

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche**

**Scientifique**



**UNIVERSITÉ DESAAD DAHLEB BLIDA 1**

**Faculté de Technologie**

**Département de Génie des Procédés**

**Spécialité pharmacie industrielle**

**Mémoire**

En vue de l'obtention du diplôme de master en pharmacie industrielle

Thème

**Etude d'un procédé de granulation par la voie sèche et l'utilisation d'un nouveau procédés de compactage**

**Présenté par : Encadré par :**

Mr.Kais Mounir Aziz Mr.CHEKNANE Benamar

2019-2020

## Remerciements

Ce projet de fin d'étude est l'aboutissement de six mois d'études et de recherche jour et nuit pour l'réalisé.

En premier lieu, tous mes remerciement à DIEU tout puissant pour la volonté, la sante et la patience qu'il m'a donné durant toutes ces longue années d'études afin que je puisse arriver à ce stade.

Je remercier sincèrement **Mr FERIDI Nabil** le superviseur de département recherche et développement et **Mr Hocine LAMRI** responsable de département recherche et développement dans le laboratoire **HIKMA** pour leur patience et leur disponibilité et de leur aides.

Je remercier monsieur le **vice-recteur CHEKNANE Benamar** et **Mme ZERMANE Faiza** qui m'ont su me transmettre leur passion, dès ma première année d'étude. Je vous remercie d'avoir accepté d'être mes directeurs de thèse et de m'avoir suivie et encouragée pendant toutes ces années.

Soyez assurer, de toute mon estime et de mon plus profond respect.

Je tiens également à remercier **Mr Khalifa** superviseur assurance qualité validation et **Mr Tarek aouedj** responsable **R&D**, pour m'avoir accordé leur confiance et pour m'avoir aidés et encouragé.

Je remercier mon meilleur ami **Amtsif Anis** pour sa disponibilité, sa générosité, sa patience, ses conseils et pour son aide durant la préparation de ce projet de fin d'étude jusqu'à sa finalisation. Mes sincères remerciements frère.

Je remercier mes professeurs Pour la qualité de leur enseignement. Veuillez accepter mes plus sincères remerciements, mon respect et de ma profonde gratitude.

J'adresse mes remerciements les plus respectueux qui m'a fait l'honneur de prendre connaissance de ce travail. Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Je tiens à remercier les Facultés science et technologues, qui m'ont formés pendant toutes ces années et m'ont permis de suivre des enseignements de qualité.

Je remercier aussi **Mr Khalifa Mohamed**, pour son aide et sa gentillesse.

J'exprime tous mes remerciements chaleureux à mes collègues du service d'assurance qualité.

Je remercie maintenant toute ma famille qui m'a toujours supportée et fait confiance, mes Parents, mes frères, mes sœurs, Je remercie plus particulièrement papa qui a fait naître en moi l'envie de devenir ce que je suis maintenant.

Je remercie maintenant tous mes amis : Anis, Nazim, Karim, Boubaker, Ihcene, Aicha, Mounira, Yousra, Riyad, Hamza, Yacine, Aya, Mehdi, Omar, Adele, Bilal, Khalifa, Abdellah, Abdou, Rabah, Farouk, Badr Eddine, illyce.....). Pour leur amitié et leur sympathie.

Kais Mounir Aziz

**Dédicace**

## ***JE DEDIE CE TRAVAIL :***

A mes chers parents et sur tout mon papa HANOUNI (LAH YARAHMOU OU YWASA3 ALIH) pour tous l'amour le réconfort et le soutien et la force nécessaire que j'ai trouvée auprès de vous tous les jours, pour avoir su effacer mes doutes et éclaircir ma voie pour m'avoir donné les moyens de réaliser tous mes rêves et pour que je puisse arriver à ce que je suis aujourd'hui. Je ne sais comment vous remercier .soyez sûre de mon amour et mon admiration pour vous.

A mes sœurs Radia et Sabrina pour ces précieux conseils.

À mes frères chéris Imed et AbdeRaouf.

A ma nièce chérie Rita et Milina.

A mon beau-frère Oussama Douadi.

A mon tonton Maamar,

A mon cher ami Amsif Anis pour son aide.

A mes amis : Nazim, Karim, Boubaker, Ihsen, Aicha, Mounira, Yousra, Aya , Riyad, Hamza, Yacine, Mehdi, Omar, Adele, ; Bilal, Khalifa, Abdellah, Abdou, Rabah, Farouk, Badr Eddine.....).

A mes professeurs, merci de m'avoir transmis votre précieux savoir, aux profs de départements génie des procédés merci de nous faire partager votre passion c'est grâce à vous que je suis là.

A tous les membres de ma grande famille pour leur soutien dans ce long parcours universitaire.

## ملخص:

يعتمد الهدف من هذا العمل في المقام الأول على تحديد استراتيجيات تصنيع المسحوق الصيدلاني المحتوي على مبدأ نشط من الفئة IC من عدم انتظام ضربات القلب، أثناء التحبيب بالطريقة الجافة أيضاً. كما تم إجراء الاختبار لتحليل العناصر الستة المهمة وهي: فجوة الهواء، والضغط الهيدروليكي، وسرعة البكرات ونظام التبريد، وسرعة الإشعار، وخصائص المساحيق التي تؤثر على سير العملية. بعد ذلك، يتم إجراء الاختبار التقني للصيدلانية عند التكتلات التي تم الحصول عليها، من أجل معرفة قابليتها للتدفق بالإضافة إلى مطابقتها لمقارنة ملفات التعريف بالذوبان الخاصة بهما مع مواصفات القياسية.

## Résumé :

Objectif de ce travail se base en premier lieu sur l'étude de l'agglomération des particules de poudre pharmaceutique contenant un principe actif de classe IC d'antiarythmie, lors de la granulation par la voie sèche dans un compacteur. Des tests ont été effectués afin de varier les six facteurs importants qui sont: L'entrefer, La pression hydraulique, La vitesse des rouleaux ainsi que leur système de refroidissements, La vitesse de l'avis, et les propriétés des poudres qui influent sur la conduite du procédé. Par la suite des tests pharmaco-techniques sont effectués sur les agglomérats obtenus, afin de connaître leur aptitude à l'écoulement ainsi que leur conformité en comparant leurs profils de dissolution à celui du standard.

## Abstract:

Objectif de ce travail se base en premier lieu sur l'étude de l'agglomération des particules de poudre pharmaceutique contenant un principe actif de classe IC d'antiarythmie, lors de la granulation par la voie sèche dans un compacteur. Des tests ont été effectués afin de varier les six facteurs importants qui sont: L'entrefer, La pression hydraulique, La vitesse des rouleaux ainsi que leur système de refroidissements, La vitesse de l'avis, et les propriétés des poudres qui influent sur la conduite du procédé. Par la suite des tests pharmaco-techniques sont effectués sur les agglomérats obtenus, afin de connaître leur aptitude à l'écoulement ainsi que leur conformité en comparant leurs profils de dissolution à celui du standard.

# Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Abréviation

Symbole

Présentation de l'entreprise.....1

Introduction générale .....2

---

## *Chapitre 01 : synthèse bibliographique*

---

Introduction .....4

Problématique.....4

I. Granulation .....5

I.1 Définition.....5

I.2 L'intérêt de la granulation .....5

I.3 Les voies de granulation.....5

I.3.1 La granulation humide .....5

I.3.2 La Granulation sèche.....6

I.3.2.1 Avantages et inconvénients de la granulation sèche .....6

I.3.2.2 Mécanismes d'agglomération des particules.....6

I.3.2.3 Equipements utilisés dans la granulation sèche .....8

I.3.2.3.1 Mélangeur cylindrique en V (chute libre) .....8

I.3.2.3.2 Le compacteur .....10

I.3.2.3.3 Le broyeur tamiseur (oscillateurs).....10

I.4 Le procédé de compactage .....10

I.4.1 Le compactage à rouleaux.....10

I.4.1.1 Les avantages et inconvénients du procédés de compactage...11

I.4.1.2 Phénomènes intervenant lors du procédés de compactage .....11

I.4.2 La presse à rouleaux .....12

I.4.2.1 Fonctionnement de l'équipement .....13

I.4.2.2 Description des différentes zones de compression entres les rouleaux :  
.....14

I.4.3 Les plaquettes compacts .....16

I.4.4 Les paramètres de réglages influençant le procédé dans le compactage à  
rouleaux.....17

I.4.4.1 L'entrefer .....18

# Sommaire

I.4.4.2 La pression hydraulique .....	19
I.4.4.3 La vitesse des rouleaux.....	20
I.4.4.3.1 Refroidissement des rouleaux.....	20
I .4.4.4 La vitesse de lavis.....	21
I .4.4.5 Corrélation des paramètres de la vis et des rouleaux.....	21
I .4.5 Influence des propriétés des poudres sur la conduite du procédé.....	22
I .5 propriétés et contrôles des granules .....	24
I .5.1 Aptitude à l'écoulement .....	24
I .5.2 La coulabilité.....	24
I .5.3 Aptitude à la densification .....	24
I .5.4 Aptitude au tassement .....	24
I .5.5 Granulométrie .....	25
I .5.6 Test d'humidité résiduelle LOD .....	25
I .5.7 Mouillabilité, désagrégation, dissolution .....	25
I.5.8 Aptitude à la compression .....	25
I .6 Les propriétés et le contrôles sur les comprimés .....	25
I .6.1 Test de sécabilité .....	25
I .6.2 Test de dureté ou de résistance à la rupture .....	25
I .6.3 Test de friabilité .....	26
I .6.4 Test d'uniformité de masse .....	26
I .6.5 Test d'uniformité de teneur .....	26
I .6.6 Test de désagrégation .....	26
I .6.7 La dissolution .....	26
I.6.7.1 Le rôle du test de dissolution in vivo .....	27
I .6.7.2 Méthode de comparaison .....	27
I.6.8 Chromatographie liquide à haute performance (HPLC).....	28
I.6.9 Titreur Karl Fischer.....	28
<b>I .7 Conclusion .....</b>	<b>28</b>

---

## Chapitre 02 : Matériels et méthodes

---

Introduction .....	29
II .1 Procédé de Fabrication de FLU*** 100mg CP .....	29
II .1 .1 Compositions qualitatives .....	29
II .2 Description du procédé.....	30
II .3 Refroidissement de la machine.....	31
II .3.1 Refroidisseur des rouleaux.....	32
II .4. La préparation du PREMIX.....	32
II .4.1. PREMIX de la partie A.....	32

# Sommaire

Π .4.2 Compactage et broyage du PREMIX partie A .....	32
Π .4.3. Mélange final .....	33
Π .5 Caractérisation des grains.....	35
Π .5 .1 Analyse granulométrique par tamisage.....	35
Π .5 .1.1 Principe de l'essai.....	35
Π .5 .1 .2Méthodes .....	36
Π .5 .2 Méthode de pycnomètre à liquide .....	36
Π .5 .2.1Matériel .....	36
Π .5 .2 .2 Mode opératoire .....	36
Π .5 .3 Aptitude au tassement .....	37
Π .5 .3 .1 Mode opératoire.....	37
Π .5 .3 .2 L'indice de Carr .....	37
Π .5 .3.3 L'indice d'Hausner .....	38
Π .5 .4 Coulabilité .....	38
Π .5 .4 .1Méthode .....	38
Π .5 .5Humidité résiduelle.....	39
Π .6. Contrôles sur les Comprimés.....	39
Π .7 Dissolu test .....	40
Π .8. Chromatographie liquide à haute performance (HPLC).....	41
Π .9. Titreur Karl Fischer.....	41
Π .9.1Méthode.....	42
<b>Π .10Conclusion .....</b>	<b>42</b>

---

## *Chapitre 03 : résultats et discussions*

---

III. Introduction .....	52
III.1 Etude de granulométrie .....	52
III.2 Porosité .....	54
III.3 Etude rhéologique de la poudre .....	54
III .3.1Test d'écoulements .....	54
III.3.2Essais de tassements .....	55
III.4Humiditérésiduelle .....	55
III5. Comparaison des profils de dissolution .....	56
III.6. Résultats des dosages par HPLC.....	57
III .7 Conclusions .....	

Conclusion générale

Référence bibliographique

Les annexes

Annexe A

Annexe B

## Présentation de l'entreprise

C'est une entreprise mondiale avec une présence locale en Algérie depuis 1994. Nous utilisons notre vision unique pour transformer le progrès scientifique en solutions innovantes qui ont le pouvoir de révolutionner la vie des gens à travers le pays.

Fondée en 1978 Hikma est le nom d'une entreprise pharmaceutique créée en Jordanie basée à Londres pour la fabrication de quelques médicaments génériques et sous licence dont les principaux produits sont l'Amoclan (Amoxicilline), Prograf et Suprax, le médicament qui s'utilise pour le traitement de certains types d'infections bactériennes à l'image de la gonorrhée, infections d'oreilles et de la gorge, ...

Fondée par Samih Darwazah à Oman, elle est désormais la première compagnie qui exporte les produits médicamenteux vers les États-Unis, quelques années plus tard, elle a réussi de détenir une part importante dans les marchés arabes, notamment au Maroc et en Egypte en achetant des grandes industries pharmaceutiques à l'image de Promopharm et EPCI.

La société développe aussi ses activités en Algérie à travers son laboratoire pharmaceutique implanté à Chéraga, en comptant un effectif quasiment algérien, à priori, l'entreprise a réussi d'augmenter sa part sur le marché local, notamment après l'ouverture de son usine de production des antibiotiques.

Chez Hikma, notre vision est celle d'un monde plus sain qui enrichira toutes nos communautés. Durant les dernières 40 années, grâce à notre conviction, nous mettons à portée des gens des médicaments d'excellente qualité, qui peuvent transformer leur vie.

Aujourd'hui, nous avons plus d'expertise et de réseaux nécessaires pour révolutionner la vie de plus de gens. Et dans un monde qui change rapidement, notre vision est de plus en plus importante, non seulement pour Hikma, mais également pour les millions de gens que nous aidons dans le monde.

## **Introduction générale :**

L'industrie pharmaceutique est dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux service et entreprises (privé ou étatique) qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et qui ont joué un rôle prépondérant dans la hausse de la qualité et l'espérance de vie des populations au cours des derniers siècles.

Au sien de l'industrie pharmaceutique, le département de recherche et développement est une partie importante de fabrication d'un médicament ; il consiste plus particulièrement a transformé une molécule active en médicament c'est-à-dire l'élaboration d'une forme pharmaceutique adaptée à l'administration du produit a la posologie prévue et présentant les meilleurs garanties d'activité, de stabilité, d'acceptation et d'innocuité.

Les formes pharmaceutiques les plus utilisées aujourd'hui sont les formes solides, loin devant les formes liquides et les formes semi solides : parmi les formes solides, les plus administres sont les comprimés qui représentant aujourd'hui environ la moitié des médicaments administre a l'homme. Leur volume réduit et leur solidité suffisante pour résister à l'étape de conditionnement et au transport sont pour beaucoup dans leur succès.

Parmi toutes les voies d'administration des médicaments, la voie orale a toujours suscite un grand intérêt car elle est la plus confortable et la plus facile pour le patient.

Malheureusement Un grand nombre de molécules actifs administrés par cette voie ne parviennent pas à la circulation sanguine, par le manque d'absorption et de la faible biodisponibilité ; cette dernière est liée à une libération massive de la molécule active dans les milieux physiologique et/ou une faible résistance enzymatique.

La fabrication des formes sèche nécessite parfois une étape de granulation incontournable pour l'obtention de granulés afin d'améliorer leur biodisponibilité ou bien leur compressibilité.

La granulation est un procède assez complexe mais qui est bien maitrise aujourd'hui, surtout avec l'évolution la science dans le domaine pharmaceutique et aussi grâce à la découverte de nouvelle technologie qui permettent ainsi de faire des bénéfices en coûts et en heures, pour cela les industries ont optent sur l'optimisation de nouveau procédé afin d'assurer

des gains beaucoup plus importante le moins de risque possible que ce soit pour l'industrie ou pour la santé publique .

Ainsi, ce travail s'inscrit dans le cadre d'un projet ambitieux initié par le laboratoire pharmaceutique HIKMA, dont l'objectif est le développement d'un nouveau médicament de classe IC d'antiarrhythmics, par l'amélioration de sa solubilité et de se fait sa biodisponibilité par granulation dans le compacteur a rouleaux.

Notre contributions dans ce travail est en première lieu, d'élaborer une étude complète de développement sur le procédés de granulation en effectuant les changements de paramètres dans le compacteur a rouleaux.

En deuxième lieu, de proposer au laboratoire pharmaceutique HIKMA les nouveaux paramètres optimisés du process .

➤ Ce manuscrit se divise en trois chapitres :

Le premier chapitre, se résume en une synthèse bibliographique, ou on va commencer à parler de notion théorique sur le procédés de granulation par la voie sèche et plus précisément en compacteur à rouleaux avec les principaux facteurs dont l'influence est majeurs. Ensuite on va aborder les caractéristiques de l'équipement ainsi que son mode defonctionnement,Et pour finir ont clôturé cette partie avec le contrôle qualité du produit (granules et comprimés).

Le deuxième chapitre, est consacré aux matériels et méthodes utilises lors de ce travail, ainsi que les méthodes employées pour la caractérisation de équipement utiliser, la formation des grains ainsi que les spécifications du compacteur, enfin on va s'orientera vers la caractérisation des grains obtenus ainsi qu'aux tests de contrôle de la qualité du produit :HPLC, Titreur Karl Fischer et la dissolution des comprimés obtenus.

Le troisième chapitre, sera entièrement consacré à la discussion et l'interprétation des différents résultats obtenus.

Enfin, on va clorece manuscrit avec conclusion général qui regroupera les résultats importants de notre travail.

Pour des raisons de confidentialité, le nom du produit étudié ne sera pas dévoilé.

### Introduction :

La granulation sèche est un procédé efficace ayant pour objectif d'améliorer les propriétés physiques et mécaniques des poudres ainsi que la qualité des poudres utilisées (écoulement, taille...).

Le compactage a un rôle très important dans la phase de compression des comprimés. Bien que plusieurs méthodes et procédés sont disponibles, le compactage à rouleaux est le plus utilisé dans le domaine de la granulation par voie sèche. En effet il permet la production de granulés sans solvant.

Dans l'unité de compactage à rouleaux il existe plusieurs sous-processus à savoir : L'alimentation en poudre et le broyage [1]. Ce procédé est peut être influencé par plusieurs paramètres à savoir : les propriétés des matériaux, la vitesse, la pression et l'écart des rouleaux...

Ce chapitre compose de plusieurs parties :

La première partie est consacrée à la granulation par la voie sèche avec ses avantages et ses inconvénients ainsi que les équipements utilisés.

La deuxième partie traitera l'étape de compactage à rouleaux avec ses avantages et ses inconvénients, les caractéristiques de l'équipement utilisé, le fonctionnement du procédé.

La troisième partie portera sur le contrôle de la qualité du produit semi-fini et fini selon différents tests (friabilité, dureté, profil de dissolution...)

### Problématique :

L'étude d'un nouveau procédé de granulation par la voie sèche au sien d'un compacteur aux rouleaux (**HENCHENE ALEXANDERWARK**) d'un produit **FLU 100mg Comprimés** de la Classe thérapeutique **IC d'antiarrhythmics**

C'est pour cela que nous avons mené cette étude, afin d'approcher au mieux l'optimisation des conditions opératoires ainsi que la nature de la particule des MP étudiée et pour le réglage des paramètres opératoire pour bien assimiler le mécanisme d'agglomération des particules.

## I. La granulation

### I.1 Définition

La granulation est un procédé d'agglomération de particules de poudres cristallisées ou amorphes visant à former des agrégats solides plus ou moins résistants et de taille plus importante que les particules initiales, le produit obtenu est appelé granulé ou grain.

Dans l'étape de granulation, on procède au mélange du principe actif et des excipients afin d'obtenir un mélange granulaire homogène, Le granulé constitue un stade intermédiaire très fréquent dans la fabrication des comprimés mais il peut aussi être utilisé directement soit sous formes multi doses, soit réparti en doses unitaires telles que gélules, sachets ou paquets. [2]

### I.2 Intérêt de la granulation :

Le procédé de la granulation permet :

- D'obtenir un mélange parfaitement homogène entre le PA et les excipients ce qui permet d'aboutir à un parfait dosage de l'unité de prise.
- De modifier la texture du mélange afin d'obtenir une grande densité.
- D'obtenir un écoulement supérieur.
- D'avoir une répartition homogène pour les dosages volumétriques.
- D'avoir une plus grande aptitude à la compression
- D'augmenter la porosité facilitant ainsi la dissolution.
- De garantir une biodisponibilité adéquate du PA.

### I.3 Les voies de granulation :

Il existe deux types de granulations : La granulation par voie humide et la granulation par voie sèche.

#### I.3.1 La granulation humide :

La granulation humide est une technique d'accroissement de la taille des poudres par agitation et collision, associée à la pulvérisation d'un liquide de mouillage permettant de créer des liaisons entre les particules par des ponts liquides, qui sont formés après une étape de séchage, donnent naissance à des ponts solides assurant la cohésion. [3]

**I.3.2 La granulation sèche :**

La granulation sèche est utilisée pour former des granulés sans utiliser de solution liquide, le produit à granuler étant sensible à l'humidité et à la chaleur (le PA étant thermosensible, hydrosoluble, trop soluble dans le liquide de mouillage ou ne se comprimant pas facilement).

La formation de granulés sans humidité implique le compactage et la réduction de la taille du mélange de façon à produire un mélange granulaire de taille uniforme qui s'écoule librement. Pour assurer la cohésion du mélange, il est nécessaire d'ajouter des liants secs. [4]

La granulation par voie sèche peut être effectuée de deux façons : soit en produisant une grande plaque (ébauche) dans une presse à comprimés à service intensif, soit en comprimant la poudre entre deux rouleaux afin de produire une feuille de matière (compactage par roulement).

**I.3.2.1 Avantages et inconvénients de la granulation sèche :**

Le tableau suivant regroupe les avantages et les inconvénients du procédé de granulation par voie sèche :

**Tableau I. 1 :** les avantages et inconvénients de la granulation sèche.

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permet de travailler en continu et offre un rendement supérieur à celui de la granulation humide.</li> <li>• Indispensable dans le cas de produits sensibles à l'eau et/ou thermolabiles</li> <li>• granulation sans utilisation d'une solution liquide.</li> <li>• Ne requière qu'une main d'œuvre limitée.</li> <li>• La perte en produit minimale.</li> <li>• Peu coûteuse en énergie car elle ne nécessite pas de phase de séchage.</li> <li>• Augmente la densité vrac, assure un bon écoulement et améliore l'aptitude à la compression.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le compactage peut entraîner des irrégularités de forme.</li> <li>• Ce procédé génère une grande quantité de poussières, ce qui accroît le risque de contamination croisée.</li> <li>• Ne permet pas une très bonne répartition d'un principe actif faiblement dosé.</li> <li>• La cohésion des grains est inférieure à celle d'un granulé fabriqué par granulation humide.</li> <li>• Le taux d'humidité peu élevé des grains peut entraîner des problèmes en compression : clivage, décalotage des comprimés.</li> <li>• Applicable uniquement aux produits pulvérulents ayant une bonne aptitude à la compaction, ce qui limite grandement son utilisation.</li> </ul>

**I.3.2.2 Mécanismes d'agglomération des particules :**

Pour comprendre le mécanisme de la granulation il est utile de connaître les forces donnant naissance à la cohésion de particules sèche et les phénomènes d'adhésion. L'adhésion est

définie comme la liaison de matériaux différents, La cohésion est définie comme la liaison de matériaux identiques.

Les liens doivent être formés entre des particules de poudre de sorte qu'elles adhèrent entre elles pour former des granules et ces liens doivent être suffisamment forts pour empêcher la rupture des granules. L'amplitude de ces forces est déterminée par: la taille des particules, la structure des granules et l'humidité des granules.

