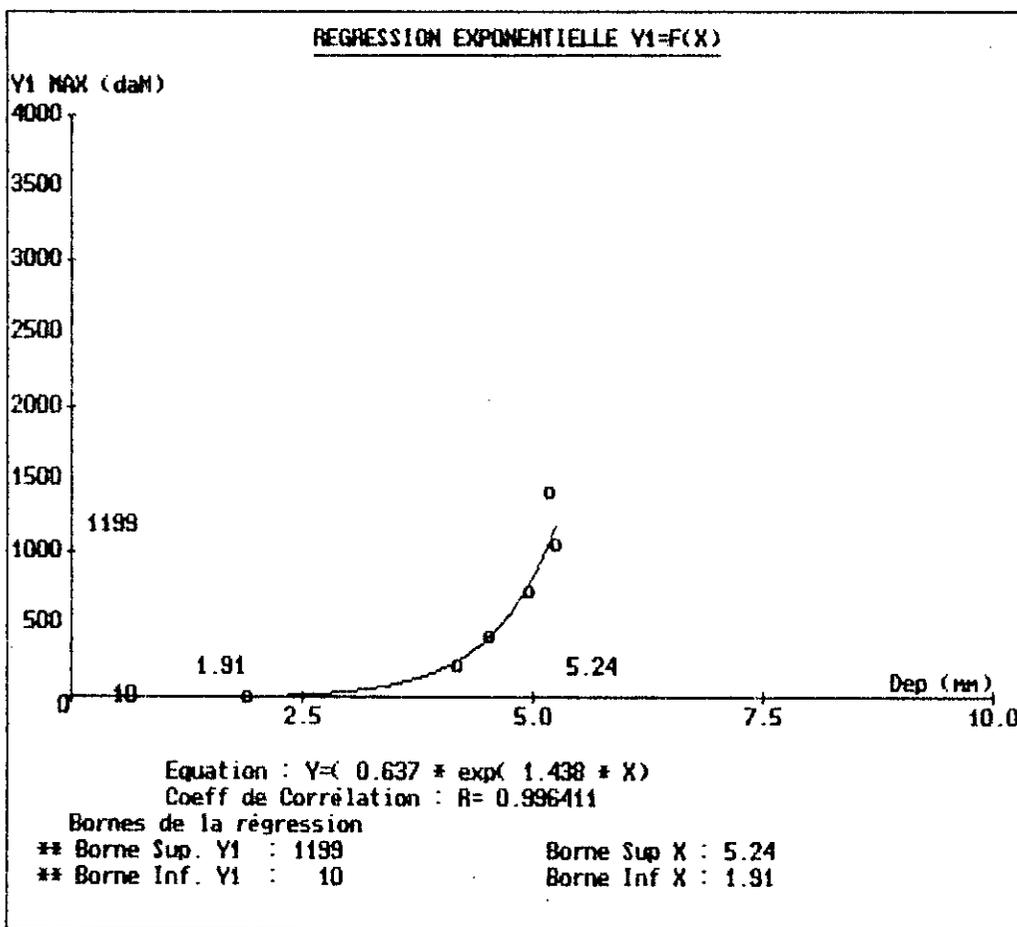
N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
01	2.28	26	17	0.64	0	799	0.1	0.00	0
05	5.19	381	290	0.76	8	11	3.2	0.05	566
07	5.80	2597	2067	0.80	47	62	21.4	0.05	622
04	6.01	1457	1130	0.78	34	544	14.3	0.05	571
02	6.03	1168	910	0.78	28	44	11.2	0.05	550
03	6.20	1914	1528	0.80	41	64	17.3	0.05	560



Nom de sauvegarde du fichier : MEBE13.P02

Nom Du Produit : MEBE13

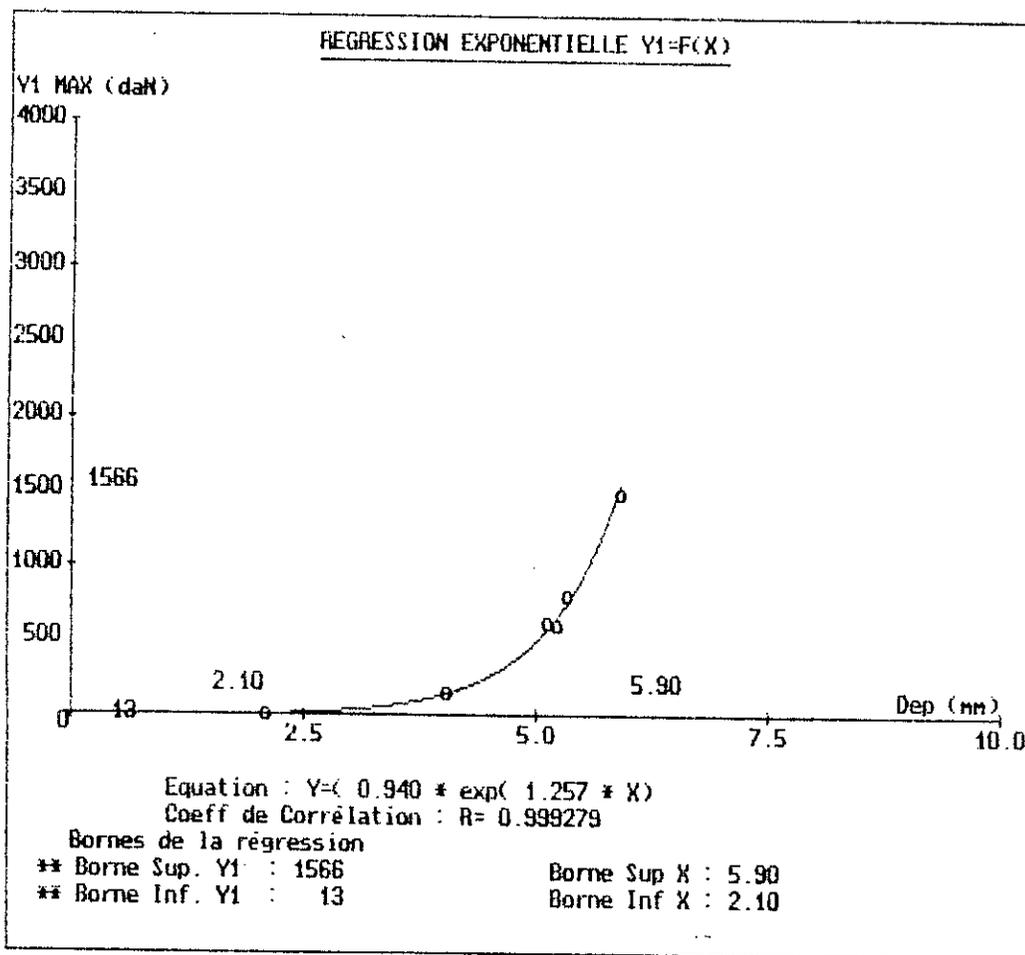
N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
01	1.96	15	12	0.81	0	0	0.1	0.00	0
02	4.01	176	134	0.76	3	788	2.1	6.03	585
03	4.64	387	278	0.72	13	16	5.2	5.44	578
04	4.75	518	364	0.70	18	25	6.4	5.34	580
05	4.96	722	514	0.71	22	32	10.7	5.11	591
06	5.35	925	673	0.73	25	37	13.1	4.74	560
07	5.58	1578	1198	0.76	31	834	23.4	4.91	622



