

COMPRESSION

Vincent Faivre

Institut Galien Paris-Saclay

Eq. MULTIPHASE

Multiscale Physical-Chemistry For Pharmaceutical Sciences

HM1. 2.642

vincent.faivre@universite-paris-saclay.fr

Novembre 2024



COMPRIMES: DEFINITION

Les comprimés sont des **préparations solides** contenant chacun **une unité de prise** d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont **obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules** ou par un **autre procédé de fabrication approprié** tel que l'extrusion, le moulage ou la **cryodessication (lyophilisation)** (*Ph. Eur. 9.0*).

Historique:

1843: Brockedon (UK) fait breveter la première presse à comprimer



1875: premières machines fabriquées par Remington aux Etats-Unis

1937: apparition de cette forme dans la pharmacopée française

2024: plus de la moitié des médicaments disponibles sont sous cette forme



COMPRIMES: INTERETS

- emploi facile: volume réduit et solidité suffisante pour subir les manipulations de conditionnement et transport
- dosage précis par unité de prise
- milieu sec et condensé favorable à une bonne conservation
- forme intéressante pour les principes actifs peu solubles
- fabrication industrielle à grande échelle (d'où prix bas)
- goût et odeur de certains PA faciles à masquer



COMPRIMES: LIMITES

- forme concentrée: peut être nuisible pour la muqueuse digestive si le délitement est mal assuré
- mise au point délicate
- inadaptés aux principes actifs liquides et aux mélanges déliquescents

TYPES DE COMPRIMÉS

Comprimés nus

Comprimés effervescents:

Le délitement de ces comprimés est assuré par un dégagement de CO_2 résultant de l'action d'un acide organique (acide citrique ou tartrique) sur un carbonate (bicarbonate de sodium, de potassium, carbonate de calcium ou lysine,...).

Comprimés orodispersibles:

Délitement se fait sur la langue.

Comprimés sublinguaux:

Doivent être maintenus sous la langue où ils libèrent leur principe actif qui est absorbé par la muqueuse sublinguale (permet d'éviter l'action des sucs gastro-intestinaux).

Comprimés enrobés, à libération modifiée,...

PLAN

Introduction

I. OUTILS

II. PHYSIQUE DE LA COMPRESSION

III. EXCIPIENTS

IV. ESSAIS ET CONTRÔLES

Conclusion



PLAN

Introduction

I. OUTILS

I.1 Comprimeuses alternatives

I.2 Comprimeuses rotatives

II. PHYSIQUE DE LA COMPRESSION

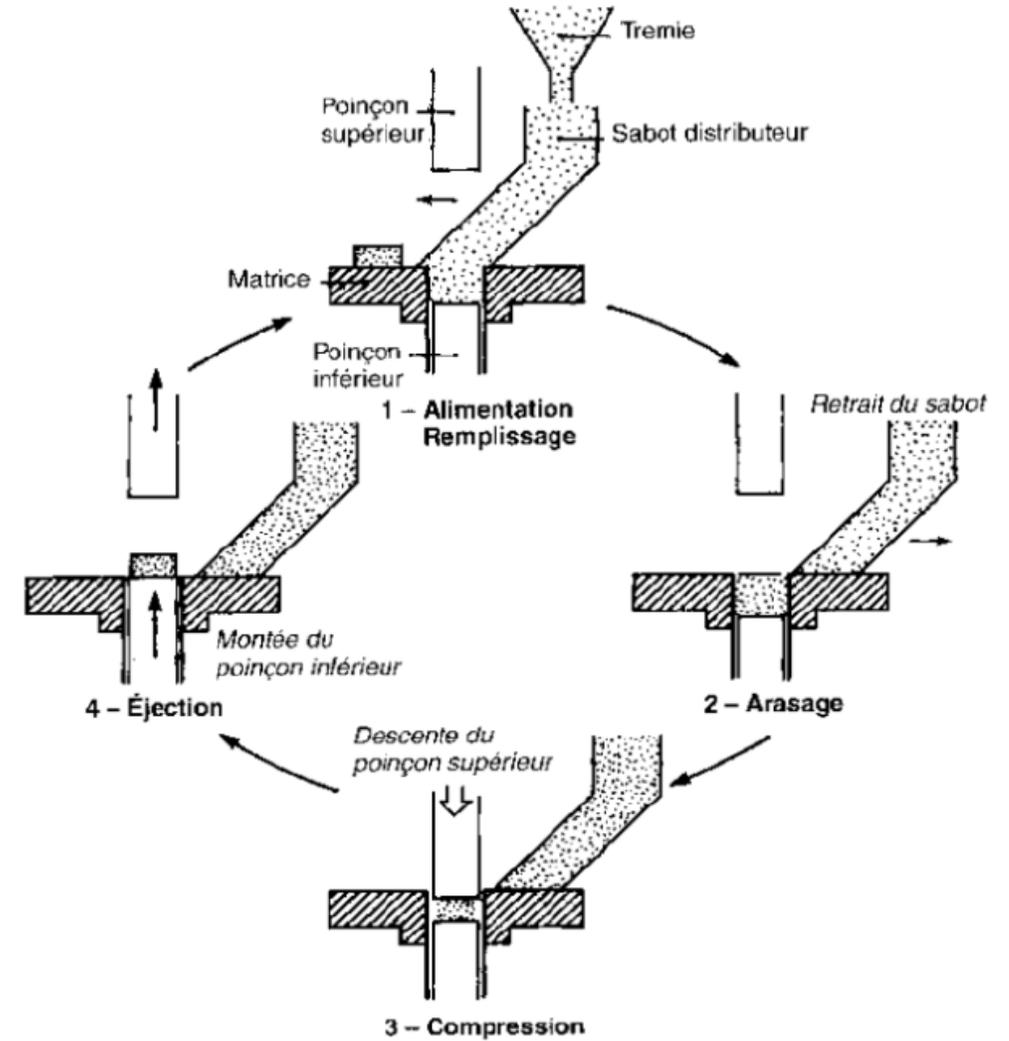
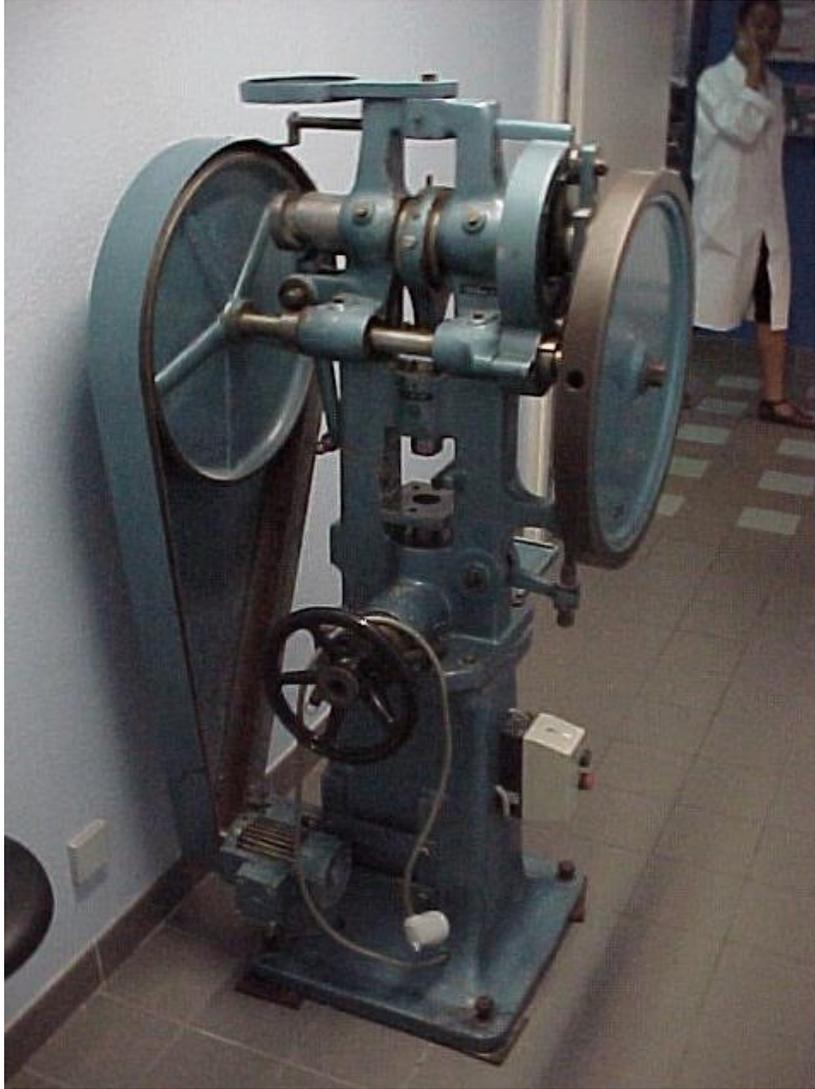
III. EXCIPIENTS

IV. ESSAIS ET CONTRÔLES

Conclusion



COMPRIEUSES ALTERNATIVES



COMPRIMEUSES ROTATIVES

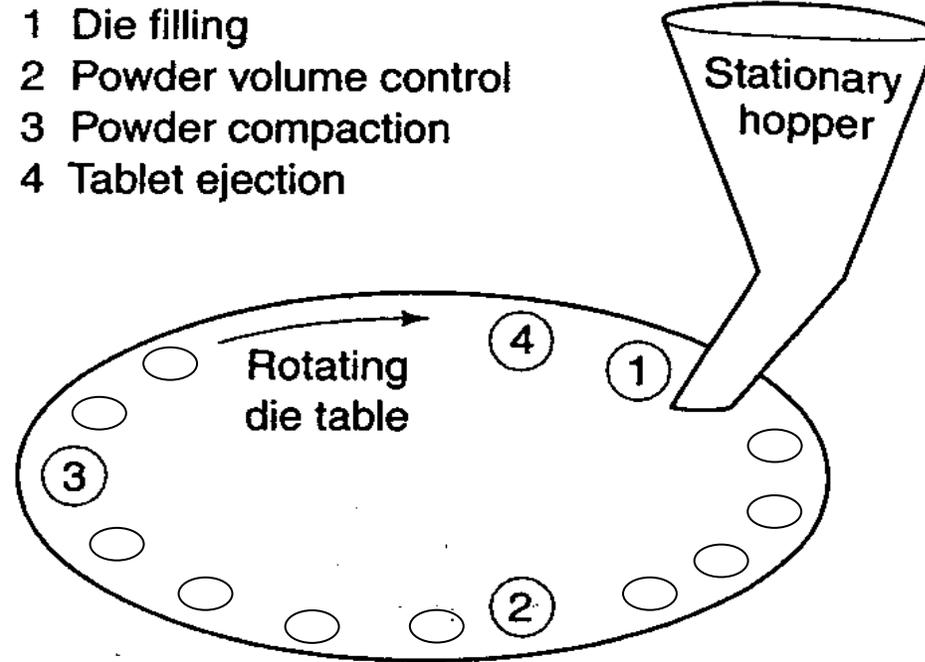
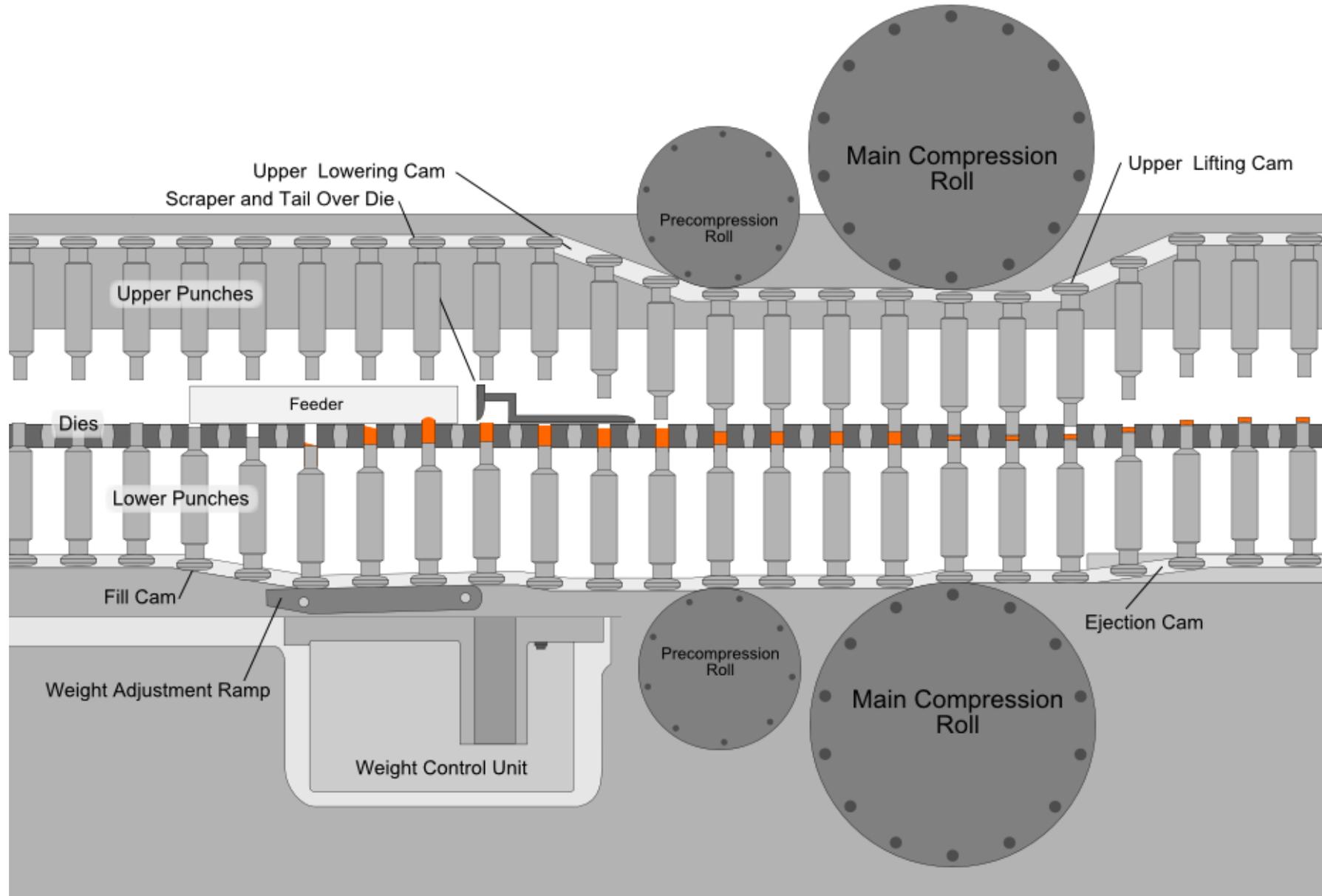


Fig. 27.3 Schematic illustration of the events involved in the formation of tablets with a rotary press.

Le système de distribution de la poudre (sabot) est fixe.
L'ensemble « matrices et jeux de poinçons associés » est mobile.

COMPRIMEUSES ROTATIVES



COMPRIMEUSES ROTATIVES

Nombre de poinçons	8
Pression maximale (milliers de Ns)	80
Pression maximale de pré-compression (milliers de Ns)	15
Diamètre maximum du comprimé (mm)	25
Profondeur maximale de remplissage (mm)	20
Epaisseur de comprimé (mm)	0.5 - 8
Diamètre de corps de poinçons (sup. et inf.) (mm)	25.35
Longueur de corps de poinçon (sup. et inf.) (mm)	133.6
Diamètre de matrice (mm)	38.1
Epaisseur matrice (mm)	23.812
Vitesse maximale de l'arbre principal (Tr / Mn)	50
Production maximale (Cp / heure)	24000
Puissance (Kw)	3
Dimensions (mm)	835 x 705 x 1200



COMPRIMEUSES ROTATIVES

TECHNICAL SPECIFICATIONS

Type	VPD-37	VPBII-45	VPBBII-55	VPBBII-61
No. of stations	37	45	55	61
Type of tooling	D	B	BB	BB
Max. Operating Pressure	10 Ton	6.5 Ton	6.5 Ton	6.5 Ton
Max. Tablet Dia.	23 mm (25.4 mm on demand)	16 mm	11 mm	11 mm
Depth of Fill	20.5 mm	17.5 mm	17.5 mm	17.5 mm
Output Tablets / Hr.*	87000 to 222000	96000 to 32400	120000 to 396000	132000 to 438000
Upper Punch Penetration	3.2 to 8 mm			
Main Electric Motor	7.5 kW / 10 Hp / 1440 RPM / 3 Ph			
Powder Feeder Motor	0.19 kW / 0.25 Hp / 1440 RPM / 3 Ph			



MATRICES ET POINÇONS



COMPRIMEUSES: COMPARAISON

ALTERNATIVE

1500-6000 cpés/h par poinçon

puissance: 3 à 45 tonnes

facilité de réglage

bruyante

**pour les petites séries
et comprimés plus durs**

ROTATIVE

20000-1000000 cpés/h selon plateau

5 à 10 tonnes

réglage plus complexe

silencieuse

**pour fabrications importantes
(meilleur rendement)**

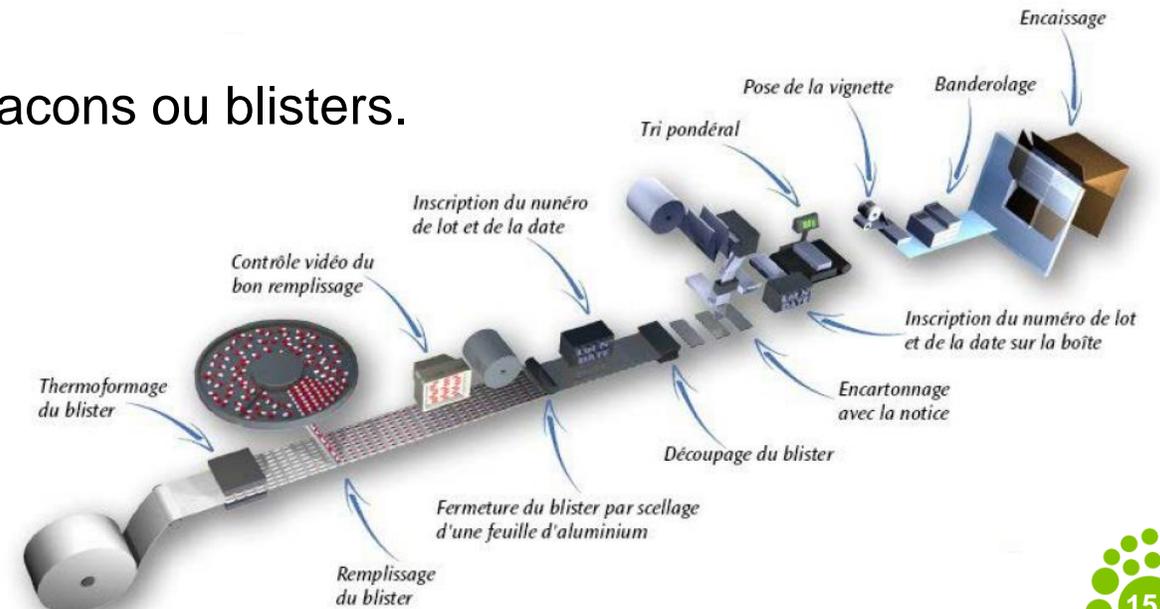
OPERATIONS ANNEXES

- **Dépoussiérage** par passage sur une plaque perforée/grille ou aspiration.



- **(Pelliculage)**

- **Conditionnement** dans des tubes, flacons ou blisters.



OUTILS: CONCLUSION

Lors de la compression (quelque soit le procédé), le niveau de contrainte (écartement entre les deux poinçons) doit ...

... être suffisant pour obtenir des comprimés résistant aux opérations pharmaceutiques suivantes (pelliculage, conditionnement,...)

... mais doit tenir compte de la résistance des poinçons et des forces de contre-pression qui maintiennent les galets en position (système hydrauliques) et des propriétés biopharmaceutiques souhaitées.

Optimisation de la formulation par l'étude des propriétés de compressibilité et comprimabilité des systèmes.

PLAN

Introduction

I. OUTILS

II. PHYSIQUE DE LA COMPRESSION

III. EXCIPIENTS

IV. ESSAIS ET CONTRÔLES

Conclusion

PLAN

Introduction

I. OUTILS

II. PHYSIQUE DE LA COMPRESSION

II.1 Compressibilité

II.2 Forces mises en jeu

II.3 Cohésion

III. EXCIPIENTS

IV. ESSAIS ET CONTRÔLES

Conclusion

COMPRESSIBILITE/COMPRIMABILITE

Compression:

Opération visant à réduire le volume d'un lit de poudre sous l'effet d'une contrainte pour obtenir un système cohésif.