On a identifié trois mécanismes à l'origine des forces agissant pendant et après l'agglomération. Ces mécanismes sont les suivants: [5]

1. **Zone d'alimentation de la poudre :** La zone d'alimentation est située en haut de la zone de pincement. La densification de la poudre dans cette zone est due au réarrangement des particules. Il est à noter que la vitesse de la poudre est inférieure à celle des rouleaux dans cette zone.
2. **Zone de compression :** Lors de l'étape de compression, plusieurs processus permettent de compresser la poudre en un ruban. Les différentes étapes sont :
  - a) **Transmission des forces de compaction :** La pression permet le réarrangement des particules et l'expulsion de l'air du lit de poudre. Le degré de densification dans cette zone dépend de propriétés intrinsèques de la poudre, dont la forme et la taille des particules, leur cohésion et la densité du mélange.
  - b) **Déformations :** Au point de contact entre deux particules, la surface se déforme lorsque la pression est assez élevée, la limite d'élasticité des particules est dépassée et des déformations plastiques apparaissent.
  - c) **Fragmentation :** Bris de particules au point de contact lorsque la pression est trop importante.
  - d) **Liaison inter faciale :** Les déformations plastiques et la fragmentation des particules créent de nouvelles zones de contact entre les particules permettant la formation de nouvelles liaisons inter particulaires. Les liaisons inter particulaires sont principalement dues aux mécanismes d'adhésion suivants :
    - Liaisons mécaniques : Lors de la compression, les particules se déforment et se brisent, ce qui permet aux particules de s'imbriquer l'une dans l'autre.
    - Liaisons intermoléculaires : Comme celles de Van Der Waals, ce sont des forces qui agissent à des distances interatomiques jusqu'à 10 nm [6]. De plus les forces électrostatiques peuvent augmenter significativement quand la distance entre les particules décroît et ceci est mis en application dans la

- granulation sèche par l'application de comme par exemple dans les rouleaux compresseurs.
- Liens par imbrication de particules entre elles : Les fibres, les petits bâtonnets ou les particules volumineuses peuvent s'imbriquer entre elles. Bien que l'imbrication mécanique des particules influence la force des agglomérats, sa contribution est généralement considérée comme faible en comparaison avec d'autres mécanismes.
- L'agglomération des particules venant au contact a lieu tant que les forces d'attraction sont supérieures aux forces de séparations telles que les forces élastiques, les forces dues à l'écoulement (pression, inertie) et les forces dues aux frottements et aux collisions.

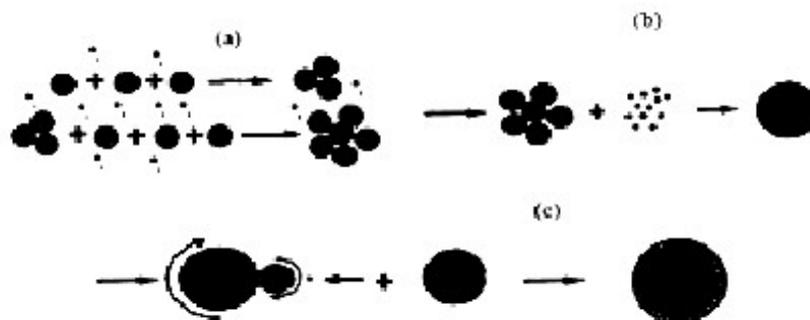


Figure I.1: mécanismes d'agglomérats. [7]

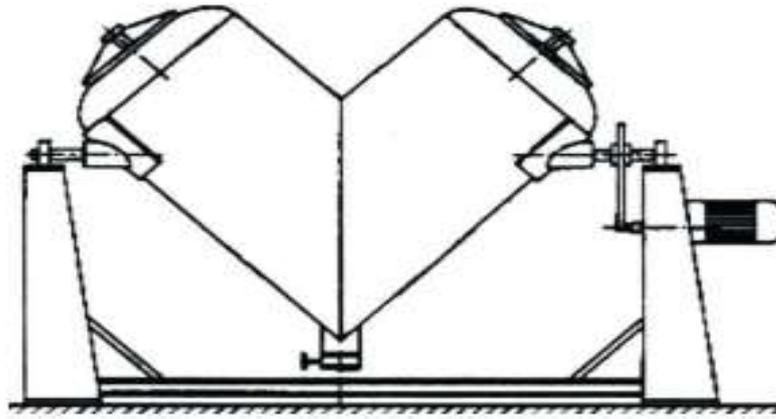
3. **Zone de relaxation (ou d'extrusion) :** L'éjection permet de compléter l'étape de relaxation en enlevant la pression résiduelle sur le ruban de poudre, ce qui permet de restituer l'énergie emmagasinée par déformation élastique.

Ces mécanismes dépendent fortement des conditions opératoires, des propriétés physico-chimiques du mélange de poudre, des caractéristiques et du mode de réglage de l'équipement.

### I.3.2.3 Equipements utilisés dans la granulation sèche :

#### I.3.2.3.1 Mélangeur cylindrique en V (chute libre) :

Le principe de fonctionnement des mélangeurs «par retournement » est simple. Une enceinte fermée est mise en rotation autour d'un axe forçant les particules à rouler les unes par rapport aux autres à la surface du mélange. La taille de la cuve est très variable. On trouve des modèles allant de quelques litres pour un mélangeur de laboratoire à plusieurs dizaines de mètres cubes pour les modèles les plus volumineux.



**Figure I.2 :** Mélangeur cylindrique de la forme V

Le taux de remplissage de la cuve est habituellement de 50% du volume total pour laisser les particules se déplacer librement au sein de la cuve. La rotation se fait dans un plan vertical au tour d'un arbre en V situé au milieu, le chargement se fait dans un bras supérieur du V à travers un couvercle pouvant être étanche.

#### **I.3.2.3.2 Le compacteur**

Le compacteur aussi appelée aussi Presse à cylindres (**Figure I. 3**) comprend deux cylindres d'acier horizontaux, parallèles, mus par un moteur puissant et tournant en sens inverse. La poudre est amenée par une vis. Au fur et à mesure que le volume diminue dans la zone de pression maximale celle-ci est précipitée vers le bas du compacteur afin de passer entre deux cylindres. Le matériau prend la forme d'un solide compact ou d'une plaque plane très dure.



**Figure I.3:** La presse à rouleaux ou compacteur.

### I.3.2.3.3 Le broyeur tamiseur (oscillateurs)

Les briquettes ou les plaques obtenus après compactage sont concassées et le grain obtenu tamisé. Le broyage est effectué à l'aide de broyeurs quant au tamisage (calibrage) il peut se faire simultanément avec le broyage dans un granulateur oscillant ou rotatif. Le grain obtenu doit être formé de particules de tailles et de formes régulières de telle manière que le remplissage ultérieur de la chambre de compression se fasse aussi régulièrement que possible. La présence d'une faible quantité de poudre fine dans le grain peut être intéressante pour un meilleur remplissage et pour réduire au minimum les inclusions d'air.

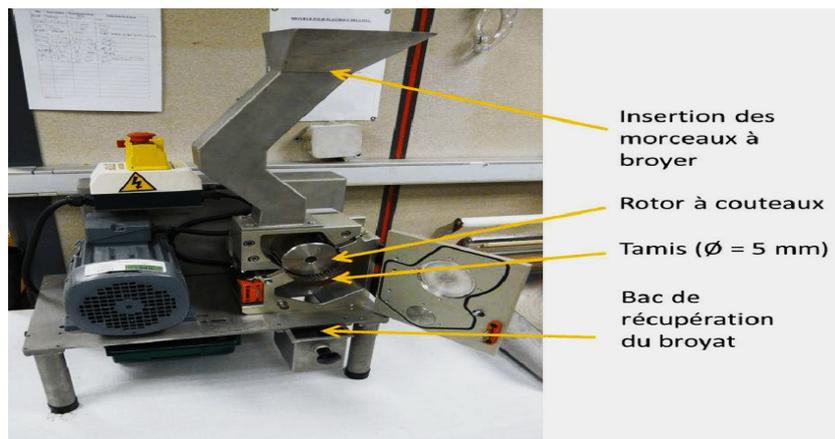


Figure I.4 : Broyeur-tamiseur

## I.4 Le procédé de compactage

### I.4.1 Le compactage à rouleaux :

Le compactage à rouleaux est un procédé de mise en forme des matériaux granulaires sous forme d'agglomérats ou de compacts. Le terme milieu granulaire désigne une grande famille de matériaux allant des particules fines aux grains de grandes tailles. Plusieurs essais sont nécessaires pour ajuster les paramètres de ce procédé et pour faire réussir la formation de compact d'une poudre donnée avec des propriétés souhaitées. Par ailleurs, ce procédé souffre d'un manque de changement facile d'échelle permettant de transposer les résultats d'essais du laboratoire vers l'unité de production.

Le système de compactage par roulement (granulateur-compacteur) est constitué de deux cylindres qui tournent en sens inverse. Souvent, l'un est en mouvement grâce à une force hydraulique par exemple et l'autre est en mouvement par entraînement. On introduit le mélange de poudre qui doit traverser l'espace extrêmement réduit entre les deux cylindres. À la sortie, on obtient une plaque de poudres fine dont la friabilité est importante, Cette propriété joue un paramètre très important pour former des grains lors de l'opération du calibrage. Par la suite,

les grains obtenus vont subir une étape de tamisage afin de séparer le compact pour aboutir à une forme finale de granulés. [8,9]

### I.4.1.1 Les avantages et inconvénients du procédé de compactage :

Le tableau suivant regroupe les avantages et les inconvénients du procédé de compactage :

**Tableau I.2 :** les avantages et les inconvénients du procédé de compactage [47]

avantages du procédé de compactage	Inconvénients du procédé de compactage
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cette technique permet aussi d'obtenir des poudres composites (enrobage, mélange) avec une granulométrie souhaitée par le broyage des compacts obtenus.</li> <li>• Il permet ainsi d'améliorer les propriétés des poudres comme la coulabilité (fluidité de la poudre) Améliore le contrôle du poids de dosage des médicaments.</li> <li>• Stabiliser le mélange sous forme de plaquettes</li> <li>• les produits sensibles à l'humidité peuvent être traités.</li> <li>• les produits sensibles à la chaleur peuvent être traités;</li> <li>• aucune migration de médicament et de couleur ne se produit.</li> <li>• Produit un bon comprimé.</li> <li>• Utilise peu d'énergie, de coût et d'espace.</li> <li>• Produit un produit sec.</li> <li>• Utilise moins de matières premières.</li> <li>• pas de séparation des composants.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le compactage peut entraîner des irrégularités de forme ;</li> <li>• Beaucoup de poussières sont générées, ce qui accroît le risque de contamination croisée.</li> <li>• Il ne permet pas une très bonne répartition d'un principe faiblement dosé.</li> <li>• La cohésion des grains est inférieure à celle d'un granulé fabriqué par granulation humide.</li> <li>• Le taux d'humidité peu élevé des grains peut entraîner des problèmes en compression : clivage, décalottage.</li> <li>• les poudres doivent être compressibles nécessite généralement l'ajout d'un lubrifiant pour minimiser l'adhérence aux rouleaux.</li> </ul>

### I.4.1.2 Phénomènes intervenant lors du procédé de compactage :

Le procédé d'agglomération par le compacteur fait intervenir différents phénomènes comme :

- La pression hydraulique appliquée sur le lit de poudre par les rouleaux permet de créer des briquettes qui sont formées par des interactions entre les particules et la création des ponts solides.
- La formation des ponts solides intervient que s'il y a collision entre les particules par le liant et la pression appliquée sur le mélange.
- La force d'adhésion entre les particules est en fonction de la taille des particules et des propriétés physiques de liant utilisé.

- Le broyage des compacts obtenus par les rouleaux permet de manipuler et de contrôler la taille de la poudre.
- L'ajout de liant dans le mélange de la poudre permet l'attraction des particules entre elles ce qui implique la formation des agglomérats.

### I.4.2 La presse à rouleaux :

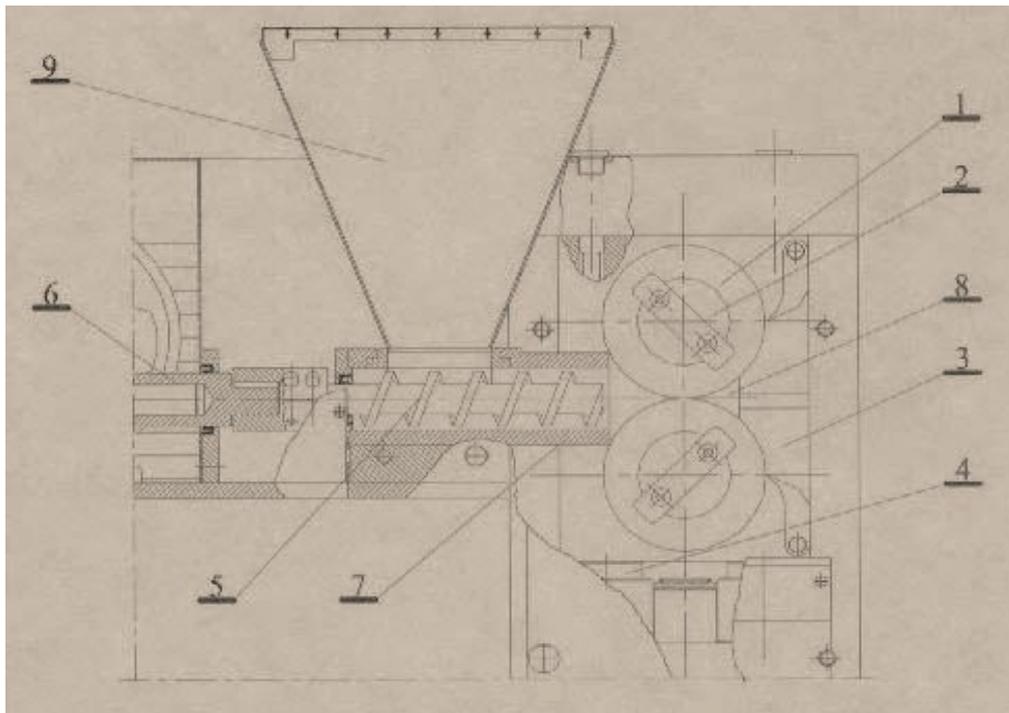
Dans le procédé de compactage à rouleaux, la mise en forme de la poudre est réalisée par une presse à rouleaux. La poudre arrive aux rouleaux par un système d'alimentation. Il existe trois types de systèmes d'alimentation : vertical, horizontal ou hors axes.

1. Le système d'alimentation gravitaire ou vertical où la trémie est placée au-dessus des rouleaux et la poudre arrive aux rouleaux sous l'effet de son poids [10].
2. Le système d'alimentation horizontal où le transport de la poudre est assuré par une vis sans fin placée horizontalement sous la trémie [11, 12].
3. Le système d'alimentation hors axes est aussi souvent muni d'une vis sans fin pour faciliter le transport de la poudre.

Dans cette étude, nous avons utilisé une presse à alimentation horizontale (**Figure I. 5**). Le dispositif comprend une trémie dans laquelle la poudre s'écoule. La trémie est placée au-dessus d'une vis sans fin disposée horizontalement pour transporter la poudre jusqu'à la zone d'alimentation.

Cette zone est située entre la dernière spire de la vis et les deux rouleaux. Ces derniers sont montés sur deux axes parallèles dont l'un est fixé et l'autre mobile. La mobilité de l'un des deux axes permet de régler l'espace entre les deux rouleaux dont le minimum est appelé l'entrefer. L'axe mobile est maintenu par des vérins hydrauliques qui permettent de maintenir l'entrefer fixe mais aussi d'ajuster l'entrefer si besoin. Les centres des deux rouleaux sont reliés par une droite appelée « ligne des centres » [10]. La position angulaire à la surface des rouleaux est déterminée par rapport à cette ligne. L'angle = 0, appelée angle neutre, coïncide avec la ligne des centres.

De l'entrée des rouleaux jusqu'à la sortie, la poudre traverse différentes zones avant d'être relâchée sous forme de compact. Nous ferons une description de ces différentes zones au paragraphe I.4.2.2 :



1-Rouleau, 4-Support du système hydraulique, 7-Fourreau (Tube),  
 2-Axe du rouleau, 5-Vis d'alimentation 8-Sortie des compacts,  
 3-Support du bloc, 6-Commande de la vis, 9-Trémie,

**Figure I.5:** schéma descriptif de la presse à rouleaux utilisé, vue de face.

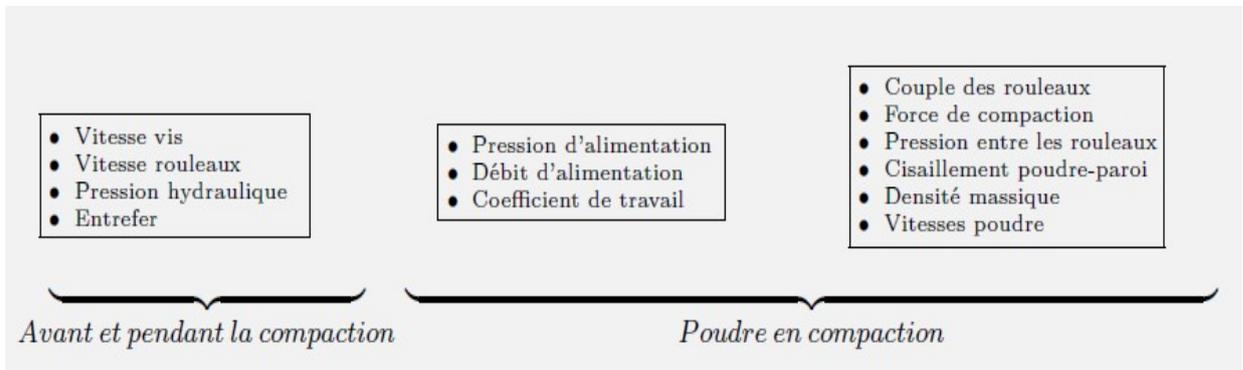
#### I.4.2.1 Fonctionnement de l'équipement :

Le bon fonctionnement de la presse à rouleaux est basé sur le mode de réglage de certains Paramètres telles que :

- la vitesse de la vis et celle des rouleaux.
  - Le débit de la vis d'alimentation de la poudre.
  - la vitesse de concasseur.
  - le degré de refroidissement des rouleaux.
  - la pression (ou force) hydraulique appliquée.
  - l'entrefer.
- Il faut aussi prendre en compte les variables caractéristiques de l'alimentation qui jouent un rôle important dans le compactage telles que :
- La pression et le débit d'alimentation sont utilisés comme conditions aux limites dans les modèles du procédé de compactage (semi analytique et analytique) afin de tenir compte de l'alimentation des rouleaux [13, 14].
  - le coefficient de travail qui est le rapport de la vitesse des rouleaux par celle de la vis.
- Les variables de sorties obtenues au cours du procédé après réglage sont :

- le couple des rouleaux.
- la force de compaction.
- la pression entre les rouleaux.

Tous ces paramètres sont liés par une relation de cause à effet et peuvent être présentés dans le diagramme ci-dessus divisé en trois parties.



**Figure I.6 :** paramètres de contrôle avant et pendant la compaction

En effet, la presse utilisée est une presse **HENCHENE ALEXANDERWARK** qui est équipée d'un ensemble de capteurs pour les indicateurs des variables. Ces capteurs (couple de la vis, couple des rouleaux, pression hydraulique, entrefer et vitesses de la vis et des rouleaux, degré de température des rouleaux) affichent les valeurs instantanées sur un tableau de bord qui permettent une acquisition en continu des données pour le contrôle et l'exploitation ultérieure lors du process.

### I.4.2.2 Description des différentes zones de compression entre les rouleaux :

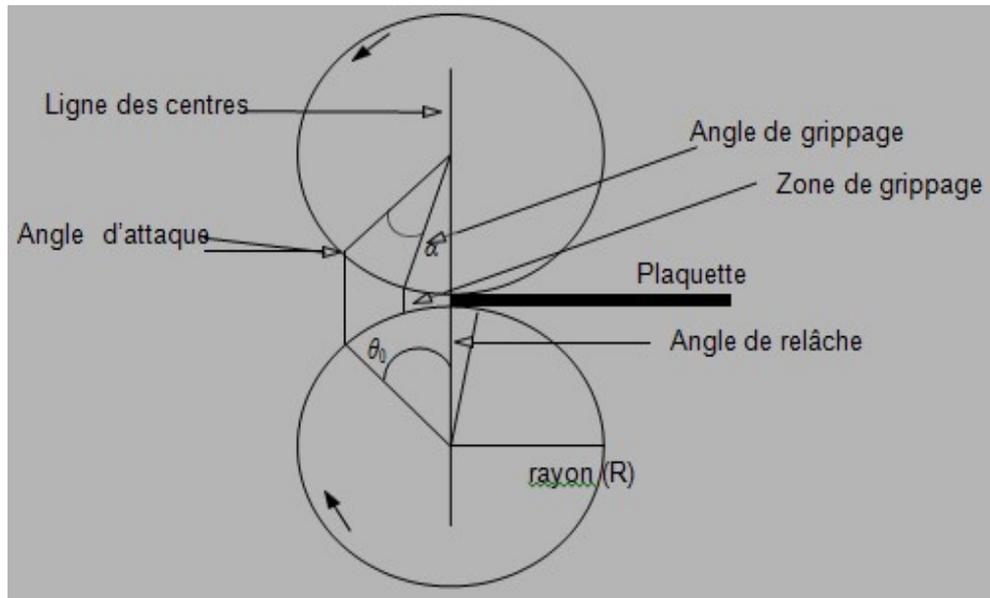
Lors du passage de la poudre entre les rouleaux, celle-ci passe par un processus de déformation complexe où l'on passe de l'état poudre faiblement tassée à un état dense (compact).

Pour décrire les étapes de densification de la poudre, quelques positions relatives à l'angle de rotation du rouleau sont présentées dans la **(Figure I. 7)**.

À la sortie de la vis, la poudre entre en contact avec les cylindres à une position  $\theta_0$  appelée angle d'attaque. Cet angle est associé à la zone d'alimentation et indique le début de la compaction. Le transport de la poudre est assuré par les rouleaux grâce aux (frottements interarticulaire) et (poudre-paroi) jusqu'à un angle  $\alpha$  appelé angle de grippage (de pincement ou de prise). Cet angle marque la fin de la zone d'alimentation et le début de la zone de compaction (zone de grippage). Il coïncide avec la position où la poudre est transportée à la vitesse des rouleaux [13].

Le processus de compaction se termine enfin dans la zone d'éjection qui marque la phase finale de la compaction de la poudre à l'angle de relâche. L'angle de relâche ne commence pas à la

ligne des centres (position de l'angle neutre  $\theta = 0$ ) mais plutôt à la position angulaire où la pression maximale est relevée ( $\theta \text{ max}$ ) c'est-à-dire quelques degrés avant l'angle neutre.



**Figure I.7** : zones et angles du compactage entre les rouleaux

En suivant le transport de la poudre depuis l'angle d'attaque  $\theta_0$  jusqu'à l'angle de relâche, on peut décrire le changement du comportement de la poudre.

Tout d'abord, dans la zone d'entraînement de la poudre par les rouleaux ( $\alpha \leq \theta \leq \theta_0$ ), les particules glissent sur les parois des rouleaux. Sous l'effet des frottements inter-particulaires et particules- paroi, la poudre est transportée par les rouleaux mais à une vitesse inférieure à celle des rouleaux.

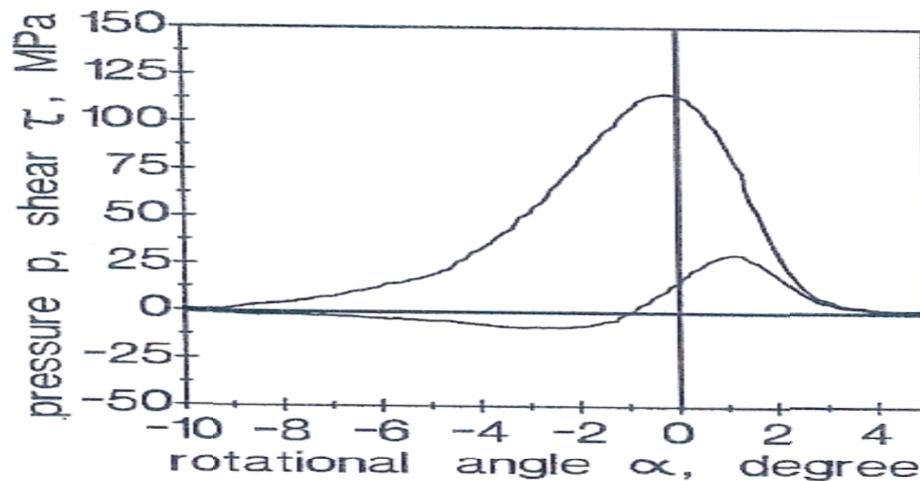
Dans cette zone, il y a réarrangement des particules entraînant une pré-densification de la poudre. En suite la poudre arrive dans la zone de grippage où elle subit une forte contrainte due à la pression des cylindres. [15]

La poudre colle sur les parois des rouleaux et avance à la vitesse de ces derniers. Dans cette phase, on assiste à la déformation plastique et à la fragmentation des particules. La poudre est compactée et prend une forme finale définie par la surface des rouleaux.

Après la zone de grippage, le produit final appelé compact ou plaquette est relâché progressivement et ne subit aucune pression de la part des rouleaux à l'angle de relâche. Un relâchement élastique des compacts est alors mis en jeu.