Nom de sauvegarde du fichier : MEBE14.P02

Nom Du Produit : MEBE14

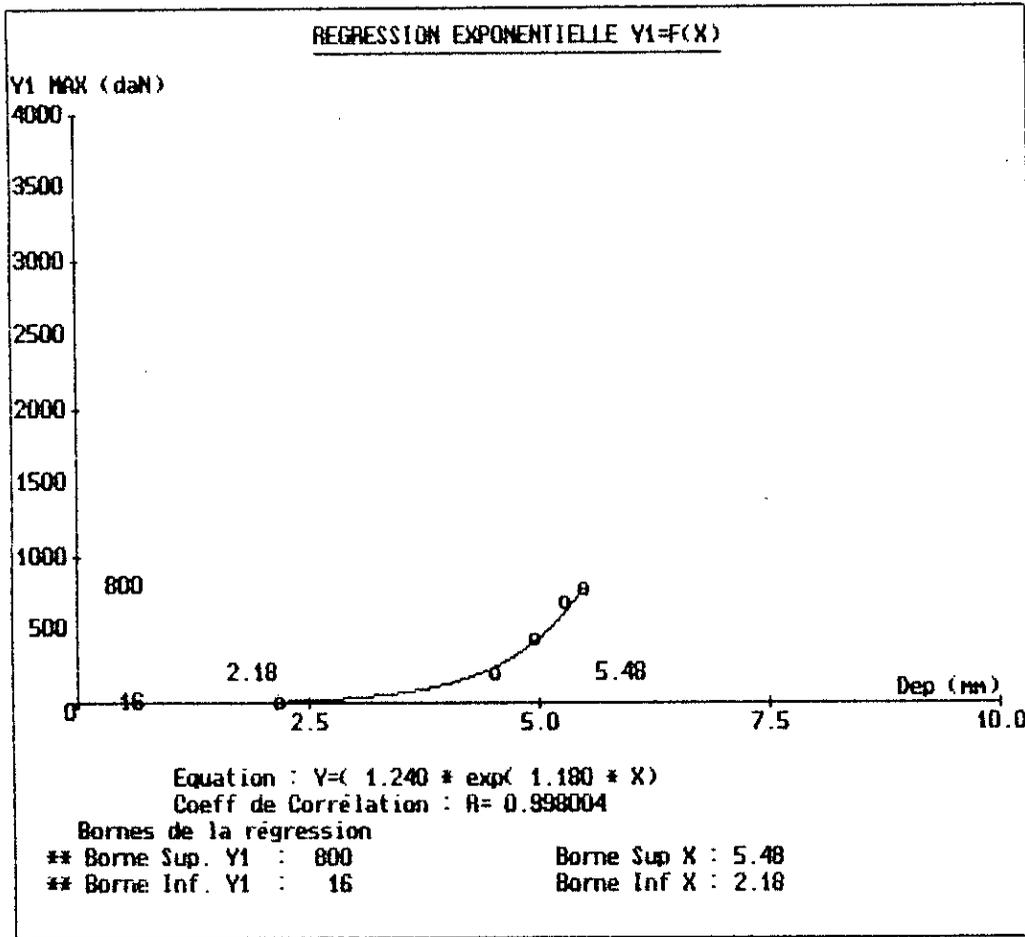
N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2 (daN)	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
01	1.91	10	8	0.74	0	795	0.1	0.00	0
02	4.17	225	172	0.76	5	8	1.9	5.94	569
03	4.53	434	325	0.75	14	18	4.4	5.58	582
04	4.95	730	539	0.74	24	34	8.1	5.17	577
05	5.17	1430	1066	0.75	42	422	16.4	5.00	597
06	5.24	1063	792	0.75	32	47	12.4	4.89	570



Nom de sauvegarde du fichier : MEBE15.P03
 nom Du Produit : MEBE15

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
01	2.10	13	11	0.85	0	2	0.1	0.10	0
02	4.04	161	116	0.72	4	8	3.2	6.00	541
03	5.13	625	445	0.71	22	786	10.6	4.93	560
04	5.24	616	443	0.72	20	29	10.4	4.91	549
05	5.33	817	596	0.73	23	29	13.3	5.02	552
06	5.90	1502	1150	0.77	41	441	15.0	4.35	520