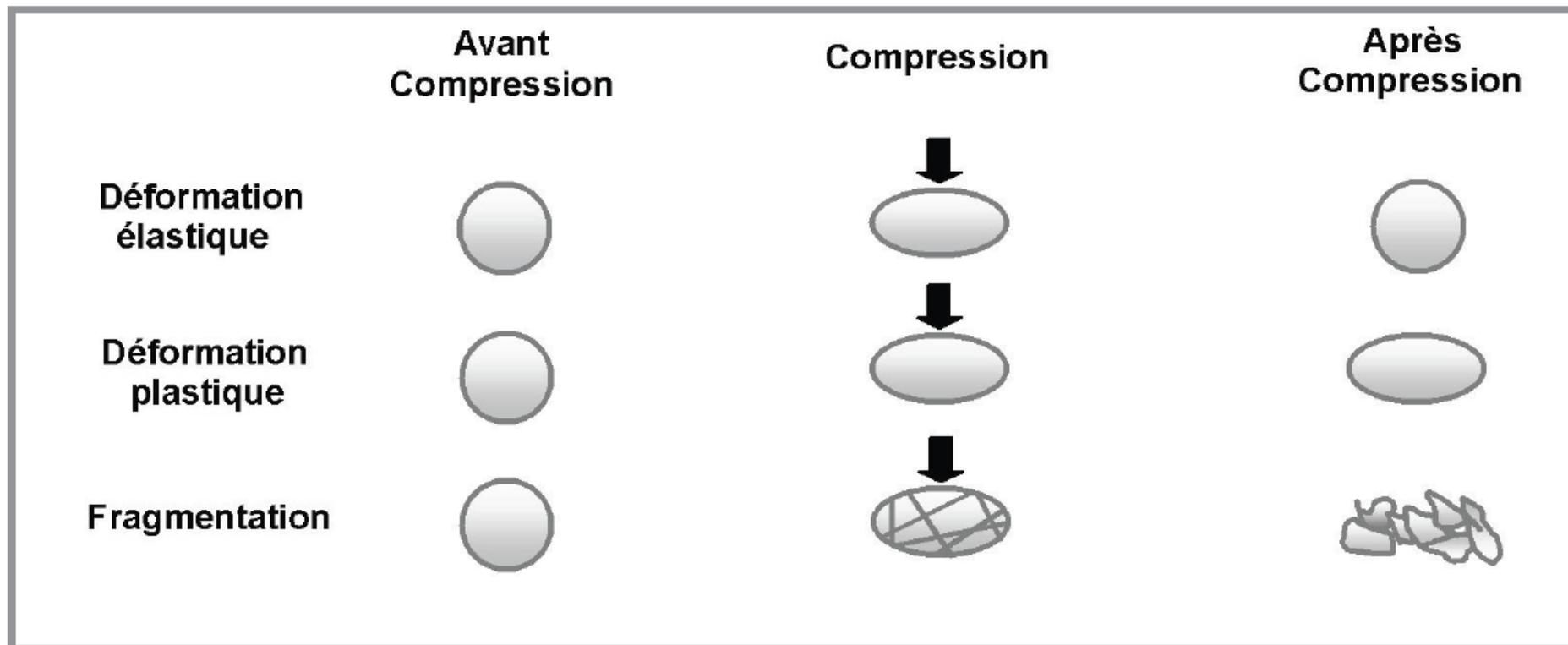
Compressibilité:

Aptitude d'une poudre à diminuer de volume sous l'effet d'une contrainte.

Comprimabilité:

Aptitude d'une poudre à acquérir de la cohésion sous l'effet d'une contrainte.

COMPRESSIBILITE DES MATERIAUX



APTITUDE A LA DENSIFICATION

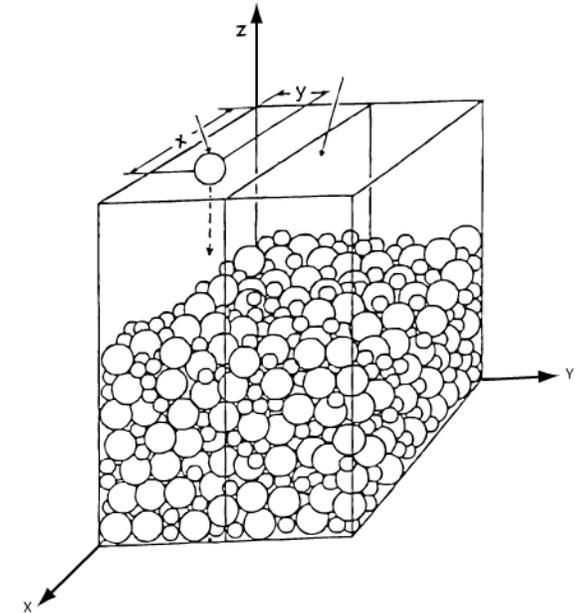
Lit de Poudre = Solide + Air (inter- et intra-particulaire)

Densifier un lit de poudre...

= Réduire la fraction poreuse

= Augmenter la fraction solide

... en réduisant son volume disponible.



Objectifs: Rapprocher les particules et **augmenter les points de contacts**.

Mais résistance du lit de poudre à la réduction imposée

donc la pression à appliquer va augmenter au fur et à mesure que la poudre se densifie.

➡ Modélisation possible

MODELE DE HECKEL

Heckel a établi une relation de proportionnalité entre la variation de densité relative du lit de poudre D et la pression appliquée P .

$$\frac{dD}{dP} = K.(1 - D) \quad \text{avec } K, \text{ une constante de proportionnalité}$$

En intégrant cette équation entre $D - D_0$ et $0 - P$, l'équation suivante est obtenue:

$$-\ln(1 - D) = bP + K$$

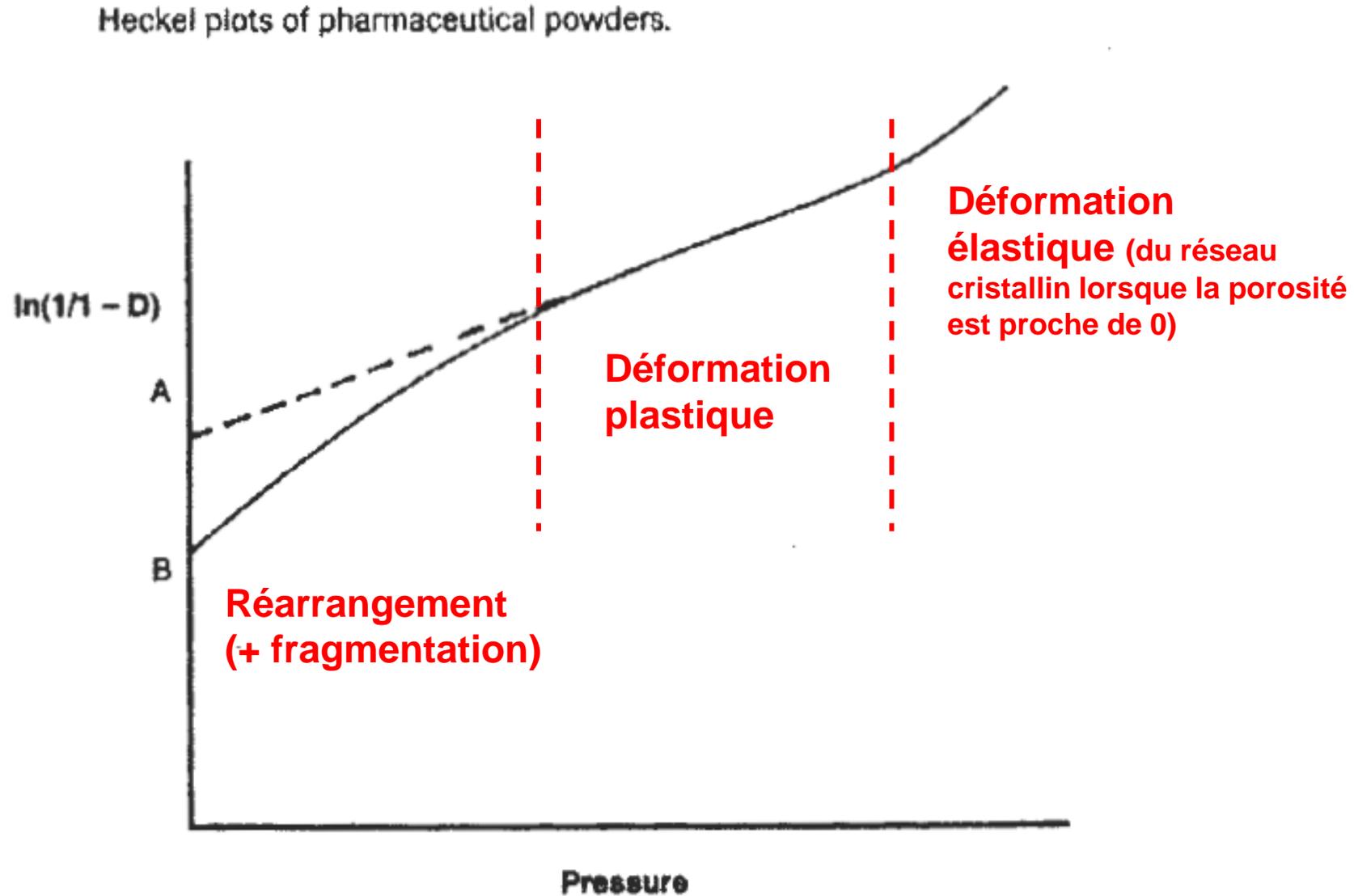
D_0 = densité relative en absence de pression

$D = D_{\text{compact}}/D_{\text{pycnométrique}}$ (densité du compact sous pression par rapport à la densité pycnométrique de la poudre)

P = pression de compaction (MPa)

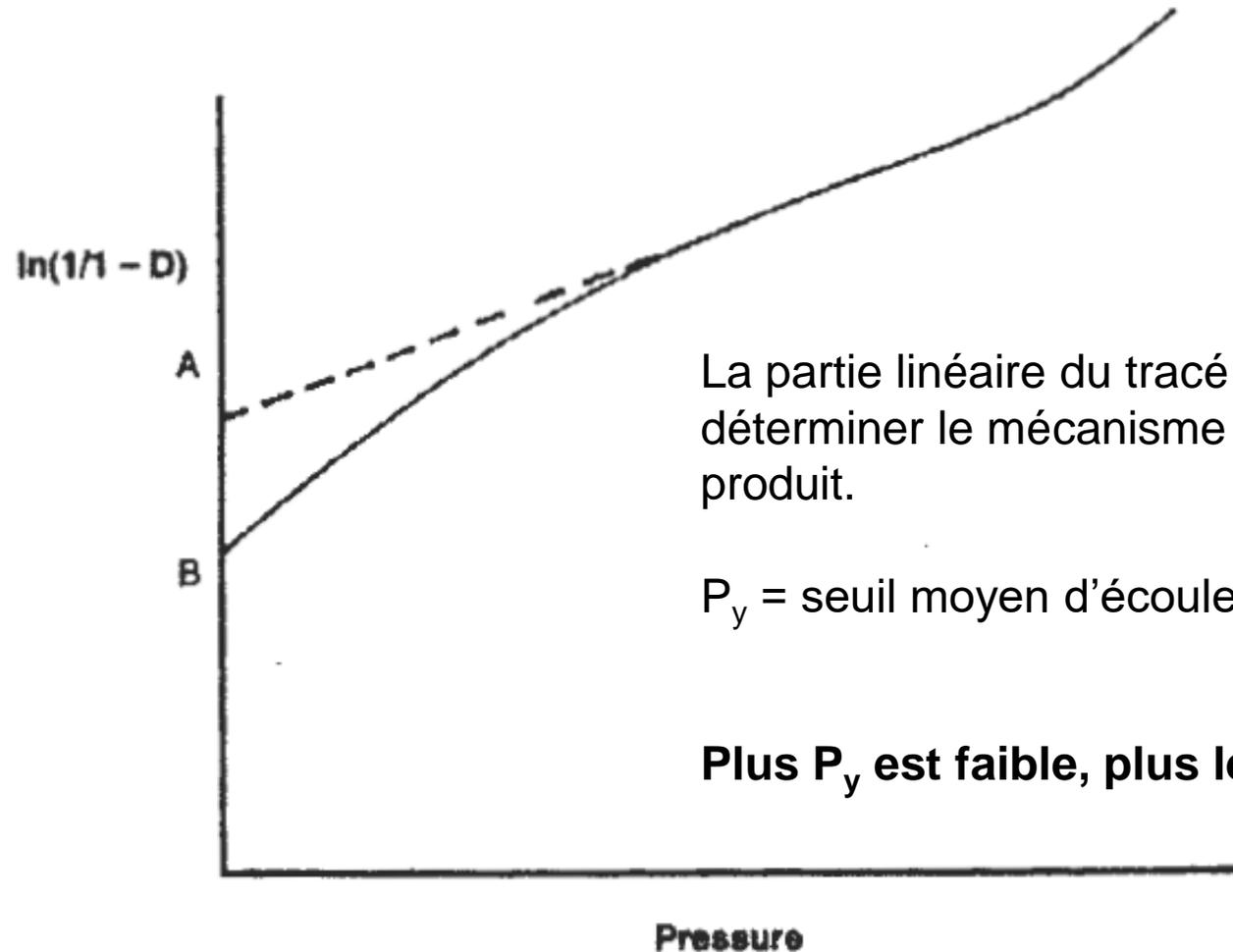
b et K = constantes

MODELE DE HECKEL



MODELE DE HECKEL

Heckel plots of pharmaceutical powders.



La partie linéaire du tracé de Heckel permet de déterminer le mécanisme de densification du produit.

$P_y = \text{seuil moyen d'écoulement plastique} = 1/b$

Plus P_y est faible, plus le matériau est plastique

MODELE DE HECKEL

Deux approches envisageables pour obtenir un profil de Heckel:

- approche « **sous pression** »:

La densité relative du comprimé est calculée à partir des dimensions du lit de poudre sous pression.

- approche « **à l'éjection** »

La densité relative est obtenue à partir des dimensions du comprimé après son éjection hors de la matrice.

En cas de **recouvrance élastique** importante à l'éjection, une différence notable peut être observée selon le modèle utilisé.

TAUX DE COMPACTION

Le taux de compaction (%), ou compacité met en évidence l'aptitude à la densification:

$$\text{taux de compaction} = \frac{D_{\text{compact après éjection}}}{D_{\text{pycnométrique}}} \times 100$$

Porosité calculée (%):

$$e = 100 - \text{compacité}$$

TAUX DE COMPACTION

Effet de la **force de compression** sur la porosité de comprimés d'amidon

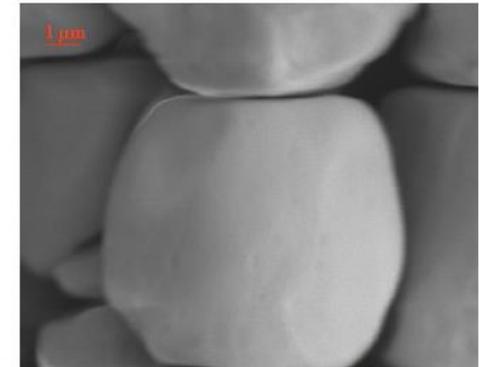
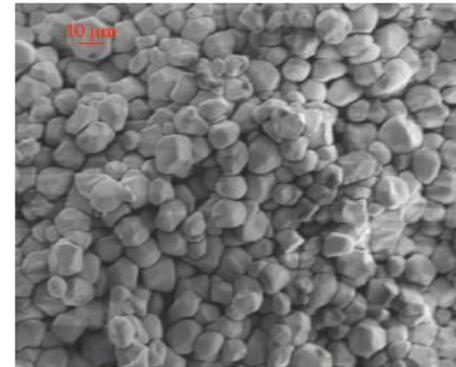
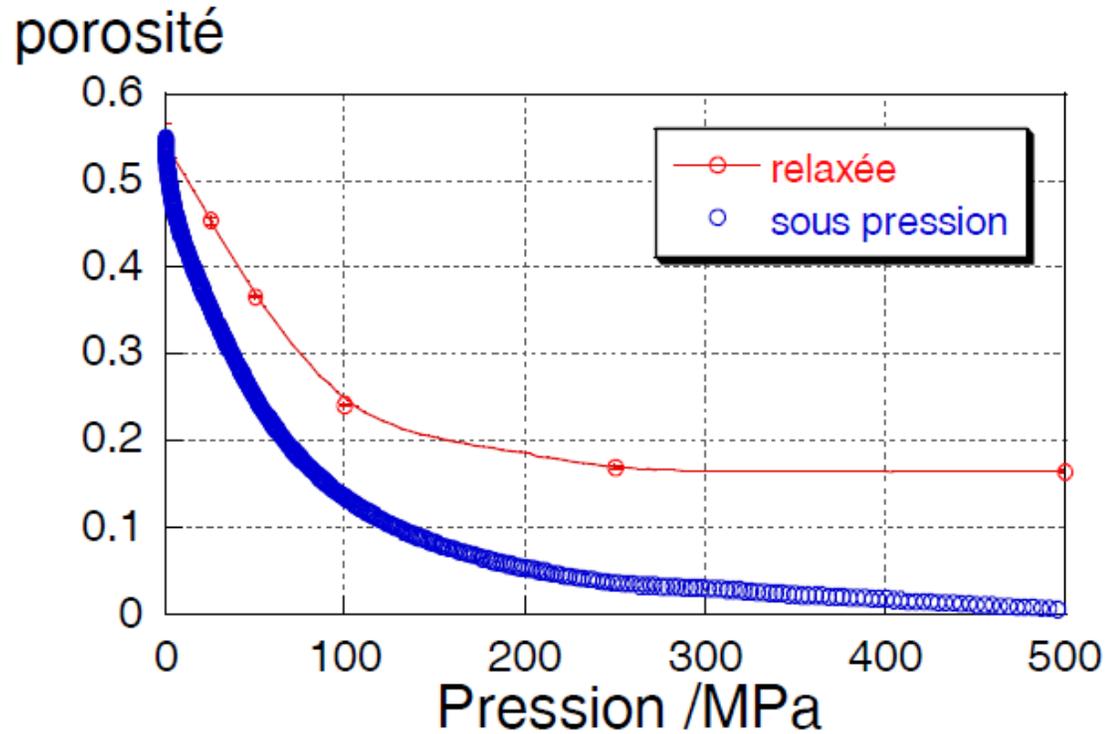


figure B.15a : photographie MEB d'un comprimé d'amidon CS de porosité relaxée 24 % (à gauche) avec un zoom sur un grain d'amidon (à droite)

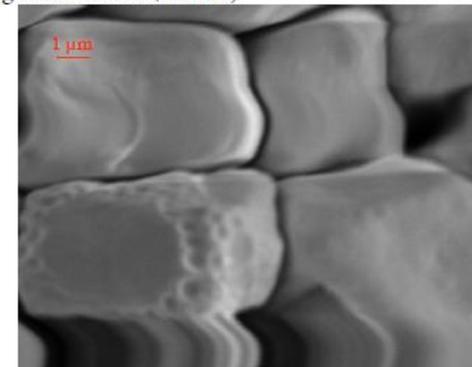
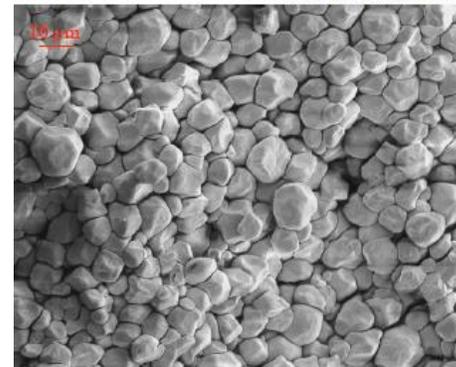


figure B.15b : photographie MEB d'un comprimé d'amidon CS de porosité relaxée 17 % (à gauche) avec un zoom sur un grain d'amidon (à droite)

HETEROGENEITE DENSITES

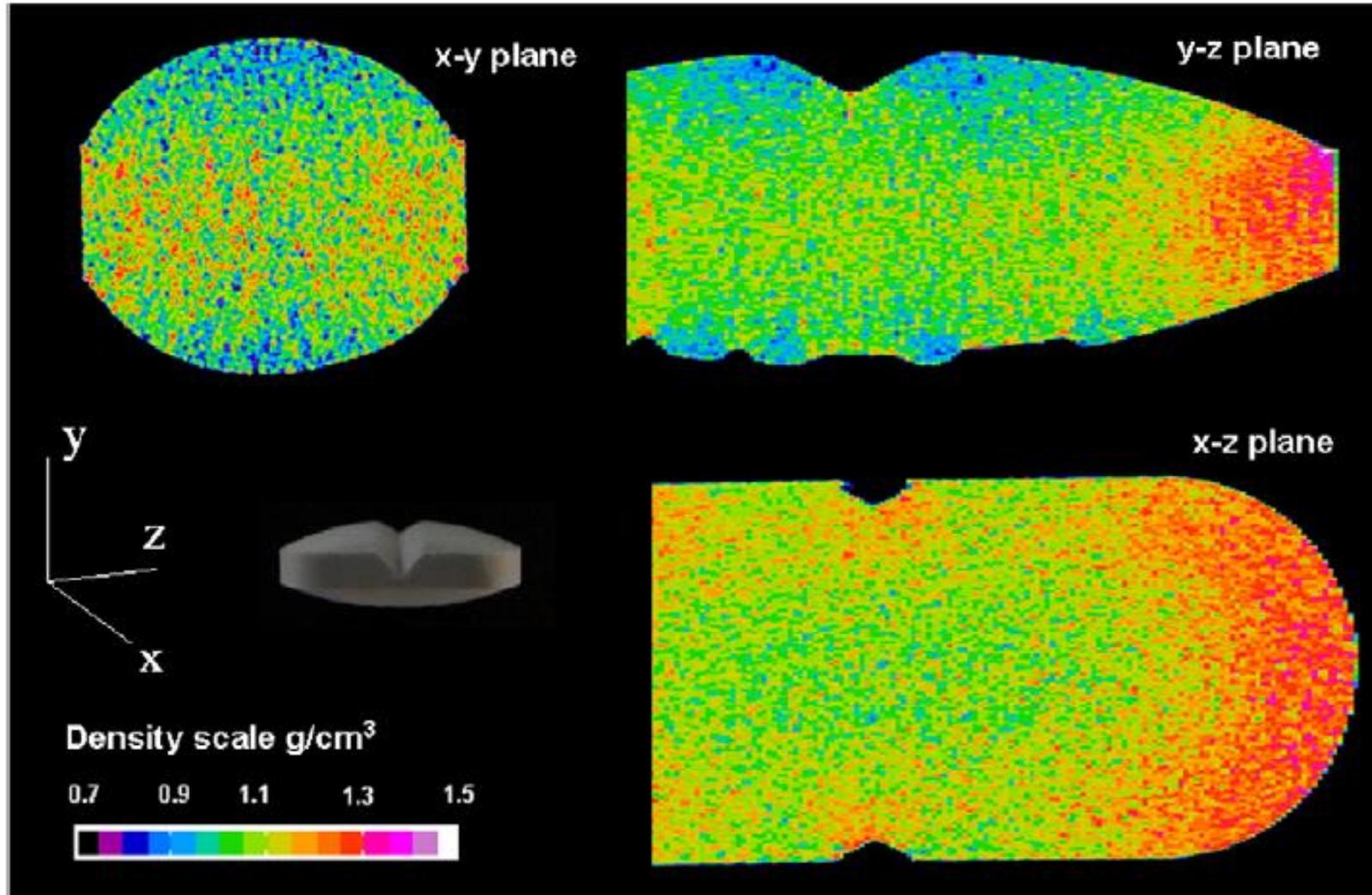


Fig. 9. Density distribution in tablets using X-ray CT [19].