Au cours du compactage de la poudre entre les rouleaux, la contrainte normale dans le lit de poudre augmente progressivement jusqu'à atteindre une valeur maximale avant de chuter. La valeur maximale de cette contrainte et la position à laquelle elle se réalise dépendent de la poudre utilisée mais aussi des paramètres de la presse. Il est montré [13] que le maximum de la pression est

obtenu avant la ligne des centres qui est identifiée par la droite reliant les centres des deux rouleaux ou par l'angle neutre ( $\theta=0$ ). La phase de chute de la contrainte est plus courte que sa montée.



**Figure I.8 :** Les profils de contraintes normale et de cisaillement entre les rouleaux [16].

Grâce aux intérêts multiples du compactage et de la variété des domaines d'application, plusieurs études ont été menées pour comprendre le procédé. Les expériences décrites dans la littérature [17, 18,09, 10,11, 14] montrent que la qualité des produits issus du compactage est fortement liée aux paramètres du procédé. Nous présentons donc dans la section suivante une revue des paramètres afin d'identifier les plus déterminants pour mener à bien l'étude expérimentale du procédé.

### I.4.3 Les plaquettes compacts :

La forme des produits à la sortie des rouleaux dépend de la forme de la surface des rouleaux. La surface des rouleaux peut être lisse, profilée ou présenter des poches (alvéoles).

Les rouleaux à surface lisse permettent de produire des plaquettes alors que les rouleaux à surface profilée permettent d'obtenir des bâtonnets. Mais quelle que soit la forme des produits, l'objectif premier est de produire des compacts de qualité acceptable vis-à-vis d'une propriété souhaitée comme la cohésion ou la résistance mécanique par exemple. Des essais mécaniques permettent d'évaluer la qualité des compacts.

La cohésion et la friabilité dépendent du temps de compaction et de la pression appliquée sur la poudre. Plus le temps de compaction et la pression appliquée sont élevés, plus les compacts sont cohésifs et moins ils sont friables.



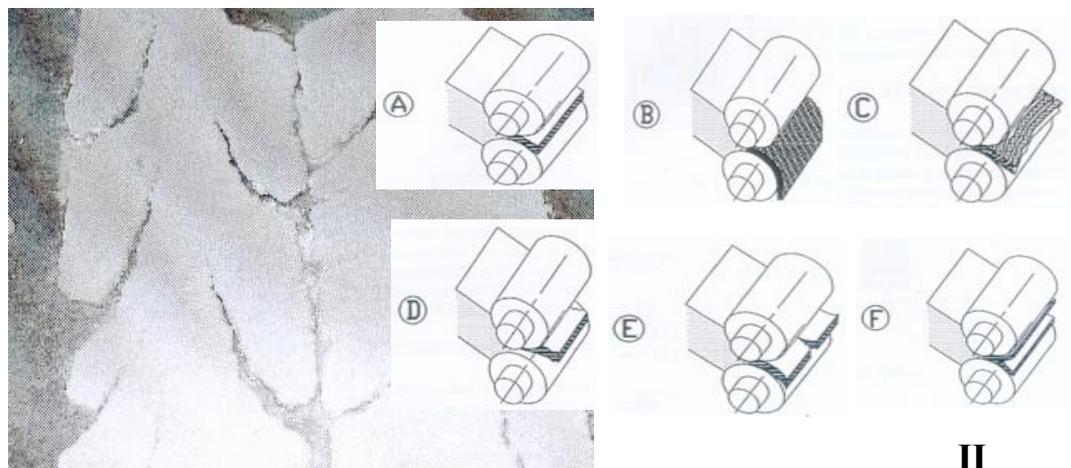
**Figure I. 9 :** Les plaquettes compactes

**I.4.4 Les paramètres de réglages influençant dans le procédé compactage à rouleaux :**

Dans le compactage à rouleaux, les paramètres de réglages les plus influents sont la vitesse de la vis, la pression hydraulique, la vitesse des rouleaux et l'entrefer. Les grandeurs qui en résultent comme la pression d'alimentation et le débit sont étroitement liés aux grandeurs des paramètres réglages. Ces paramètres ont une grande influence sur les propriétés des compacts formés.

Il est maintenant acquis que les principaux problèmes de compactage sont liés à des défauts d'alimentation par la vis ou à un temps d'application de la pression trop court. Les défauts d'alimentation sont souvent générés par un mauvais écoulement de la poudre dû à la présence de l'air. Le choix des paramètres tels que la vitesse des rouleaux, celle de la vis et l'entrefer est essentiel pour obtenir des compacts de bonnes tenues mécaniques. Un mauvais réglage entraîne la formation de plaquettes de qualité médiocre et dans certains cas la poudre n'est pas du tout compactée. **La Figure I.10** montre des cas de configuration pouvant se produire lors de la compaction [19, 11] :

**I**



### **I: Compact fissuré dues à la contrainte de traction entre le bord et le centre**

### **II: Différentes situations de compacts formes par les rouleaux lisses**

**A:** Compact dense et de bonne qualité.

**B:** Poudre non compactée (sous forme de poudre).

**C:** Cassure des plaquettes dans le sens transversal.

**D:** Pas de compaction sur les bords.

**E:** Le compact se divise latéralement en deux parties.

**F:** Dédoublage de la plaque : rupture dans l'épaisseur.

**Figure I.10:** Différentes situations pouvant se produire lors de la compaction par rouleaux lisses.

Différents cas de plaquettes rencontrées en sortie de presse.

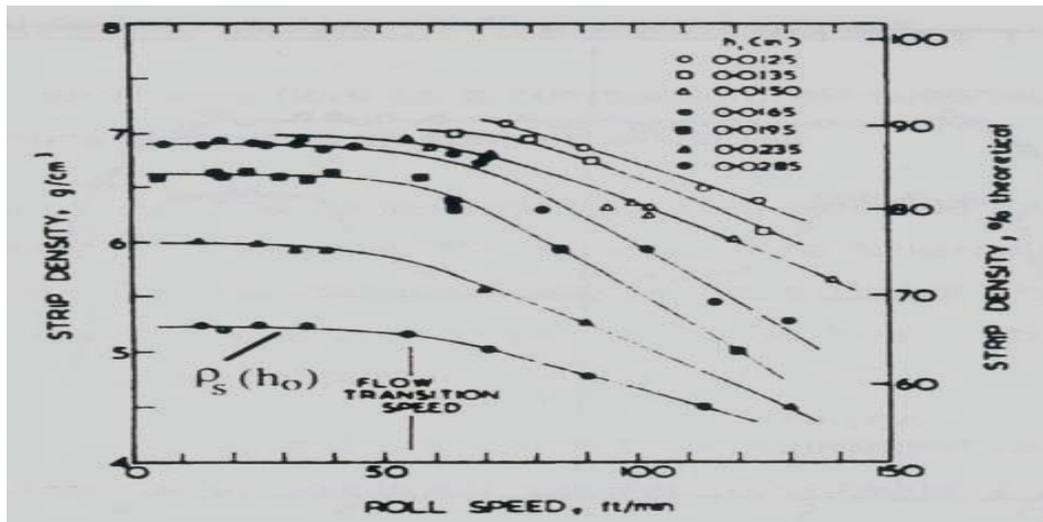
Ces défauts sont en grande partie dus à une mauvaise corrélation entre les quatre paramètres à savoir l'entrefer, la pression hydraulique, la vitesse des rouleaux et la vitesse de la vis.

#### **I.4.4.1 L'entrefer :**

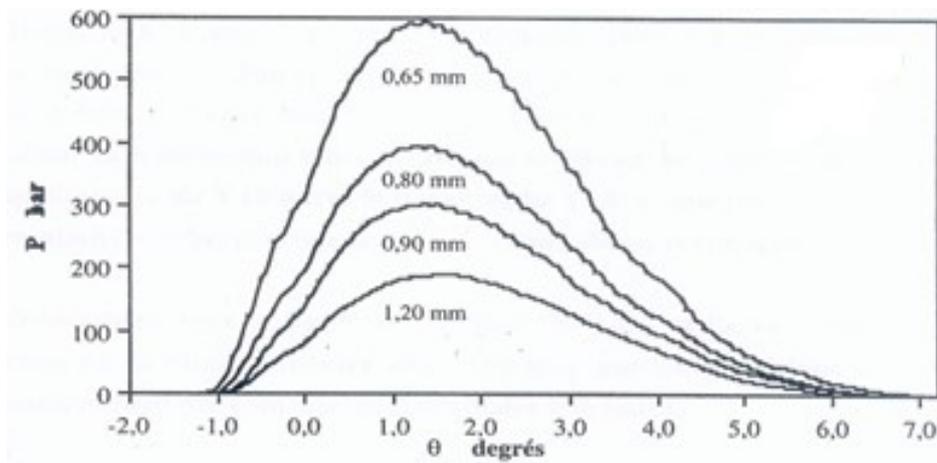
L'entrefer est un paramètre qui détermine non seulement l'épaisseur des plaquettes, la capacité de la presse (aspect quantitatif) et aussi la qualité des compacts par rapport à la densité et de cohésion.

En effet, la masse volumique des compacts diminue lorsque l'entrefer augmente avec une vitesse des rouleaux constaté (**Figure I.11**). Cette diminution s'explique par le fait que la transmission des contraintes au sein de la poudre en compaction devient de plus en plus mauvaise quand l'entrefer augmente [20].

En plus de la baisse de la masse volumique, l'augmentation de l'entrefer entraîne la diminution de la pression maximale entre les rouleaux et l'élargissement de l'angle de compaction  $\theta$  (**Figure I.12**). Par ailleurs la variation de l'entrefer (les autres paramètres fixés) ne modifie Pas le temps de séjour de la poudre dans la zone de compaction. L'augmentation du temps de compaction contribue à la cohésion des plaquettes en consolidant les liens entre particules. Ces analyses montrent que l'entrefer joue un rôle capital aussi bien quantitatif que qualitatif dans la production des compacts. Au cours du procédé, il faut maintenir fixe l'entrefer pour obtenir les mêmes résultats. Pour cela on applique une pression hydraulique sur le rouleau mobile pour compenser la pression appliquée sur la poudre.



**Figure I.11:** Masse volumique des compacts en fonction de la vitesse des rouleaux avec des entrefers différents (poudre de CROSCARMELLOSE SODIUM)[20].



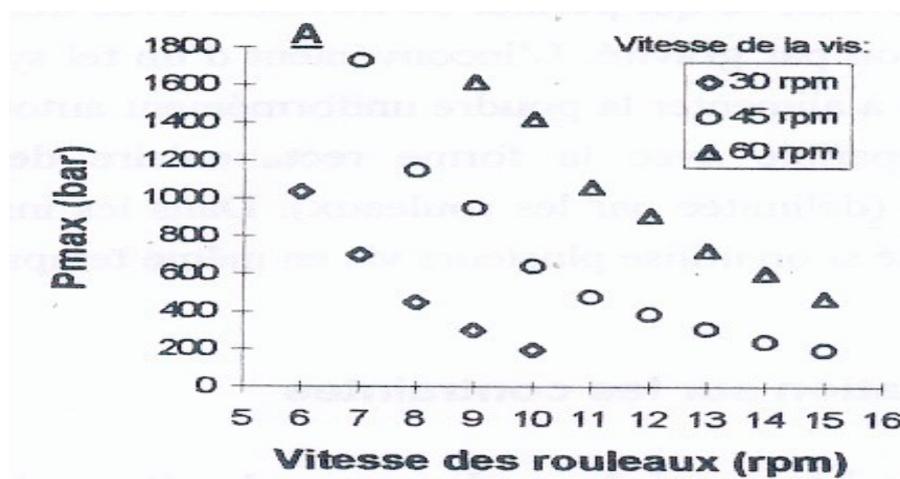
**Figure I.12:** Profils de pression de la poudre (PREGELATINIZED STARCH) à vitesse constante pour différentes valeurs de l'entrefers [10].

#### I.4.4.2 La pression hydraulique :

La pression hydraulique affecte essentiellement la qualité des compacts de façon indirecte à travers l'entrefers. Si la pression hydraulique n'est pas assez élevée, l'arrivée de la poudre dans la zone de compaction provoque un écartement des rouleaux donc une augmentation de l'entrefers. La hausse de la pression hydraulique permet d'atténuer la variation de l'entrefers. (Freitag, K. Reincke, J. Runge, W. Grellmann, and P. Kleinebudde)[17] ont montré qu'à basse pression hydraulique, la dureté des compacts est faible comparée aux résultats obtenus à haute pression hydraulique. Il apparaît donc judicieux de travailler avec une pression hydraulique élevée pour éviter toute fluctuation de l'entrefers.[18]

#### I.4.4.3 La vitesse des rouleaux :

La vitesse des cylindres doit être adaptée pour assurer la formation de bons compacts et éviter l'accumulation d'importante quantité de poudre à l'entrée des cylindres. L'augmentation du régime des rouleaux (les autres paramètres constants) a pour effet l'accroissement de la quantité de poudres transportées. La zone d'alimentation devient pauvre en poudre, la pré densification diminue et la pression maximale dans l'entrefer baisse [21]. En effet, une vitesse de rouleaux élevée diminue le temps de contact et de compaction. Ce là se traduit par une baisse de cohésion dans le compact. Les propriétés de cohésion sont plus satisfaisantes si le temps de compaction est élevé [22].



**Figure I.13:** Profils de contrainte normale selon la vitesse des rouleaux et de la vis sur (la poudre PREGELATINIZED STARCH) [11]

##### 1.4.4.3.1 Refroidissement des rouleaux

Pour éviter une montée en température inadmissible du produit pendant le compactage et permettre le traitement de produits sensibles aux températures élevées, la machine est dotée d'un système de refroidissement des rouleaux. [46].

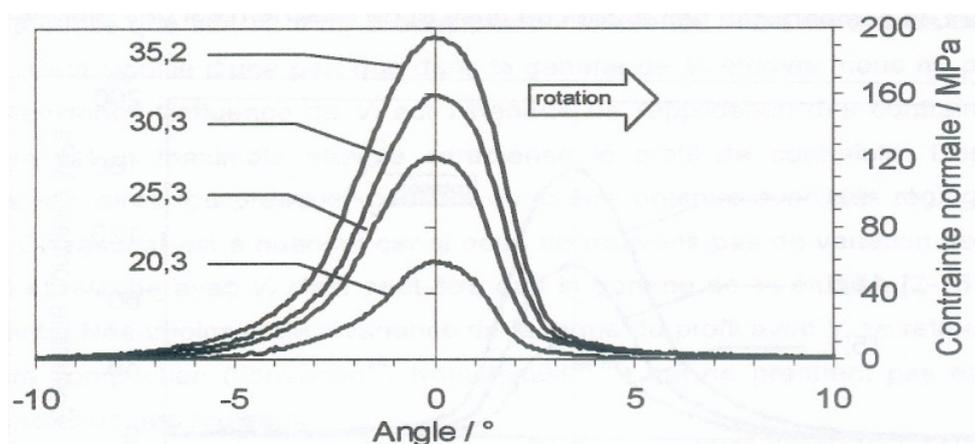
Le système de refroidissement de la machine guide l'eau de refroidissement nécessaire à travers les arbres et les corps des rouleaux au moyen de passages tournants. Ceci permet d'évacuer la chaleur générée par le compactage. La technologie de mesure et de régulation utilisée permet de régler le débit d'eau de refroidissement et de surveiller la température de l'arrivée d'eau.

Le passage de l'eau à travers l'arbre entraîne une réduction de la température des paliers et par conséquent une augmentation de la durée de vie de ceux-ci. [46]

#### I.4.4.4 La vitesse de lavage :

L'alimentation de la presse est assurée par la vis sans fin. Il représente ainsi le système d'alimentation du compacteur. On peut augmenter ou diminuer le volume de l'alimentation par simple variation de la vitesse de la vis. La diminution de la vitesse de la vis entraîne une baisse de la masse volumique dans la zone d'alimentation. Cela fait retarder le début de la compaction et diminue ainsi le temps de compaction.

Inversement certains auteurs [17,12, 11] ont montré qu'en augmentant la vitesse de la vis (les autres paramètres étant fixés) la contrainte appliquée sur la poudre augmente et la largeur du profil de contrainte s'élargit (**Figure I. 14**). Ces changements proviennent de l'augmentation de la pression au début de la zone d'alimentation. L'augmentation de la pression maximale et l'élargissement de la largeur du profil traduisent une amélioration de la cohésion des compacts. L'influence de la vitesse de la vis sur le procédé est liée à celle des rouleaux. Les paramètres déterminants ne sont pas seulement les vitesses prises indépendamment mais plutôt leur rapport [12,10, 11]. On retrouve cette idée qui consiste à mettre en jeu les paramètres de façon groupée dans les travaux de Lecompte [21].



**Figure I.14:** profils de contraintes normales (vitesse rouleaux constante) [11].

### I.4.4.5 Corrélation des paramètres de la vis et des rouleaux :

Nous avons évoqué l'effet de la diminution de la vitesse de la vis dans le procédé. Inversement à l'augmentation de la vitesse de la vis seulement (les autres paramètres étant fixés) crée une forte accumulation de la poudre dans la zone d'alimentation et bloque par la suite les rouleaux.

C'est pourquoi il faut une bonne corrélation des vitesses de la vis et des rouleaux pour assurer le bon déroulement de la compaction. L'intérêt de cette corrélation est que, en faisant varier les deux vitesses tout en gardant constant leur rapport, les variables de sortie (par exemple le couple, la pression, etc.) ne varient pas [22]. Ce rapport de vitesses est appelé coefficient de travail.

Lacorrélation des vitesses permet de définir une zone appelée zone de bon fonctionnement dans laquelle des plaquettes acceptables peuvent être produites.

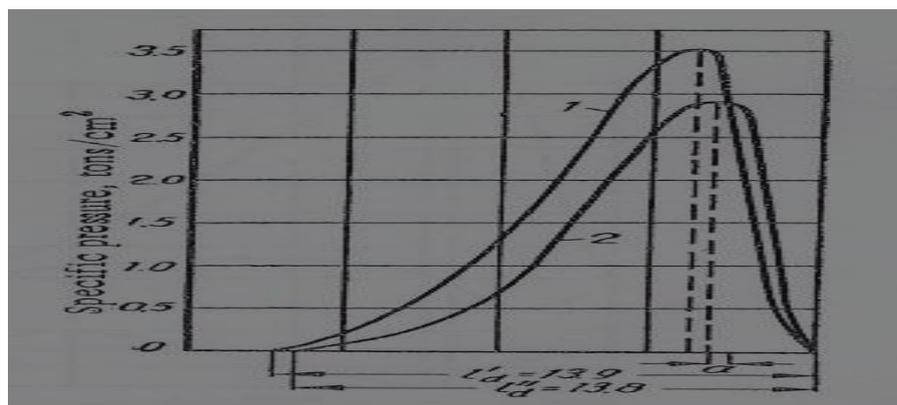
### I.4.5 Influence des propriétés des poudres sur la conduite du procédé :

La difficulté de mise en œuvre du procédé de compactage n'est pas seulement due aux paramètres du procédé mais aussi aux propriétés de la poudre. Dans le procédé, des différences apparaissent lors qu'on applique les mêmes conditions opératoires à des poudres de propriétés différentes. Ces différences sont dues au fait que:

- certaines poudres ne s'écoulent pas bien et leur transport ne se fait pas de façon continue et uniforme.
- mécanismes de déformations qui diffèrent selon les poudres (déformation puis fragmentation comme pour les celluloses en poudre (pulvérulents) ou déformation plastique comme pour les celluloses microcristallines).

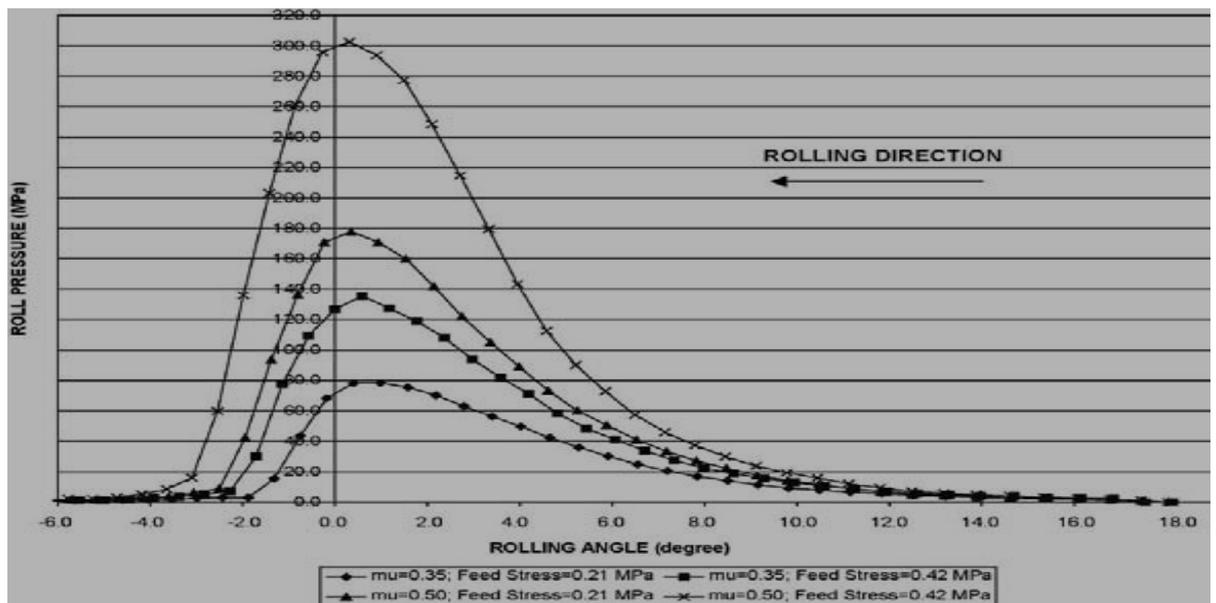
Nous nous intéressons à l'influence de ces propriétés sur certaines grandeurs (pression entre les rouleaux, la densité, etc.). Cependant il est difficile de généraliser un résultat obtenu sur une poudre à cause des différents mécanismes qui entrent en jeu quand la poudre est soumise à une compression. Expérimentalement pour étudier l'influence des propriétés de la poudre il est plus facile d'effectuer les tests sur des poudres différentes. Ce qui fait que l'étude de l'influence des propriétés de la poudre à partir des expériences nécessite l'utilisation de plusieurs variétés de poudres.

À l'inverse des essais, les modèles permettent d'évaluer à moindre coût l'influence des propriétés de la poudre sur les variables de sortie qui caractérisent la qualité des compacts.



**Figure I.15:**Influence de la granulométrie sur la distribution de pression: poudres de CROSCARMELLOSE SODUIM 1 (fine) et 2 (grosse) [22]

On peut par exemple étudier l'effet de l'angle de frottement interne, du coefficient de frottement, de la densité apparente, de la compressibilité, etc. sur la contrainte maximale. La théorie nous permet de voir que l'augmentation de l'angle de frottement à la paroi entraîne une augmentation de la pression maximale [20,24]. Selon Déc., un coefficient de frottement élevé signifie une densité relative élevée et de plus la pression entre les rouleaux augmente (**Figure I. 16**). [12] De même Mansa et al ont montré par simulation numérique que la pression maximale est plus importante quand la compressibilité de la poudre est élevée. Cependant l'étude du compactage par modélisation implique en amont l'étude des propriétés mécaniques des poudres.,[09]



**Figure I.16:** Distribution de la pression en fonction de l'angle  $\theta$  avec deux coefficients de frottements différents [12].

Pour résumer, l'augmentation de la vitesse de la vis entraîne l'augmentation du débit et de la pression d'alimentation. La variation de la vitesse de la vis peut être donc remplacée soit par une variation de la pression soit par une variation du débit d'alimentation. Il en ressort de cette étude bibliographique que les paramètres les plus influents sur la qualité des compacts restent en général la vitesse de la vis, la pression d'alimentation et la vitesse des rouleaux. La pression d'alimentation reste encore un paramètre difficile à quantifier ce qui explique le peu de résultat dans la littérature sur ce paramètre.

Il faut aussi prendre en considération les propriétés des poudres sur la conduite du procédé car elle influe sur la qualité des compacts formes. Une connaissance des paramètres cités ci-dessus est nécessaire pour la simulation de l'opération du compactage car ils représentent des conditions aux limites pour le modèle.

### **I.5 propriétés et contrôles des granules :**

#### **I.5.1 Aptitude à l'écoulement :**

Les poudres ont un comportement intermédiaire entre celui des fluides et des solides. On parlera alors de propriétés rhéologiques. C'est la mesure de la mobilité libre d'un matériau granulaire.

Elle est influencée par sa nature et la forme des particules (la forme sphérique étant la plus favorable à l'écoulement), la distribution granulométrique, la taille des grains et la qualité de leur surface ainsi que la teneur en eau.

L'écoulement intervient dans l'homogénéité du remplissage. C'est un paramètre essentiel pour le contrôle des procédés de production ainsi que pour la sécurité du stockage et du transport [25].