MEBEVERINE LOT 16

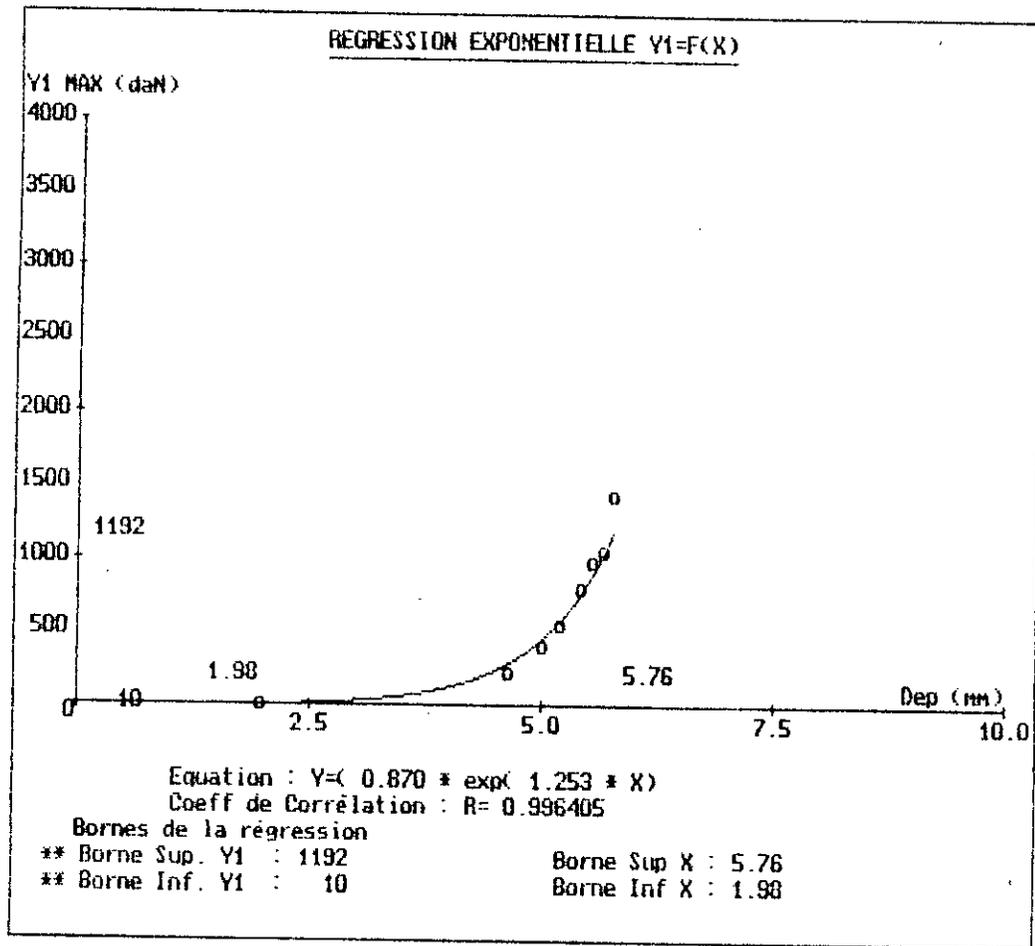


Nom de sauvegarde du fichier : MEBE16.P02

Nom Du Produit : MEBE16

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
01	2.18	17	15	0.88	3	801	0.1	0.10	0
02	4.52	218	175	0.80	11	16	2.3	5.85	568
03	4.96	447	352	0.79	16	22	5.8	5.41	580
04	5.29	703	547	0.78	21	525	10.2	5.12	583
05	5.48	794	609	0.77	22	34	11.9	5.00	572