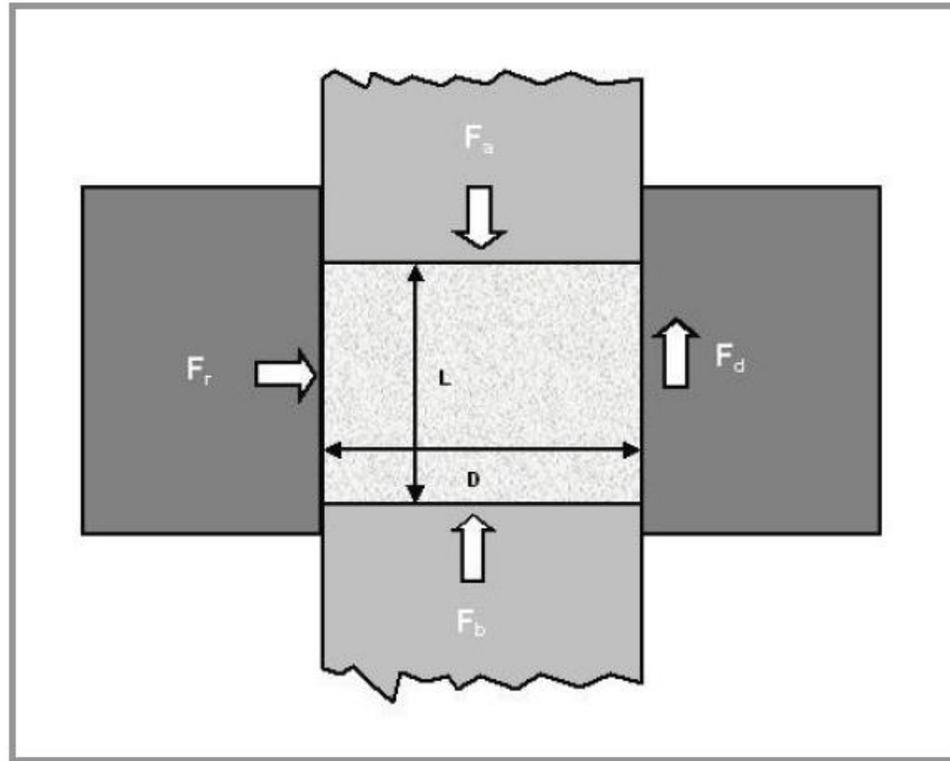
SYNTHESE DES FORCES

F_a : force appliquée par le poinçon supérieur

Transmise par contacts interparticulaires à travers le lit de poudre

F_r : force radiale sur les parois de la matrice

Correspond à l'expansion du système en réponse à la force de compression



F_d : force axiale de friction

Correspond à la force « perdue » le long des parois et dans le lit de poudre

F_b : force transmise au poinçon inférieur

SYNTHESE DES FORCES

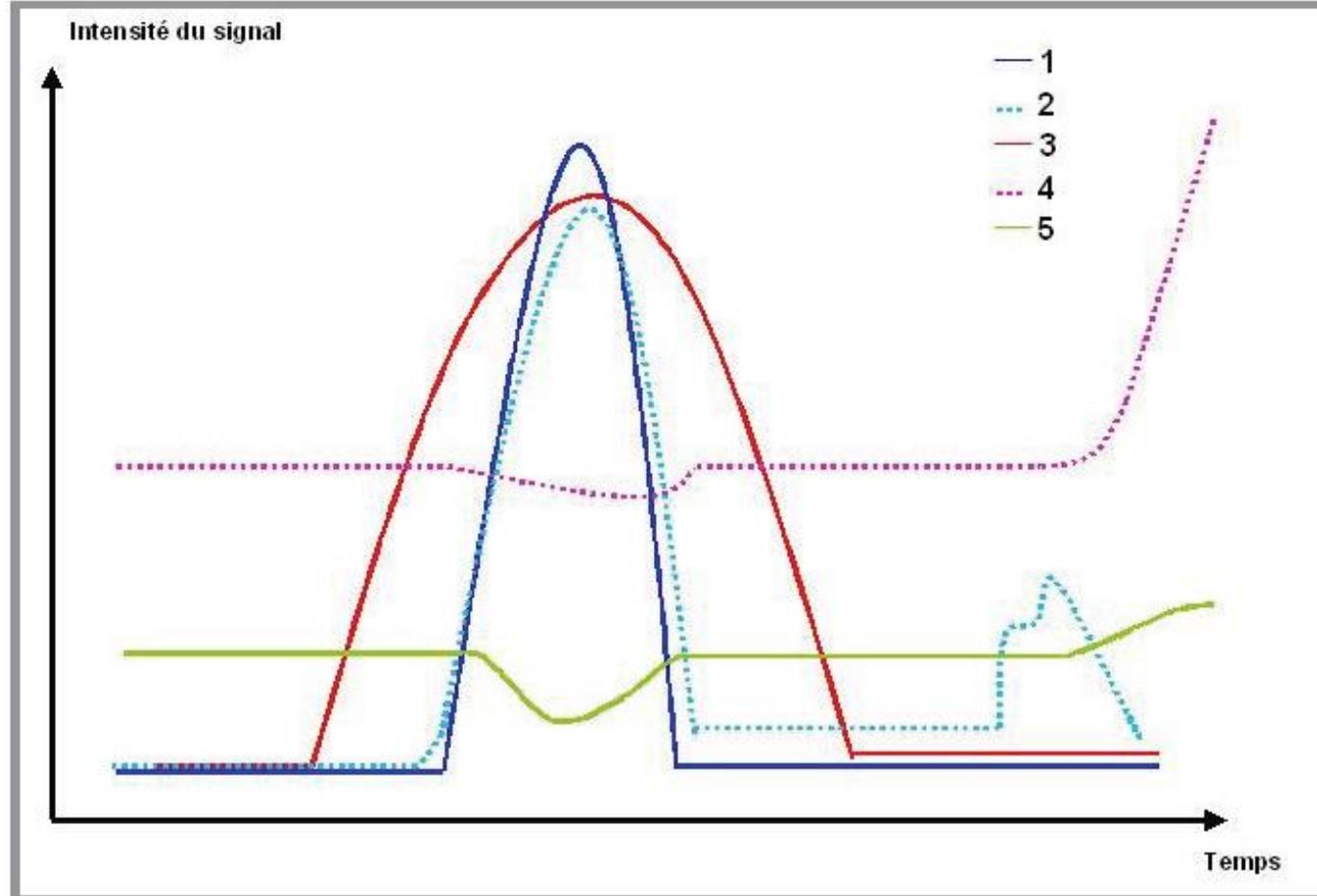


Figure A. 5. Signaux obtenus en cours de compression sur une machine à comprimer alternative instrumentée

(1 : force supérieure, 2 : force inférieure avec la force résiduelle et la force d'éjection, 3 : déplacement supérieur, 4 : déplacement inférieur, 5 : force au niveau des parois de la matrice) (Doelker et Massuelle, 2004 ^[32])

CYCLE FORCE - DEPLACEMENT

Essentiellement 3 phases sont observables dans ces cycles:

- **Tassement/réorganisation:** réduction du volume du lit de poudre sans déformation, ni acquisition de cohésion. Aucune augmentation de pression n'est enregistrée.
- **Compression:** augmentation de la pression jusqu'à la pression maximale désirée.
- **Retour/décompression:** caractérisée par la recouvrance élastique du compact (et diminution légère de sa densité).

CYCLE FORCE - DEPLACEMENT

Analyse énergétique:

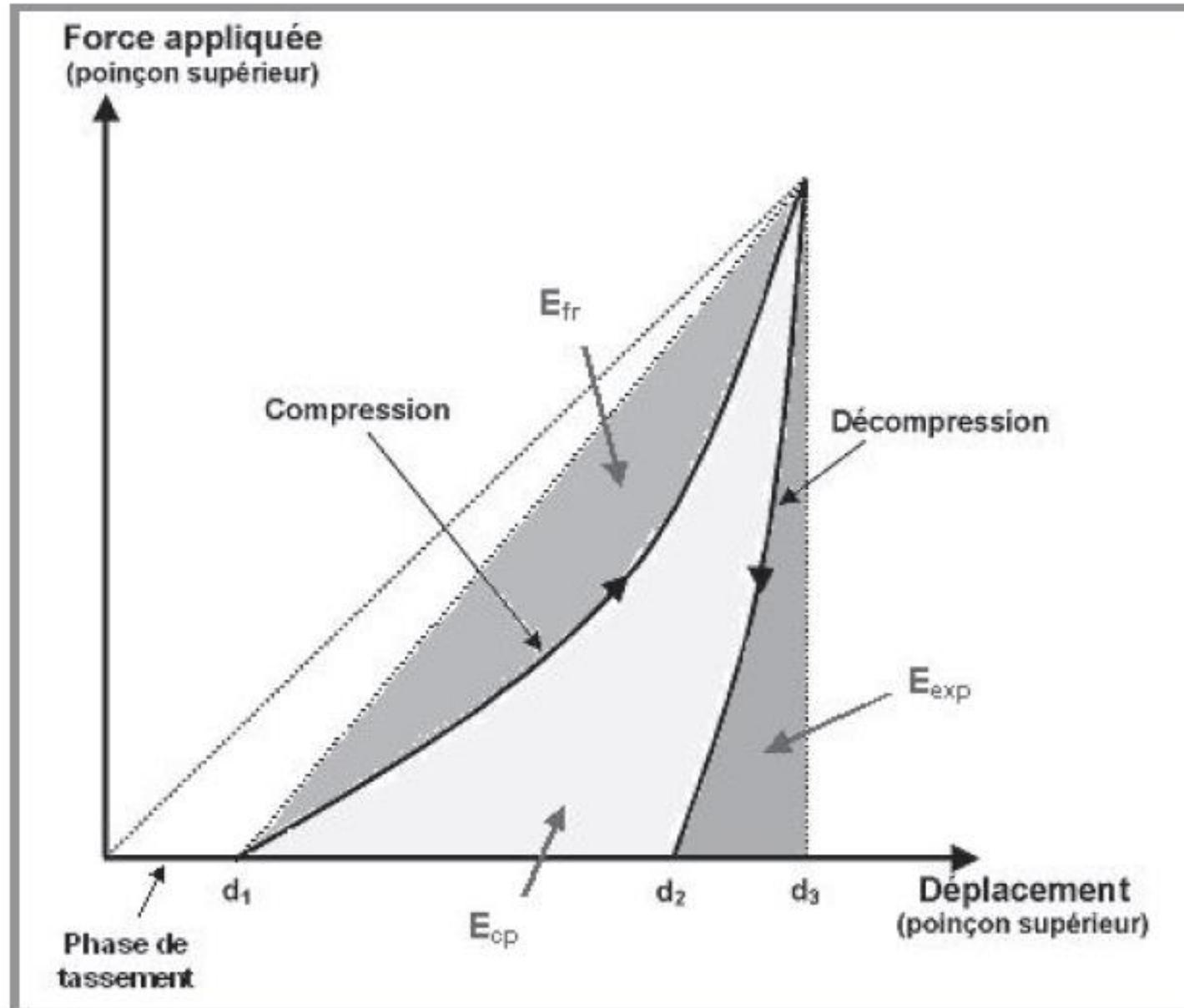
Sur les cycles pression-déplacement, il est possible de calculer des aires correspondant à différentes énergies.

$$E = \int P.dh$$

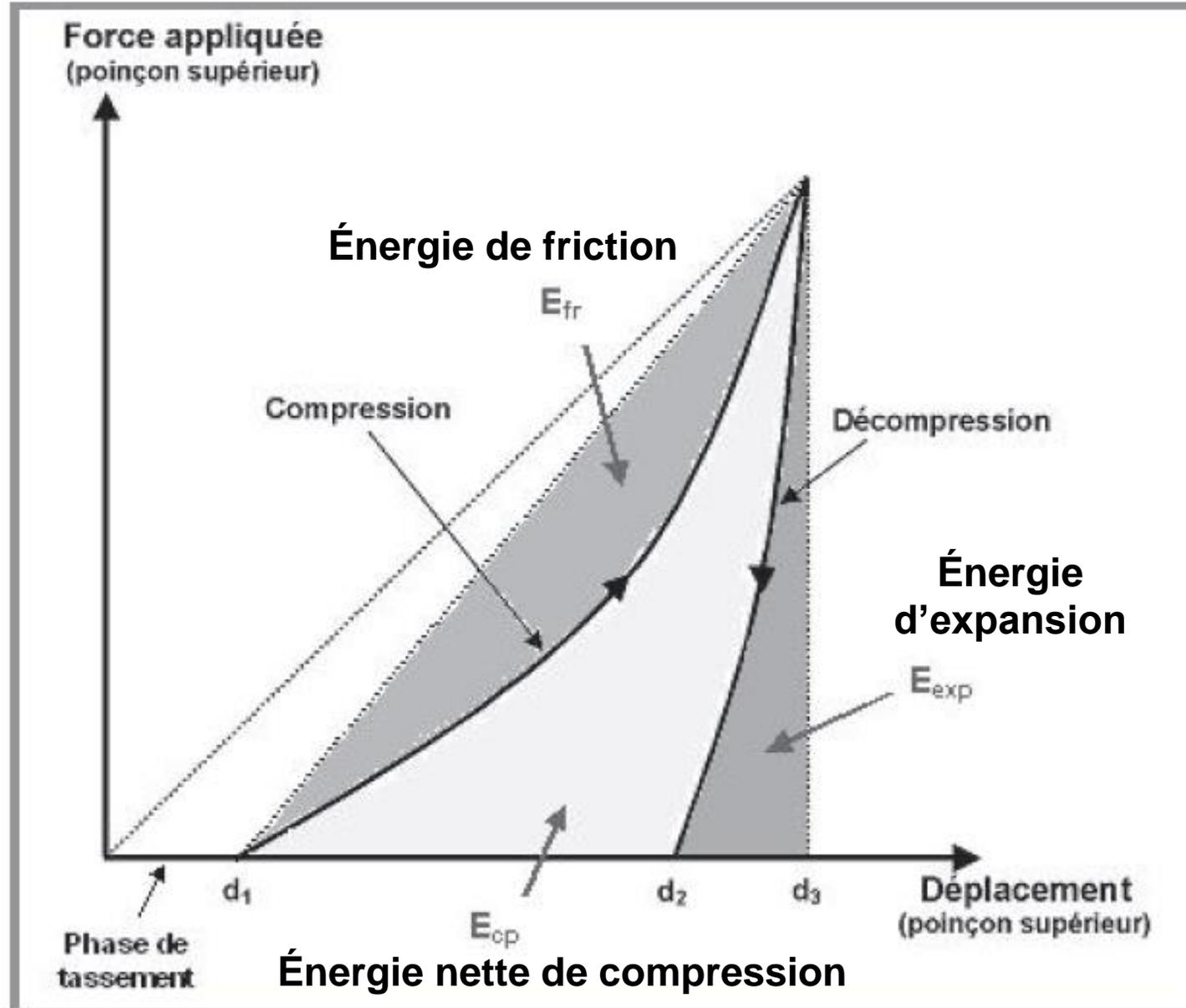
Avec **P** (MPa), la pression exercée par le poinçon supérieur et **dh**, le changement de hauteur du lit de poudre.

Chaque aire doit être normalisée par la masse du compact pour permettre la comparaison de matériaux de masse volumique différente.

CYCLE FORCE - DEPLACEMENT



CYCLE FORCE - DEPLACEMENT



COHESION DES COMPRIMES

APPAREILLAGE

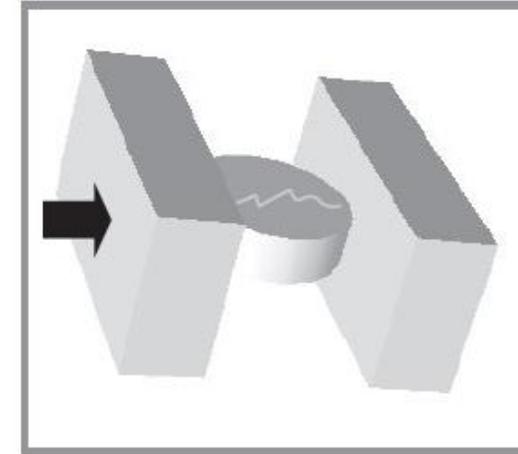
L'appareil est constitué de 2 mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre. La surface plane des mâchoires est perpendiculaire au sens du déplacement. La surface d'écrasement des mâchoires est plane et plus grande que la zone de contact avec le comprimé. L'appareil est étalonné à l'aide d'un système précis à 1 newton près.

MODE OPÉRATOIRE

Placez le comprimé entre les mâchoires en tenant compte, le cas échéant, de sa forme, de la barre de cassure et de la gravure ; pour chaque détermination, orientez le comprimé de la même façon par rapport à la direction d'application de la force. Effectuez la mesure sur 10 comprimés, en prenant soin d'éliminer tout débris de comprimés avant chaque détermination.



Test de rupture diamétrale



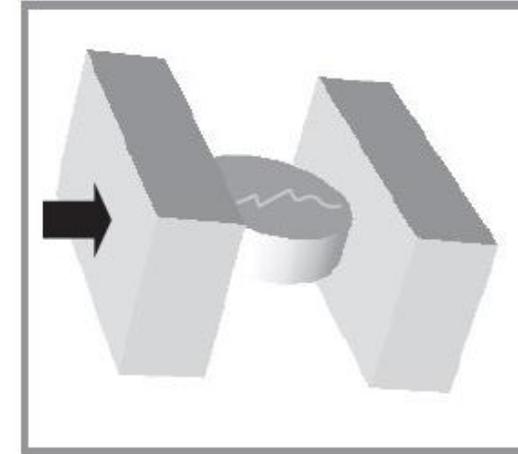
COHESION DES COMPRIMES

Contrainte à la rupture (MPa)
(si cassure « diamétrale »)

$$\sigma = \frac{2F}{\pi D e}$$

F: force maximale de rupture (N)
D: diamètre des comprimés (mm)
e: épaisseur des comprimés (mm)

Test de rupture diamétrale



COHESION DES COMPRIMES

Ponts solides:

Ils se forment à une température élevée par diffusion des molécules au niveau des points de contact.