#### **I.5.2 La coulabilité :**

La coulabilité des poudres est la résultante des interactions inter particulaires, ainsi que des interactions de la poudre avec l'environnement. Une poudre peut s'écouler librement si la force de gravité l'emporte sur les forces responsables de la cohésion de la poudre, c'est-à-dire les forces dues aux différentes interactions. Ces interactions dépendent des caractéristiques de la poudre, mais aussi de l'environnement dans lequel elle se trouve, ainsi que des procédés intervenant dans la manipulation de la poudre.

#### **I.5.3 Aptitude à la densification :**

C'est l'aptitude du lit de poudre à diminuer de volume sous l'effet d'une force (tassement, compression). Cette diminution de volume est intrinsèquement liée à la force exercée. Dans le cas de faibles forces celle-ci se fait par un simple réarrangement des particules (enlèvement des espaces inter-particulaires). Dans le cas d'une force exercée plus importante on aboutit à la fragmentation des agrégats en particules de tailles plus réduites. Mais dans le cas d'une très grande force exercée on peut avoir la création de liaisons entre les particules. L'aptitude à la densification peut être mesurée à l'aide d'un volumétre[26].

#### **I.5.4 Aptitude au tassement :**

Le tassement des poudres représente la capacité des particules à se réarranger spontanément ou sous l'effet d'oscillation mécanique. Le tassement prévoit l'aptitude de la poudre à se réorganiser

après un remplissage dans un conditionnement unitaire ou encore dans la chambre de compression pour les poudres destinés à être comprimés.

### **I.5.5 Granulométrie :**

Les différentes techniques de l'analyse granulométrique sont utilisables, mais le plus souvent on a recours au tamis. Dans la majorité des cas, les particules doivent être de dimensions homogènes mais dans celui des grains pour comprimés, une certaine proportion de « fines » peut être souhaitable pour améliorer l'écoulement.

La forme des particules est importante car elle a une influence sur la plupart des autres propriétés du granulé. Elle peut être appréciée à l'œil nu ou à l'aide d'un système optique approprié. Elle peut être selon les cas plus ou moins régulier, Arrondie ou allongée.

### **I.5.6 Test d'humidité résiduelle LOD :**

L'humidité résiduelle d'un granulé influence un certain nombre de ses propriétés comme la conservation du PA. Les méthodes classiques de dosage de l'eau sont utilisables mais pour une détermination rapide, il existe des balances à humidité conçues de telle sorte que le séchage se fasse sur le plateau par infrarouge par exemple.

### **I.5.7 Aptitude à la compression :**

Pour ce qui est des granulés destinés à la fabrication des comprimés, leurs qualités sont appréciées d'après les propriétés des comprimés obtenus : dureté, désagrégation, poids, etc.....)

## **I.6 Les propriétés et les contrôles sur les comprimés :**

### **I.6.1 Test de Sécabilité :**

Le test de sécabilité est réalisé sur les Cp portant une ou plusieurs barres de cassure qui permettent de se satisfaire à la posologie, le test de sécabilité a pour objectif de s'assurer que le patient recevra bien la dose prévue après fractionnement du Cp.[27, 28]

### **I.6.2 Test de dureté ou de résistance à la rupture :**

Le test de dureté permet de s'assurer que les Cp présentent une résistance mécanique suffisante pour ne pas se briser lors de leurs manipulations ou d'étapes de production ultérieures. [27,29]

### **I.6.3 Test de friabilité :**

Le test de friabilité permet de s'assurer que les Cp présentent une résistance mécanique suffisante, pour que leurs surfaces ne soit pas endommagées ou ne présentent pas des signes d'abrasion ou de rupture, sous l'effet de toutes les manipulations (chocs mécaniques, frottements, attrition) qu'ils vont subir jusqu'au moment de leur utilisation. [27, 28]

### **I.6.4 Test d'uniformité de masse :**

L'essai d'uniformité de masse des Cp permet de s'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granulés, en unités de prises (chaque Cp), a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en PA pour l'ensemble des Cp d'un même lot[25, 27, 30].

### **I.6.5 Test d'uniformité de teneur :**

L'essai d'uniformité de teneur des Cp permet de vérifier l'uniformité de la quantité de substance active sur l'ensemble des Cp d'un même lot de spécialité [25, 27, 30].

### **I.6.6 Test de désagrégation :**

Le test de désagrégation des Cp permet de s'assurer, que leur vitesse de désagrégation ne constitue pas le facteur limitant de la dissolution du PA qu'ils contiennent. [31]

### **I.6.7 La dissolution :**

Le test de dissolution utilise en industrie pharmaceutique permet d'évaluer la cinétique de dissolution du PA. Selon le guide de l'agence de la Food and Drug Administration (FDA) il est recommandé d'utiliser un milieu de dissolution adéquat ; le milieu de dissolution est maintenu à  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  représentant la température de corps humain. [33]

Une fois que le comprimé est introduit dans le milieu de dissolution :

- l'analyste prélève des échantillons à différents temps du test selon les spécifications de la pharmacopée.
- Les échantillons seront ensuite analysés avec des techniques analytiques traditionnelles (spectroscopie ultraviolet/visible ; chromatographie liquide haute performance HPLC.....).

- Les résultats sont traités par la suite ; et les valeurs du pourcentage de dissolution du ou des PA est comparée aux spécifications de la pharmacopée.
- Si les spécifications ne sont pas rencontrées ; la pharmacopée propose une démarche à suivre, si après le suivi de cette démarche les spécifications ne sont toujours pas rencontrées, une investigation est réalisée au niveau de la fabrication du lot dont est issu le comprimé.

**I.6.7.1 Le rôle du test de dissolution in vivo :**

- Identification des variables critiques de fabrication.
- Correlations in vitro /in vivo.
- simulation des effets de la formulation sur la biodisponibilité.
- Sélection de candidats pour la formulation de comprimé.

**I.6.7.2 Méthode de comparaison :**

La méthode modèle indépendante est appliquée aux profils de dissolution obtenue avec un programme de prélèvement d'échantillonnages identiques.

Les lignes directrices pour le contrôle qualité des essais de dissolution se réfèrent à deux facteurs :

- Facteurs de différence **f1** mesure l'erreur relative (en pourcentage) entre deux courbes de dissolution sur tous les points dans le temps, il est déterminé suivant l'équation suivante :  
[33]

$$f1 = 100 \frac{\sum_{i=1}^m |Ri - Ti|}{\sum_{i=1}^m Ri} \dots\dots\dots 01$$

Avec :

m : le nombre de point dans le temps.

Ri : le pourcentage dissout de la référence au temps i.

Ti : est le pourcentage dissout de la forme d'essai au temps.

- Le facteur de similarité **f2** : mesure le pourcentage de similitude de dissolution entre les deux courbes et détermine suivant l'équation :

$$f2 = 50 \log \left\{ 100 \left[ 1 + \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (Ri - Ti)^2 \right]^{-0.5} \right\} \dots\dots\dots 02$$

Avec :

m : nombre de point dans le temps.

Ri : le pourcentage dissout de la forme de référence au temps i.

Ti : est le pourcentage dissout de l'essai au temps i.

La fourchette acceptable du  $f_1$  est  $< 15$  et du  $f_2 > 50$  : du point de vue technique, les recommandations suivantes sont indiquées dans les lignes directrices de la FDA pour le calcul de  $f_1$  et de  $f_2$  :

- Un minimum de trois points dans le temps (zéro exclu) ;
- 12 valeurs individuelles pour chaque point dans le temps pour chaque formulation. [33]

### I.6.8 Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

La chromatographie en phase liquide à haute performance permet l'identification, la séparation et le dosage de composés chimiques dans un mélange. Elle est dotée d'une grande précision permettant la recherche de traces [31].

### I.6.9 Titreur Karl Fischer

Un titreur Karl Fischer est utilisé pour la détermination de la teneur en eau de multiples produits, il convient pour les échantillons ayant un taux élevé d'humidité et aussi pour ceux contenant une quantité d'eau dans la gamme des ppm [32].

## I.7 Conclusion

A travers cette synthèse bibliographique on tentera de jumeler les approches conventionnelles et modernes proposées par les chercheurs dans un but de décrire l'évolution de la matière pendant le déroulement du processus en quelques mécanismes clés. L'accès aux données opératoires pendant le procédé fait que la plupart des études retrouvées dans la littérature s'intéressent majoritairement à l'état final. Donc on va se baser sur les différentes études antérieurement réalisées qui soulignent bien l'importance de la nature physicochimique des constituants ainsi que l'importance des caractéristiques des grains finaux.

Le travail entrepris dans la partie expérimentale va tenter d'approfondir et de vérifier les résultats observés dans la littérature en s'intéressant à la granulation sèche au sien d'un compacteur pour un PA (hygroscopique/thermosensibles). Toute en assurant de la qualité du médicament obtenu à travers des tests physico-chimiques afin de valider le processus adéquat.

**Introduction :**

Dans ce chapitre on va d’abord présenter les caractéristiques des MP ayant servie à la formation des grains ainsi que les spécifications du compacteur utilisé. Ensuite, on va exposer les matériaux utilisés dans le process ainsi que les méthodes mises en œuvre pour caractériser le PRIMIX. Puis, on va s’orienter vers la caractérisation des grains ainsi qu’aux tests de contrôle des CP obtenus.

**II .1 Procédé de Fabrication de FLU\*\*\*100mg CP**

Avant de commence le Procédé de Fabrication de FLU\*\*\*100mg CP, il est nécessaire de connaitre la Compositions qualitative de médicament ainsi que les caractéristiques physico-chimiques de la molécule active et des EXP; A cet effet, nous allons représenter les caractéristiques de ces deux derniers dans les tableaux ci-dessous :

**II .1 .1Compositions qualitatives :**

**Tableau II. 3: Caractéristiques physico-chimique du PA**

<b>Nom chimique</b>	confidentielle	<b>Classe thérapeutique</b>	Antiarrhythmics
<b>Etat physique</b>	Solide	<b>Densité</b>	0.82g/cm <sup>3</sup>
<b>aspect</b>	substance cristalline blanche	<b>Matière incompatible</b>	Incompatible avec les agents oxydants puissants.
<b>Odeur</b>	inodore	<b>Solubilité</b>	3.24 e-02 g/L
<b>Point de fusion</b>	115 à 117 °C	<b>stabilité</b>	Stable dans les conditions de stockage recommandes.
<b>Point d’ébullition</b>	198.5°C	<b>Point d’éclair</b>	155.4°C

**Tableau II. 4: Les caractéristiques des autres excipients [35]**

<b>Excipients</b>	<b>Aspect &amp; Propriété</b>
Pregelatinized starch	L’amidon polysaccharides qui possède une structure semi-cristalline, et qui est utilisé comme Liant
Croscarmellose sodium	Le Croscarmellose de sodium se présente sous la forme d'une poudre blanche, fibreuse et fluide, et est couramment utilisé agent désintégrant.
Hydrogenated vegetable	L’Hydrogenatedvegetableest un mélange de triglycérides de matières grasses acides qui eut se présenter sous formes de poudre fine, flocons ou granulés, de couleur blanc à blanc jaunâtre, elle est utilisée comme lubrifiant
Microcrystalline cellulose	La cellulose microcrystalline est une poudre blanche, fine ou granuleuse, inodore utilisée comme diluant et comme lit de poudre

Une fois les caractéristiques intrinsèques du PA et des EXP acquis, on passe à la préparation du PREMIX de FLU\*\*\*100mg CP.

### II.2 Description du procédé

Lors de la granulation par compactage, la matière première est compactée mécaniquement et les plaques obtenues sont ensuite réduites en granulés de manière ciblée.

La matière première est amenée à l'agitateur à trémie par le haut. La matière tombe alors dans l'agitateur en rotation de la trémie.

A l'aide de l'agitateur (1), le produit est transporté régulièrement à travers la trémie vers l'alimentation par vis (2). Il tombe dans l'alimentation par vis où il est pris en charge par la vis, pré-compacté et désaéré au préalable avant d'être amené au sous-ensemble à rouleaux.

Sur le chemin du sous-ensemble à rouleaux, la matière traverse le système de vide (3) installé dans le carter de la vis sans fin. Ceci permet un transport bien plus facile en particulier pour les produits très volumineux et ceux ayant tendance à se fluidifier.

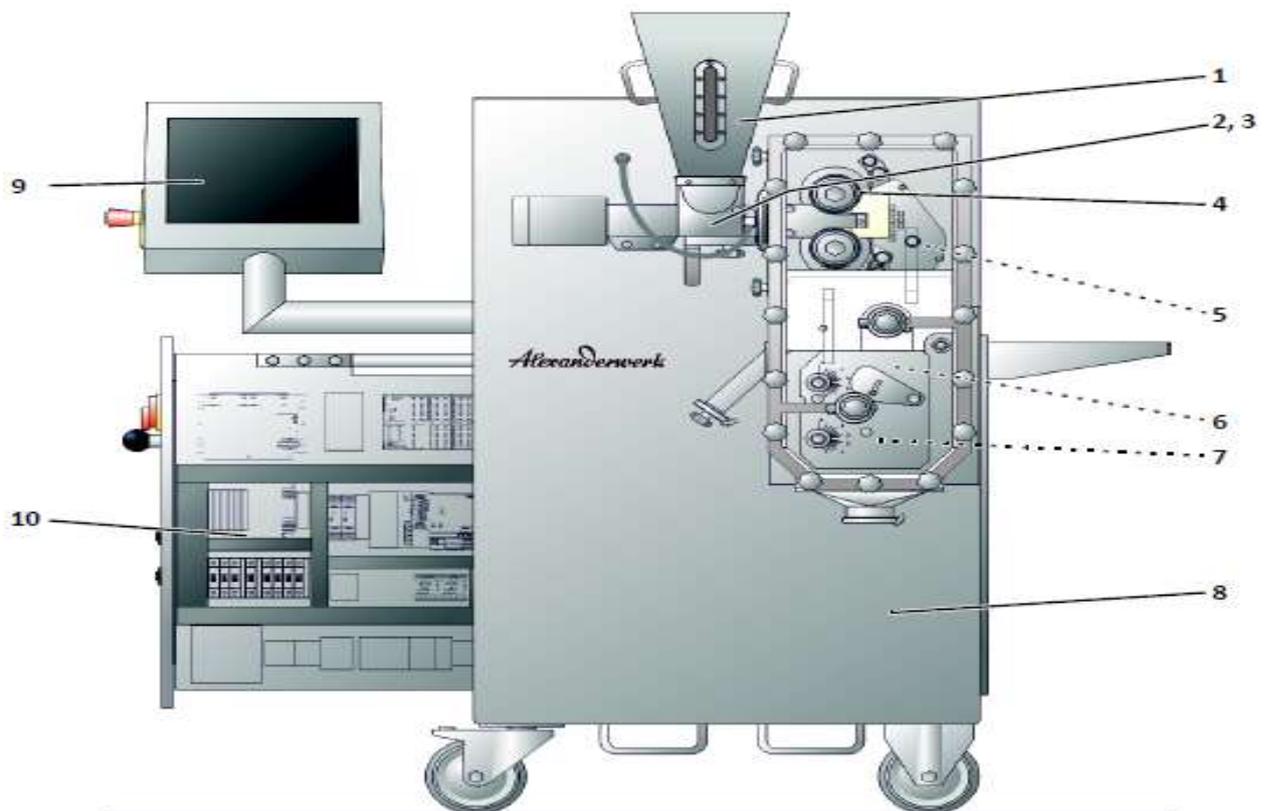
La matière ainsi légèrement pré-compactée est transportée de l'alimentation par vis directement à l'entrefer entre les deux rouleaux superposés (4) pour y être compactée en plaques. La pression de compactage nécessaire est transmise de façon linéaire par l'hydraulique aux rouleaux.

La puissance du compactage et la dureté des granulés sont principalement influencées par le degré du pré-compactage/désaération préliminaire du produit, par la vitesse des rouleaux ainsi que par la pression qu'ils exercent et leur parallélisme.

La bande de plaque ou les morceaux de plaque générés continuent leur chemin jusqu'au concasseur rotatif de plaques (5) qui les brise en petits morceaux. Les morceaux traversent la trémie et tombent directement dans l'orifice du pré granulateur (6).

Le rotor motorisé du granulateur force les morceaux de plaque à traverser l'insert de tamisage à maillage grossier ; il en ressort un granulé. Ces granulés tombent ensuite dans le deuxième étage situé en dessous du granulateur fin (7) où ils sont broyés de la même façon pour atteindre la granulométrie finale souhaitée. Les granulés ainsi obtenus sont récupérés dans un réservoir placé sous le granulateur fin.

La figure (**Figure II.17**) suivante est un schéma descriptif des différents compartiments du compacteur à rouleaux qui rentre dans le procédé de fabrication du FLU\*\*\*100mg CP:



- (1) Agitateur à trémie. (4) Sous-ensemble à rouleaux.(7) Granulateur fin.  
 (2) Alimentation par vis.(5) Concasseur de plaques. (8) Châssis machine.  
 (3) Système de vide avec filtre.(6) Pré granulateur.(9) Bandeau de commande.  
 (10) Armoire électrique.

**Figure II.17 :** Vue d'ensemble des différents compartiments du compacteur à rouleaux [44]

Avant passe à la préparation du **PREMIX** il faut s'assurer que la station de refroidissement de l'équipement et des rouleaux et en marche:

### II .3 Refroidissement de la machine :

La machine en fonctionnement génère de la chaleur. C'est pourquoi un échangeur de chaleur air-eau avec thermostat est intégré dans le compartiment intérieur de la machine.

L'air chaud est aspiré par l'échangeur de chaleur, puis refroidi puis renvoyé dans le compartiment intérieur de la machine. [46] La chaleur est cédée à l'eau de refroidissement par l'intermédiaire de l'échangeur de chaleur. Pour cette raison, l'eau doit être amenée et évacuée par les raccords correspondants du châssis de la machine. Lorsque la machine est mise à l'arrêt, l'entrée de l'eau de refroidissement au niveau du raccord d'alimentation sur site doit être bloquée de sorte que

le système d'eau de refroidissement soit hors pression. Lorsque la machine est remise en service, il convient de rouvrir l'alimentation en eau de refroidissement.

### II .3.1 Refroidisseur des rouleaux

Le refroidissement des rouleaux s'effectue au moyen d'un groupe refroidisseur disposé à l'extérieur de la machine et raccordé au circuit d'eau de la machine à l'aide d'accouplements, Le réservoir d'eau du refroidisseur doit être rempli avant la première mise en service de la machine. Le niveau d'eau doit être maintenu constant par un remplissage manuel afin de compenser les pertes.

L'eau pompée dans le circuit est refroidie par l'échangeur de chaleur intégré. Une autre pompe refoule l'eau au moyen de passages tournants à travers les arbres des rouleaux pour la faire revenir au refroidisseur. [46]

### II .4. La préparation du PREMIX

#### II .4.1. PREMIX de la partie A

La chaîne de vérification ainsi que les étapes de préparation de la partie A du PREMIX se résume par la :

1. Vérification du vide de ligne.
2. Vérification du nettoyage des équipements, mélangeur en V, futs de polyéthylène.
3. Tamisage du CROSCAMELLOSE SODUIM à travers un tamis de (0.8mm)
4. Récupération du tamis dans des sacs en polyéthylène.
5. Transfer des MP par ordre d'incorporation dans un mélangeur en V.
6. Homogénéisation du mélange pendant 15 minutes vitesse 18 RPM.
7. Déchargement du mélange dans des futs.
8. Identification des futs.
9. Passage de mélange dans un oscillateur muni d'une grille 1 mm.
10. Transfer du mélange après l'oscillation dans le mélangeur en V
11. Homogénéisation du mélange pendant 10 minutes vitesse 18 RPM.
12. Récupération du PREMIX partie A dans des futs munis
13. calcul le rendement.

#### II .4.2 Compactage et broyage du PREMIX partie A :

Les étapes de compactage de la partie A du PREMIX ainsi que les paramètres de réglages de l'équipement se résume par la:

1. Vérification des balances.
2. Vérification des matières.
3. Réglage des paramètres (**Tableau II. 5**)
4. Mise en marche du compacteur (mode manuel) sans addition du PREMIX pendant une minute (mode manuel) pour la détection toute anomalie
5. vérification des consignes de chaque paramètre.
6. Transféré du PREMIX partie A dans le compacteur par section.
7. Compaction du PREMIX en respectant les paramètres de la machine.
8. Passage du PREMIX compacté dans un oscillateur à travers un tamis de (1.19 mm) avec une vitesse moyenne 1500 RPM.
9. Déchargement du mélange dans des futs.
10. Pesé et étiquetage des futs.

**Tableau II. 5 : les paramètres à réglages.**

Paramètres	Limites théoriques	objectifs
Vitesse des rouleaux	(04-10) RPM	7
Pression hydraulique	(17-21) bar	19
Vitesse de concasseur	(600 - 1300) TPM	800
Distance entre les cylindres (entrefer)	(1.8–2.8) mm	2.2
vitesse d'alimentation	(30-40) TPM	35
vide	ON	ON
Degré de refroidissement	19°C-10°C	15°C
Le débit d'alimentation	-	8 kg/h

### II .4.3. Mélange final

Les étapes de préparation de **la partie B** du mélange et du **PSF** se résumé par le:

1. Passage des matières : HydrogenatedVegetable, CroscamelloseSoduim et Microcrystalline Cellulose par ordre à travers l'oscillateur (grille de 1mm).
2. Récupération du tamisa (**partie B**) dans un fut.
3. Transféré de la **partie B** avec le **PREMIX compacté de la partie A** dans un mélangeur en V et mélanger pendant 8 min avec une vitesse de 18 RPM.
4. Décharger le mélange final dans des sachets en polyéthylène, stocker dans des futs en inox bien fermés.
5. Étiquetage des futs avec la mention (**FLU\*\*\*100mg PSF**).

**Remarques**

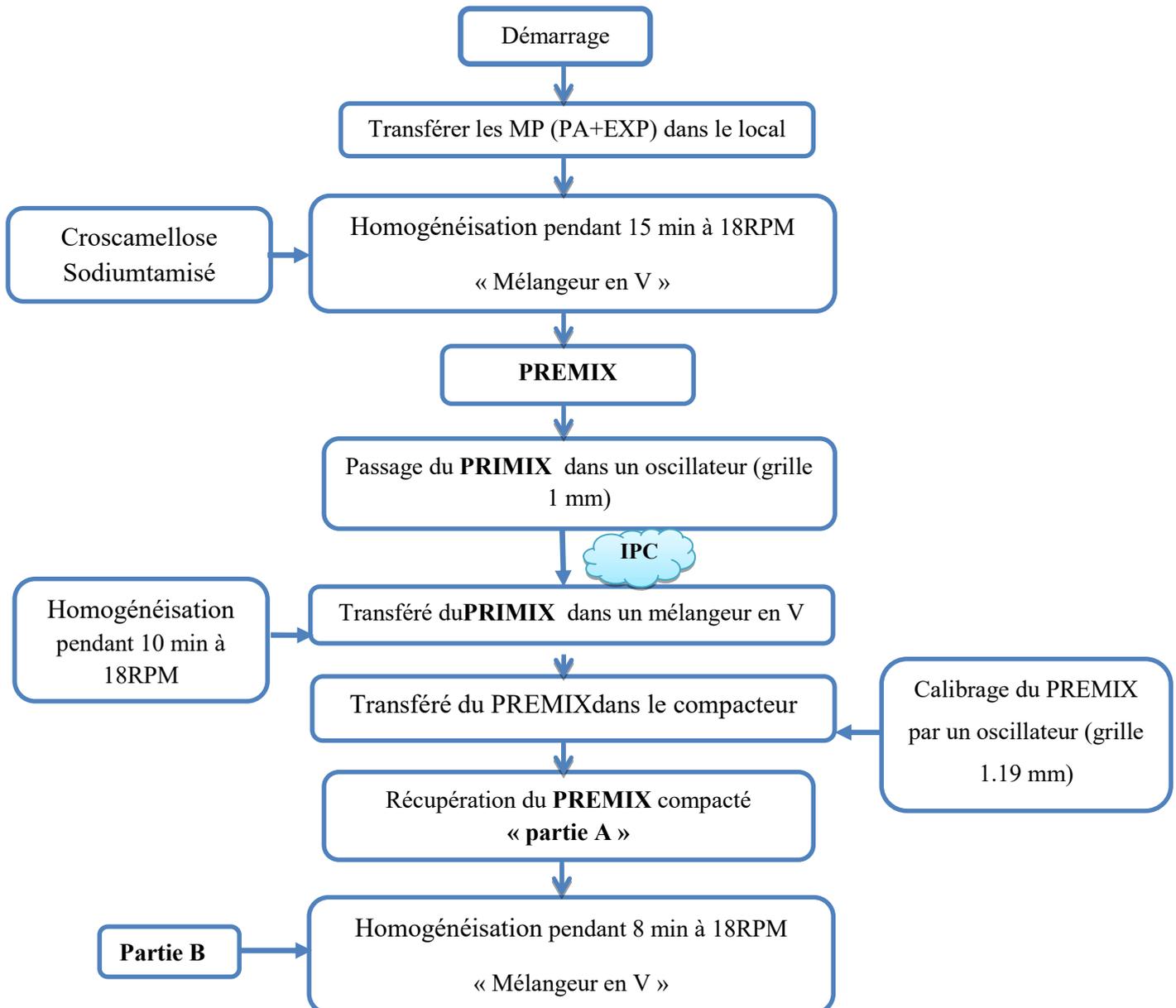
Des contrôles in process doivent être effectués lors de l'opération de compactage :

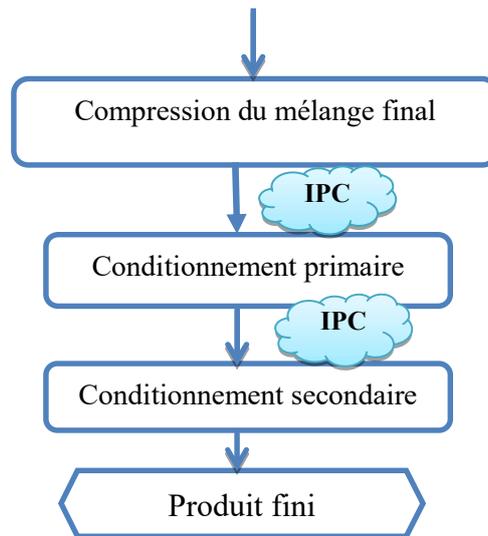
- L'épaisseur des compacts doit être comprise entre (2 à 2.2) mm.
- LOD des poudres et des granules finals ;
- L'analyse granulométrique ;
- Test de tassement des granules final,
- Etude de l'homogénéité des compacts.