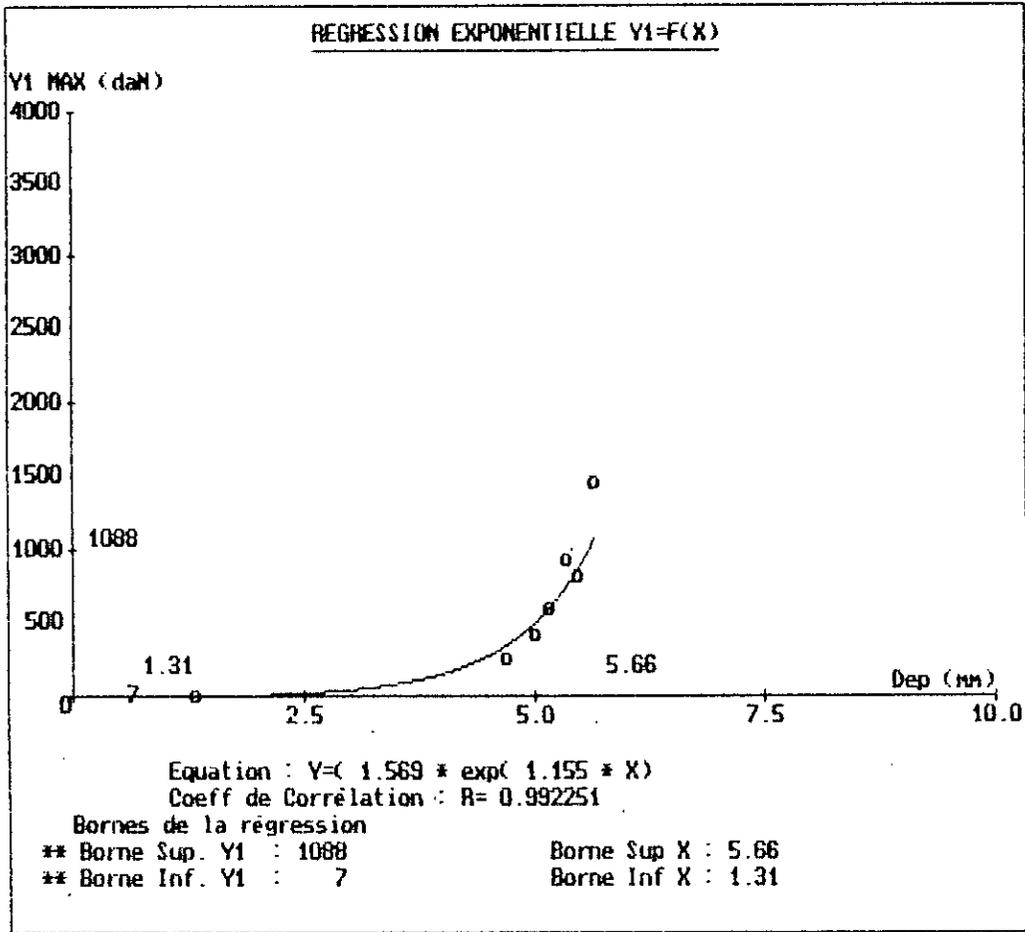
MEBEVERINE LOT 17



om de sauvegarde du fichier : MEBE17.P02
 Nom Du Produit : MEBE17

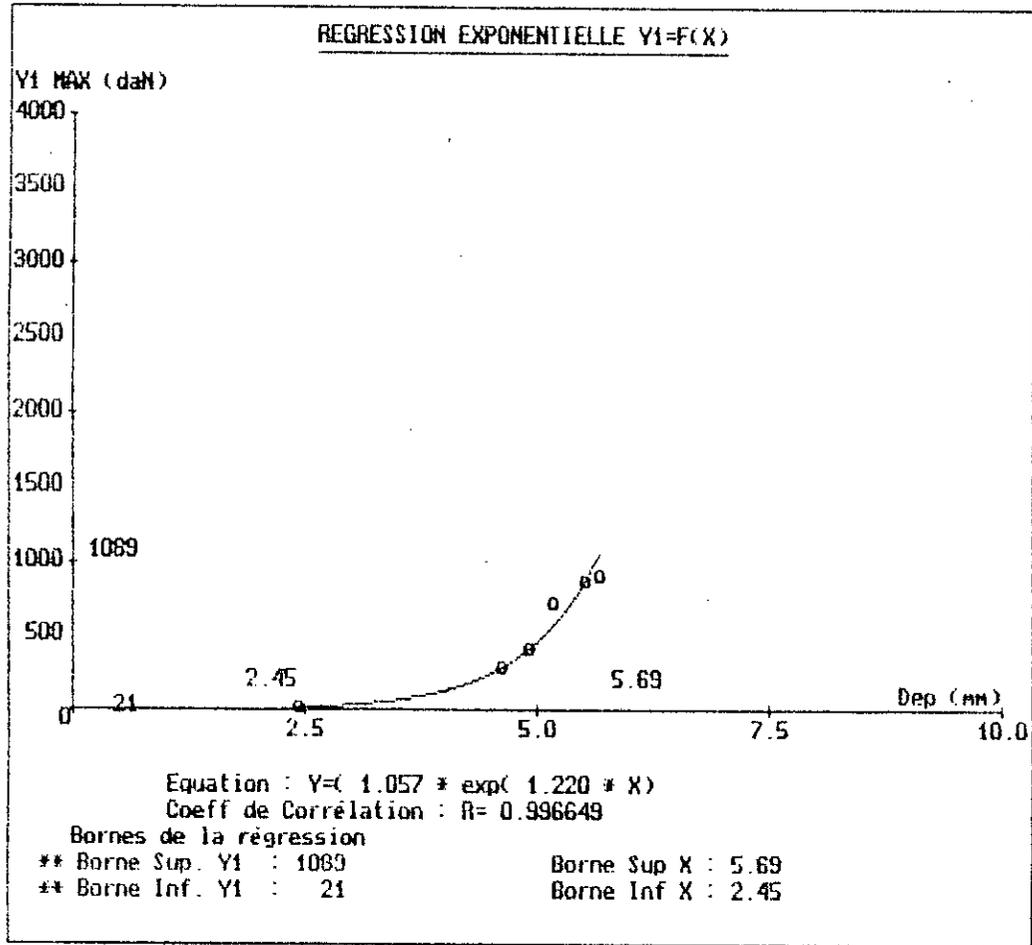
N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
01	1.98	11	12	1.08	2	870	0.1	0.10	0
02	4.64	236	185	0.78	10	10	2.8	5.73	567
03	5.01	403	305	0.76	15	19	5.7	5.41	574
04	5.20	556	417	0.75	19	25	7.9	5.21	575
05	5.42	805	603	0.75	25	528	12.1	5.00	580
06	5.54	998	749	0.75	28	40	14.5	4.91	578
07	5.67	1060	800	0.75	28	421	15.5	4.78	565
08	5.76	1438	1103	0.77	32	830	20.4	4.72	577

MEBEVERINE LOT 18



Nom de sauvegarde du fichier : MEBE18.P02
 Nom Du Produit : MEBE18

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
01	1.31	8	8	1.05	1	1323	0.1	0.10	0
02	4.70	258	206	0.80	10	14	2.4	5.72	565
03	5.00	418	323	0.77	16	22	4.4	5.41	573
04	5.17	603	457	0.76	22	31	6.0	5.20	574
05	5.36	845	712	0.75	32	49	10.8	5.10	587
06	5.47	822	623	0.76	28	44	8.6	5.00	562
07	5.66	1470	1123	0.76	39	846	16.1	4.83	580