Résultent: - de réactions chimiques

- de cristallisation de substances dissoutes

- de solidification de composés fondus

Enchevêtrement mécanique:

Peut se produire dans le cas de produits lamellaires ou sous forme d'aiguilles.

Forces d'attraction entre particules solides:

Ce sont des forces de faible énergie de type liaisons Van der Waals, électrostatiques ou magnétiques.

Sont responsables de liaisons entre les particules pour des distances interparticulaires faibles.

avec liens matériels

sans liens matériels

PLAN

Introduction

I. OUTILS

II. PHYSIQUE DE LA COMPRESSION

III. EXCIPIENTS

IV. ESSAIS ET CONTRÔLES

Conclusion

PLAN

Introduction

I. OUTILS

II. PHYSIQUE DE LA COMPRESSION

III. EXCIPIENTS

III.1 Généralités

III.2 Différentes catégories

IV. ESSAIS ET CONTRÔLES

Conclusion

EXEMPLES EXCIPIENTS DANS COMPRIMES

Fabrication

Diluants
Lubrifiants
Agent d'écoulement

Changement de la cinétique de dissolution des PA

Délitants
Agent d'enrobage
Agent matriciel

Masquage du goût

Edulcorants
Aromatisants

Protection des PA

Antioxydants

...

DILUANTS

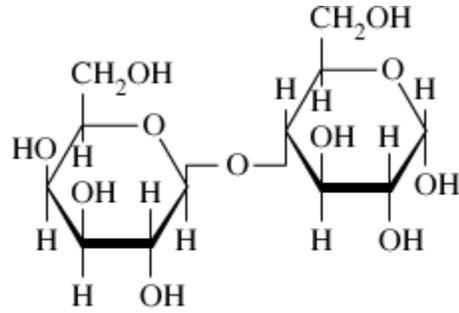
Fonctions : Augmentation du volume apparent pour adapter le volume du comprimé à l'administration.

Pré-requis: inerte
compactable
peu cher
non-hygroscopique
soluble ou non, goût, acidité ou alcalinité,...

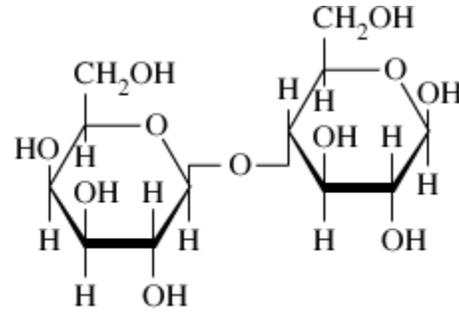
Diluants: Amidons, Lactose, Sucrose, Glucose, Mannitol, Sorbitol, Phosphate de calcium, Carbonate de calcium, Cellulose

DILUANTS

LACTOSE



α - lactose



β - lactose

Densité vraie

1.540 for α -lactose monohydrate;
1.589 for anhydrous β -lactose.

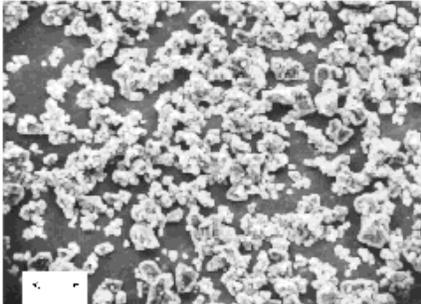
Densité vrac: 0.619 g/cm³ .

Densité tassée: 0.935 g/cm³

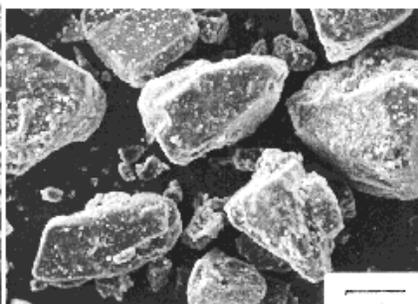
Différentes formes de lactose existent: α -lactose anhydre, α -lactose monohydrate, β -lactose anhydre (généralement mélange 70/30 β/α),...

Exemples de lactoses monohydrates commerciaux

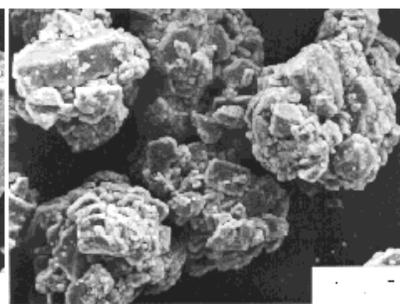
80M



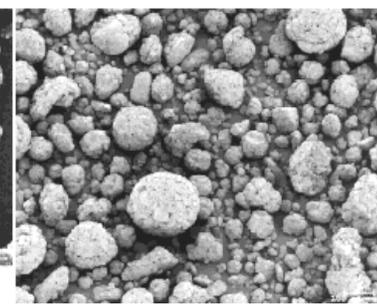
D30



tablettose



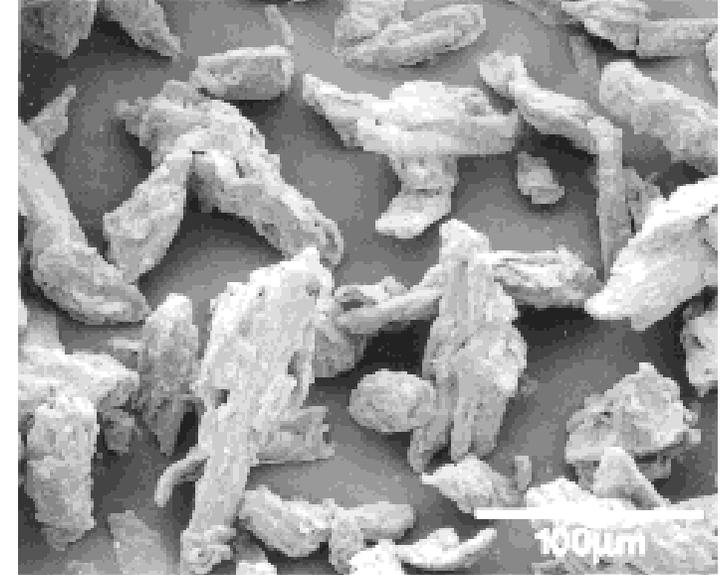
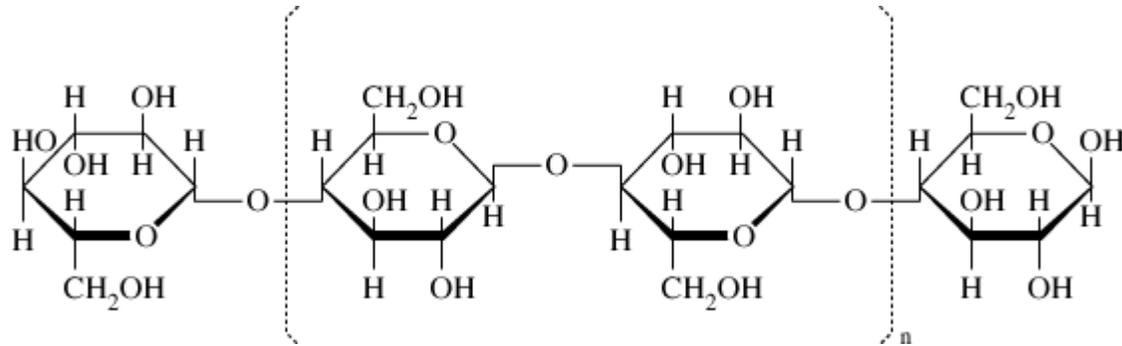
Fast-flo



x ~120

DILUANTS

CELLULOSE MICROCRISTALLINE



Angle de repos: 34.4° pour Emcocel 90M

Densité vrac:

0.337 g/cm³

0.32 g/cm³ pour Avicel PH-101

0.29 g/cm³ pour Emcocel 90M

Densité tassée:

0.478 g/cm³

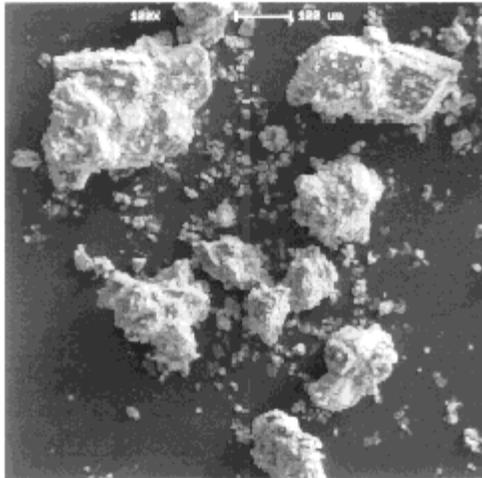
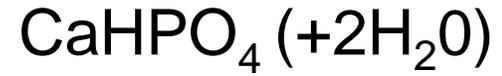
0.45 g/cm³ for Avicel PH-101

0.35 g/cm³ for Emcocel 90M

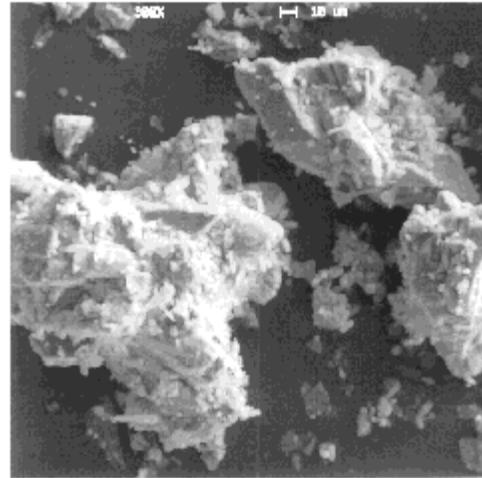
Densité vraie: 1.512-1.668 g/cm³

DILUANTS

PHOSPHATE DICALCIQUE (DIHYDRATE)



x 100



x 300

Densité vraie: 2.89 g/cm³ pour A-TAB
2.39 g/cm³ pour DI-TAB

Densité vrac: 0.78 g/cm³ pour A-TAB

Densité tassée: 0.82 g/cm³ pour A-TAB

DILUANTS

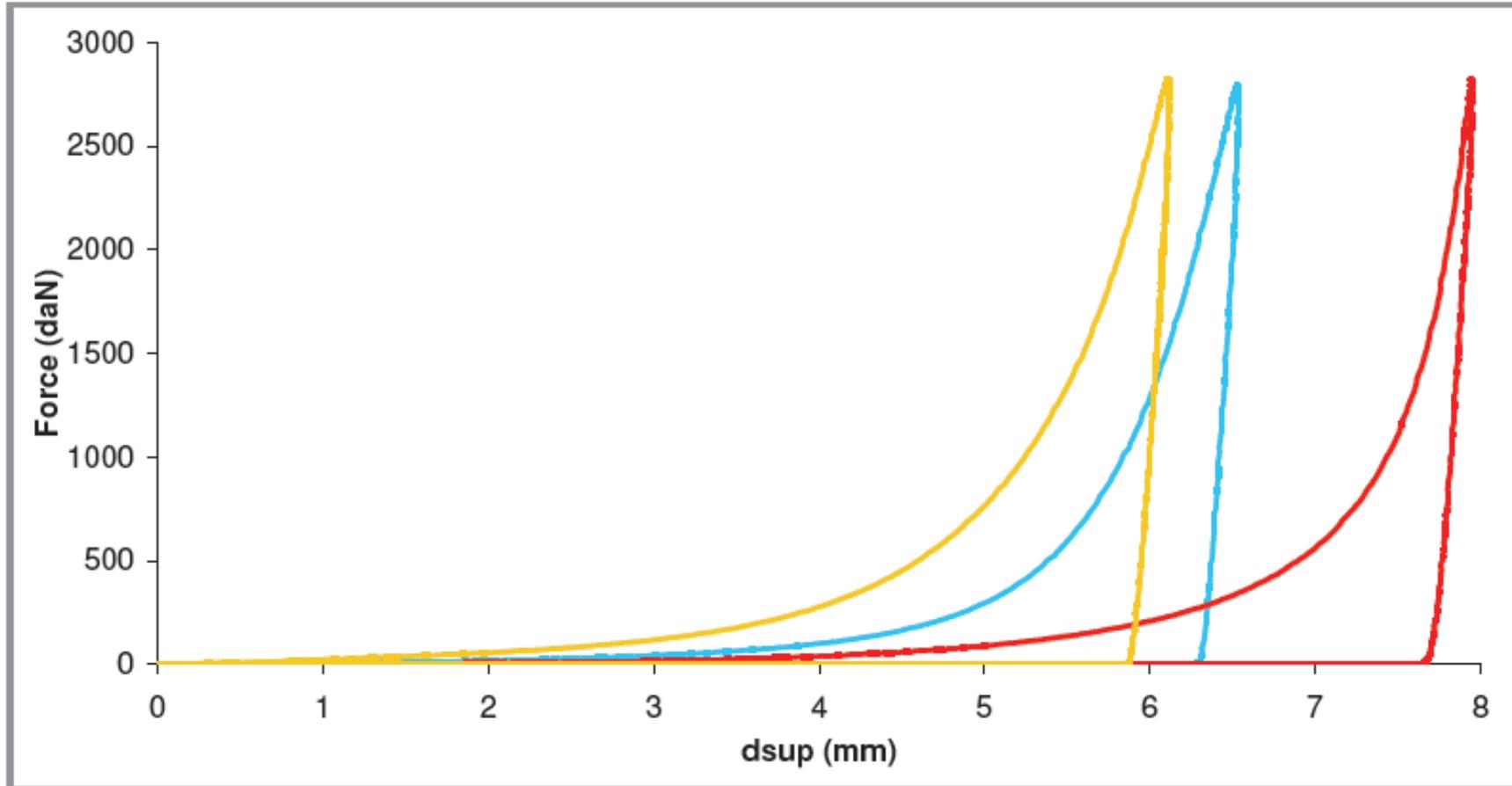


Figure B. 8. Cycles de compression obtenus à une contrainte appliquée de 280 MPa
(produits purs + Stéarate de magnésium)



DILUANTS

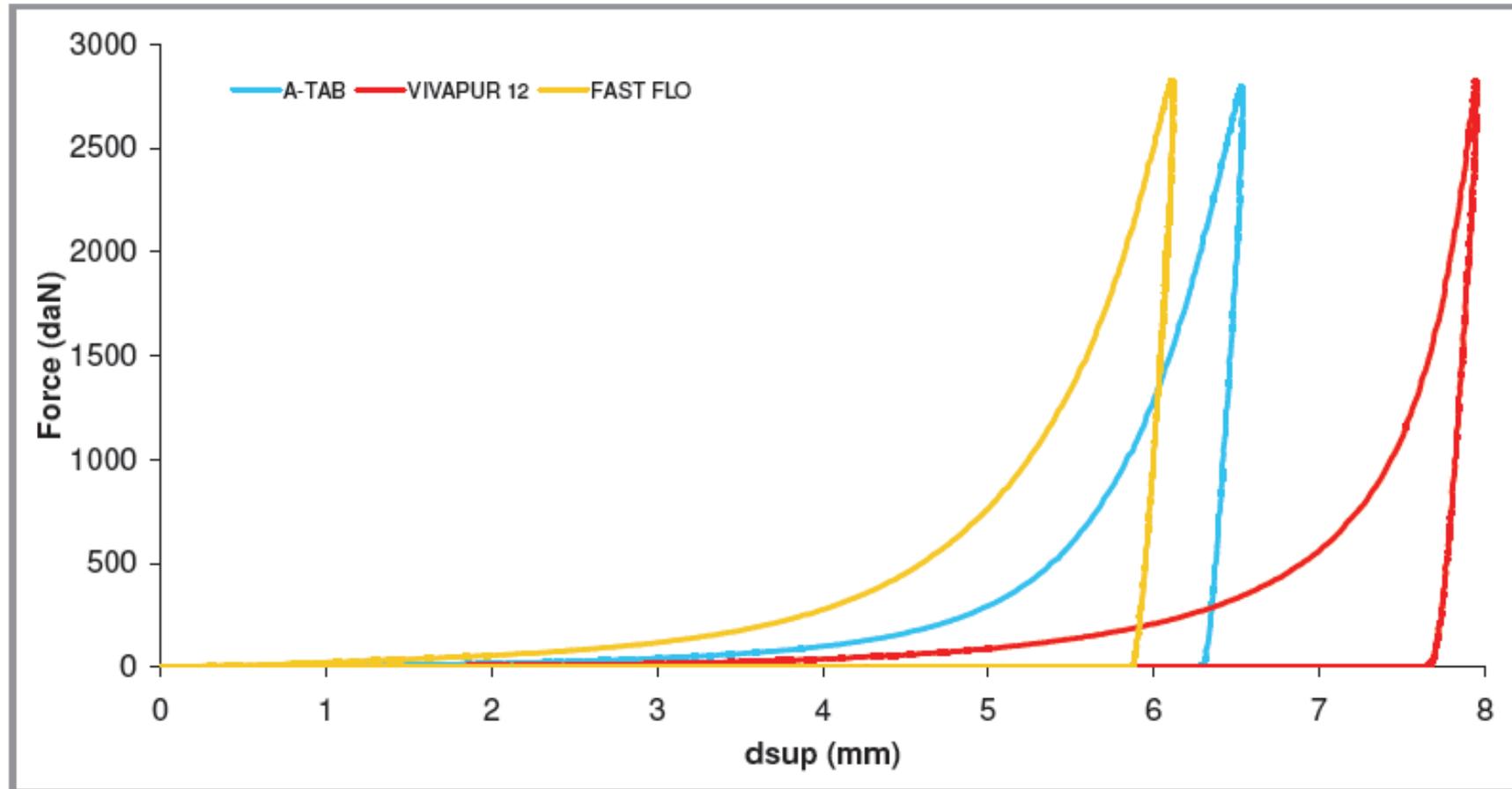
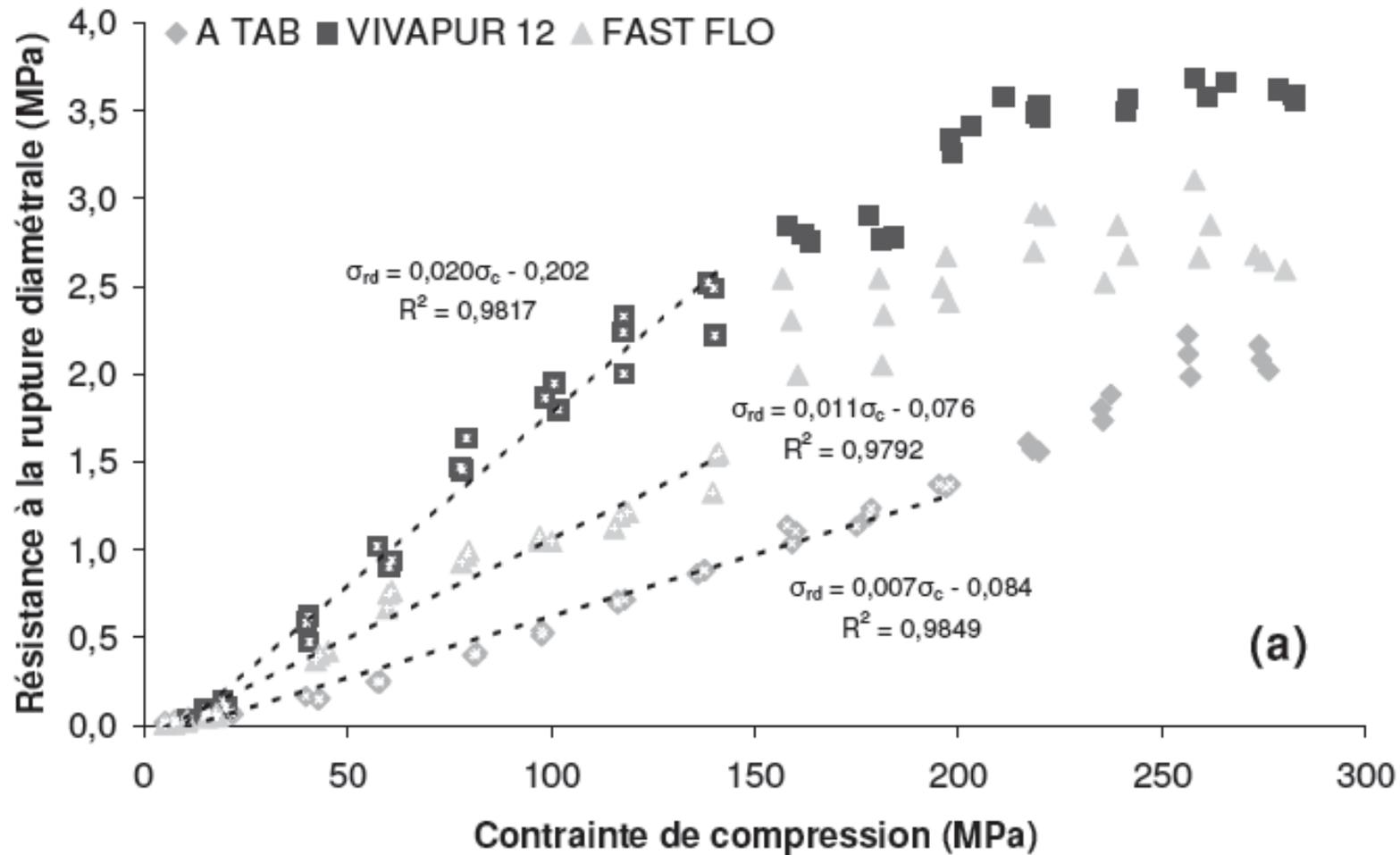