Des contrôles physiques in process doivent être effectués au cours de l'opération de compression sur les comprimés comme suit :

- Mesure du poids moyen de 20 Cp toute les 20 minutes.
- Mesure de la dureté, de la friabilité et du délitement sur 10 Cp chaque 30 minute.

Le schéma suivant résume le procédé de fabrication de FLU\*\*\*100mg CP :





**Figure II.18 :** Organigramme du procédé de fabrication de **FLU\*\*\*100mg CP**

## II .5 Caractérisation des grains :

Les 3 principaux contrôles à réaliser sur les grains sont les suivants :

1. Contrôle de l'homogénéité du mélange par dosage du PA sur une prise d'essai ;
2. Contrôle de l'humidité résiduelle (HR) dont le taux optimum varie de 0.8% à 1.2% :

- si le HR est trop élevée, l'écoulement dans la chambre de compression se fera mal et le Cp collera à la matrice (grippage) et aux poinçons (collage) ;

- si le HR est trop faible, la cohésion des Cp sera insuffisante, ils seront plus friables et se cliveront facilement.

3. Contrôle de la fluidité du grain, celle-ci est essentielle pour le remplissage précis et rapide de la chambre de compression.

### II .5 .1 Analyse granulométrique par tamisage :

L'analyse granulométrique permet par tamisage de déterminer la granulométrie et les pourcentages pondéraux respectifs des différentes populations de grains constituant l'échantillon. Cette technique consiste à séparer les grains à l'aide d'un tamis selon leur diamètre d'ouverture. Les grains isolés peuvent être pesés pour déterminer la proposition de chacun.

Par la suite on effectue une représentation graphique de l'analyse granulométrique par rapport au poids et au diamètre des grains.

### II .5 .1.1 Principe de l'essai :

L'essai consiste à classe les différents grains constituant l'échantillon en utilisant une série de tamis emboités les uns sur les autres dont les diamètres des ouvertures sont décroissent du haut vers le bas. L'échantillon à analyser est introduit dans la partie supérieure de la série de tamis, puis sous l'effet de vibration mécanique, les grains vont se répartir à travers les différents tamis.

### II .5 .1 .2 Méthodes :

Les tamis sont placés en fonction de leurs tailles d'ouverture de manière décroissante (400, 315, 250, 200, 160, 125, 100, 80, 63, 40( $\mu\text{m}$ )). Ensuite, un échantillon de 50g est versé en plusieurs fraction afin d'éviter de surcharger le tamis. La fréquence des vibrations du tamiseur vibreur est de 50Hz. Le reflux de chaque tamis est pesé et les valeurs de la pesée sont notés dans un Tableau, (annexe A). L'expérience est refaite pour chacun des lots.

### II .5 .2 Méthode de pycnomètre à liquide

#### II .5 .2 .1 Mode opératoire :

- Peser le pycnomètre vide avec son bouchon, on note ( $M_1$ )
- Verser une quantité des granules à l'aide d'un entonnoir dans le pycnomètre
- Peser à nouveau le pycnomètre, on note ( $M_2$ )
- Remplir le pycnomètre au  $\frac{2}{3}$  en acétone et l'agiter pour empêcher l'emprisonnement des bulles d'air.
- Laisse décanter quelque minute pour que le liquide surnageant ne présente qu'un léger trouble.
- Remplir lentement à ras bord et laisser décanter à nouveau, puis poser le bouchon, l'excédent d'acétone est ainsi éliminé.
- Peser le pycnomètre rempli d'acétone contenant les granules, on note ( $M_3$ )

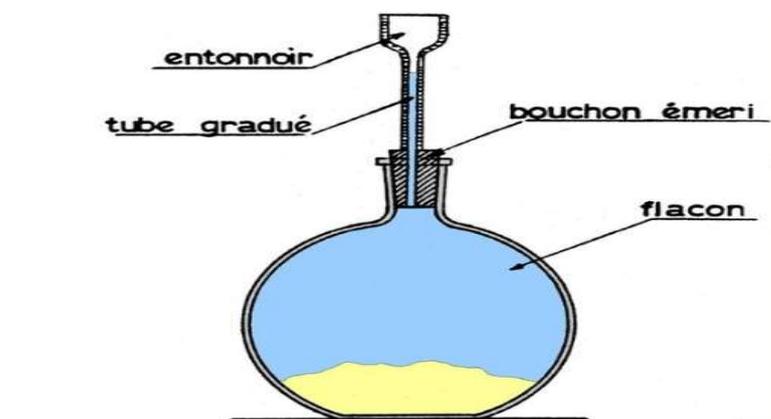


Figure II.19 : pycnomètre

**II .5 .3 Aptitude au tassement :**

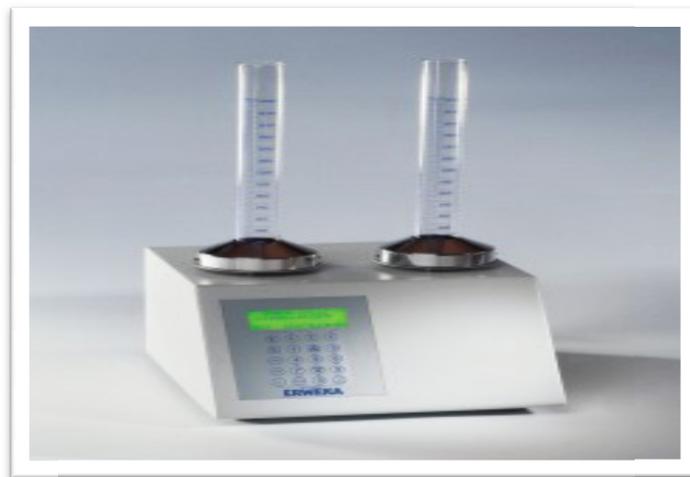
**II .5 .3 .1 Mode opératoire :**

A l'aide d'un Voluménoètre on fait :

- Remplir l'éprouvette jusqu'à atteindre 100 ml, puis on note le poids obtenus.
- Placer l'éprouvette sur l'appareil de tassement.
- Effectuer 100 ,500 ,1250 tassements, et on note à chaque fois le volume obtenu.
- Réaliser le test 3 fois.

Avec :

- La masse volumique vrac :  $\rho_{\text{vrac}} \text{ (g/ml)} = m_0/V_{100}$
- La masse volumique tasse :  $\rho_{\text{tasse}} \text{ (g/ml)} = m_0/V_{1250}$



**Figure II.20:**appareil de tassement

**II .5 .3 .2L'indice de Carr**

L'indice de Carr nous renseigne sur la compressibilité des grains (équation 6) et sur leurs coulabilités (Tableau II. 7) :

$$I_C = (\rho_{\text{tasse}} - \rho_{\text{vrac}} / \rho_{\text{tasse}}) \times 100 \dots\dots\dots (06)$$

La relation entre la valeur de l'indice et la coulabilité des poudres est représenté dans le tableau suivant: [36]

**Tableau II. 6 :** Aptitude à l'écoulement selon l'indice de Carr

Indice de Carr	Écoulement
5-12%	Excellent
12-16%	Bon
16-20%	Moyen

21-28%	Passable
28-35%	Faible
35-40%	Très faible
>40%	Très très faible

**II .5 .3.3L'indice d'Hausner**

L'indice d'Hausner  $I_H$ , est toujours supérieur à 1, il augmente quand l'écoulement diminue. Il est sensible à la forme, à la taille, à la densité de la poudre et à l'humidité résiduelle.

$$I_H = \rho_{\text{tasse}} / \rho_{\text{vrac}} \dots \dots \dots (07)$$

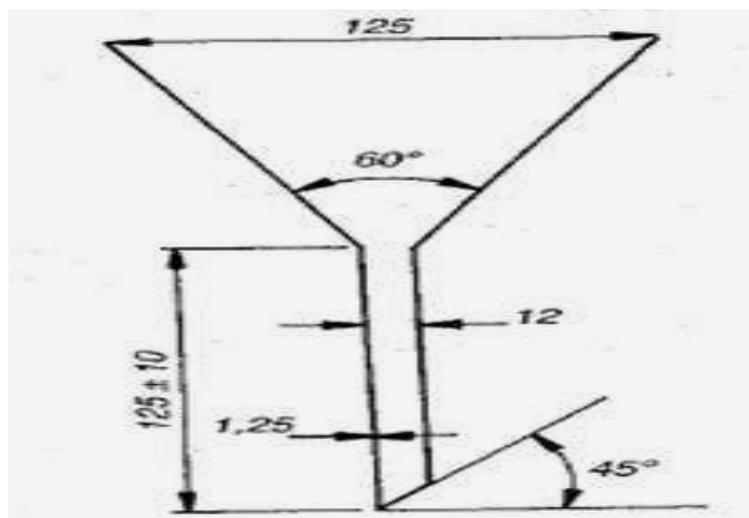
**Tableau II. 7 :** Interprétation des indices d'hausner [37]:

Indice hausner	Poudre	Écoulement
$I_H \leq 1.2\%$	Sableuse ou granuleuse	libre
$1.2 \leq I_H \leq 1.4\%$	fusante	moyen
$I_H > 1.4\%$	Cohésive	Pas libre

**II .5 .4 Coulabilité :**

**II .5 .4 .1 Méthode :**

L'essai d'écoulement permet d'évaluer l'aptitude des poudres à s'écouler verticalement. Le test consiste à chronométrer le temps de passage de 100g de poudre à s'écouler à travers un entonnoir normé (**Figure II.24**), l'essai doit être répéter 3 fois.



**Figure II.21 :** entonnoirs normalisé

### II .5 .5Humidité résiduelle :

L'appareillage utilise est un dessiccateur à infrarouge (15mn-85°C).

- Si le taux d'humidité est importante ; l'écoulement dans la chambre de compression sera difficile, et le comprimé collera à la matrice, on rencontrera un problème de grippage, et un problème décollage au niveau des poinçons.
- Si le taux d'humidité se présente à un niveau très faible ; la cohésion des comprimés sera insuffisante, Ils seront plus friable et se cliveront facilement (decalottage).



**Figure II.22 :** dessiccateur infrarouge.

### II .6. Contrôles sur les Comprimés :

Pour vérifier que la machine ne se dérègle pas au cours de la fabrication, il est important de faire des prélèvements périodiques de Cp où on vérifie que leur dureté et leur masse ne varient.

Dans le cas où la dureté des Cp évolue au cours de la fabrication, il faut effectuer un réglage des poinçons.

Pour la masse des Cp, peut être vérifiée au cours de la fabrication, soit par comparaison périodique de la masse moyenne d'un échantillon de Cp, à des limites fixées (méthode de cartes de contrôle), soit par comparaison à des limites fixées, de l'écart de masse unitaire d'un échantillon de Cp. Une variation progressive de la masse moyenne d'un échantillon de Cp peut être due à une évolution dans l'alimentation de la chambre de compression. Ce problème peut être réglé par une modification de la texture du grain. Un écart de masse unitaire des Cp permet de détecter par exemple le dérèglement d'un poinçon dans une machine qui en possède plusieurs jeux, ce qui peut passer inaperçu avec un simple examen de la masse moyenne.

### II .7 Test de dissolution

Le test de dissolution consiste à suivre l'évolution de la quantité du PA dissous en fonction du temps, pour prédire la bioéquivalence de la formulation avec la référence (princeps).

Quatre types d'appareils sont décrits dans les pharmacopées pour réaliser le test de dissolution des formes pharmaceutiques orales solides :

- L'appareil a palette tournante.
- L'appareil a panier tournant.
- L'appareil a cylindres réciproque.
- L'appareil a flux continu [38].

La dissolution des comprimés se déroule dans un bol et l'agitation est réalisée à l'aide de palette tournants ou à l'aide d'un panier tournant.

Toutes les parties métalliques de l'appareil qui peuvent entrer en contact avec l'échantillon ou avec la solution de dissolution doivent être en acier inoxydable approprié ou recouvertes d'un matériau approprié pour garantir que telles parties ne causent pas de réaction et n'influencent pas l'échantillon ou la solution de dissolution [39].

- Le bain de dissolution est généralement maintenu à  $37^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ .
- Le volume de liquide doit être suffisant pour qu'au stade de la dissolution complète on se trouve loin de la saturation.



**Figure II.23 : dissolu-testPHARMA Test**

## II .8. Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

Son principe repose sur la séparation de plusieurs composés dans un échantillon grâce à une colonne contenant du gel de silice, appelée phase stationnaire, par pompage d'un solvant, appelée phase mobile, à travers la colonne selon l'affinité unique de chaque composé existant entre la phase mobile et stationnaire. Les composés migrent le long de la colonne à différentes vitesses et ressortent à différents temps, établissant ainsi une séparation du mélange. Les composés qui ont une grande affinité envers la phase mobile migrent plus rapidement vers le bas de la colonne, tandis que ceux qui ont une grande affinité envers la phase stationnaire migrent lentement [40].

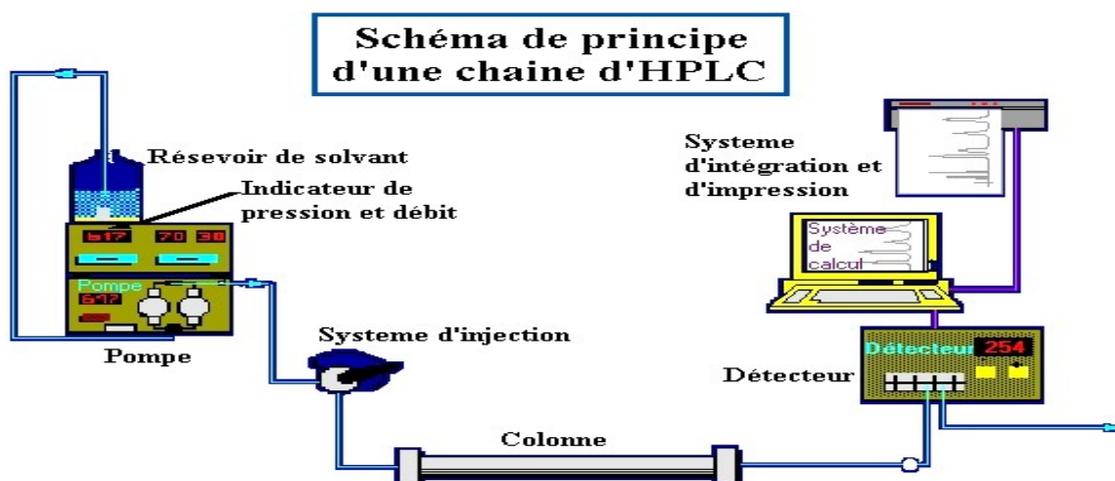


Figure II.27 : Principe de fonctionnement de l'HPLC [40].

## II .9. Titreur Karl Fischer

Le titreur Karl Fischer permet de déterminer le taux d'humidité des comprimés Broyer.

### II .9.1 Méthode:

- Peser une quantité des comprimés équivalent à 120mg du FLU\*\*\*\* 100mg et les
- Broyer les comprimés à l'aide d'un mortier ensuite verser les dans la burette intérieure de l'appareil (Karl Fischer).
- Après titration, le résultat sera noté sur l'écran.

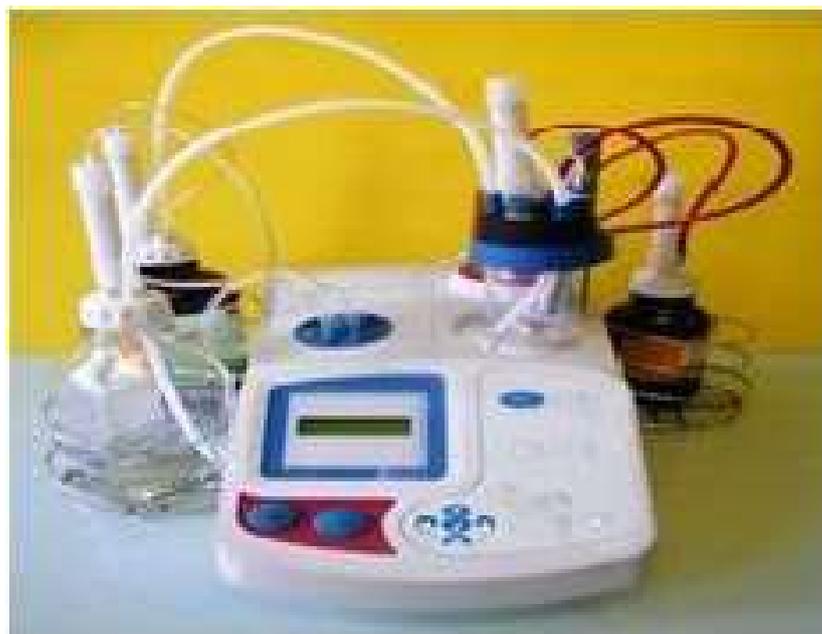
La méthode Karl Fischer est basée sur l'oxydation du dioxyde de soufre par l'iode dans une solution d'hydroxyde de méthane.

Le titrage peut être réalisé par deux méthodes :

- La méthode volumétrique, une solution Karl Fisher contenant de l'iode est ajoutée jusqu'à saturation. La quantité d'iode convertie est déterminée à partir du volume de la burette

contenant la solution iodée Karl Fisher. Des électrodes en platine, permettent la détection du point d'équivalence (brusque variation de tension aux bornes des électrodes) [41].

- La méthode coulométrique, l'iode participant à la réaction est générée directement dans la cellule de titrage par une oxydation électrochimique de l'iodure jusqu'à ce que de l'iode non réactive soit détectée. La loi Faraday peut être utilisée pour calculer la quantité d'iode générée à partir de la quantité d'électricité requise [41].



**Figure II.24 :** Titreur Karl Fisher [41].

### II .10. Conclusion:

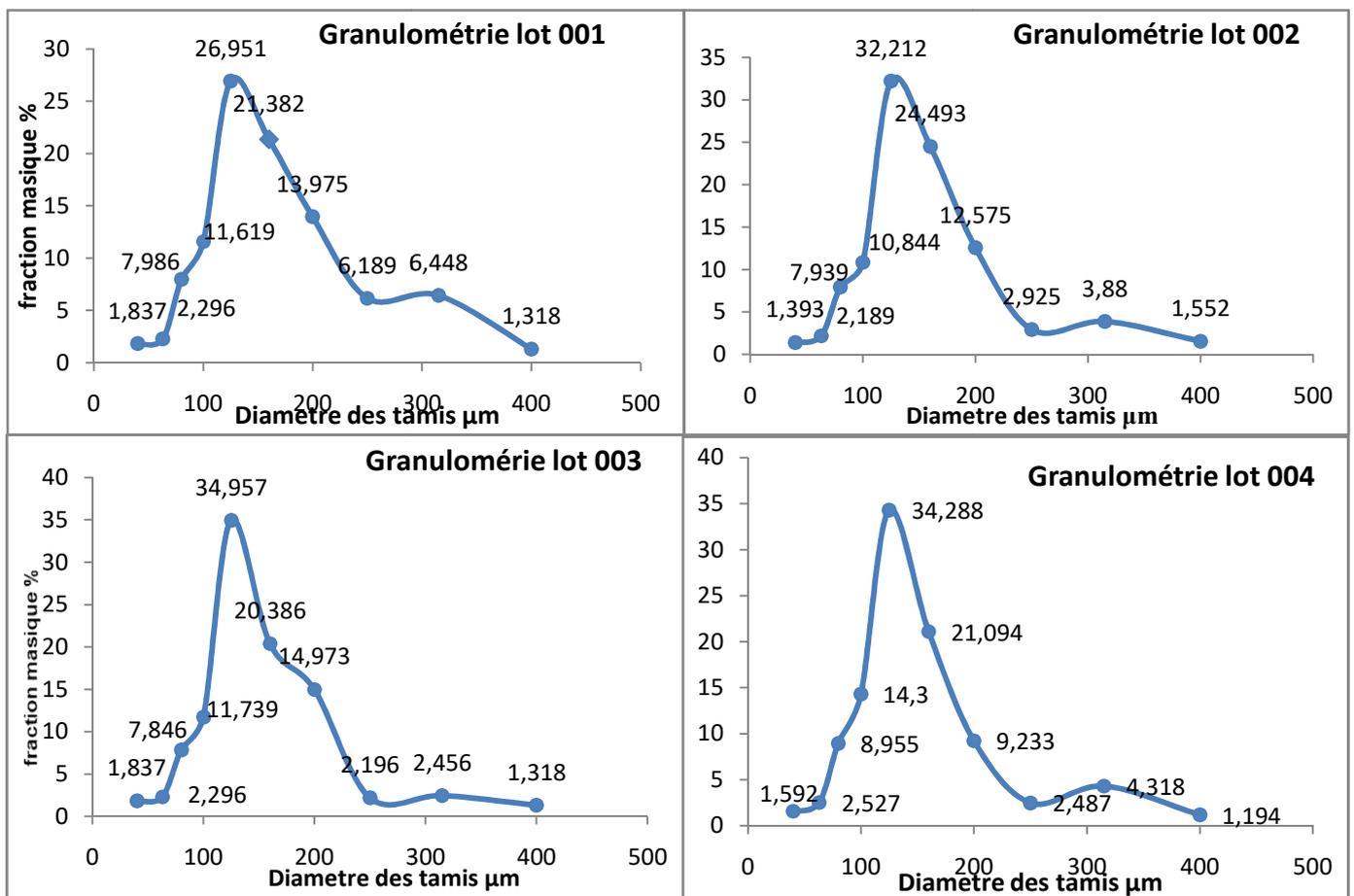
Ce chapitre a résumé l'ensemble des matières, méthode et matériel utilisés lors de cette étude pour mieux identifier les différents paramètres qui vont intervenir dans le processus de fabrication du médicament.

**Introduction :**

Dans ce chapitre, nous allons d’abord exploiter les résultats expérimentaux des différents contrôles réalisés sur le mélange des poudres PRIMIX et sur le produit fini. Ensuite nous allons faire une comparaison de ces résultats à celle du Princeps ainsi que les solutions proposé pour la résolution de la problématique posée.