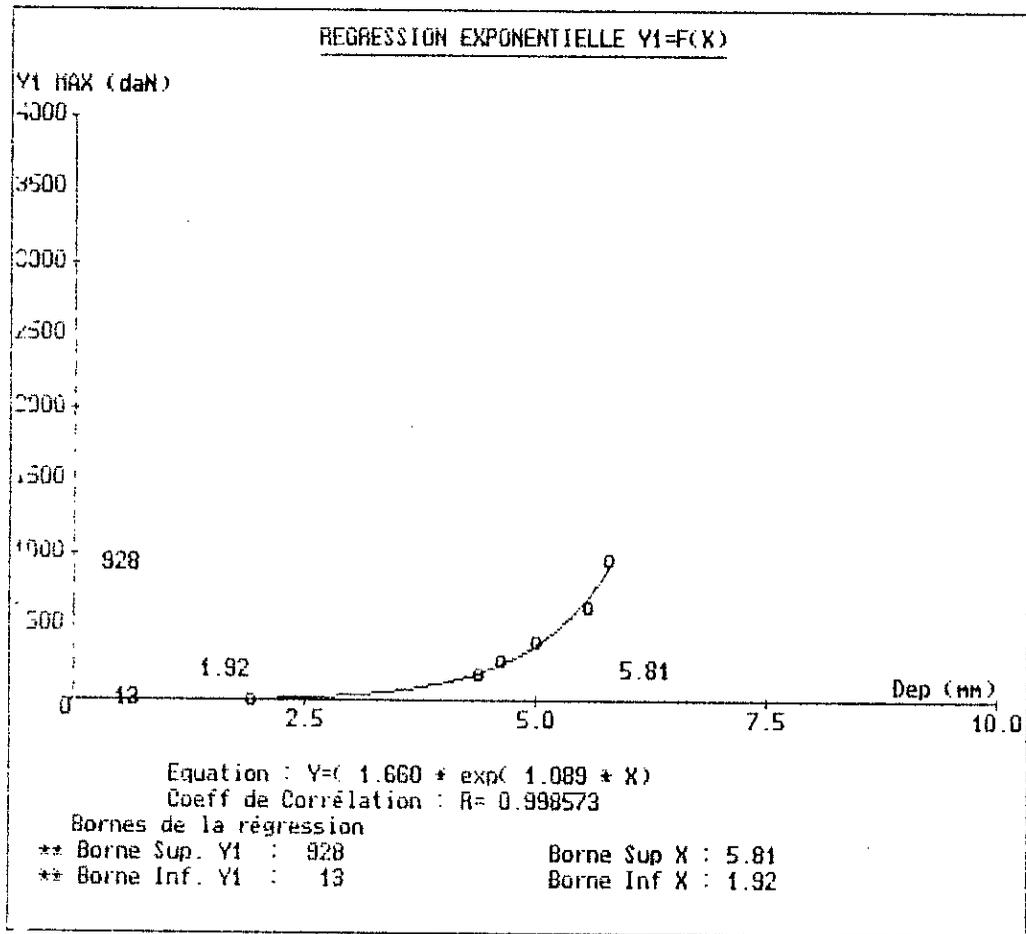


Nom de sauvegarde du fichier : MEBE19.P02
 Nom Du Produit : MEBE19

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
01	2.45	20	19	0.93	3	800	0.1	0.10	0
02	4.62	302	241	0.80	11	16	2.4	5.86	585
03	4.92	428	338	0.79	15	22	3.9	5.50	584
04	5.19	728	559	0.77	24	38	8.6	5.10	579
05	5.52	873	667	0.76	24	829	10.2	4.90	567
06	5.69	922	717	0.78	24	39	11.4	4.78	558

MEBEVERINE

LOT 20



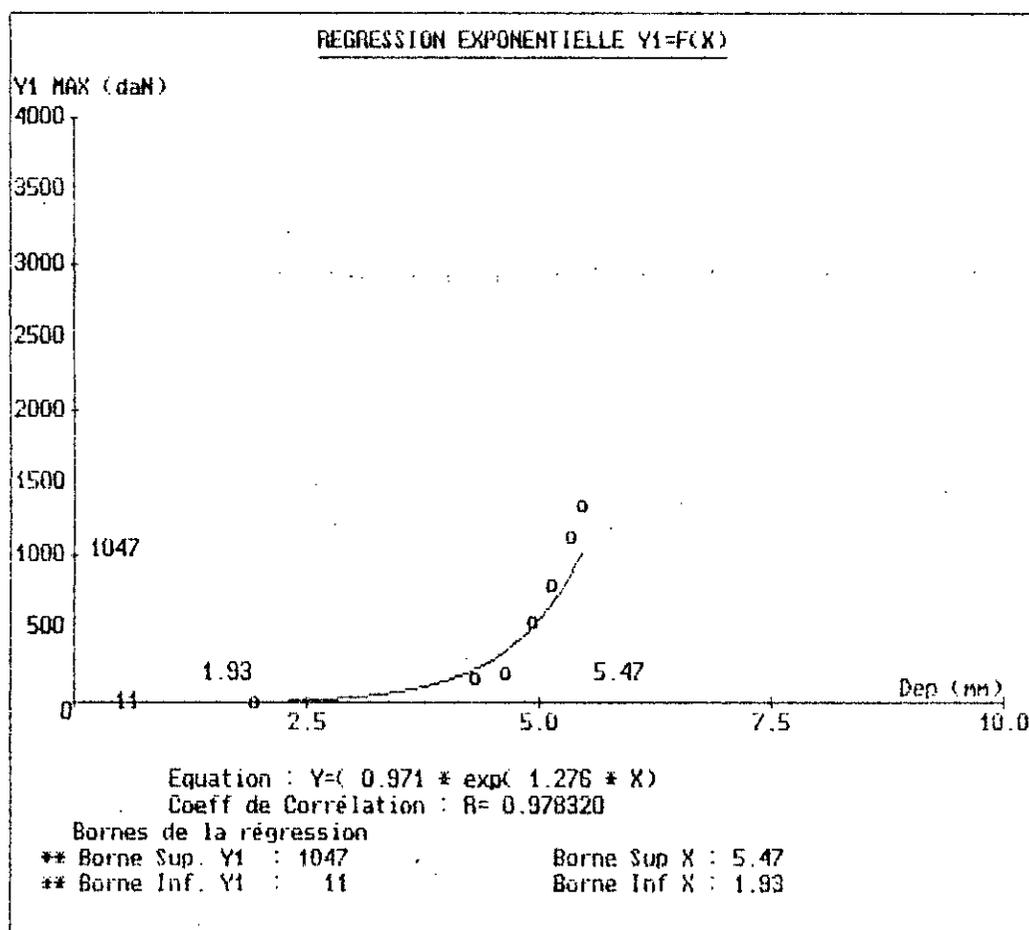
Nom de sauvegarde du fichier : MEBE20.P03
 Nom Du Produit : MEBE20

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2 (daN)	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
01	1.92	13	7	0.55	0	400	0.1	0.10	0
02	4.39	183	139	0.76	5	8	1.5	5.90	526
03	4.63	282	219	0.78	9	13	2.5	5.50	532
04	5.01	405	312	0.77	12	17	4.4	5.10	522
05	5.58	645	494	0.77	16	25	7.7	4.42	491
06	5.81	980	754	0.77	22	430	9.4	4.28	479