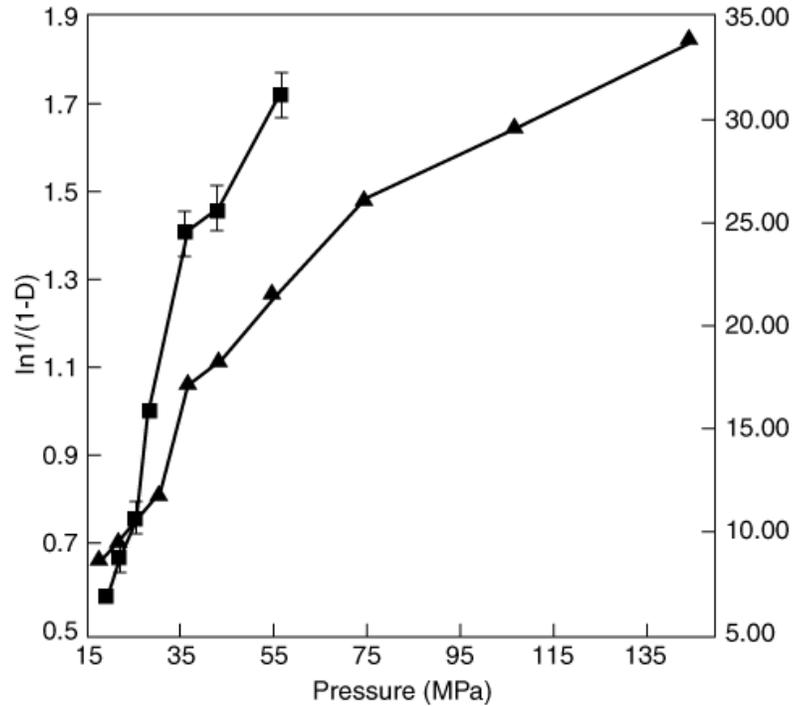
Figure B. 8. Cycles de compression obtenus à une contrainte appliquée de 280 MPa
(produits purs + Stéarate de magnésium)

DILUANTS



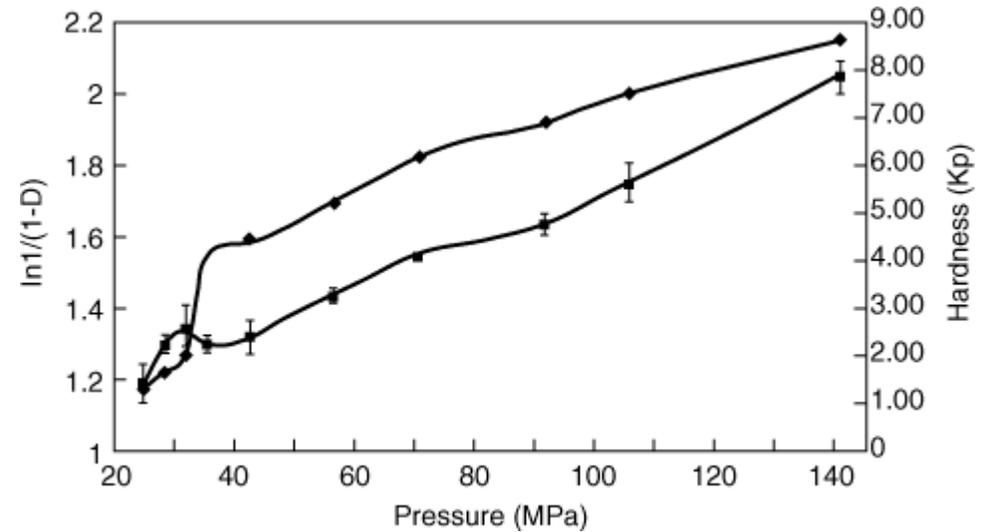
Cohésion vs. marge de comprimabilité

DILUANTS



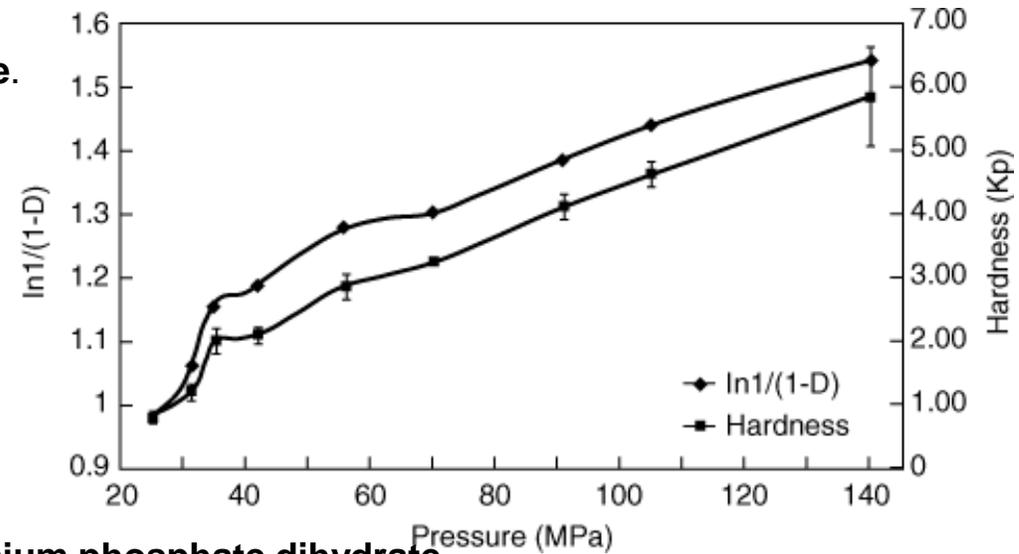
Heckel plot, **cellulose microcrystalline.**

▲ : $\ln 1/(1-D)$
 ■ : Hardness



Heckel plot, spray dried **lactose.**

◆ : $\ln 1/(1-D)$
 ■ : hardness



Heckel plot, **dibasic calcium phosphate dihydrate.**



DILUANTS

	K_{IC0} (MPa. m ^{1/2})	P_y (MPa)	d_{cr} (mm)
Vivapur 12[®]	1,06	54	4,10
Fast Flo[®]	0,22	111	0,04
A TAB[®]	19,79	530	14,90



DILUANTS

PLASTIQUE

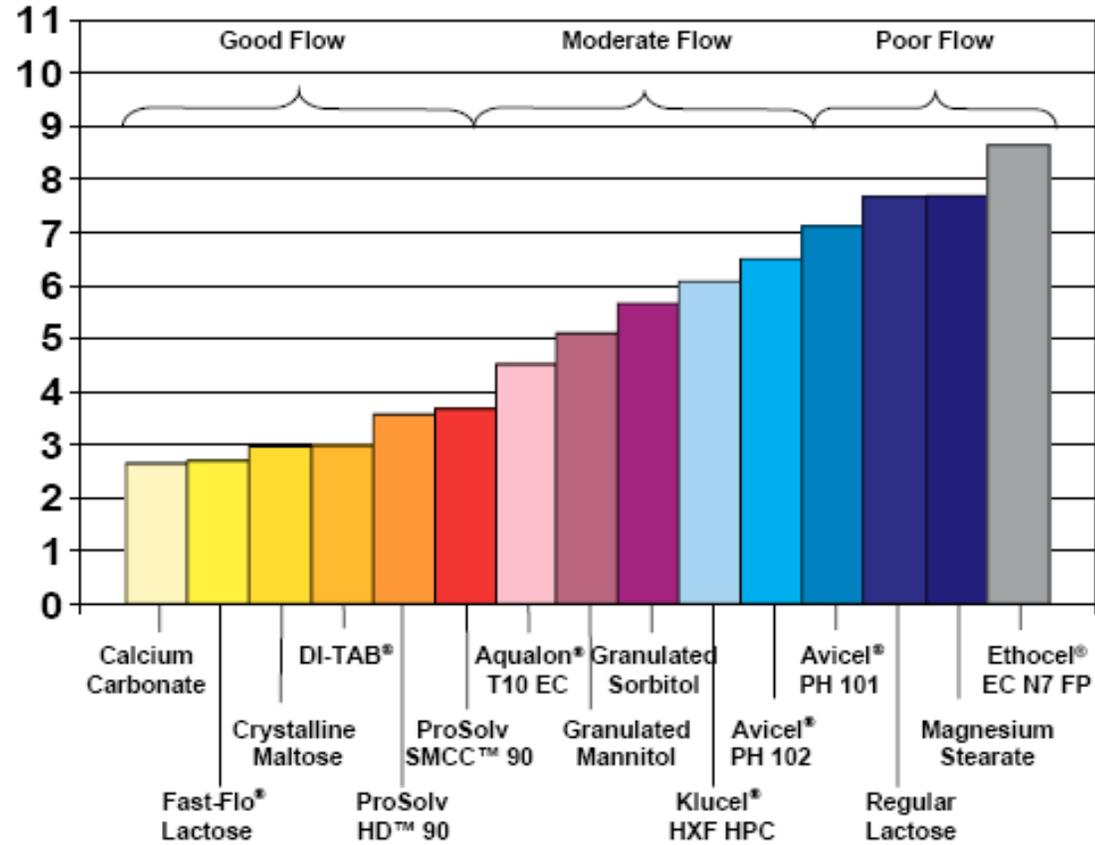
	K_{IC0} (MPa. m ^{1/2})	P_y (MPa)	d_{cr} (mm)
Vivapur 12 [®]	1,06	54	4,10
Fast Flo [®]	0,22	111	0,04
A TAB [®]	19,79	530	14,90

FRAGMENTAIRE

DILUANTS

Powder Flowability of Pharmaceutical Excipients

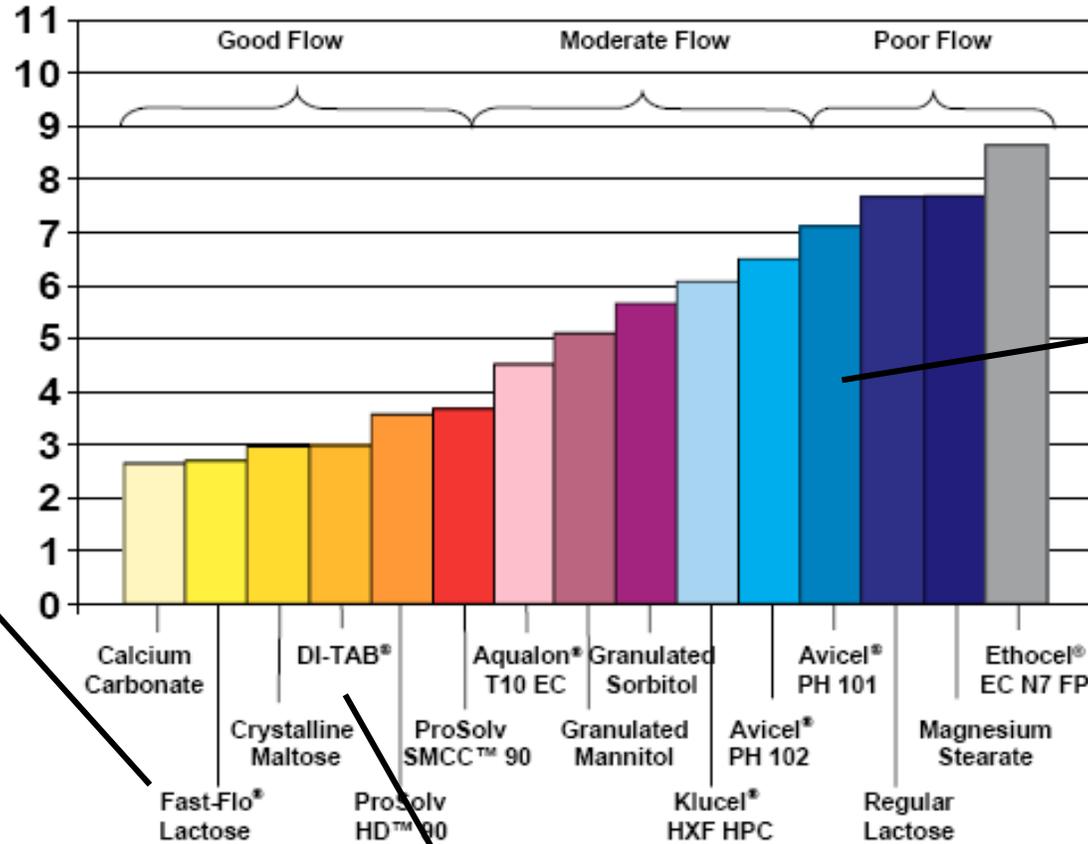
Mean Time to Avalanche (sec)



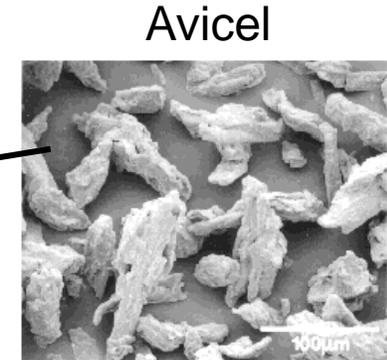
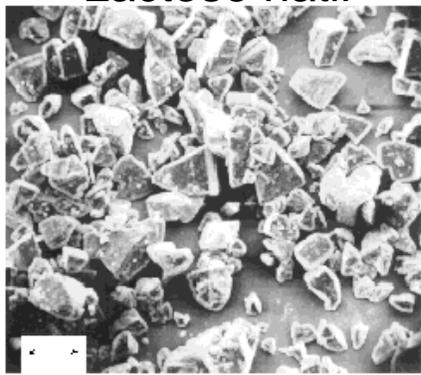
DILUANTS

Powder Flowability of Pharmaceutical Excipients

Mean Time to Avalanche (sec)



vs.



Phosphate dicalcique
Densité: 2.89 g/cm³

LIANTS

- Fonctions:**
- Lier entre elles des particules qui ne peuvent l'être sous le seul effet de la pression.
 - Permettre de former des comprimés de résistance à la rupture adéquate.

Types de liants:

En poudre

En solution (cf cours "granulation")

Exemples:

En Solution : Gélatine, Cellulose et dérivés, PVP, amidon, sucrose, PEG

A sec: Cellulose, Methyl cellulose, PVP, PEG

LUBRIFIANTS

Agent d'écoulement: Amélioration de la coulabilité des poudres et des grains.

ex: talc, amidons, poudres de silice, acide stéarique...

Anti-frictions: pour réduire les frictions entre poudre ou grain et matrice.

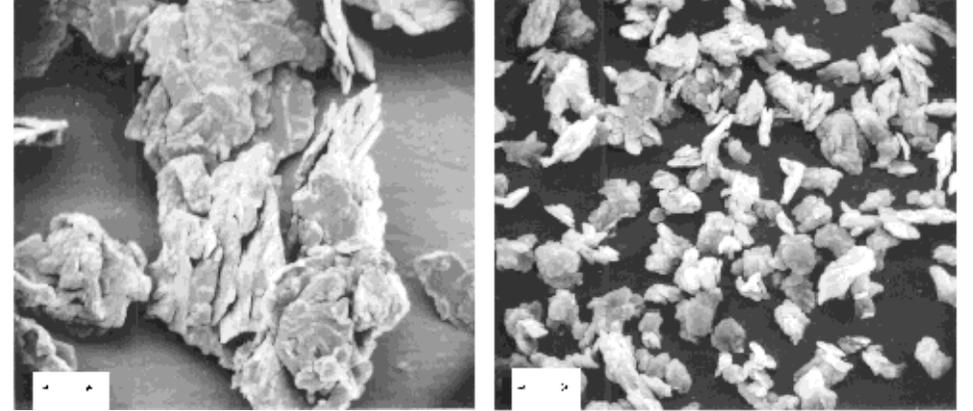
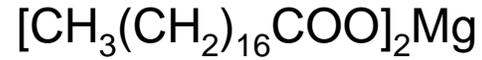
Antiadhérent: pour prévenir collage entre poudre ou grain et les faces des poinçons.

ex: stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium, acide stéarique, huiles...

+ bel aspect, brillant, non poussiéreux...

LUBRIFIANTS

STEARATE DE MAGNESIUM



le rapport de transmission, $R = F_{\text{sup}}/F_{\text{inf}}$,

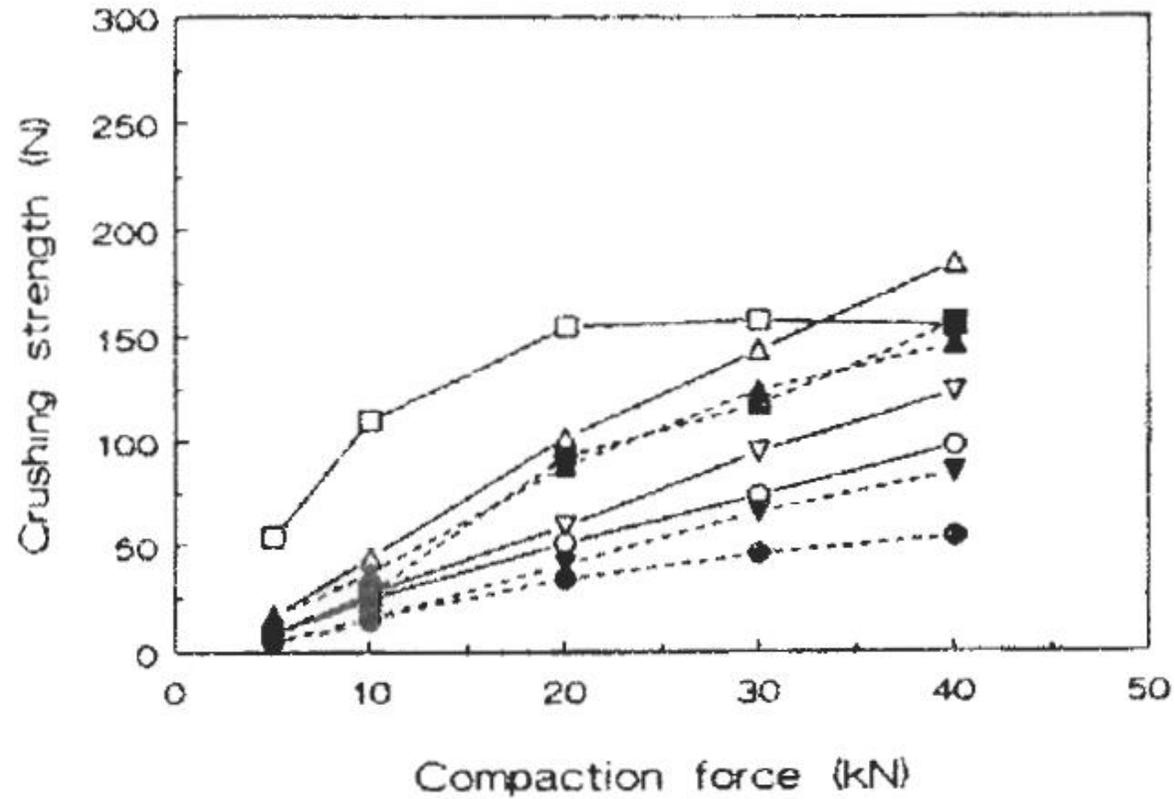
la force d'éjection, F_e (force nécessaire pour expulser le comprimé de la matrice, elle est due aux frottements entre le comprimé et la matrice), et l'énergie d'éjection,

la force résiduelle au niveau du poinçon inférieur (force qu'exerce le comprimé sur le poinçon inférieur après retrait du poinçon supérieur).