**III.1 Etude de granulométrie :**

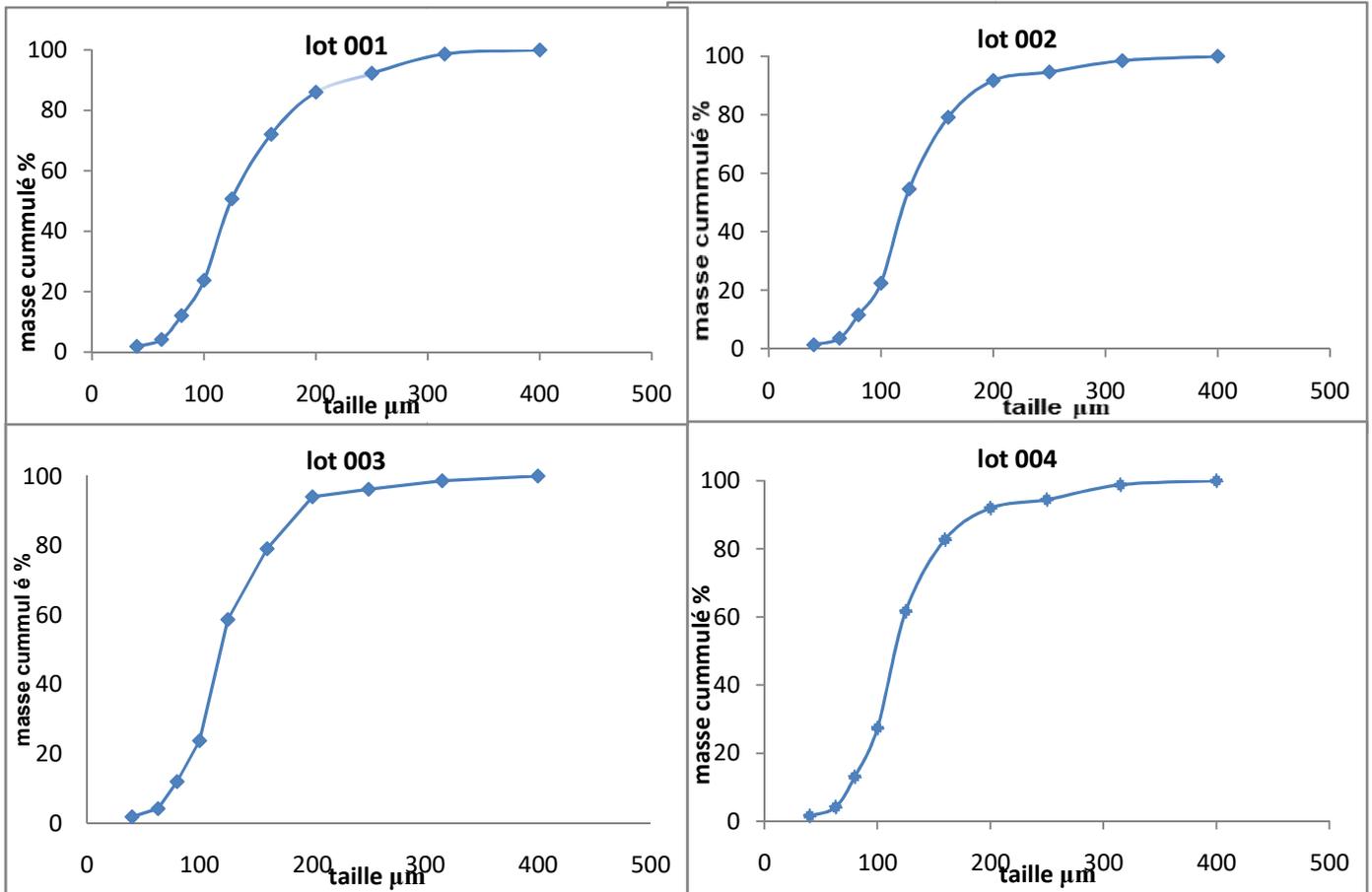
Les résultats obtenus pour les Quatre lots après la granulation sont représentés dans les Figures suivantes :



**Figure III.25:** représentation de la fraction massique granulométrique des quatre lots réalisés.

La distribution granulométrique des quatre lots de granules (**la Figure III.25**) ; présentent une répartition granulométrique largement poly dispersée Le calcul de la distribution granulométrique sont détaillent en annexe B. [44]

Les diamètres caractéristiques d10, d50, d90, calculer à partir de la courbe des fréquences cumulés sont indiqués sur la figure III. 26 suivantes. :



**Figure III.26:** représentation de la distribution granulométrique cumulée des quatre lots.

Le Tableau suivant résume les résultats de la taille des grains pour les quatre lots:

**Tableau III.8 :** le diamètre des granules obtenus en fonction des différentes valeurs de pression hydraulique et la vitesse des rouleaux.

échantillon	001	002	003	004
Vitesse des rouleaux	7	9	7	9
Pression hydraulique	17	17	19	19
Vitesse de concasseur	constate			
Diamètre des graines	115.11	119.21	113.217	117.75

On remarque que l'augmentation de la vitesse des rouleaux à une pression hydraulique constate, induit une augmentation de la taille des grains. Alors que l'augmentation de la pression hydraulique à vitesse des rouleaux constate, induit une diminution de la taille des grains, ce qui nous permet de dire qu'il y a une relation proportionnelle entre la vitesse des rouleaux et le diamètre des granules ainsi qu'une relation inversement proportionnelle entre la pression hydraulique et le diamètre des granules.

**III.2 Porosité :**

Connaissant l'importance de la porosité des grains finis sur la solubilité, on a déterminé la porosité de notre poudre granulée par la méthode du pycnomètre. Les résultats obtenus par la méthode du pycnomètre sont représentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau III.9 :** la porosité moyenne des quatre lots obtenus.

<b>Echantillon</b>	<b>Lot 1</b>	<b>Lot 2</b>	<b>Lot 3</b>	<b>Lot 4</b>
<b>Porosité</b>	0.612	0.581	0.617	0.604

Nous pouvons expliquer la diminution de la porosité par rapport au phénomène de remplissage des pores par le liant et par la pression hydraulique appliquée par les rouleaux. Cette force pénètre dans les pores et expulse l'air emprisonné, ce qui diminue le vide intergranulaire et induit la diminution de la porosité.

**III.3 Etude rhéologique de la poudre :**

Dans le but de connaître le comportement de la poudre, nous avons effectué les tests suivants :

**III.3.1 Test d'écoulements :**

Une fois la granulation des quatre lots achevée. Des échantillons de grains sont prélevés pour chaque lot. Le test de coulabilité est réalisé trois fois sur le même échantillon. Le test consiste à calculer le temps de passage de 100g des grains à travers un entonnoir normé par un chronomètre. Les résultats obtenus sont illustrés dans le Tableau Suivant :

**Tableau III. 10 :** résultats du test d'écoulement des poudres obtenus à travers un entonnoir normalisé.

<b>lots</b>	<b>Lot1</b>	<b>Lot2</b>	<b>Lot3</b>	<b>Lot4</b>
<b>Temps d'écoulements[s]</b>	4.9	4.8	5	4.7

La norme du temps à ne pas dépasser est de 10 sec et vu des résultats obtenus on peut conclure que les grains obtenus pour les 4 lots ont une très bonne coulabilité, cela est dû à l'uniformité de la forme et de la distribution granulométrique des grains.

**III.3.2 Essais de tassements :**

Pour déterminer l'aptitude d'écoulement des granules. Des tests de tassements sont réalisés sur chaque échantillon de chaque lot afin de calculer l'indice d'Haussner et de Carr par

(équation 06 et 07).

Les tableaux suivant regroupent les résultats obtenus des densités vrac et des densités tassées lors de l'essai de tassement ainsi que les valeurs de l'indice de Carr et Hausneur pour chaque échantillon.

**Tableau III. 11 : résultats du test de tassement.**

	<b>Masse g</b>	<b>V10</b>	<b>V500</b>	<b>V1250</b>	<b><math>\rho_{VRAC}</math></b>	<b><math>\rho_{TASSE}</math></b>	<b><math>\rho_{VRAI}</math></b>
<b>LOT1</b>	52.5	94	86.5	83	0.525	0.63	1.51
<b>LOT2</b>	52.5	95	86.5	84.5	0.525	0.62	1.51
<b>LOT3</b>	52.5	92	86.5	84.5	0.525	0.62	1.51
<b>LOT4</b>	52.5	93	86	83	0.525	0.63	1.51

Le tableau suivant nous renseigne sur l'aptitude à l'écoulement des grains quatre en se basant sur la théorie de Carr et Hausneur et par rapport aux valeurs d'indice de carr et d'Hausneur calculées :

**Tableau III. 12 : aptitude des grains a l'écoulement selon Carr et Hausneur.**

	<b>Indice de Carr</b>	<b>Indice de Hausneur</b>	<b>Écoulement</b>
<b>LOT1</b>	16.00	1.20	Bon
<b>LOT2</b>	15.50	1.18	Bon
<b>LOT3</b>	15.580	1.18	Bon
<b>LOT4</b>	16.00	1.20	Bon

D'après les résultatsobtenuson peut conclure que l'aptitude d'écoulement des granules est bonne pour les quatrelots .ces résultats signifient que l'écoulement des granules va influencer positivement sur l'étape de compression car les matrice seront alimentées d'une manière uniforme.

### III .4Humidité résiduelle :

Les résultats du contrôle de l'humidité relative des granules sont regroupés dans le tableauxuivant.

**Tableau III. 13 : récapitulatif du taux d'humidité relative des granules.**

<b>lot</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Taux d'humidité (%)</b>	0.87	0.9	1.28	0.99

Les résultats obtenus montrent que le taux d'humidité des lots (1, 2,4) et inferieur a 1.2 % ce qui nous permet de prédire une compression sans grippage et collage. Tandis que le lot 003 présente un taux d'humidité supérieure à 1.2% donc ce lot est rejeté.

**III.5. Comparaison des profils de dissolution :**

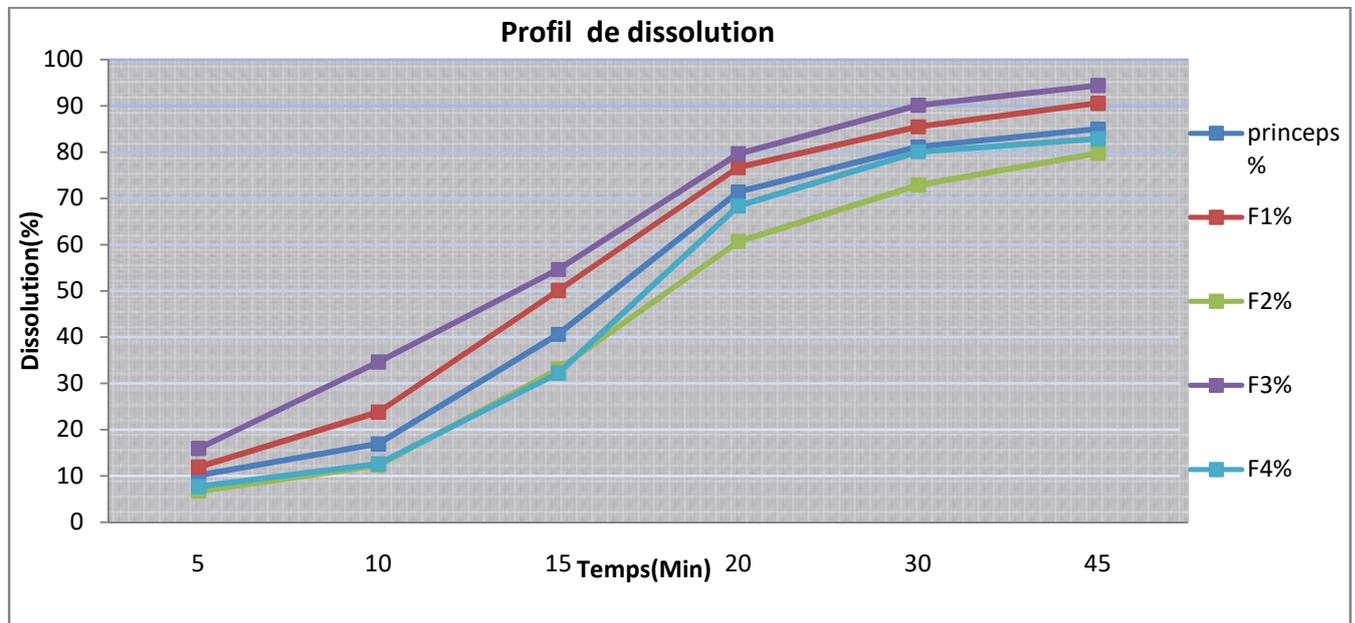
Il est important dans le cadre du développement des produits générique que les profils de dissolution entre le princeps et le générique soient identique par rapport à la libération et à l'absorption du PA par l'organisme. Afin d'éviter toute ambiguïté, l'étude comparative des profils de dissolution des génériques permet l'évaluation de la formulation et du procédé de fabrication des génériques. [45]

Le tableau suivant présente les résultats de la dissolution des quatre lots étudiés selon les conditions de dissolution décrites dans la monographie de l'USP ; chaque valeur représente le pourcentage moyen de la dissolution de six comprimés.

**Tableau III. 14:** résultats du test de dissolution du princeps et des quatre lots.

Temps	princeps%	F1%	F2%	F3%	F4%
5	10.1	11.9	6.7	15.9	7.7
10	16.9	23.8	12.3	34.6	12.6
15	40.6	50.1	33.1	54.6	32.2
20	71.4	76.7	60.7	79.6	68.4
30	81.1	85.5	72.9	90.1	80.1
45	85	90.6	79.8	94.4	82.9

Le tracé des profils de dissolution des essais et du princeps en fonction de temps nous a donné les courbes suivants :



**Figure III.27 :** profils de dissolution du princeps et des quatre lots.

Nous avons reporté dans le **Tableau III.15** les valeurs des facteurs des différences  $f_1$  et de similarités  $f_2$  ; calculé respectivement selon les équations 1 et 2.

**Tableau III. 15 :** résultats de calcul des facteurs  $f_1$  et  $f_2$ .

princeps%	$f_1$	$f_2$
F1%	9.9	60.58
F2%	14.93	57.39
F3%	17.42	47.01
F4%	7.48	67.95

Les coefficients de variation CV aux temps (5.10.20min) sont inférieurs à 20% et les CV aux temps (30.40.45min) sont inférieurs à 10% voir annexe B.

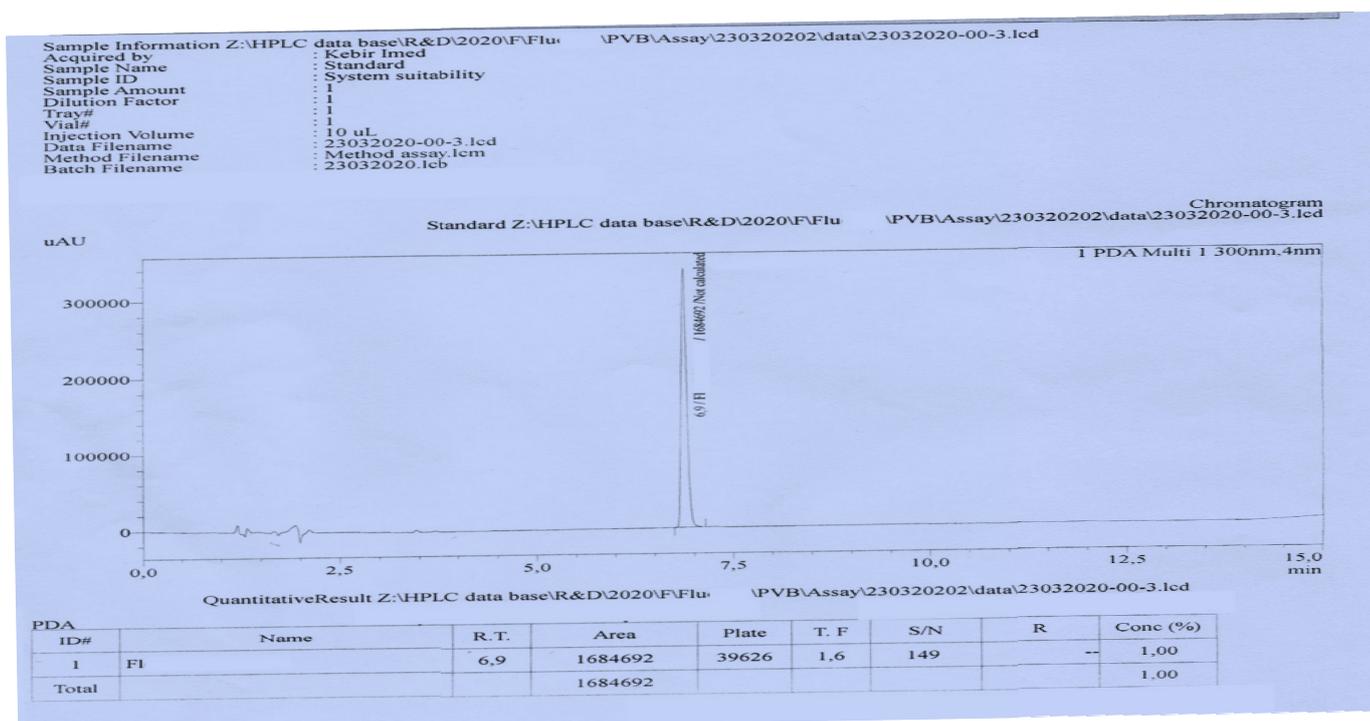
Les pourcentages de dissolution après 30min pour le princeps et les quatre lots sont conformes aux normes l'USP.

Le calcul de  $f_1$  et  $f_2$  nous a permis de trancher sur la conformité des différentes lots par rapport au princeps, ou les facteurs de différence et de similarité des différents lots sont bien vérifiés ( $f_1 < 15$  et  $f_2 > 50$ ). Donc d'après ces résultats, on peut conclure que les lots 001/002/004 sont similaires au princeps seulement le lot 003 est a rejeté.

### III.6 Comparaison des résultats de dosages en PA du produit fini à celle du princeps:

On a prélevé 3 échantillons de produit fini de trois lots différents et on les a analysés par HPLC pour comparer leurs temps de rétention ainsi que leurs surfaces des pics avec un standard.

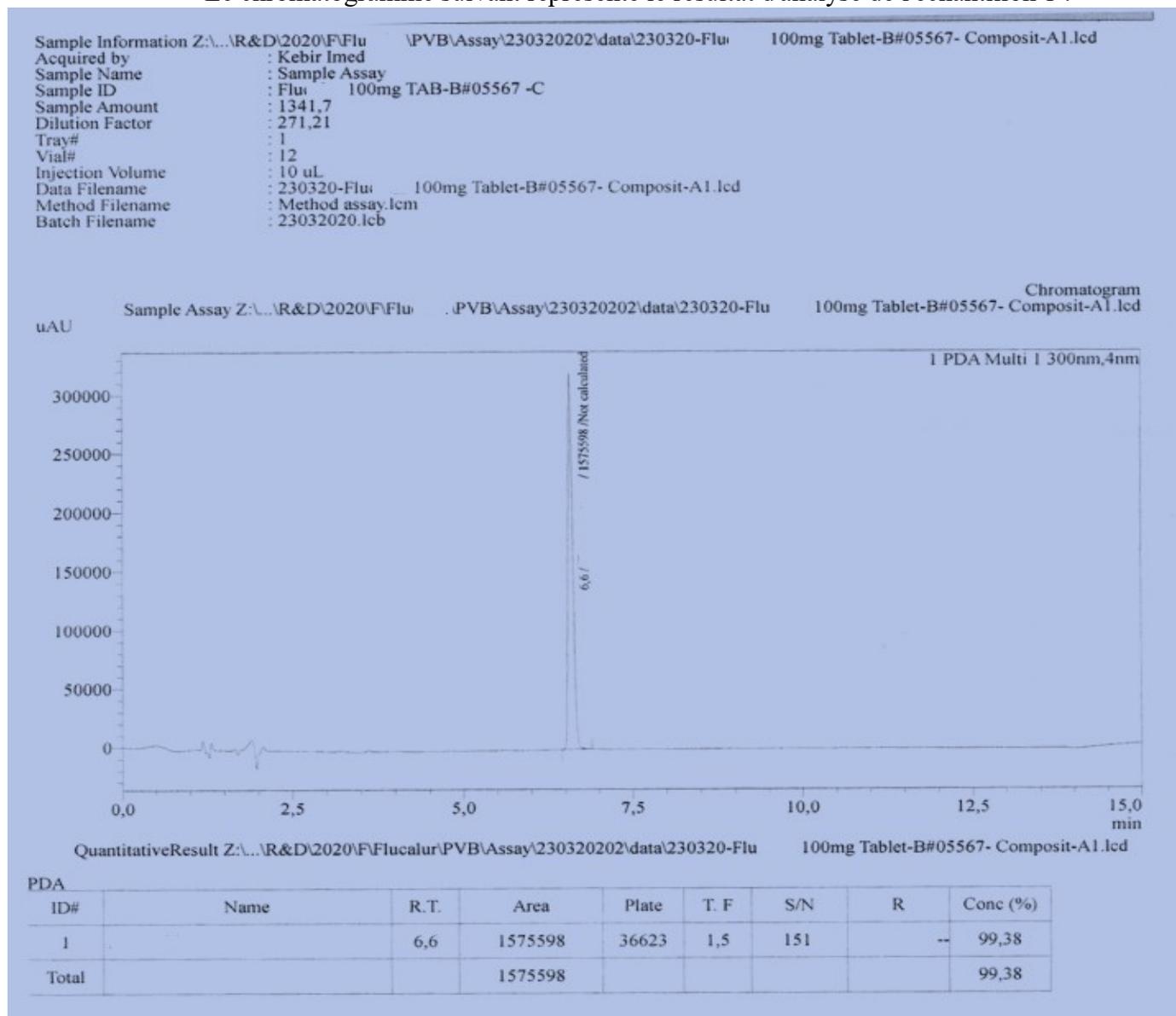
- Le chromatogramme suivant nous indique le résultat d'analyse du PA par HPLC du médicament princeps.



**Figure III. 28 :** Chromatogramme du standard.

D’après le chromatogramme HPLC du standard (Figure III.28), on remarque que les temps de rétention est de : **6.9 min**, la surface du pic correspondant est de 1684692 avec une concentration de 1 %.

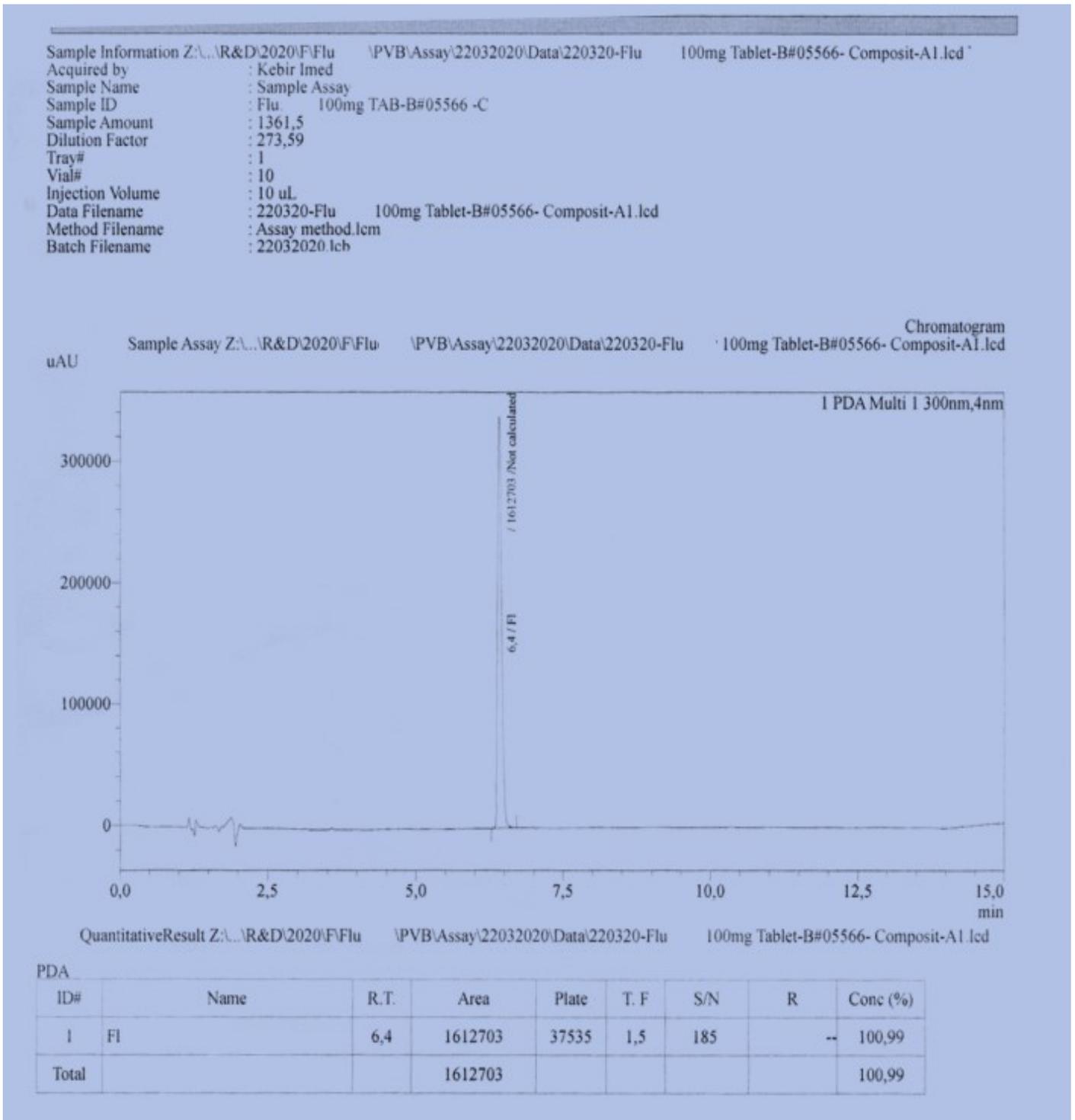
- Le chromatogramme suivant représente le résultat d'analyse de l'échantillon 1 :



**Figure III. 29 :** Chromatogramme de l'échantillon 01.

Le chromatogramme de l'échantillon 1, présente une similitude à celle du standard. Letemps de rétention ainsi que la surface du picdu PA sont respectivement de 6.6 min et de 1575598avec une concentration 99.38 % appartenantà l'intervalle du standard. Ces résultats nous confirment que l'échantillon 1 est conforme aux exigences revendiquées par le laboratoire contrôle qualité HIKMA.