MEBEVERINE

LOT

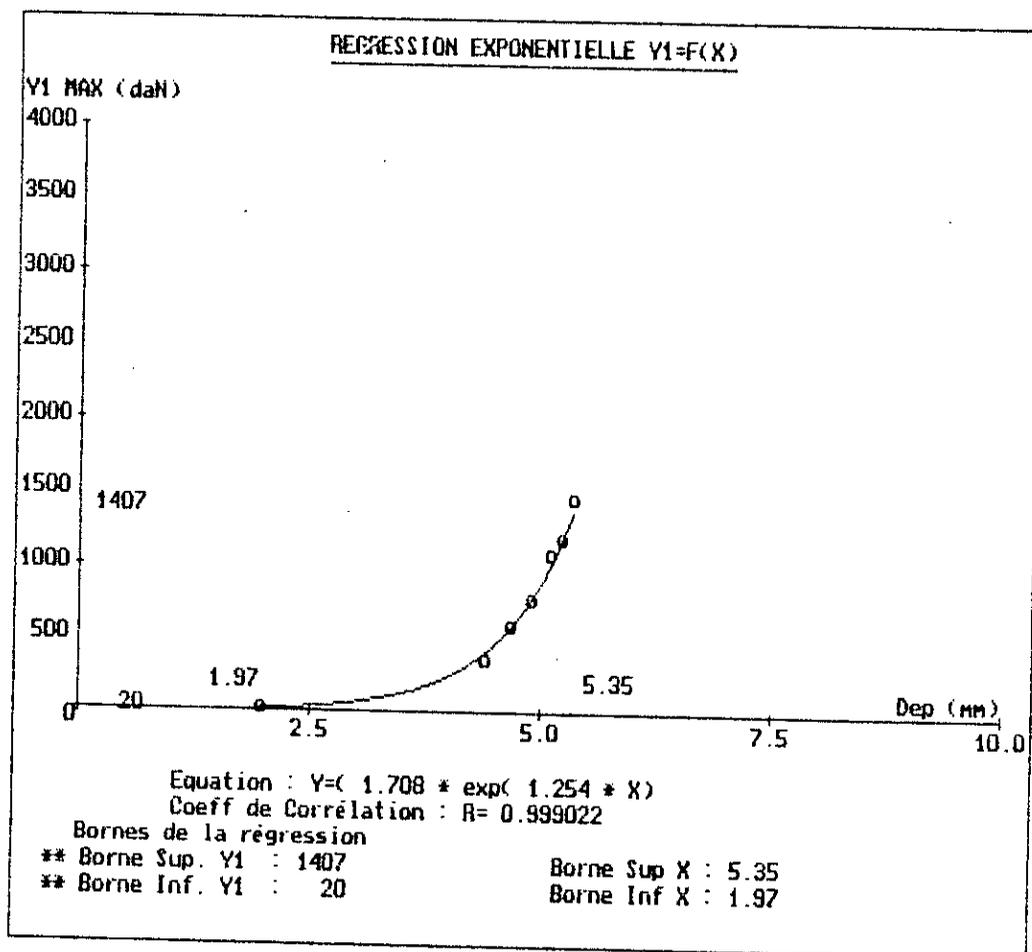
21



Nom Du Produit : MEBE21

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
01	1.93	14	8	0.54	0	791	0.1	0.10	0
02	4.33	176	136	0.77	4	5	1.6	5.80	536
03	4.65	201	156	0.78	5	7	1.6	5.40	503
04	4.93	557	417	0.75	18	24	5.6	5.20	551
05	5.14	816	608	0.74	25	37	10.1	5.10	564
06	5.36	1129	845	0.75	32	47	14.9	4.80	562
07	5.47	1353	1023	0.76	34	443	20.6	4.70	577

MEBEVERINE LOT 22



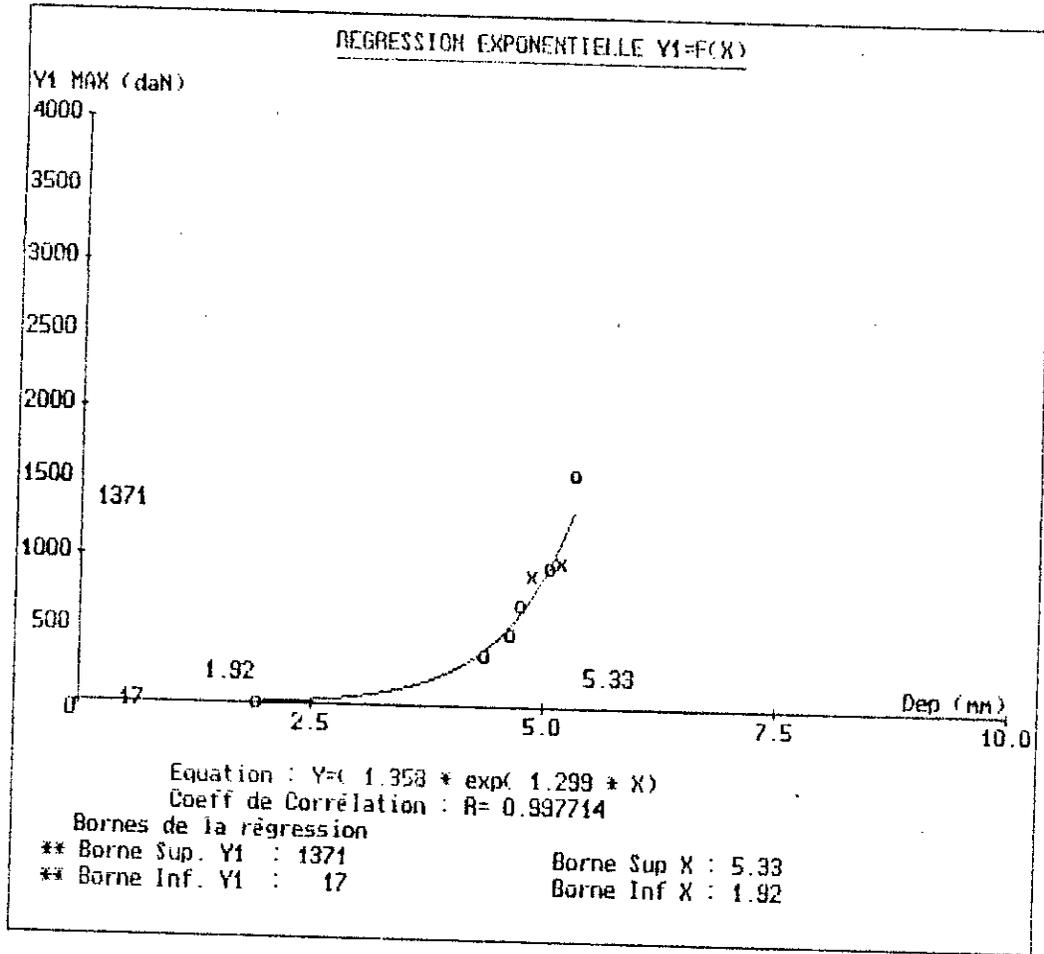
Nom de sauvegarde du fichier : MEBE22.P02
 Nom Du Produit : MEBE22