	F_d (kN)	F_{ej} (N)	F_{res} (N)	R (%)	μ_2
A TAB[®] + 1% St. Mg	1,9	347	251	88	1,4
Fast Flo[®] + 0,5% St. Mg	1,9	359	121	88	3,0
Vivapur 12[®] + 0,5% St. Mg	1,4	141	82	91	1,7

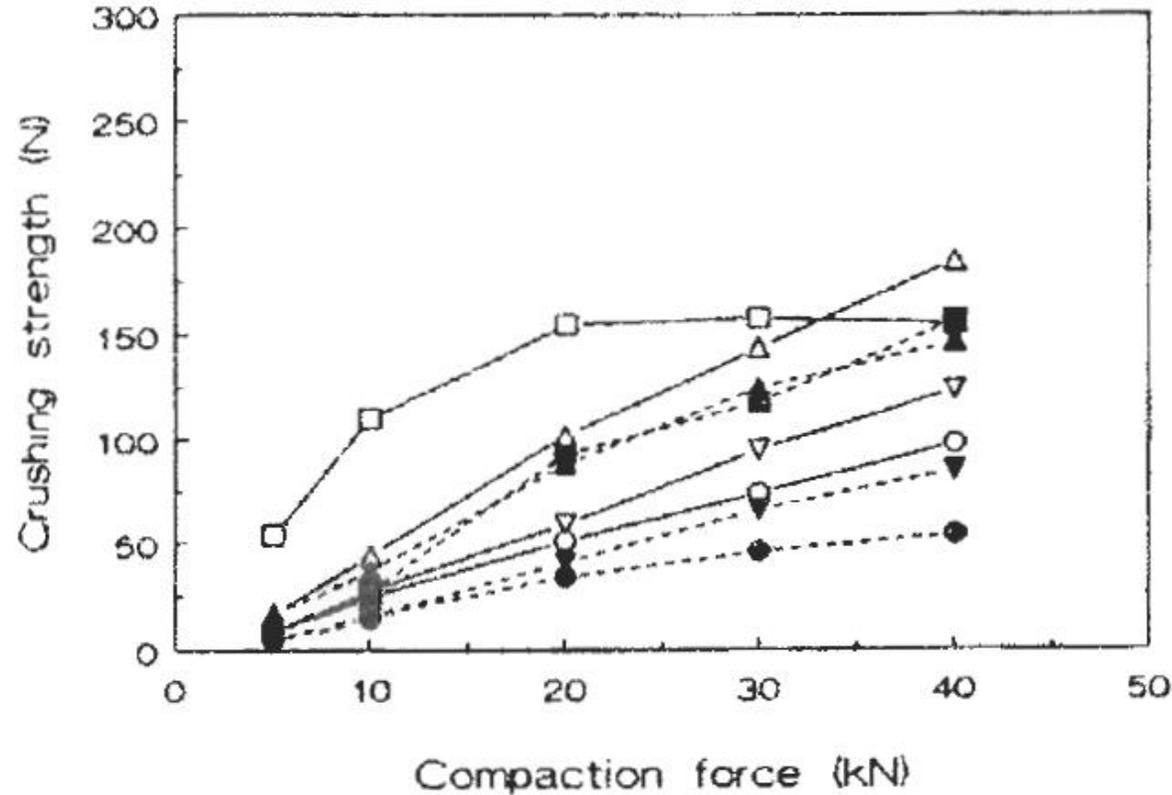
LUBRIFIANTS

Cohésion de différents lactoses avec ou sans lubrifiants



LUBRIFIANTS

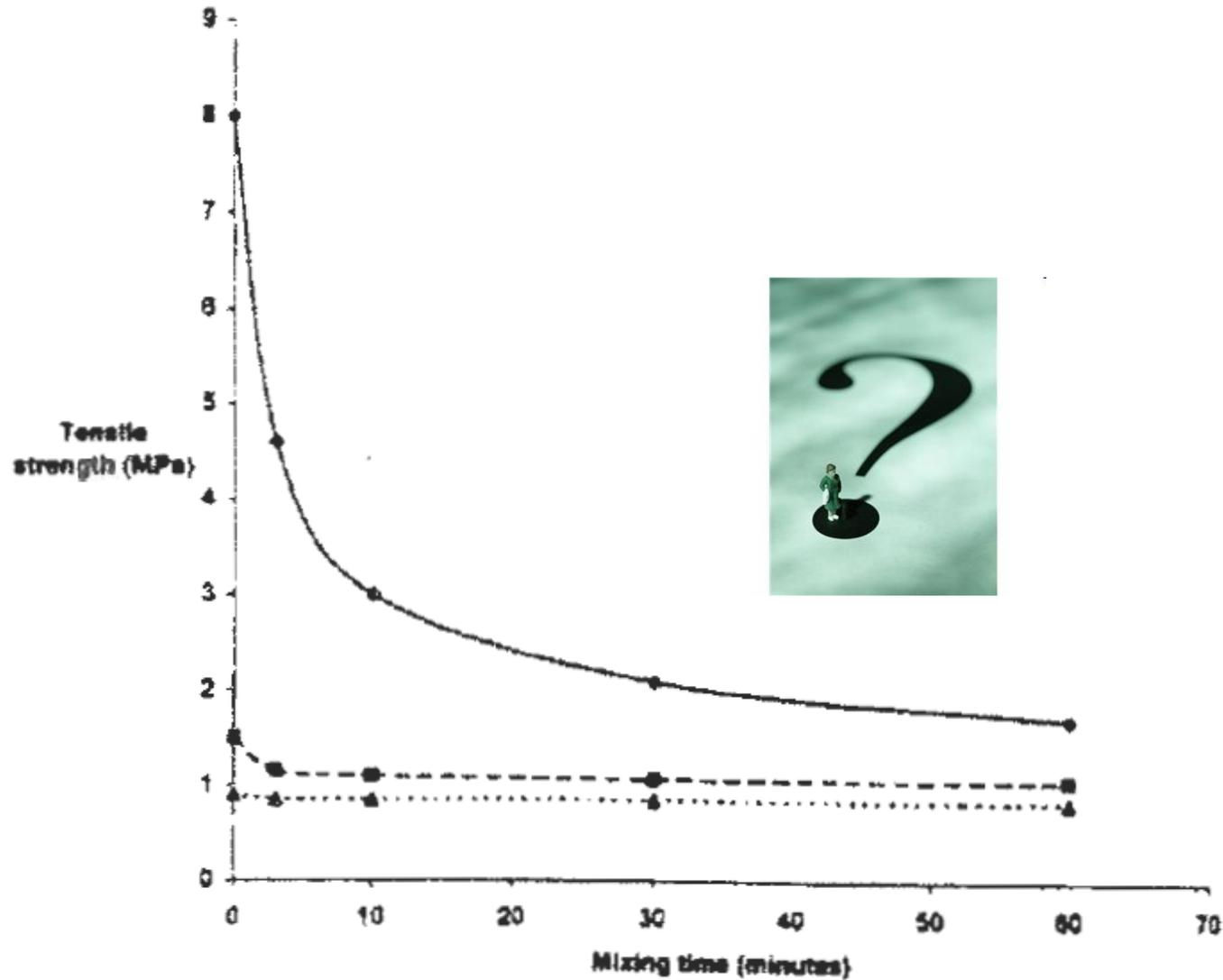
Cohésion de différents lactoses avec ou sans lubrifiants



Compaction profiles of different types of lactose, both unlubricated (open symbols) and lubricated with 1% magnesium stearate (closed symbols). (□, ■) spray-dried lactose (Pharmatose DCL 11); (△, ▲) anhydrous β-lactose (Pharmatose DCL 21); (▽, ▼) agglomerated lactose (Tablettose); (○, ●) α-lactose monohydrate 100-mesh. 500-mg, 13-mm tablets, hydraulic press, contact time 5.1 s.

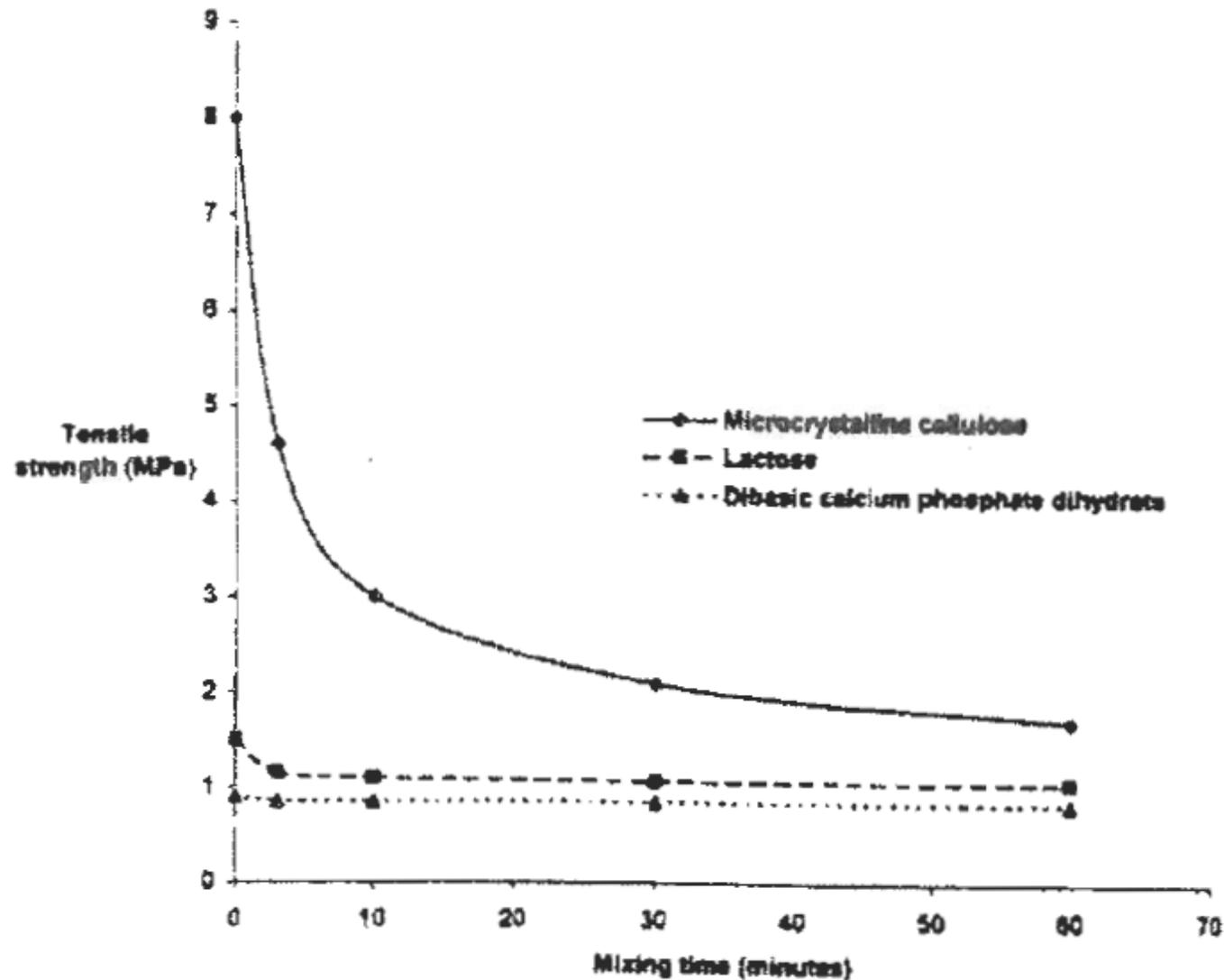
LUBRIFIANTS

Effect of magnesium stearate mixing time on the strength of compacts.



LUBRIFIANTS

Effect of magnesium stearate mixing time on the strength of compacts.



DELITANTS

Fonctions: pour s'assurer qu'une fois les comprimés dans l'eau, ils soient transformés en petits fragments qui facilitent la dissolution des PA.

Mode d'action des désintégrants:

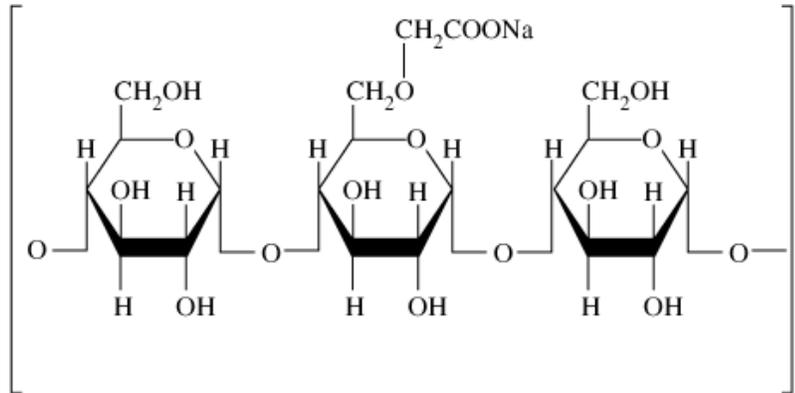
Facilitent la capture de l'eau

Favorisent la rupture des comprimés

Exemples: amidon, Cellulose réticulée, PVP, Glycolate d'amidon sodique, Carboxyméthylcellulose sodique

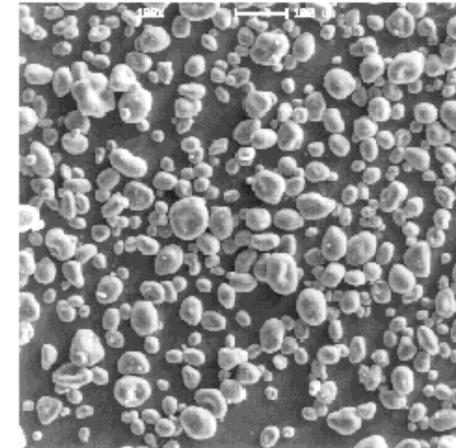
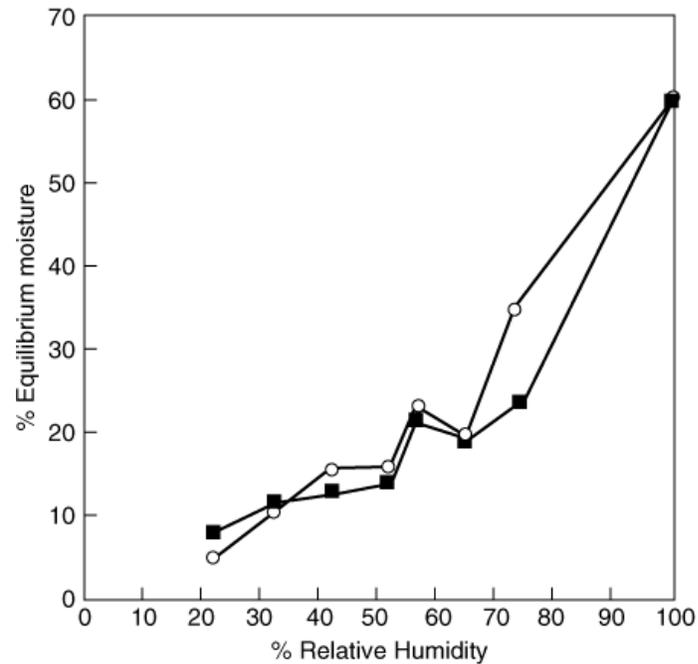
DELITANTS

GLYCOLATE SODIQUE D'AMIDON

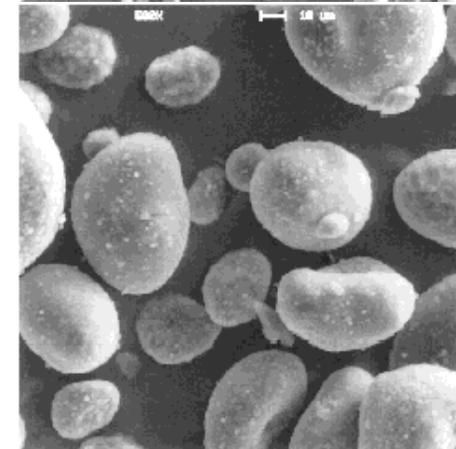


Sorption-desorption isotherm of sodium starch glycolate

- Sorption
- Desorption



x100



x300

Capacité de gonflement:
x300 en volume

ADJUVANTS DIVERS

Agents mouillants (tensioactifs):

Permettent de compenser les propriétés trop hydrofuges de certains excipients.

Substances tampons:

Ajoutées soit pour protéger les PA contre les variations de pH, soit pour réduire leur action irritante au niveau des muqueuses.

Ex.: sels de calcium (carbonate, citrate, ...), citrate de sodium, ...

Colorants:

Ajoutés pour améliorer l'aspect des comprimés ou pour éviter des confusions (comprimés aux dosages différents par exemple).

ADJUVANTS DIVERS

Aromatisants/édulcorants:

Atténuer les saveurs désagréables. Souvent indispensable pour les comprimés à croquer ou à sucer.

Adsorbants:

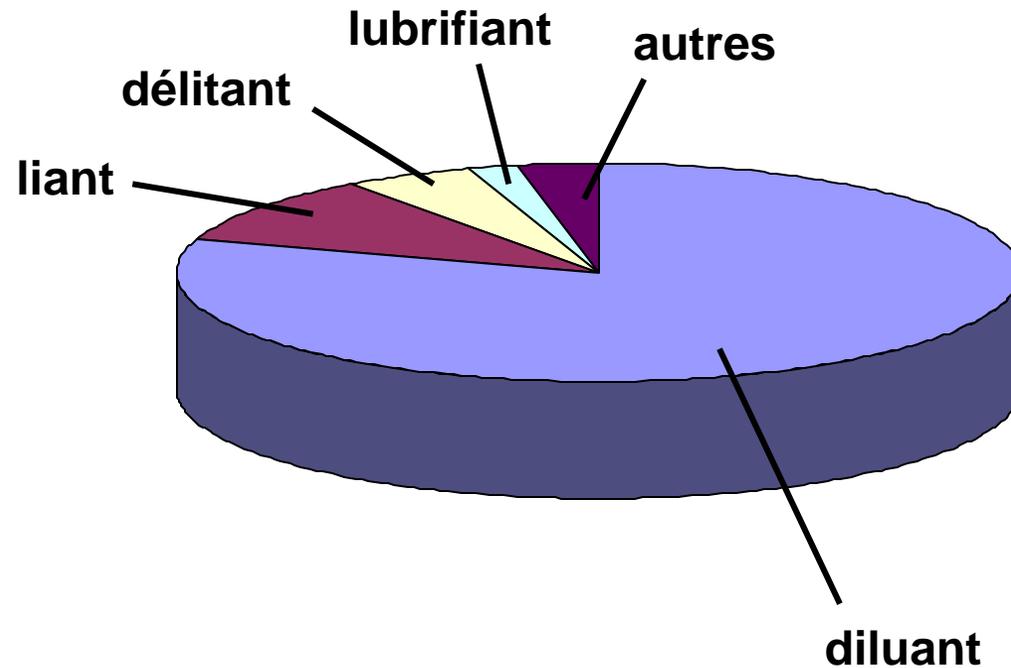
Pour retenir certains PA volatils.

Agents d'enrobage:

(Cf cours spécifique...)

FORMULATION: CHOIX DES EXCIPIENTS

Composition: ordre de grandeur des proportions



FORMULATION: CHOIX DES EXCIPIENTS

Au-delà des différentes catégories, il convient de prendre en compte l'ensemble des propriétés des excipients!