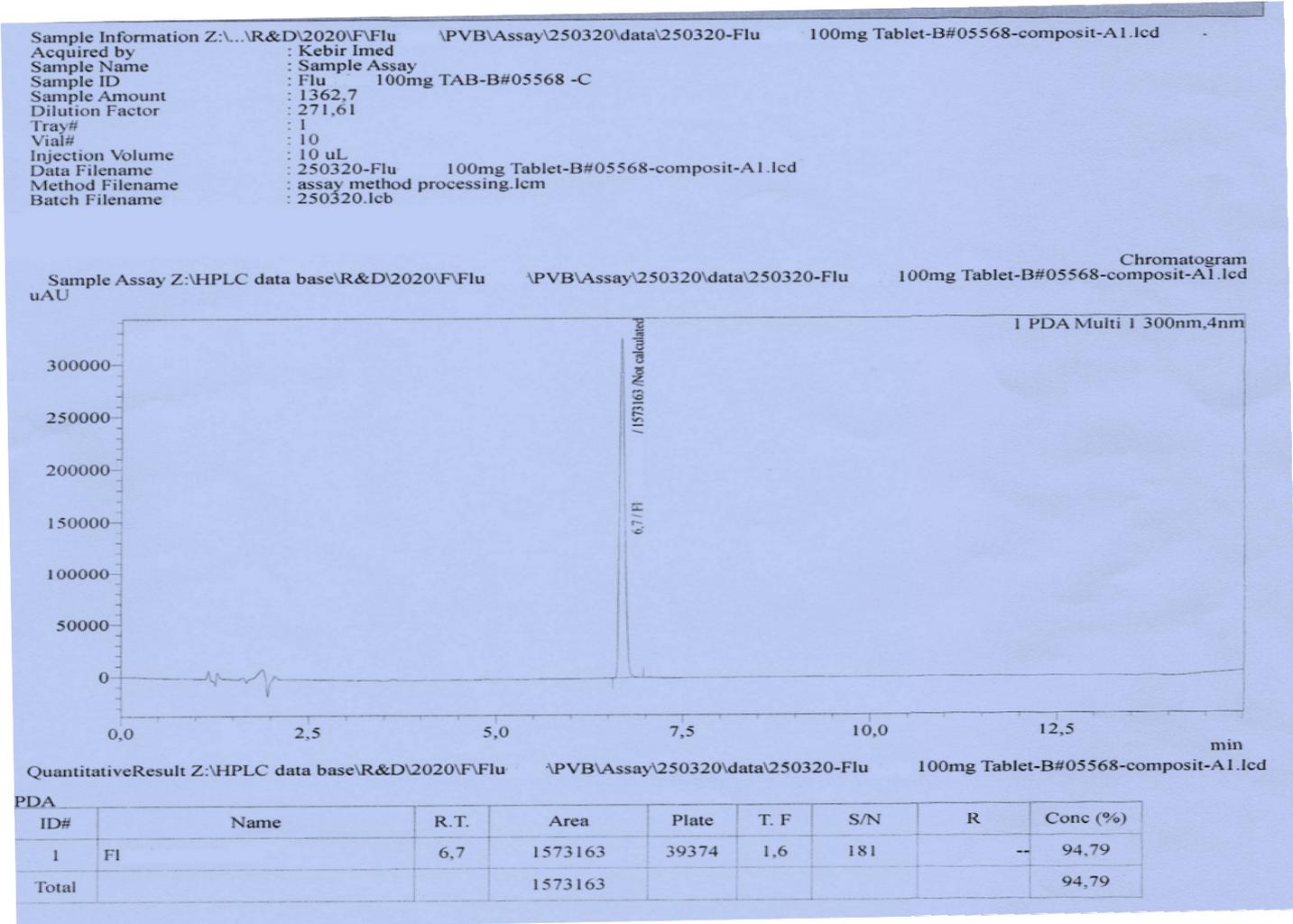
- Le chromatogramme suivant représente le résultat d'analyse de l'échantillon 2 :



**Figure III. 30:** Chromatogramme des principes actifs de l'échantillon 02.

Le chromatogramme de l'échantillon 2, présente une similitude à celle du standard. Letemps de rétention ainsi que la surfacedu pic du PA sont respectivement de 6.4 min et de 1612703pour une concentration 100.99 % appartenant à l'intervalle du standard. Ces résultats nous confirment que l'échantillon 2 est conforme aux exigences revendiquées par le laboratoire contrôle qualité HIKMA.

- Le chromatogramme suivant représente le résultat d'analyse de l'échantillon 3 :



**Figure III. 31 :** Chromatogramme des principes actifs de l'échantillon 03.

Le chromatogramme de l'échantillon 3, présente une similitude à celle du standard par rapport au temps de rétention ainsi que la surface du PA sont respectivement de 6.7 min et de 1573163 (appartenant à l'intervalle du standard) ; mais la concentration 94.79 % est non conforme (hors intervalle) qui est sûrement dû à la dégradation du PA causée probablement par un stockage non adéquat du produit ou par une mauvaise manipulation du produit lors de son prélèvement.

Ces résultats nous confirment que l'échantillon 3 est non conforme par rapport au dosage du PA et aux exigences revendiquées par le laboratoire contrôle qualité HIKMA.

### III .7 Conclusions:

Dans ce chapitre, nous avons interprété les différents résultats obtenus, dans le but de mieux comprendre le mécanisme de formation des granules. Notre étude s'est focalisée sur la granulométrie obtenue afin d'améliorer la dissolution du médicament pour qu'elle soit similaire à celle du principe actif afin de permettre une meilleure libération du principe actif.

*Annexe A***Etude granulométrique :**

<b>Lot 001</b>				
<b>taille (µm)</b>	<b>Reflue(g)</b>	<b>Reflue(%)</b>	<b>Masse cumulée(g)</b>	<b>Masse cumulée(%)</b>
40	0.92	1.837	0.92	1.837
63	1.15	2.296	2.07	4.133
80	4	7.986	6.07	12.118
100	5.82	11.619	11.89	23.737
125	13.5	26.951	25.39	50.689
160	10.71	21.382	36.1	72.070
200	7	13.975	43.1	86.045
250	3.1	6.189	46.2	92.234
315	3.23	6.448	49.43	98.682
400	0.66	1.318	<b>50.09</b>	<b>100</b>
<b>Total</b>	<b>50.09</b>	<b>100</b>		

<b>Lot 002</b>				
<b>Taille (µm)</b>	<b>Reflue(g)</b>	<b>Reflue(%)</b>	<b>Masse cumulée(g)</b>	<b>Masse cumulée(%)</b>
40	0.7	1.393	0.70	1.393
63	1.1	2.189	1.80	3.581
80	3.99	7.939	5.79	11.520
100	5.45	10.844	11.24	22.364
125	16.19	32.213	27.43	54.576
160	12.31	24.493	39.74	79.069
200	6.32	12.575	46.06	91.643
250	1.47	2.925	47.53	94.568
315	1.95	3.880	49.48	98.448
400	0.78	1.552	<b>50.26</b>	<b>100</b>
<b>Total</b>	<b>50.26</b>	<b>100</b>		

<b>Lot 003</b>				
<b>Taille (µm)</b>	<b>Reflue(g)</b>	<b>Reflue(%)</b>	<b>Masse cumulée(g)</b>	<b>Masse cumulée(%)</b>
40	0.92	1.837	0.92	1.837
63	1.15	2.296	2.07	4.133
80	3.93	7.846	6	11.978
100	5.88	11.739	11.88	23.717
125	17.51	34.957	29.39	58.674
160	10.21	20.383	39.6	79.058
200	7.5	14.973	47.1	94.031
250	1.1	2.196	48.2	96.227
315	1.23	2.456	49.43	98.682
400	0.66	1.318	50.09	100
<b>Total</b>	<b>50.09</b>	<b>100</b>		

<b>Lot 004</b>				
<b>Taille (µm)</b>	<b>Reflue(g)</b>	<b>Reflue(%)</b>	<b>Masse cumulée(g)</b>	<b>Masse cumulée(%)</b>
40	0.8	1.837	0.80	1.592
63	1.27	2.296	2.07	4.119
80	4.5	7.846	6.57	13.075
100	7.19	11.739	13.76	27.383
125	17.23	34.957	30.99	61.672
160	10.6	20.383	41.59	82.766
200	4.64	14.973	46.23	92
250	1.25	2.169	47.48	94.488
315	2.17	2.456	49.65	98.806
400	0.6	1.318	<b>50.25</b>	<b>100</b>
<b>Total</b>	<b>50.25</b>	<b>100</b>		

**Calcul de la porosité des grains finaux :**

Echantillon	Lot001		
	Echantillon 1	Echantillon 2	Echantillon 3
Masse pycnomètre vide <b>M1</b>	42.2	42.2	42.2
Masse pycnomètre+matière <b>M2</b>	68.2	68.5	68.8
Masse de la matière (granules) <b>M2-M1</b>	26	24.3	26.6
Masse pycnomètre + acétone+ matière <b>M3</b>	135.3	135.4	135.5
Masse acétone <b>M'=M3-M2</b>	67.1	66.9	66.7
Masse volumique acétone	0.792	0.792	0.792
Volume acétone <b>V'</b>	84.722	84.470	84.217
volume pycnomètre <b>V pyc</b>	104	104	104
Volume pycnomètre <b>V pyc-V'</b>	19.278	19.530	19.783
Masse volumique réelle des granules	1.349	1.347	1.345
Masse volumique Vrac	0.523	0.523	0.523
Porosité ( <b>g/cm<sup>3</sup></b> )	0.612	0.612	0.611
Porosité moyenne ( <b>g/cm<sup>3</sup></b> )	0.612		

Echantillon	Lot002		
	Echantillon 1	Echantillon 2	Echantillon 3
Masse pycnomètre vide <b>M1</b>	42.2	42.2	42.2
Masse pycnomètre+matière <b>M2</b>	68.5	68.8	68.7
Masse de la matière (granules) <b>M2-M1</b>	26.3	26.6	26.5
Masse pycnomètre + acétone+ matière <b>M3</b>	134	134.5	134.2
Masse acétone <b>M'=M3-M2</b>	65.5	65.7	65.5
Masse volumique acétone	0.792	0.792	0.792
Volume acétone <b>V'</b>	82.702	82.955	82.702
volume pycnomètre <b>V pyc</b>	104	104	104
Volume pycnomètre <b>V pyc-V'</b>	21.298	21.045	21.298
Masse volumique réelle des granules	1.235	1.264	1.244
Masse volumique Vrac	0.523	0.523	0.523
Porosité ( <b>g/cm<sup>3</sup></b> )	0.576	0.586	0.580
Porosité moyenne ( <b>g/cm<sup>3</sup></b> )	0.581		

Echantillon	Lot003		
	Echantillon 1	Echantillon 2	Echantillon 3
Masse pycnomètre vide <b>M1</b>	42.2	42.2	42.2
Masse pycnomètre+matière <b>M2</b>	68.1	68.5	68.22
Masse de la matière (granules) <b>M2-M1</b>	25.9	26.3	26
Masse pycnomètre + acétone+ matière <b>M3</b>	135.4	135.6	135.5
Masse acétone <b>M'=M3-M2</b>	67.3	67.1	67.3
Masse volumique acétone	0.792	0.792	0.792
Volume acétone <b>V'</b>	84.975	84.722	84.975
volume pycnomètre <b>V pyc</b>	104	104	104
Volume pycnomètre <b>V pyc-V'</b>	19.025	19.278	19.025
Masse volumique réelle des granules	1.361	1.364	1.367
Masse volumique Vrac	0.523	0.523	0.523
Porosité ( <b>g/cm<sup>3</sup></b> )	0.616	0.617	0.617
Porosité moyenne ( <b>g/cm<sup>3</sup></b> )	0.617		

Echantillon	Lot004		
	Echantillon 1	Echantillon 2	Echantillon 3
Masse pycnomètre vide <b>M1</b>	42.2	42.2	42.2
Masse pycnomètre+matière <b>M2</b>	68.7	68.9	68.3
Masse de la matière (granules) <b>M2-M1</b>	26.5	26.7	26.1
Masse pycnomètre + acétone+ matière <b>M3</b>	135.1	135.3	135.1
Masse acétone <b>M'=M3-M2</b>	66.4	66.4	66.8
Masse volumique acétone	0.792	0.792	0.792
Volume acétone <b>V'</b>	83.838	83.838	84.343
volume pycnomètre <b>V pyc</b>	104	104	104
Volume pycnomètre <b>V pyc-V'</b>	20.162	20.162	19.657
Masse volumique réelle des granules	1.314	1.324	1.328
Masse volumique Vrac	0.523	0.523	0.523
Porosité ( <b>g/cm<sup>3</sup></b> )	0.602	0.605	0.606
Porosité moyenne ( <b>g/cm<sup>3</sup></b> )	0.604		

**ANNEXE B****Comparaison profile de dissolution**

Nom de générique	T
Nom de princeps	X

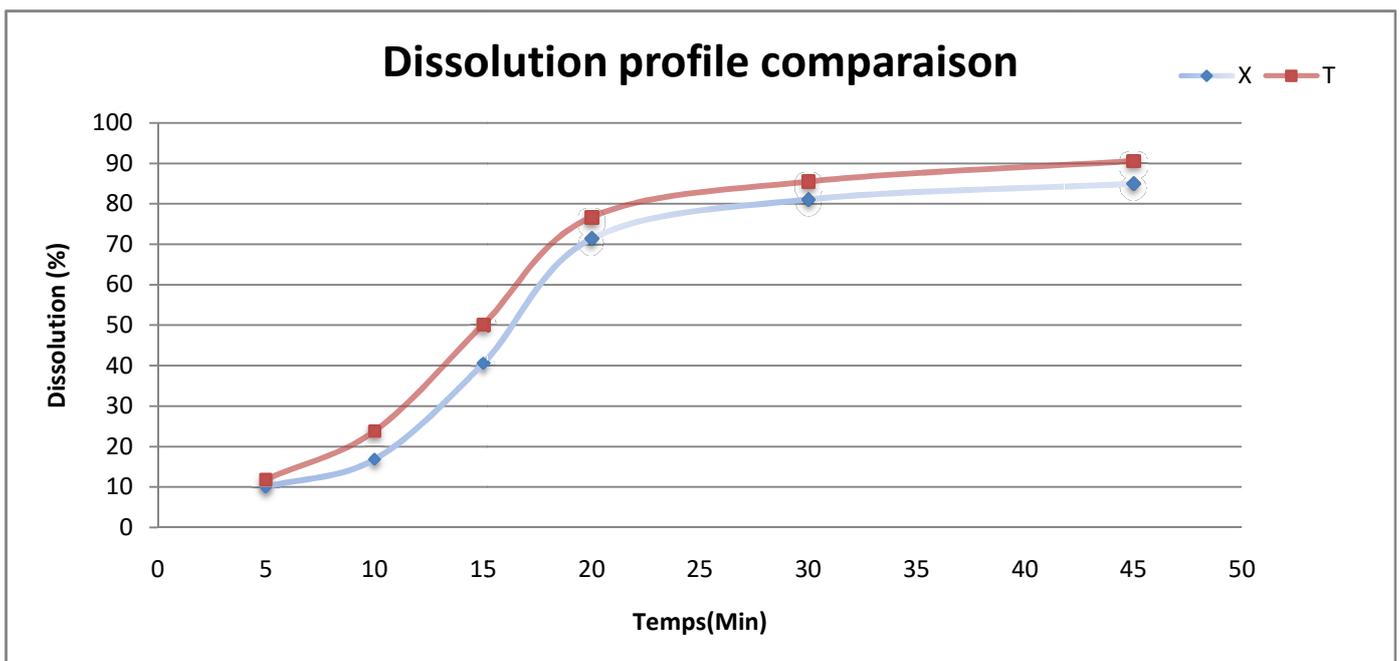
N° Lot :	T001
N° Lot :	Entre le numéro

		princeps	générique
n=	6	Valeur en %	Valeur en %
n=1	Temps en min	X	T
	5	10.1	11.4
		9.8	11.7
		10.3	12.5
		10.7	11.6
		9.7	12.4
	10.1	12	
Moyenne à t 5		10.1	11.9
Ecart type		0.4	0.4
CV% ≤=20%		3.56	3.74
n=2	10	16.5	23.2
		17.12	24.5
		17.6	23.9
		16.9	24.1
		16.2	27.7
	17.3	23.3	
Moyenne a t 10		16.9	23.8
Ecart type		0.5	0.5
CV% ≤=20%		3.06	2.07
n=3	15	40.1	49.8
		41.3	51.2
		40.7	49.1
		39.8	49.9
		40.3	50.6
	41.1	50.1	
Moyenne a t 15		40.6	50.1
Ecart type		0.6	0.7
CV% ≤=20%		1.44	1.44
n=4	20	71.6	76.9
		71.9	75.8
		72.5	77.5
		70.9	76.3
		70.4	77.2
	71.1	76.5	
Moyenne à t 20		71.4	76.7
Ecart type		0.8	0.6
CV% ≤=20%		1.06	0.81

n=5	30	79.2	85.3
		82.1	84.9
		81.9	86.3
		79.8	85.7
		83	86.1
		80.3	84.7
Moyenne à t 30		81.1	85.5
Ecart type		1.5	0.6
CV% ≤=20%		1.84	0.75
n=6	45	85.3	90.1
		84.9	92.1
		85.7	91.3
		86.1	89.1
		84.2	90.3
		83.9	90.5
Moyenne a t 45		85.0	90.6
Ecart type		0.9	1.0
CV% ≤=20%		1.00	1.14

$$f1 = 100 \frac{\sum_{i=1}^m |Ri - T|}{\sum_{i=1}^m Ri} \quad f1 \text{ entre } 0 \text{ et } 15 \quad f1 = 9.90$$

$$f2 = 50 \log \left\{ 100 \left[ 1 + \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (Ri - Ti)^2 \right] \right\}^{-0.5} \quad f2 > 50 \quad f2 = 60.58$$



**Comparaison profile de dissolution**

Nom de générique	T
Nom de princeps	X

N° Lot :	T002
N° Lot :	Entre le numéro

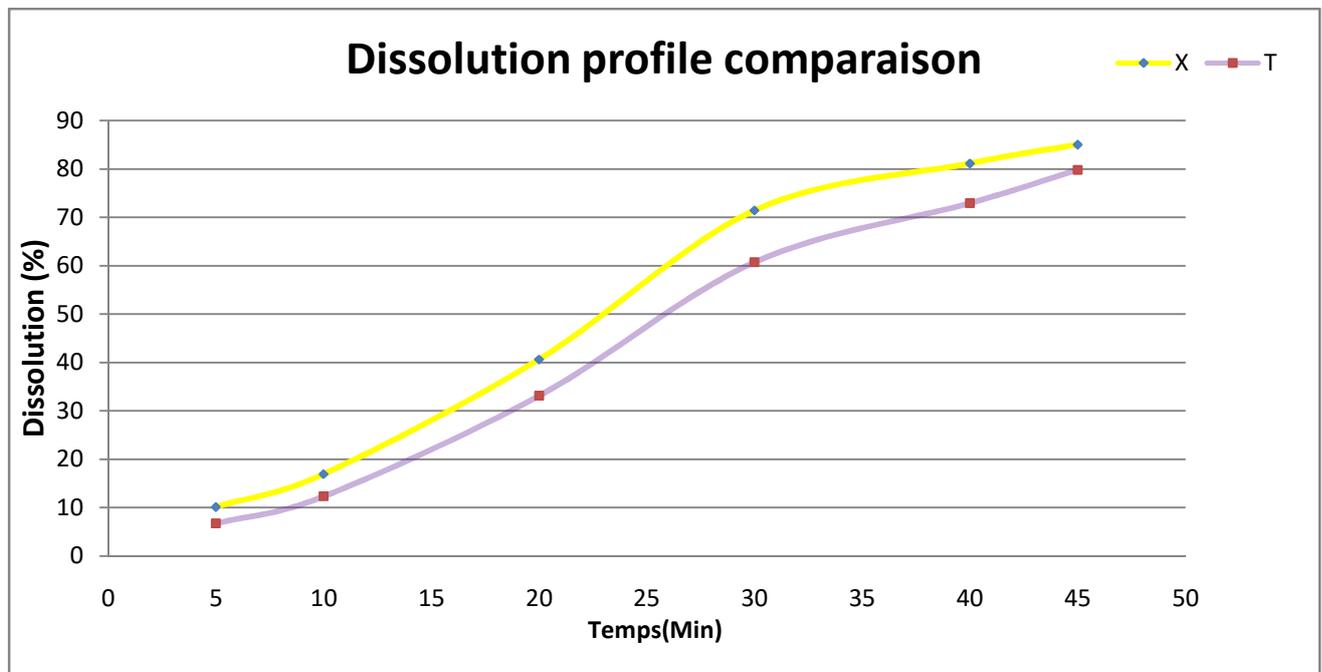
		princeps	générique
n=	6	Valeur en %	Valeur en %
n=1	Temps en min	X	T
	5	10.1	8
		9.8	6.7
		10.3	6.1
		10.7	6.9
		9.7	5.9
		10.1	6.5
Moyenne à t 5		10.1	6.7
Ecart type		0.4	0.7
CV% ≤=20%		3.56	11.13
n=2	10	16.5	12.5
		17.12	12.9
		17.6	12.5
		16.9	11.9
		16.2	13
		17.3	11.1
Moyenne a t 10		16.9	12.3
Ecart type		0.5	0.7
CV% ≤=20%		3.06	5.77
n=3	15	40.1	37.1
		41.3	33
		40.7	32.8
		19.8	33.1
		40.3	32.9
		41.1	32.7
Moyenne a t 15		40.6	33.1
Ecart type		0.6	0.5
CV% ≤=20%		1.44	1.54
n=4	20	71.6	61.2
		71.9	61.3
		72.5	59.6
		70.9	60.7
		70.4	62.1
		71.1	59.3
Moyenne à t 20		71.4	60.7
Ecart type		0.8	1.1
CV% ≤=20%		1.06	1.77

		79.2	72.5
--	--	------	------

n=5	30	82.1	73.5
		81.9	73.2
		79.8	71.6
		83	72.3
		80.3	74
Moyenne à t 30		81.1	72.9
Ecart type		1.5	0.9
CV% ≤20%		1.84	1.21
n=6	45	85.3	79.5
		84.9	78.8
		85.7	79.2
		86.1	82.3
		84.2	78.7
		83.9	80.2
Moyenne a t 45		85.0	79.8
Ecart type		0.9	1.3
CV% ≤20%		1.00	1.69

$$f1 = 100 \frac{\sum_{i=1}^m |Ri - Ti|}{\sum_{i=1}^m Ri} \quad f1 \text{ entre } 0 \text{ et } 15 \quad f1 = 14.93$$

$$f2 = 50 \log \left\{ 100 \left[ 1 + \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (Ri - Ti)^2 \right] \right\}^{-0.5} \quad f2 > 50 \quad f2 = 57.39$$