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
01	1.97	21	17	0.79	4	4	0.1	0.10	0
02	4.40	374	295	0.79	17	20	3.1	5.76	591
03	4.67	604	471	0.78	24	32	5.8	5.50	601
04	4.90	783	598	0.76	28	40	7.8	5.30	595
05	5.11	1099	843	0.77	33	52	11.8	5.10	596
06	5.24	1211	933	0.77	34	55	12.8	5.00	583
07	5.35	1482	1153	0.78	38	62	16.7	4.91	589

MEBEVERINE

LOT

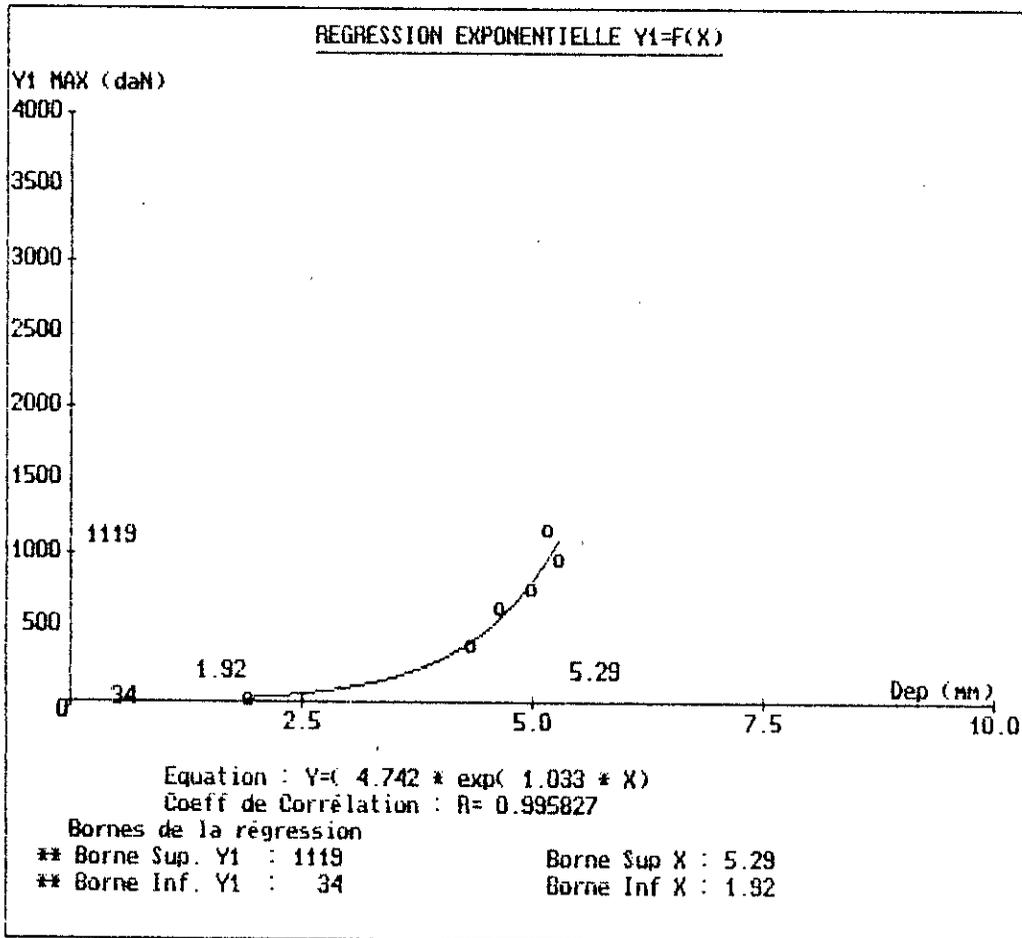
23



Nom Du Produit : MEBE23

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
01	1.92	17	15	0.87	3	3	0.1	0.10	0
02	4.38	358	285	0.80	14	18	3.0	5.80	593
03	4.64	493	383	0.78	17	23	5.1	5.60	598
04	4.75	693	528	0.76	23	528	6.2	5.40	600
05	5.07	960	733	0.76	28	46	9.1	5.10	587
06	5.33	1584	1235	0.78	36	59	15.6	4.92	590

MEBEVERINE LOT 24



Nom Du Produit : MEBE24

N° Fich	X Max (mm)	Y1 (daN)	Y2	Y2/Y1	Rés (daN)	Ejec	Dureté (daN)	Epai (mm)	Poids (mg)
01	1.92	34	23	0.67	11	12	0.1	0.10	0
02	4.34	385	303	0.79	21	29	2.3	5.90	597
03	4.64	647	502	0.78	30	45	4.3	5.50	598
04	4.99	768	594	0.77	33	50	6.4	5.10	585
05	5.17	1169	904	0.77	43	72	9.8	5.00	591
06	5.29	979	760	0.78	36	58	8.6	5.00	559

B I B L I O G R A P H I E

- [1]- Bernard TERRIER de la CHAISE.
Contribution à l'étude du séchage en lit d'air fluidisé
Thèse d'Université - Paris XI - 1972
- [2]- A. LE HIR
Abrégé de pharmacie galénique. p.135-157
3^{ème} Edition MASSON 1981.
- [3]- D.KASSA, N.BENOUNICHE, R.DENINE, A.OUALI
Cours de pharmacie galénique T.2 p.1-10
O.P.U 1986.
- [4]- A. LE HIR
Abrégé de pharmacie galénique. p.97-102
3^{ème} Edition MASSON 1981.
- [5]- Index MERCK, CLARKE 2^e Edition, MARTINDALE 27^e Edition.
- [6]- VIDAL 91
- [7]- GALINICA 6
Poudres et forme unitaires obtenues par division ou
agglomération T.1. p.239-263. Maison Lavoisier. 1984
- [8]- D.DUCHENE
Préparation mécanique des solides - Pastillage -
Technique de l'Ingénieur A-5760
- [8 bis]- J.C GUYOT, A.DELACOURTE, A.SALHI
Comment évaluer les qualités d'un liant en
granulation humide ?
S.T.P PHARMA 3 (1) 41-47 1987