Quelques exemples:

Rôles de la cellulose

Use	Concentration (%)
Adsorbent	20-90
Anti-adherent	5-20
Capsule binder/diluent	20-90
Tablet disintegrant	5-15
Tablet binder/diluent	20-90

Lubrifiants et cinétique de libération

Stéarate de magnésium (hydrophobe)
VS.
Laurylsulfate de sodium (amphiphile)

Mélange de diluants

Phosphate dicalcique (écoulement)
+
Cellulose microcristalline (cohésion)

PLAN

Introduction

I. OUTILS

II. PHYSIQUE DE LA COMPRESSION

III. EXCIPIENTS

IV. ESSAIS ET CONTRÔLES

Conclusion

PLAN

Introduction

I. OUTILS

II. PHYSIQUE DE LA COMPRESSION

III. EXCIPIENTS

IV. ESSAIS ET CONTRÔLES

IV.1 « Autour » de la fabrication

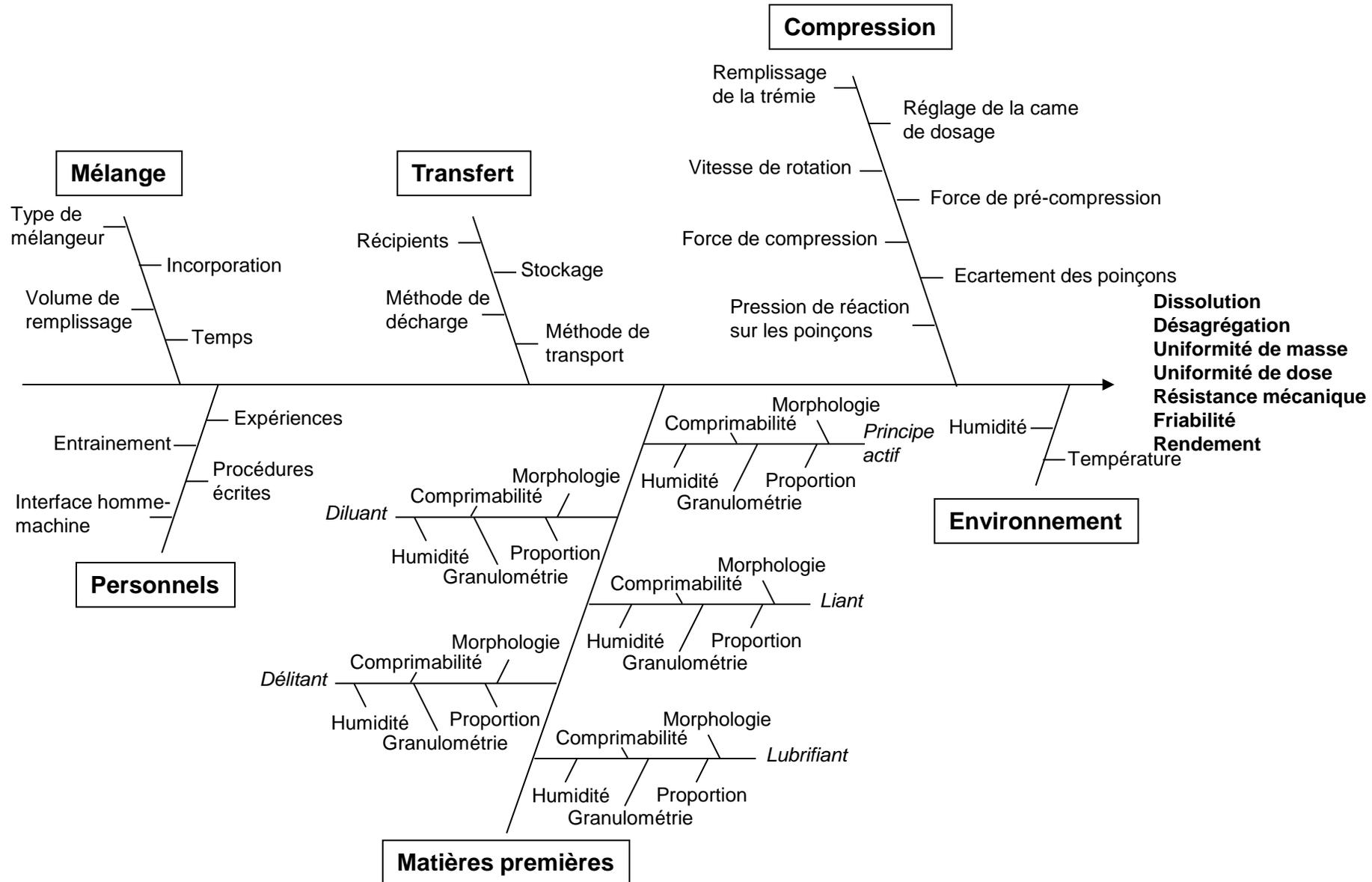
IV.2 Sur les produits finis

Conclusion

ESSAIS MATIERES PREMIERES

- Granulométrie et propriétés d'écoulement permettant un remplissage précis et rapide de la chambre de compression.
 - vitesse d'écoulement
 - angle de repos
 - indice de Carr
- Particules capables de s'agglutiner pour rester liées les unes aux autres après la compression (comprimés non friables).
- Pas d'adhérences aux poinçons et à la matrice.
- Agglutination ne doit pas s'opposer au délitement dans l'organisme.

PROCEDES: DIAGRAMME CAUSES - EFFETS



PROCEDES: DIAGRAMME CAUSES - EFFETS

Matrice d'impact

Compression

Attributs de qualité	Importance	Mélange (durée)	Lubrification (durée)	PA (granulo.)	Pré-compression (force)	Compression (force)	Vitesse	Excipients (granulo.)
Dissolution	10	1	7	9	1	7		5
Uniformité dosage	10	9		7			9	
Uniformité masse	10	3	1	3			9	5
Dureté	7	1	7	1	7	9	7	1
Apparence	5	1	3			3	3	
Rendement	3						9	
Rang total		142	144	197	59	148	271	107
Pourcentage (%)		13.3	13.5	18.4	5.5	13.9	23.4	10.0

Exemple de hiérarchisation des priorités dans le cadre d'un procédé de compression directe

ESSAIS EN COURS DE FABRICATION

Le dosage s'effectue par le réglage d'un volume donc si la masse volumique varie, la masse du comprimé varie.

- Compensation par mesure pondérale directe irréalisable (vitesse trop importante des presses rotatives)

- Développement de méthodes indirectes grâce à des systèmes de régulation automatique basés sur:

 - la « force de compression »

 - ou

 - la variation de l'épaisseur

ESSAIS EN COURS DE FABRICATION

Régulation par la « force de compression »

Pour un même écartement des poinçons, plus il y a de poudre, plus il y a de résistance.

- « Quantification » de la pression de réaction (sur poinçons et galets) par des jauges de contraintes.

- Modification du volume de dosage par action de l'automate sur la came de dosage.

Régulation par la variation d'épaisseur du comprimé

Lors de la pré-compression, le poinçon pénètre dans la matrice avec un degré (force) d'enfoncement normalisé.

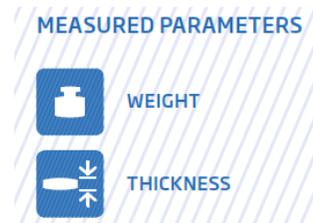
En analysant le déplacement (capteur) du poinçon et en considérant que tout déplacement correspond une quantité de poudre, il est possible d'interpréter toute variation de déplacement comme une variation de masse.

ESSAIS EN COURS DE FABRICATION

Quel que soit le principe de régulation, il est important de faire des prélèvements périodiques de comprimés pour vérifier l'absence de changements significatifs au niveau:

- masse (réelle)
- dureté

Dans le cas de fabrication de lots importants, il faut utiliser des cartes de contrôles



Test specimens can be weighed quickly and accurately with the CW automatic weighing system



CONTROLES: FRIABILITE

Dans le cas de comprimés de masse unitaire inférieure ou égale à 650 mg, prélevez un nombre de comprimés entiers correspondant d'aussi près que possible à une masse de 6,5 g. Dans le cas de comprimés de masse unitaire supérieure à 650 mg, prélevez un échantillon de 10 comprimés entiers. Les comprimés doivent être soigneusement dépoussiérés avant l'essai. Pesez exactement l'échantillon et placez les comprimés dans le tambour. Procédez à 100 rotations, puis sortez les comprimés du tambour, éliminez les poussières libres comme précédemment et pesez à nouveau exactement.



Limite: < 1%

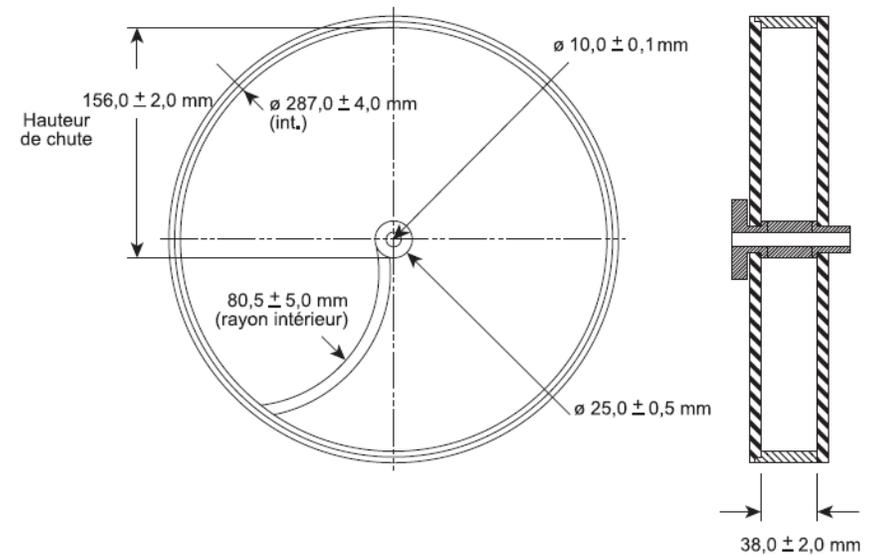
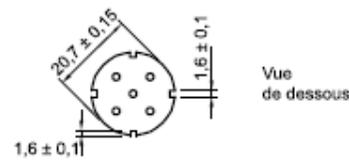
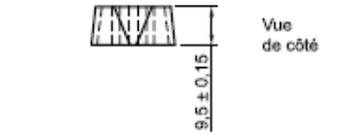
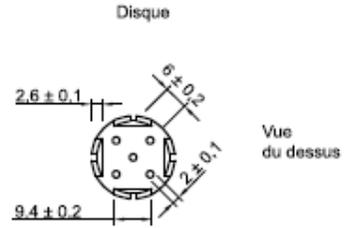
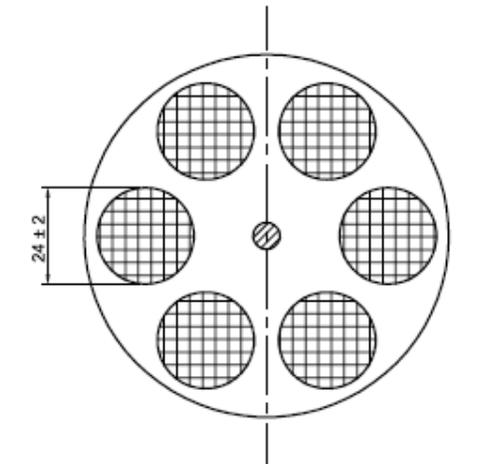
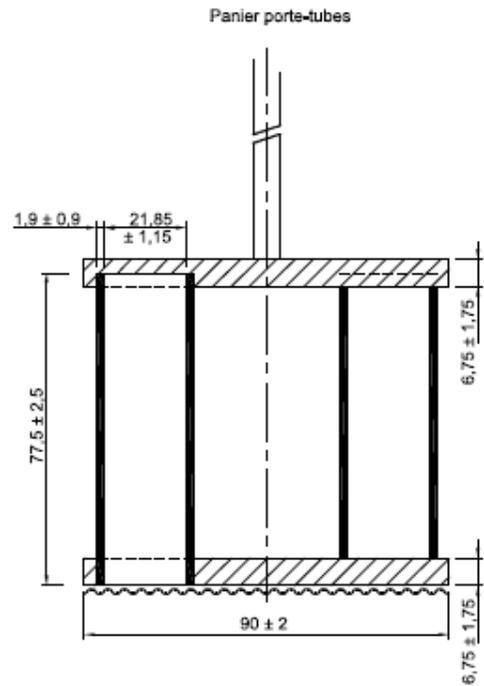


Figure 2.9.7-1. – Appareil de détermination de la friabilité des comprimés

CONTROLES: DESAGREGATION



Désagrégation. Les comprimés non enrobés satisfont à l'essai de désagrégation des comprimés et des capsules (2.9.1). Utilisez l'eau R comme milieu liquide. Placez un disque dans chacun des tubes. Faites fonctionner l'appareil pendant 15 min, sauf exception justifiée et autorisée, puis examinez l'état des échantillons. Si les comprimés ne satisfont pas à l'essai en raison de l'adhérence au disque, les résultats ne sont pas valides. Répétez l'essai sur 6 autres comprimés en omettant les disques.

Les comprimés à croquer ne sont pas tenus de satisfaire à l'essai.



CONTROLES: UNIFORMITE DE MASSE

Pesez individuellement 20 unités ou, pour les préparations unidoses présentées en récipients individuels, le contenu de 20 unités prélevées au hasard et déterminez la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le tableau 2.9.5.-1, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Ecartes limites en pourcentage de la masse moyenne
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	80 mg ou moins	10
	plus de 80 mg et moins de 250 mg	7,5
	250 mg ou plus	5
Capsules, granulés non enrobés et poudres (en unidoses)	moins de 300 mg	10
	300 mg ou plus	7,5
Poudres pour usage parentéral (en unidoses)*	plus de 40 mg	10
Suppositoires et ovules	sans distinction de masse	5
Poudres pour collyres et poudres pour solutions pour lavage ophtalmique (en unidoses)	moins de 300 mg	10
	300 mg ou plus	7,5

* Lorsque la masse moyenne est égale ou inférieure à 40 mg, la préparation n'est pas soumise à l'essai d'uniformité de masse, mais à l'essai d'uniformité de teneur des préparations unidoses (2.9.6).

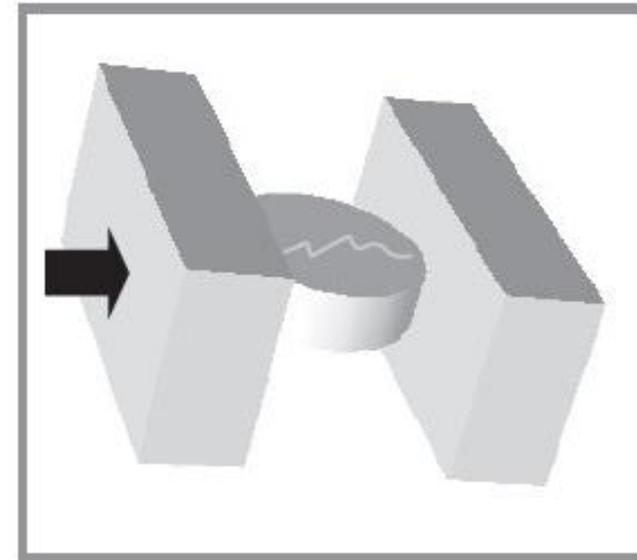
CONTROLES: RESISTANCE A LA RUPTURE

APPAREILLAGE

L'appareil est constitué de 2 mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre. La surface plane des mâchoires est perpendiculaire au sens du déplacement. La surface d'écrasement des mâchoires est plane et plus grande que la zone de contact avec le comprimé. L'appareil est étalonné à l'aide d'un système précis à 1 newton près.

MODE OPÉRATOIRE

Placez le comprimé entre les mâchoires en tenant compte, le cas échéant, de sa forme, de la barre de cassure et de la gravure ; pour chaque détermination, orientez le comprimé de la même façon par rapport à la direction d'application de la force. Effectuez la mesure sur 10 comprimés, en prenant soin d'éliminer tout débris de comprimés avant chaque détermination.



CONTROLES: RESISTANCE A LA RUPTURE

Contrainte à la rupture (MPa)
(si cassure « diamétrale »)

$$\sigma = \frac{2F}{\pi D e}$$

F: force maximale de rupture (N)
D: diamètre des comprimés (mm)
e: épaisseur des comprimés (mm)



CONTROLES: UNIFORMITE PREPARATIONS UNIDOSES

Table 2.9.40.-1. – Application aux différentes formes pharmaceutiques des essais d'uniformité de teneur (UT) et de variation de masse (VM)

Forme pharmaceutique	Type	Sous-type	Quantité et proportion de substance active	
			≥ 25 mg et ≥ 25 pour cent	< 25 mg ou < 25 pour cent
Comprimés	non enrobés		VM	UT
	enrobés	pelliculés	VM	UT
		autres	UT	UT
Capsules	enveloppe dure		VM	UT
	enveloppe molle	suspensions, émulsions, gels	UT	UT
		solutions	VM	VM
Préparations solides en récipients unidoses	mono-composant		VM	VM
	multi-composants	solutions cryodesséchées dans le récipient final	VM	VM
		autres	UT	UT
Solutions contenues dans des récipients unidoses			VM	VM
Autres			UT	UT

UNIFORMITE DE TENEUR

Formes solides. Dosez individuellement 10 unités par une méthode d'analyse appropriée. Calculez la valeur d'acceptation (voir tableau 2.9.40.-2).

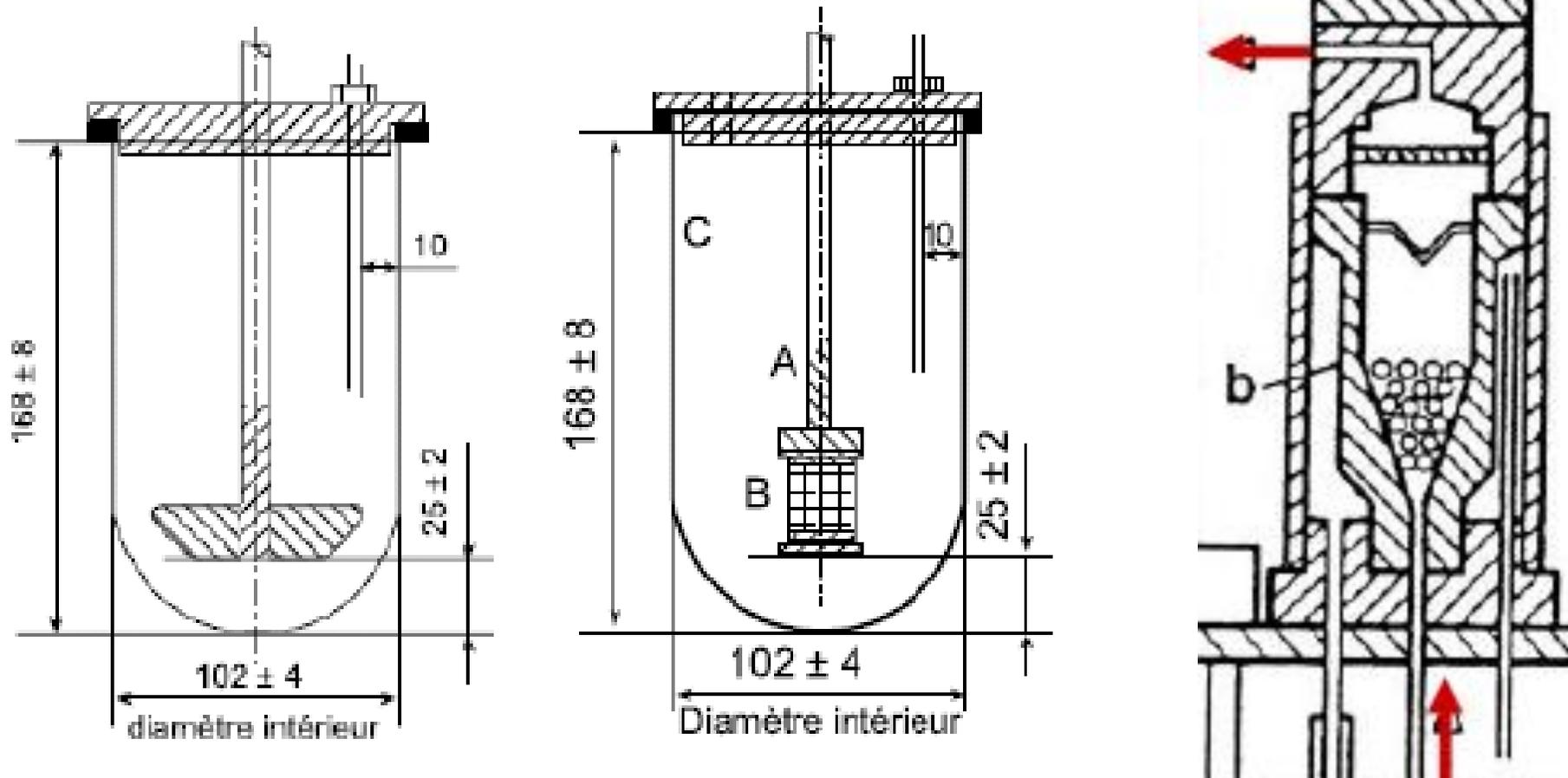
VARIATION DE MASSE

Comprimés non enrobés ou pelliculés. Pesez individuellement 10 comprimés, de façon exacte. Calculez la teneur en substance active de chaque comprimé, exprimée en pourcentage de la valeur indiquée sur l'étiquette, à partir de la masse individuelle des comprimés et du résultat du dosage. Calculez la valeur d'acceptation.

CONTROLES: ESSAIS DE DISSOLUTION

Essai approprié pour démontrer que la libération de la ou des substances actives est satisfaisante

Appareil a palette tournante / panier tournant / à flux continu



DEFAUTS: TERMINOLOGIE (I)

Grippage:

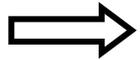
Défaut d'éjection des comprimés lié à de l'adhérence sur les parois de la chambre de compression.

Collage:

Poudre/grains tendent à adhérer aux poinçons au lieu de s'assembler.

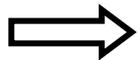
Piquetage:

Détachement des quelques agrégats de la surface du comprimé.



Ebrèchement:

Cassures au niveau des arêtes des comprimés.



DEFAUTS: TERMINOLOGIE (I)

Grippage:

Défaut d'éjection des comprimés lié à de l'adhérence sur les parois de la chambre de compression.

Collage:

Poudre/grains tendent à adhérer aux poinçons au lieu de s'assembler.

Piquetage:

Détachement des quelques agrégats de la surface du comprimé.

⇒ *Humidité résiduelle trop importante ou manque de lubrification.*

Ebrèchement:

Cassures au niveau des arêtes des comprimés.