**Comparaison profile de dissolution**

Nom de générique	T
Nom de princeps	X

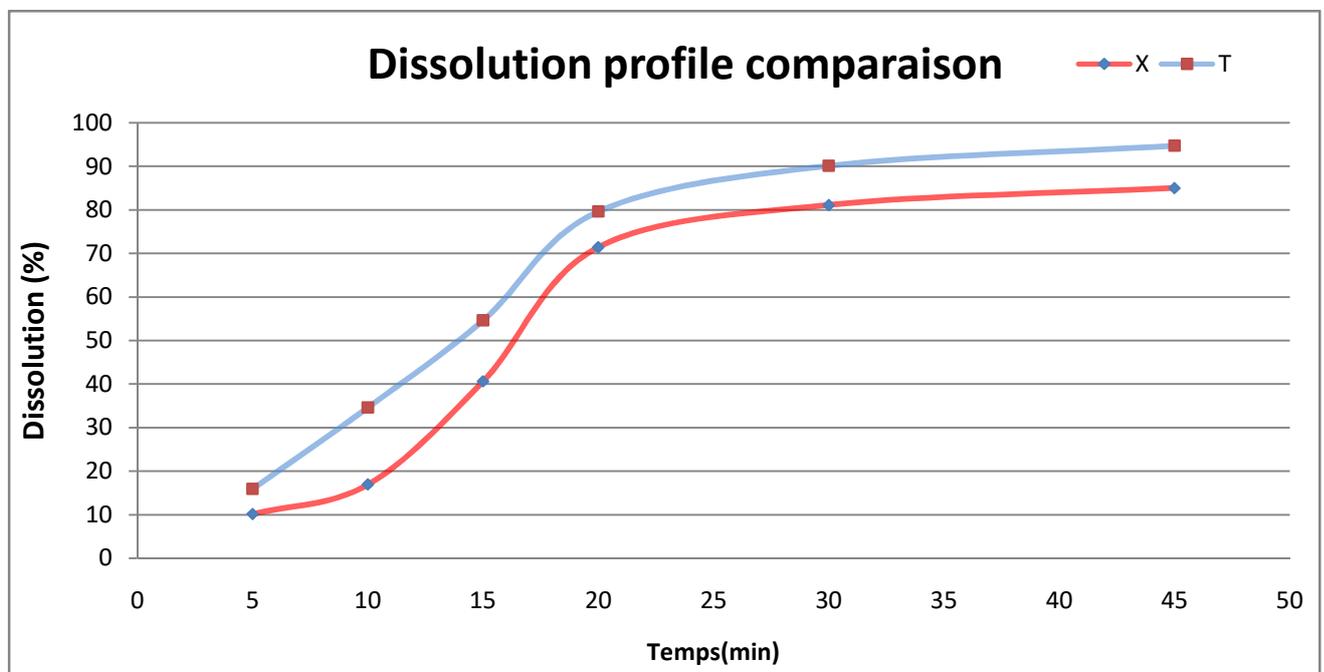
N° Lot :	T003
N° Lot :	Entre le numéro

		princeps	générique
n=	6	Valeur en %	Valeur en %
n=1	Temps en min	X	T
	5	10.1	16.3
		9.8	15.9
		10.3	16.7
		10.7	15.2
		9.7	14.9
	10.	16.5	
Moyenne à t 5		10.1	15.9
Ecart type		0.4	0.1
CV% ≤=20%		3.56	4.57
n=2	10	16.5	34.1
		17.12	35
		17.6	33.9
		16.9	34.6
		16.2	35.3
	17.3	34.8	
Moyenne a t 10		16.9	34.6
Ecart type		0.5	0.5
CV% ≤=20%		3.06	1.54
n=3	15	40.1	53.6
		41.3	55.1
		40.7	54.8
		39.8	55.2
		40.3	53.9
	41.1	54.7	
Moyenne a t 15		40.6	54.8
Ecart type		0.6	0.7
CV% ≤=20%		1.44	1.20
n=4	20	71.6	79.1
		71.9	78.9
		72.5	79.6
		70.9	80.1
		70.4	79.3
	71.1	80.6	
Moyenne à t 20		71.4.	79.6
Ecart type		0.8	0.6
CV% ≤=20%		1.06	0.81

n=5	30	79.2	90
		82.1	89.1
		81.9	90.7
		79.8	91
		83	89.9
		80.3	90
Moyenne à t 30		81.1	90.1
Ecart type		1.5	0.1
CV% ≤20%		1.84	0.77
n=6	45	85.3	94.5
		84.9	95.1
		85.7	93.6
		86.1	95.3
		84.2	93.9
		83.9	95.6
Moyenne a t 45		85.0	94.7
Ecart type		0.9	0.8
CV% ≤20%		1.00	0.85

$$f1 = 100 \frac{\sum_{i=1}^m |Ri - Ti|}{\sum_{i=1}^m Ri} \quad f1 \text{ entre } 0 \text{ et } 15 \quad f1 = 17.42$$

$$f2 = 50 \log \left\{ 100 \left[ 1 + \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (Ri - Ti)^2 \right] \right\}^{-0.5} \quad f2 > 50 \quad f2 = 47.01$$



**Comparaison profile de dissolution**

Nom de générique	T
Nom de princeps	X

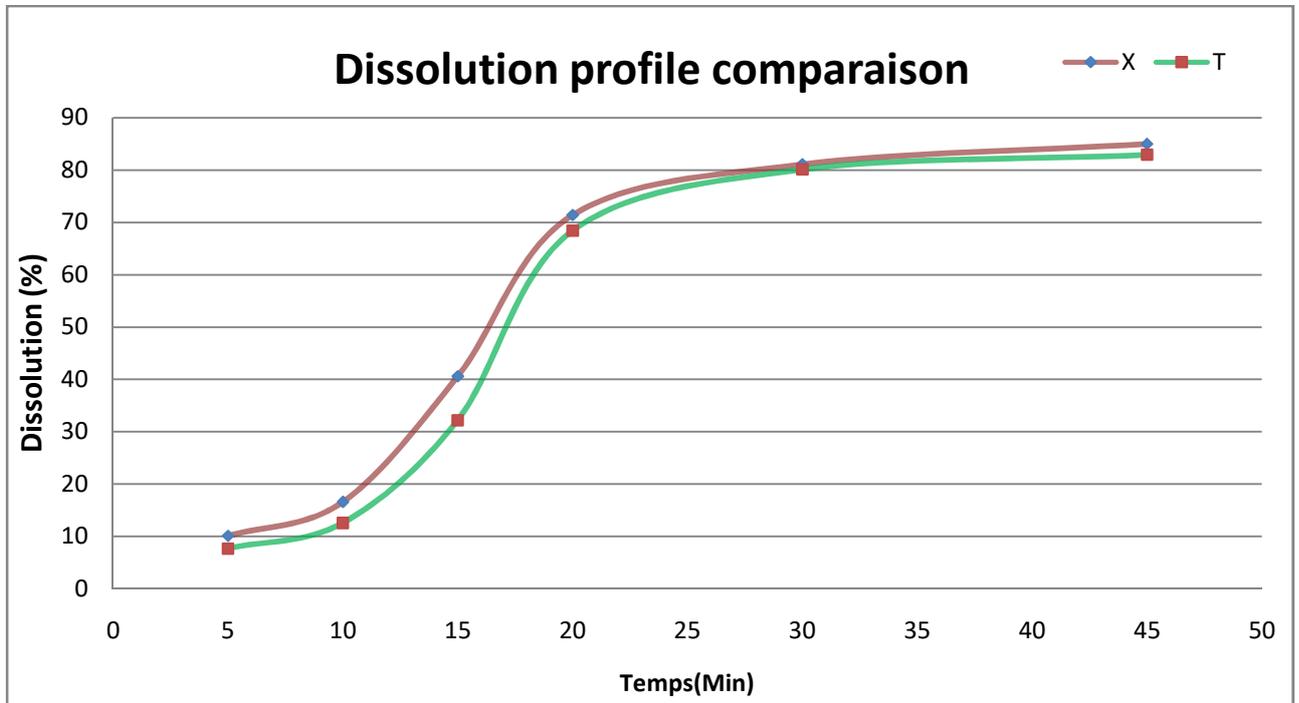
N° Lot :	T004
N° Lot :	Entre le numéro

		princeps	générique
n=	6	Valeur en %	Valeur en %
n=1	Temps en min	X	T
	5	10.1	7.8
		9.8	7.2
		10.3	8.1
		10.7	6.9
		9.7	7.5
	10.1	8.4	
Moyenne à t 5		10.1	7.7
Ecart type		0.4	0.6.
CV% ≤20%		3.56	7.34
n=2	10	16.5	12.3
		17.12	13
		17.6	12.8
		16.9	11.9
		16.2	12.2
	17.3	13.1	
Moyenne a t 10		16.9	12.6
Ecart type		0.5	0.5
CV% ≤20%		3.06	.86
n=3	15	40.1	32.1
		41.3	33.
		4.7	31.6
		39.8	32.8
		40.3	31.5
	41.1	31.4	
Moyenne a t 15		40.6	31.2
Ecart type		0.6	0.6
CV% ≤20%		1.44	1.91
n=4	20	71.6	68.3
		71.9	68.9
		72.5	67.4
		70.9	68.1
		70.4	68.7
	71.1	67.9	
Moyenne à t 20		71.4	68.4
Ecart type		0.8	0.6
CV% ≤20%		1.06	0.95
		79.2	78.3
		82.1	81.2

n=5	30	81.9	82
		79.8	80.1
		83	79.3
		80.3	79.8
Moyenne à t 30		81.1	80.1
Ecart type		1.5	1.3
CV% ≤=20%		1.84	1.65
n=6	45	85.3	82.5
		84.9	83
		85.7	82.1
		86.1	83.1
		84.2	84
		83.9	82.8
Moyenne a t 45		85.0	71.8
Ecart type		0.9	0.6
CV% ≤=20%		1.00	0.78

$$f1 = 100 \frac{\sum_{i=1}^m |Ri - Ti|}{\sum_{i=1}^m Ri} \quad f1 \text{ entre } 0 \text{ et } 15 \quad f1 = 7.48$$

$$f2 = 50 \log \left\{ 100 \left[ 1 + \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (Ri - Ti)^2 \right] \right\}^{-0.5} \quad f2 > 50 \quad f2 = 67.95$$



# Liste des Figures

**Figure I. 1:** mécanismes d'agglomération.

**Figure I. 2:** mélangeur cylindrique de la forme V.

**Figure I. 3:** La presse à rouleaux ou compacteur.

**Figure I. 4 :** Broyeur–tamiseur.

**Figure I. 5:** schéma descriptif de la presse à rouleaux utilisé, vue de face.

**Figure I. 6 :** paramètres de contrôle avant et pendant la compaction.

**Figure I. 7 :** zones et angles du compaction entre les rouleaux.

**Figure I. 8:** Les profils de contraintes normale et de cisaillement entre les rouleaux.

**Figure I. 9:** Les plaquettes (compacts).

**FigureI. 10:** Différentes situations pouvant se produire lors de la compaction par rouleaux lisses.

**FigureI.11** Masse volumique des compacts en fonction de la vitesse des rouleaux avec des entrefers différents (poudre de CROSCARMELLOSE SODUIM).

**Figure I. 12:** Profils de pression de la poudre (PREGELATINIZED STARCH) à vitesse constante pour différentes valeurs de l'entrefer.

**Figure I.13:** Profils de contrainte normale selon la vitesse des rouleaux et de la vis sur (la poudre PREGELATINIZED STARCH).

**Figure I.14:** profils de contraintes normales (vitesse rouleaux constante).

**Figure I.15:**Influence de la granulométrie sur la distribution de pression: poudres de CROSCARMELLOSE SODUIM 1 (fine) et 2 (grosse)

**FigureI.16:** Distribution de la pression en fonction de l'angle  $\theta$  avec deux coefficients de frottements différents.

**Figure II.17 :**Vue d'ensemble de la machine

**Figure II.18 :** Organigramme du procédé de fabrication de FLU\*\*\*100mg Cp.

**Figure II.19 :** pycnomètre.

**Figure II.20:**appareil de tassement.

**Figure II.21 :** entonnoirs normalisé.

**Figure II.22 :** dessiccateur infrarouge.

**Figure II.23 :** dissolu test.

**Figure II.24 :** Titreur Karl Fisher.

**Figure III.25:** représentation de la fraction massique granulométrique des quatre lots réalisés.

**Figure III.26:** représentation de la distribution granulométrique cumulée des quatre lots.

**Figure III.27:** profils de dissolution du princeps et des quatre lots.

**Figure III.28 :**Chromatogramme de principes actif du standard.

**Figure III.29 :** Chromatogramme de principes actif de l'échantillon 01.

**Figure III.30 :** Chromatogramme de principes actif de l'échantillon 02.

**Figure III.31 :** Chromatogramme de principes actif de l'échantillon 03.

# Liste des tableaux

**Tableau I. 1 :** les avantages et inconvénients de la granulation sèche

**Tableau I. 2 :** les avantages et les inconvénients du procédé de compactage.

**Tableau II.3:** Caractéristiques physico-chimique du PA

**Tableau II.4:** Les caractéristiques des autres excipients

**Tableau II. 5:** le réglage des paramètres du compacteur « HENCHENE ALEXANDERWARK »

**Tableau II. 6:** Aptitude à l'écoulement selon l'indice de Carr.

**Tableau II. 7 :** Interprétation des indices d'hausser.

**Tableau III. 8 :** le diamètre des granules obtenus en fonction des différentes valeurs de Pression hydraulique et la vitesse des rouleaux.

**Tableau III. 9 :** la porosité moyenne obtenue des différents lots obtenus.

**Tableau III. 10 :** résultats du test d'écoulement des poudres obtenus à travers un entonnoir normalisé.

**Tableau III. 11 :** résultats du test de tassement.

**Tableau III. 12 :** aptitude des grains a l'écoulement selon Carr et Hausseur.

**Tableau III. 13 :** tableau récapitulatif du taux d'humidité relative des granules.

**Tableau III. 14:** résultats du test de dissolution du princeps et des essais. Exprimés en pourcentage.

**Tableau III. 15 :** résultats de calcul des facteurs  $f_1$  et  $f_2$ .

## **Conclusion générale :**

Les travaux présentés dans ce mémoire complètent les connaissances théoriques et expérimentales relative à la granulation sèche au sien d'une presse à rouleaux, qui nous permettant une meilleure maîtrise du procédé vis-à-vis de l'équipement utilisé ainsi que l'influence et l'impact des paramètres opératoire sur la croissance et les propriétés des granulés formé à l'échelle pilote.

Les résultats observés dans la partie expérimental confirment bien l'importance de la maîtrise des paramètres opératoires tel que : la vitesse de la vis (35 TPM), la vitesse des rouleaux (7 RPM) ainsi que le système de refroidissement (15°C), Le débit d'alimentation de la poudre (8 kg/h), la pression hydraulique (19 bar) et l'entrefer (2.2 mm), lors de la mise en œuvre d'un procédé de granulation d'une poudre pharmaceutique.

Les résultats obtenus en accordent avec l'approche moderne de la description de la granulation en mettant bien en évidence l'existence de plusieurs mécanismes qui entrent en jeu lors de la formation du milieu granulaire.

L'analyse de ces résultats indiquent que les deux paramètres étudiier agissant conjointement sur le procédé mais à des proportions sensiblement différentes selon l'avancement du procédés.

Après avoir déterminé les caractéristiques des poudres employées lors du procédé (masse volumique, écoulement, coulabilité), on constate que cette dernière a montré qu'elle est dépendante de la taille des particules et de la taille des agglomérats formés.

La solution qu'on a proposé et de modifier la taille des particules qui vont nous permet d'obtenir des résultats similaire que sur le médicament princeps par rapport à la masse volumique et la densité apparente ainsi que écoulement.

Pour conclure, l'avenir de la recherche scientifique dans le domaine pharmaceutique ne se résume pas uniquement par la découverte des nouvelles molécules mais plutôt par une meilleure exploitation de celle qui sont déjà connues par exemple : L'amélioration de l'absorption d'un principe actif dans l'organisme, faciliter le mode d'administration d'un médicament pour plus de confort au patient, diminuer ou voir même supprimer les effets secondaire des médicaments pour plus de bénéfice pour les malades...).

En outre les travaux présentés dans ce document ouvrent de nombreuses perspectives.

Parmi elles :

- Application d'un système expert pour la maîtrise et de la gestion des risques lors du process au niveau de la production.
- Etablie un algorithme sur MATLAB afin de programmer les équations de transposition d'échelle.

# Abréviation

**ICH** :InternationalConseil Harmonisation.

**BPF** :BONNE PRATIQUE DE FABRICATION.

**AQ** :Assurance qualité.

**LOD** :LossONDrying.

**CCP** : Critcalcontrôle points.

**CDE** : Conditionenvironnementale.

**CV**: Coefficient de variation.

**EXP**: Excipient.

**FDA**: Food & Drug Administration.

**HPLC** : Chromatographie Liquide à Haute Performance.

**IPC** : InProcess Contrôle.

**IRP** : Indice de priorité de risque.

**MAX** :Maximum.

**MIN** :Minimum.

**MD** :Milieu Dissolution.

**PA** :Principe Actif.

**PEG** : polyéthylène glycol

**Ph. Eur** :Pharmacopée Européenne.

**PVP**:PolyVinylPyrrolidone.

**PTFE**:PolyTeraFluoroEthylene.

**QSP** :QuantitéSuffisante Pour.

**RSD** :Relative Standard Déviation.

**SD** :Standard Déviation.

**USP** : United states pharmacopée.

**PSF** ;produit semi finis.

**CP** : comprimés.

**MP** : matière première.

1. -A. Le Hir. Comprimés. In : Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8ème édition. Masson, 2001. p : 251-77.
2. Pharmacopée Européenne Vème édition, Conseil de l'Europe, Strasbourg, 2005.
3. –DilipM.parikh.Drugsand the pharmaceutical science. Handbook of pharmaceutical granulation. Technology,81:512,1997
4. RumpfH. The Strength of Granulates and Agglomerates "Agglomeration", W.A. Knepper, ed., Proceedings of First Int. Symp. On Agglomeration 1962, Philadelphia, Wiley, 379-418.
5. J. M. Bultmann. Multiplecompaction of microcrystalline cellulose in a roller compactor. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 54 :59–64, 2002.
6. Sastry K.V.S., Fuerstenau D. W.Kinetic and process Analysis of the Agglomeration of Particulate Materials by Green Pelletization"Agglomeration77", voLlet 2, K. V.S. Sastry ed., Proc. 2nd Int. Symp. Agglomeration, Atlanta, 381-402.
7. P. Celle, S. Drapier, and J-M. Bergheau. Contribution à l'étude de l'écoulement dans un milieu compressible. Technical report, École Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne, 1999.
8. Bertrand Michel. Contribution à l'étude de l'agglomération des poudres en presse à rouleaux lisses. PhDthesis, Université de Technologie de Compiègne, 1994.
9. Amel Petit-Renaud. Compaction des poudres en presse à rouleaux lisses alimentée par une vis horizontale. PhDthesis, Université de Technologie de Compiègne, 1998.
10. T. Le compte, P. Doremus, G. Thomas, L. P. Camby, J. C. Le Thiesse, J. C Masteau, and L. Debove. Dry granulation of organic powders-dependence of pres- sure 2d- distribution on different process parameters. Chemical Engineering Science, 60 :3933–3940, 2005.
11. O. Simon. Etude expérimentale de l'interaction. Alimentation-compaction dans une presse à rouleaux lisses alimentée par une vis horizontale. PhDthesis, Université de technologie de Compiègne, 07 2000.
12. R. T. Dec, A. Zavaliangos, and J. C. Cunningham. Comparison of various mo- deling methods for analysis of powder compaction in roller press. Powder Technology, 130, 2003.
13. J. R. Johanson. A rolling theory for granular solids. Journal of AppliedMechanics, 32(4) :842–848, 1965.
14. R. T. Dec. Problems with processing of fine powders in roll press. The institute for

- briquetting and agglomeration: 24th biennial conference IBA, Philadelphia, Pennsylvania, 24, 1995.
15. K. Schönert and U. Sander. Shear stresses and material slip in high pressure roller mills. *Powder Technology*, 122 :136–144, 2002.
  16. T. Lecompte. Etude expérimentale et numérique de la compression de poudre organique en presse à rouleaux, alimentée par une vis sans fin. PhDthesis, Institut National Polytechnique de Grenoble, 2005.
  17. F. Freitag, K. Reincke, J. Runge, W. Grellmann, and P. Kleinebudde. How do roll compaction/dry granulation affect the tableting behaviour of inorganic materials microhardness of ribbons and mercury porosimetry measurements of tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22:325–333, 2004.
  18. R.F. Mansa, R.H. Bridson, R.W. Greenwood, H. Barker, and J.P.K. Seville. Using intelligent software to predict the effects of formulation and processing parameters on roller compaction. *Powder Technology*, 2007.
  19. J. H. Tundermann and R. E. Singer. The flow iron powder during roll compaction. *Powder Metallurgy*, pages 261–294, 1968.
  20. G. Bindhumadhavan, J. P. K. Seville, M. J. Adams, R. W. Greenwood, and S. Fitzpatrick. Roll compaction of a pharmaceutical excipient: Experimental validation of rolling theory for granular solids. *Chemical Engineering Science*, 60:3891– 3897, 2005.
  21. T. lecompte, P. doremus, G.Thomas, J.C.LeThiesse, L.P.Camby, J.C Mas-teau, and L. Debove. Granulation sèche des poudres : influence des paramètres du procédé.
  22. A. P. Chekmarev, P. A. Klimenko, and G. A. Vinogradov. Investigation of specific pressure, specific friction and the coefficient of friction during powder rolling. pages 112–115, 1963.
  23. M. Balicki. Nomerical methods for predicting roll press powder compaction parameters. Master'sthesis, Ecole des mines d'Albi-Carmaux, 2003.
  24. Y. Chellik . Pharmacie galénique : chapitre 1 les poudres 2013- 2014
  25. Cours de pharmacie galénique. Faculté de pharmacie de MONASTIR, DCEP 1 : s.n., 2013 – 2014
  26. -Pharmacopée européenne -5ème Edition ; 2004
  27. -A. Le Hir. Comprimés. In : Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8ème édition. Masson, 2001. p : 251-77.
  28. Pharmacopée britannique 2007 – Version électronique

29. A. Le Hir. Contrôle de répartition dans les préparations présentées en unités de prises.  
In : Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8ème édition. Masson, 2001. p : 238-240.
30. A. Le Hir. Biodisponibilité des formes orales. In : Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8ème édition. Masson, 2001. p: 290-304.
31. Lamoudi, L. (2009). Optimisation d'un procédé de fabrication d'un médicament et contribution à la modélisation de sa diffusion. Travail de diplôme en vue de l'obtention du diplôme Magistère, USTHB Alger, p 37.
32. Paoletti, CL., Schlumberger. And Nogues. (2011). Produits pharmaceutique. Chicago : Presses documentaires. 280 p.
33. -K.YEKPE, relier les attributs de matériaux et les paramètres des procédés de fabrication a un test de contrôle qualité, une application du concept de la qualité by desing.PhDthèses,université de Montpellier 1.22 juillet 2014
34. R.CHGHAF.gestion des risques en industrie pharmaceutique.PhD université de rabat 2016
35. -R.C.ROWE,P.J.SHESKEY,M.E.QUINN,HANDBOOK of pharmaceutical excipients 6 ème edition.
36. -R.L.CARR,particale behavior storage and flow. British chem.eng.1970.P1541-1549.
37. -H.H.HAUSNER,friction conditions in mass of metal powder .int.J.powder metal,1967.
38. -T .KOUGNASSOUKOU, développement pharmaceutique d'un comprimé pellicule gastro-résistant En remplacement d'une forme générique dragéifiée, université de rabat, 2012
39. Pharmacopée européenne -6ème Edition supplément.2009.
40. Shen, Y., Smith, R-D. (2008). Electrophoresis, Hight Performance Liquid Chromatography. Canada: WILEY-INTERSCIENCE. 1104 p.
41. Beljean-Leymarie, M., Dubost, J., Galliot-Guilley, M. (2006). *Chimie analytique*. Paris : Elsevier Masson. 151 p.
42. Pharmacopée européenne 8.3. (2015).2.Méthodes analytiques : Chromatographie liquide202229 : 4453-4454.
43. Y.KORTABY. Utilisation quantitative et qualitative de l'analyse thermique pour l'étude des propriétés des granules lors de la granulation sécher. PHD thèse .université de stszeged.2018.
44. S.SERAY, S.SIFI. Evaluation d'une matrice hydrophile par le DOE dans le but de l'élaboration d'un comprimé a libération prolongée.PHD de master .faculté de mécanique et de génie de procédés, université USTHB 2018
45. Documentation techniqueTraduction de laNotice d'utilisationd'originePresse à rouleauxWP 120 Pharma
47. Developing\_Solid\_Oral\_Dosage\_Forms\_Pharmaceutical\_Theory\_\_\_Practice (2).



# Symbole

<b>f1</b>	Facteur de différence	-	
<b>f2</b>	Facteur de similarité	-	
<b>Ri</b>	Pourcentage de PA dissous pour la spécialité de référence		%
<b>Ti</b>	Pourcentage de PA dissous pour le produit teste		%
<b>I<sub>H</sub></b>	Indice d'hausner	-	
<b>I<sub>C</sub></b>	Indice de Carr	-	
<b>ρ<sub>vrac</sub></b>	Masse volumique en vrac		mg/mL ou g/L
<b>ρ<sub>tasse</sub></b>	Masse volumique tassé		mg/mL ou g/L
<b>M<sub>m</sub></b>	Masse molaire		Kg .mol <sup>-1</sup>
<b>M1</b>	Masse du pycnomètre		Kg
<b>M2</b>	Masse de pycnomètre + granulé	Kg	
<b>M3</b>	Masse de pycnomètre +granulés+acétone		Kg
<b>P</b>	Pression	pas/ bar	
<b>T</b>	Degré Celsius	C°	
<b>HR</b>	Humidité relative		%