- [9]- A. LE HIR
Abrégé de pharmacie galénique p.159-166
3^{ème} Edition MASSON 1981.
- [9 bis]- O.M. WORTS
La granulation.
R.Sci. Techn. pharm. T.1 - N° 10 - Décembre 1972.
- [10]- L.BENKERROUR, F.PUISIEUX, D.DUCHENE
Influence du liquide de mouillage sur les caractéristi-
ques des grains et des comprimés.
Labo Pharma -Problèmes et Techniques- 29, N° 314, 1981
- [11]- D.DUCHENE
Problèmes posés par la granulation humide.
Labo Pharma -Problèmes et Techniques- N° 259 - Nov. 76
- [12]- J.C.GUYOT, C.BESSOT, J.C.JINOT, E.PIQUET
Etude de la granulation en lit d'air fluidisé I.
S.T.P Pharma.2.(13). 126-131 1986
- [13]- J.C.GUYOT, C.BESSOT, J.C.JINOT, E.PIQUET
Etude de la granulation en lit d'air fluidisé II.
S.T.P Pharma.2.(14). 196-201 1986
- [14]- A. LE HIR
Abrégé de pharmacie galénique p.203-220
3^{ème} Edition MASSON 1981.
- [15]- D.KASSA, N.BENOUNICHE, R.DENINE, A.OUALI
Cours de pharmacie galénique T.1 p.99-114
O.P.U 1986.
- [16]- COULSON
Chemical Engineering T.2

- [17]- JACK COOPER, CHARLES J.SHARTZ and WILLIAM SUYDAM, Jr
Drying of Tablets Granulation, Journal of Pharmaceutical
Sciences. Vol. 50 N° 1, January 1961. Page 67-75.
- [18]- GALENICA 3
Génie pharmaceutique p.190-387
Technique et Documentation 1982
- [19]- O.RATTANAPANT, J.LEBERT, J.J.BIMBENET
Séparation, mélanges, réactions, études finalisées
p.257-262, Volume 3 - 8a Toulouse 1989 -
- [20]- J.C.LAGUERRE, A.LEBERT, G.TRYSTRAM, J.J.BIMBENET
Séparation, mélanges, réactions, études finalisées
p.288-293, Volume 3 - 8a Toulouse 1989 -
- [21]- A.VIALARD - GOUDOU et M.ADIDA - ROZEN
Etude comparative du tamisage manuel et mécanique,
à dépression d'air.
SCI - Tech - pharm - T.9 - N° 4 - Avril 1980
- [22]- J.C. GUYOT
Physique de la compression - Formulation et Technologie
des comprimés -
Faculté de Pharmacie, Université de LILLE 1992
- [23]- J.BARDON, P.SEBERT, C.CHAUMAT, N.ROBELIN, et M.ROLLET
Elévation de température subie par les mélanges de
poudre lors de leur transformation en comprimé.
S.T.P Pharma 1-(11)-1057-1063. 1985
- [24]- GALENICA 3
Génie pharmaceutique p.17-27
Technique et Documentation 1982, Lavoisier.

- [25]- GALENICA 6
Poudres et forme unitaires obtenues par division ou
agglomération T.1 p.19-228
Technique et documentation 1984, Lavoisier.
- [26]- A. LE HIR
Abrégé de pharmacie galénique p.91-94
3^{ème} Edition MASSON 1981.
- [27]- M.TRAISNEL, J.C.GUYOT, B.DEVISE, A.DELACOURTE, T.HIBAUT
Rhéologie des poudres pharmaceutiques.
R. SCI. Techn. pharm. - T4 - N° 1 - Janvier 1975
- [28]- J.C.GUYOT, C.MERLE
L'électricité statique en technologie des poudres.
R. SCI. Techn. pharm. - T4 - N° 10 - Décembre 1975
- [29]- E.B. MPENZA, J. GILLARD, M. ROLAND
L'électricité statique des poudres.
SCI. Techn. pharm. - T11 - N° 5 - Mai-Juin 1982
- [30]- Pharmacopée Française (10^e Edition)
- [30 bis]- H.MOHAMAD - J.M. AIACHE, R. RENOUX
Intérêt de la mesure du temps de mouillage pour
le contrôle des comprimés.
S.T.P Pharma 1 (7) 638-645. 1985
- [31]- J.C. GUYOT
Instrumentation des machines à comprimer.
Faculté de Pharmacie, Université de LILLE 1992
- [32]- A. STAMM, C.MATHIS
Etude de la comprimabilité des différents excipients
pour compression directe.
R. SCI. Techn. pharm. - T5 - N° 5 - Mai-Juin 1976

- [33]- Cours de Métallurgie des Poudres
Les milieux granulaires Chap IV, DEA, 90-91, Reims.
- [34]- M.TRAISNEL, J.C.GUYOT, B.DEVISE, A.DELACOURTE
Optimisation en technologie de compression.
bo - pharm - problèmes et techniques N° 263 - Mars 1977 -
- [35]- J.MILLET, CLERC
Physique de la Compression
Thèse de Doctorat en pharmacie
Université Paris Sud Année 73-74
- [36]- J.C.GUYOT
Critères technologiques de choix des excipients de
compression directe.
SCI. Techn. pharm. - T7 - N° 10 - Décembre 1978
- [37]- J.C.GUYOT, A.DELACOURTE, M.TRAISNEL
Comment devrait-on aborder la mise au point des
comprimés.
SCI. Techn. pharm. - T9 - N° 10 - Décembre 1980
- [38]- J.C. GUYOT
Essai de normalisation des termes utilisés en
compression.
S.T.P pharma N° 2 - T11 - p.87 - Février 1982
- [39] A. DENOEL, Fr. JAMINET
Pharmacie Galémique T.3
Les presses universitaires de LIEGE A.S.B.L 1971
- [40] J.C. GUYOT, A.DELACOURTE, P.BLEUSE, P.LETERME.
Instrumentation des machines à comprimer.
Sci Techn. pharm. - T11 - N° 9 - Novembre 1982

- [41] J.C. GUYOT, A.DELACOURTE, THIBAUT.
Comparaison de l'activité de quelques lubrifiants.
Etude sur machine à comprimer alternative.
Sci Techn. pharm. - T12 - N° 4 - Avril 1983.
- [42] J.C. GUYOT, A.DELACOURTE, THIBAUT.
Etude de grippage et du collage à l'aide d'une machine
à comprimer alternative instrumentée.
Labo-pharma.-Probl. Techn. 32 N° 346 Octobre 1984.
- [43] J.C. GUYOT, A.DELACOURTE, THIBAUT, M.TRAISNEL..
Formulation technologique des comprimés.
Labo. Techn. pharm. - T11 - N° 3 - Mars 1982.