⇒ *Mauvais ajustement de la position du poinçon inférieur.*

DEFAUTS: TERMINOLOGIE (II)

Craquèlement/fendillement

Laminage (feuilletage):

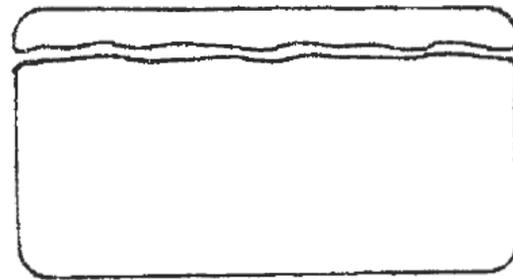
Formation de défauts sous forme de strates dans les comprimés.

Décalottage:

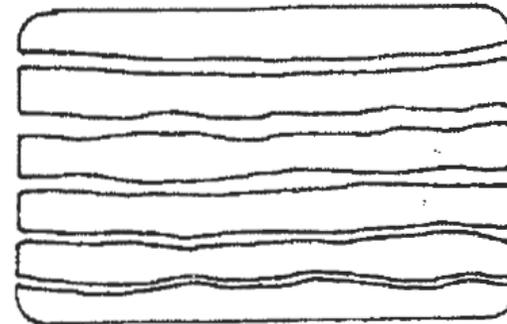
Quand la partie supérieure (ou inférieure) des comprimés se détache du corps du comprimé.

Clivage = laminage + décalottage

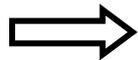
Tablet flaws: capping and lamination.



Capping



Lamination



DEFAUTS: TERMINOLOGIE (II)

Craquèlement/fendillement

Laminage (feuilletage):

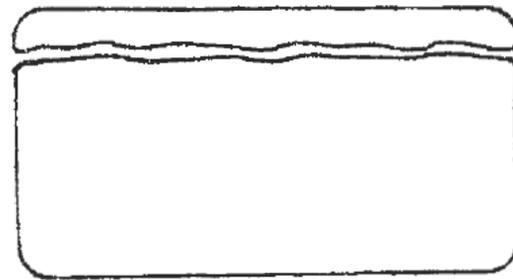
Formation de défauts sous forme de strates dans les comprimés.

Décalottage:

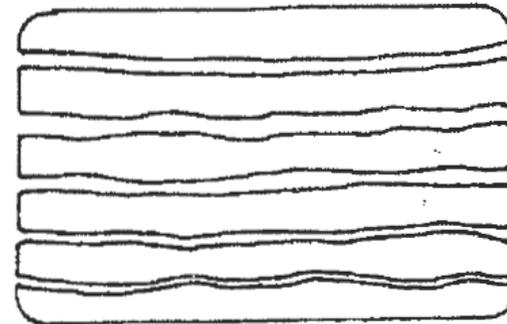
Quand la partie supérieure (ou inférieure) des comprimés se détache du corps du comprimé.

Clivage = laminage + décalottage

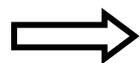
Tablet flaws: capping and lamination.



Capping



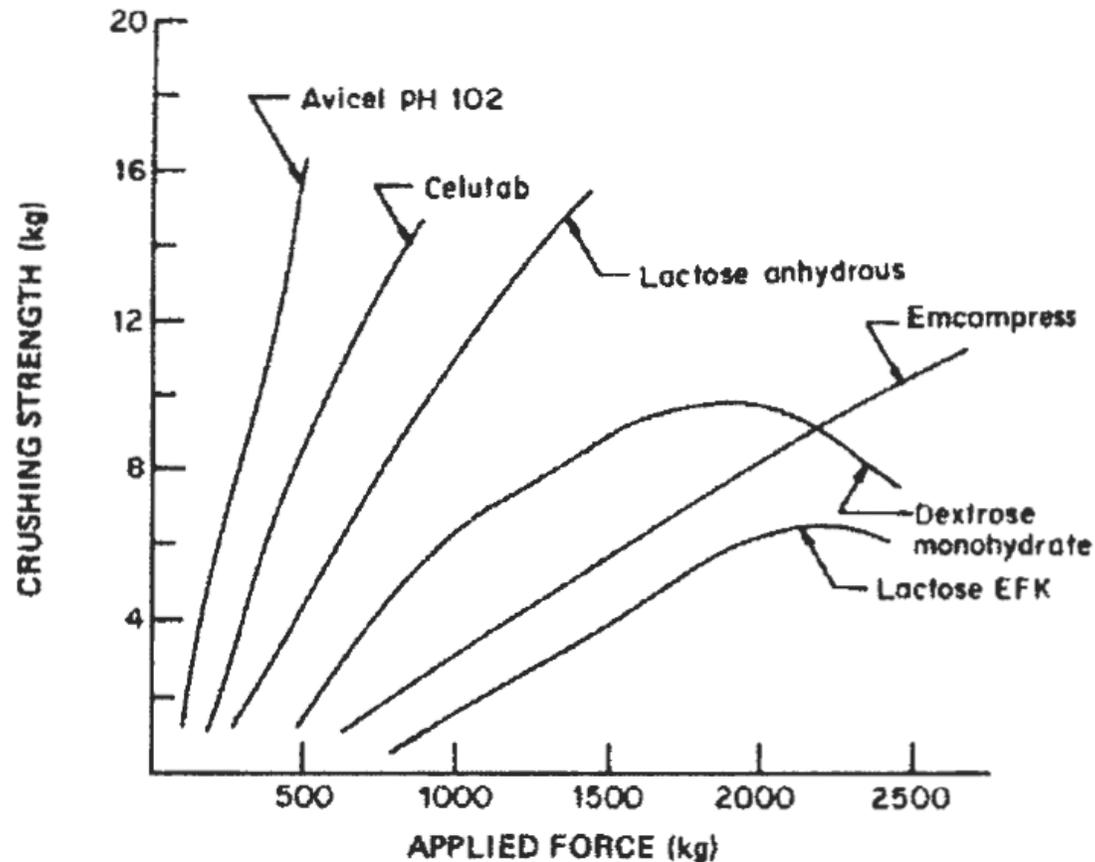
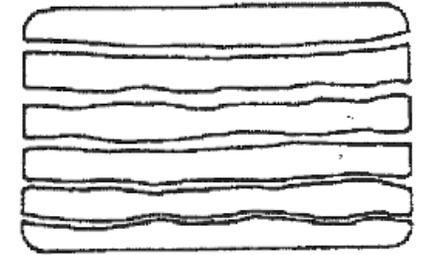
Lamination



Recouvrance élastique importante, emprisonnement d'air, force de compression trop importante

DEFAULTS: TERMINOLOGIE (II)

Clivage = laminage + décalottage



Crushing strength vs. applied force for compacts of various materials.

CONCLUSION

ELEMENTS DE BIBLIOGRAPHIE

P. Wehrlé – Pharmacie Galénique: formulation et technologie pharmaceutique.
Eds. Maloine, 2007.

A. Le Hir – Abrégé de Pharmacie Galénique, 6^e édition.
Eds. Masson, 1992.

M. Dupeux – Aide mémoire de Science des Matériaux.
Eds. Dunod, 2005.

V. Busignies – Recherche de lois de mélange sur des propriétés mécaniques
de systèmes granulaires compactés.
Thèse de Doctorat de l'Université Paris-Sud, 2004.

A-H. Kibbe – Handbook of Pharmaceutical Excipients.
Pharmaceutical Press, 2000.

Pharmacopée Européenne – 9^{ème} édition

ETUDE DE CAS



Powder Technology 130 (2003) 247–252

**POWDER
TECHNOLOGY**

www.elsevier.com/locate/powtec

Binder granulation and compaction of coloured powders

B. N'Dri-Stempfer^a, D. Oulahna^{a,*}, O. Eterradosi^b, A. Benhassaine^b, J.A. Dodds^a

^a*Ecole des Mines d'Albi-Carmaux, Laboratoire de Génie des Procédés des Solides Divisés, UMR CNRS 2392, Campus Jarlard, Albi F81013, France*

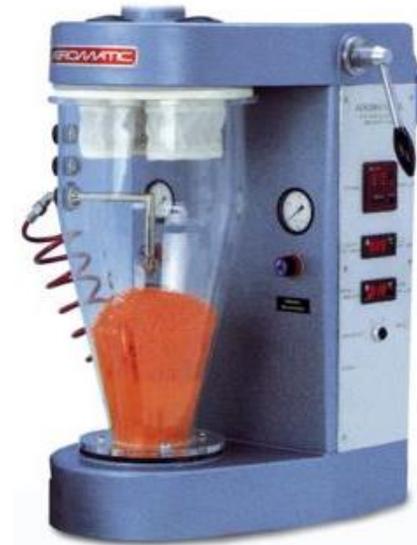
^b*Groupe "Propriétés Psychosensorielles des matériaux"—Ecole des Mines d'Alès, Hélioparc—2, avenue Angot 64053, Pau, France*

MATERIELS

- High shear granulation in a Diosna P1/6[®] high shear mixer. Two hundred grams of powder is put in the mixer bowl and the binder is dripped in from a burette, to give 0.78 ml/g of powder. The rotation speed was about 200 rpm for the agitator and the chopper blade.



- Fluidised bed granulation in a GEA Strea 1[®] fluidised bed granulator. Two hundred grams of powder is put in the fluidised bed with air temperature of 50 °C. Binder is sprayed in at 0.35 cm³/s and at a pressure of 1 bar, to give 1.53 ml/g of powder.



PROPRIETES DES MATERIAUX

Table 1
Properties of the materials

Materials	True density (g/cm ³)	BET specific surface (m ² /g)	Weight median diameter d_{50} (μm)	Span $\frac{d_{90}-d_{10}}{d_{50}}$	Bulk density (g/cm ³)
Microcrystalline cellulose	1.55	2.0	16	2.0	0.32
Talc	2.81	1.8	10	2.2	0.49
Blue phthalocyanin	1.71	59.4	3	2.3	0.33
C ₇₅ T ₂₅ P ₁	1.74	3.6	18	1.9	0.35

Table 2
Characteristics of powder and granules obtained from the fluidised bed and the high shear mixer

Materials	Median diameter d_{50} (μm)	Span $\frac{d_{90}-d_{10}}{d_{50}}$	True density (g/cm ³)	Bulk density (g/cm ³)	Tapped density (g/cm ³)	HR	CI (%)
Free powder	18	1.9	1.74	0.35	0.47	1.4	27
Granules from fluidised bed	200	1.6	3.83	0.28	0.33	1.2	15
Granules from high shear mixer	1425	2.8	2.13	0.73	0.80	1.1	8

APTITUDE A LA DENSIFICATION

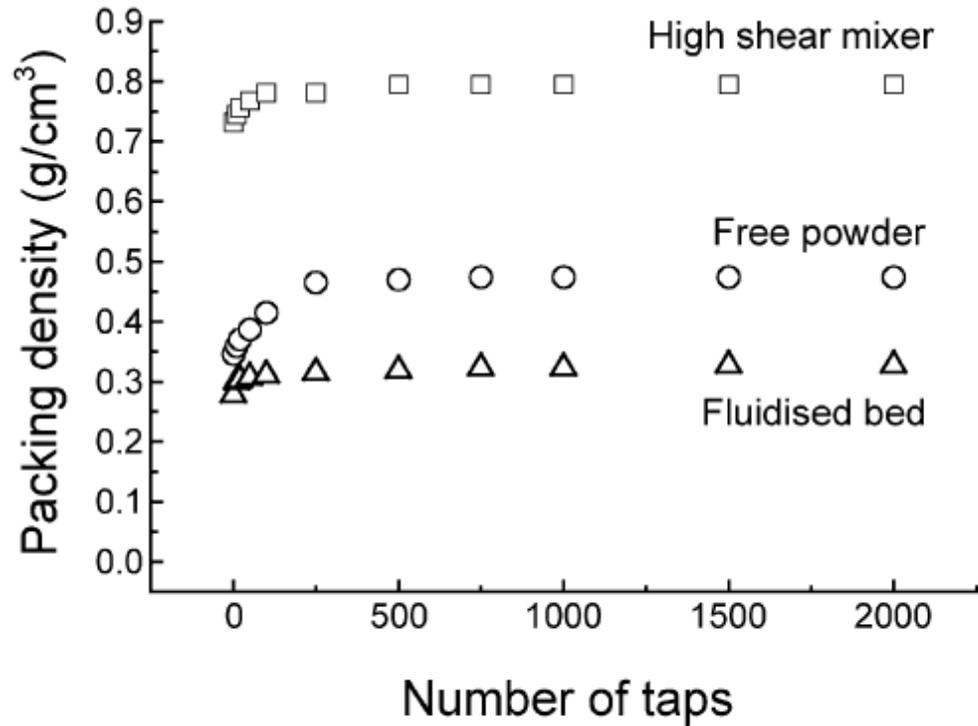


Fig. 1. Packing properties of the free powder and the granules.

Corrélation avec les indices de Carr et Hausner?

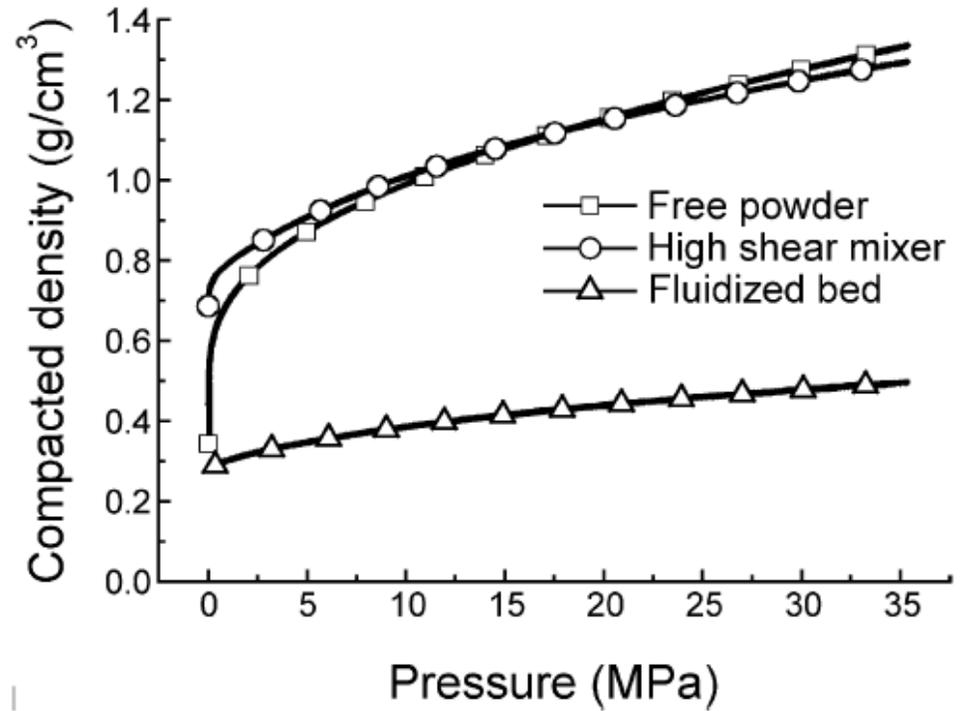


Fig. 2. Effect of granulation on densification under load.

APTITUDE A LA DENSIFICATION

$$\ln\left(\frac{1}{1-\rho}\right) = KP + A$$

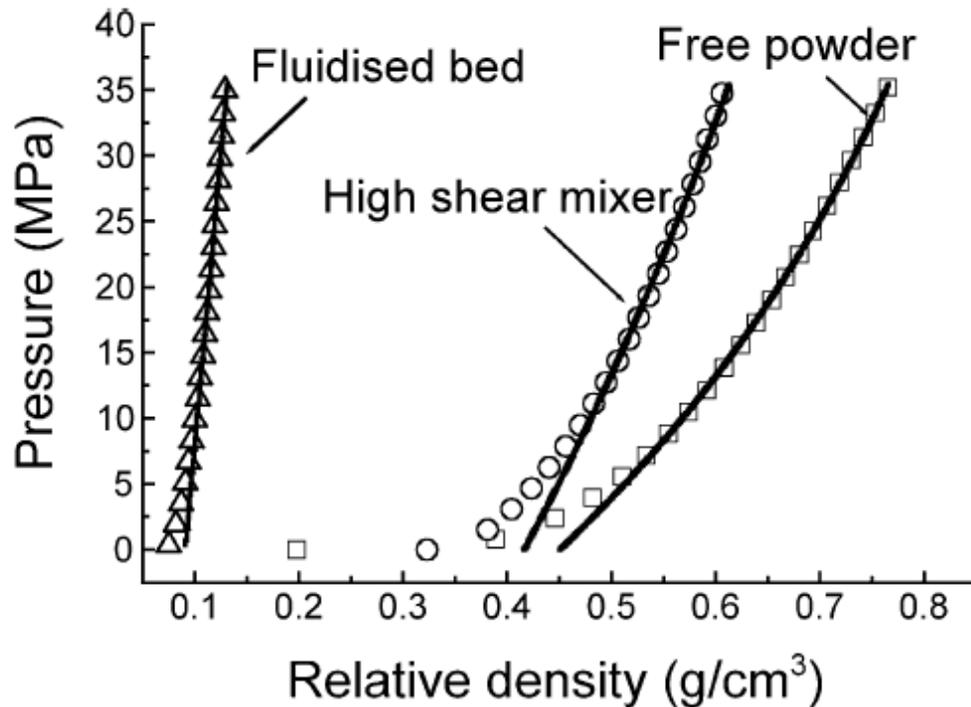


Fig. 4. Compression pressure versus relative density. The solid lines represent the Heckel model calculated with Eq. (2).

Table 3

Comparison between parameters from the Heckel equation (2) and the Heckel equation as modified by Leuenberger (3)

Materials	Heckel equation			Modified Heckel equation			Relative bulk density
	K	A	r^{2*}	C	ρ_c	r^{2*}	
Free powder	241e-4	0.60	0.999	100e-4	0.24	0.996	0.20
Granules from fluidised bed	12e-4	0.09	0.994	1e-4	0.07	0.999	0.07
Granules from high shear mixer	115e-4	0.54	0.997	29e-4	0.30	0.999	0.34

* Corrected squared coefficient.

APTITUDE A LA DENSIFICATION

$$\ln\left(\frac{1}{1-\rho}\right) = KP + A$$

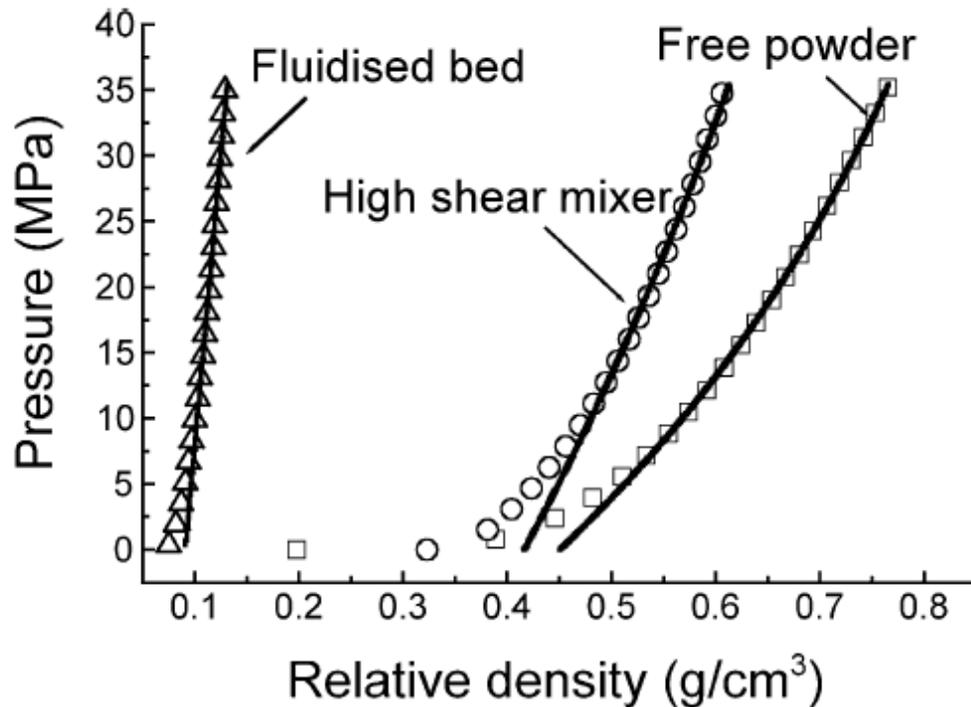


Fig. 4. Compression pressure versus relative density. The solid lines represent the Heckel model calculated with Eq. (2).

Table 3

Comparison between parameters from the Heckel equation (2) and the Heckel equation as modified by Leuenberger (3)

Materials	Heckel equation			Modified Heckel equation			Relative bulk density
	K	A	r^{2*}	C	ρ_c	r^{2*}	
Free powder	241e-4	0.60	0.999	100e-4	0.24	0.996	0.20
Granules from fluidised bed	12e-4	0.09	0.994	1e-4	0.07	0.999	0.07
Granules from high shear mixer	115e-4	0.54	0.997	29e-4	0.30	0.999	0.34

* Corrected squared coefficient.

