

Transformation Induite au cours d'un Procédé Industriel (TIPI) de compression directe : transition polymorphique de la caféine et propriétés physiques des comprimés

Audrey Juban

► To cite this version:

Audrey Juban. Transformation Induite au cours d'un Procédé Industriel (TIPI) de compression directe : transition polymorphique de la caféine et propriétés physiques des comprimés. Génie chimique. Université de Lyon, 2016. Français. NNT : 2016LYSE1144 . tel-01409241

HAL Id: tel-01409241

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01409241>

Submitted on 5 Dec 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N°d'ordre NNT : 2016 LYSE1144

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

**Ecole Doctorale de Chimie de Lyon
(ED 206, Chimie, Procédés, Environnement)**

Spécialité de doctorat : Génie des Procédés

Soutenue publiquement le 31/08/2016, par :
Audrey JUBAN

Transformation Induite au cours d'un Procédé Industriel (TIPI) de compression directe : Transition polymorphique de la caféine et propriétés physiques des comprimés.

Devant le jury composé de :

Monsieur Hoc Thierry, Professeur (Ecole Centrale de Lyon)	Président
Monsieur De Ryck Alain, Professeur (Ecole des mines d'Albi-Carmaux)	Rapporteur
Monsieur Tchoreloff Pierre, Professeur (Université de Bordeaux)	Rapporteur
Monsieur Mazel Vincent, MCU (Université de Bordeaux)	Examineur
Monsieur Hédoux Alain, Professeur (Université de Lille 1)	Examineur
Madame Nougier-Lehon Cécile, MCU (Ecole Centrale de Lyon)	Examinatrice
Monsieur Puel François, Professeur (Centralesupelec Paris)	Directeur de thèse
Madame Briangon Stéphanie, Professeur (Université de Lyon)	Co-Directrice de thèse
Monsieur Villa Bruno, Industriel (Médél'Pharm)	Membre invité

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Président du Conseil Académique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire

Vice-président de la Commission Recherche

Directeur Général des Services

M. le Professeur Frédéric FLEURY

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Didier REVEL

M. le Professeur Philippe CHEVALIER

M. Fabrice VALLÉE

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Faculté d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Polytech Lyon

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. F. DE MARCHI

Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD

Directeur : Mme C. FELIX

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : M. le Professeur J-C PLENET

Directeur : M. Y. VANPOULLE

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Directeur : M. le Professeur E. PERRIN

Directeur : M. G. PIGNAULT

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Directeur : M. N. LEBOISNE

A Manu & Filou

Remerciements

Toujours se fixer des objectifs en se disant que lorsqu'ils seront atteints, le plus dur sera fait, est une bonne méthode de motivation, mais ceci n'est qu'une douce illusion...

« Quand il n'y en a plus, il y en a encore !! »

Je crois que si je devais décrire en quelques mots ce qu'a été la thèse pour moi, ce proverbe ferait totalement l'affaire.

Ainsi après avoir fini de rédiger et déposé mon manuscrit et avoir survécu à la soutenance, il est maintenant l'heure de se livrer au difficile exercice des remerciements.

Par où commencer ? Tant de personnes ont croisé ma route ... j'espère ne pas en oublier.

Tout d'abord, j'exprime tous mes remerciements à l'ensemble des membres de mon Jury : Mesdames Stéphanie Briançon et Cécile Nouguié-Lehon ainsi que Messieurs Alain De Ryck, Alain Hédoux, Thierry Hoc, Vincent Mazel, François Puel, Pierre Tchoreloff et Bruno Villa.

Cette thèse a débuté au Laboratoire d'Automatique et de Génie des Procédés (LAGEP). Je remercie ses directeurs, Pr. Hatem Fessi, puis Pr. Stéphanie Briançon, ainsi que sa responsable administrative Mme Nadia Chapel pour m'y avoir accueilli.

Je remercie ensuite mon directeur de thèse, Pr. François Puel pour m'avoir choisie ainsi que pour la confiance et l'autonomie qu'il m'a accordées pour la réalisation de ce travail de thèse. Je remercie également ma co-directrice, Pr. Stéphanie Briançon pour sa disponibilité et son aide qui ont contribué à l'avancement de mon travail.

J'exprime également tous mes remerciements à toute l'équipe de Médel'Pharm, pour m'avoir formé sur leur simulateur de compression Styl'One et m'avoir accueilli dans leurs locaux. Un merci particulier à Bruno Villa, Thierry Ménard, Guillaume Tardy, Ingrid Coyle, Régis C., Régis R., Amandine, Amélie, Lionel ...

Très rapidement, mes résultats ont conduit à une collaboration durable avec l'équipe du bâtiment G8 du Laboratoire de Tribologie et Dynamique des Systèmes (LTDS) à l'Ecole Centrale de Lyon, ainsi qu'avec l'Equipex IVTV. Je tiens tout d'abord à remercier le Pr. Thierry Hoc ainsi que la Dr. Cécile Nouguier-Lehon pour leur accueil, leur disponibilité et leur gentillesse qui m'ont permis de me sentir « comme chez moi » au sein de leur labo. Merci Cécile et Thierry pour votre présence et votre soutien ainsi que pour vos précieux conseils. Je remercie également toute l'équipe du bâtiment G8 : Aurélie, Agathe, Magali, Benoit, Thomas, Romain, Hélène, Ophélie, Catherine, Witold, Guillaume, Eric ... ainsi que les pièces rapportées ;-) Caroline et Mehdi pour tous les petits déj' et les moments de rigolade que nous avons partagés. Votre bonne humeur, sympathie et votre plaisir du partage m'ont permis de me lever le matin avec « la banane » en me faisant oublier que je partais travailler, mais en me disant que j'allais voir des copains !! Pour tout cela MERCI à tous.

Je n'oublie pas mes camarades/amies avec qui j'ai débuté cette thèse, Alicia et Zoé. J'ai beaucoup apprécié nos petits apéros entre filles qui nous permettaient d'évacuer la pression et de nous détendre ! Je pense également aux personnes de Rock, Geneviève, Jocelyne, Marion ainsi qu'à l'équipe de Parasito, Samira, Marion, Nestor.

Egalement un grand merci Valérie, pour toutes nos discussions, son aide et surtout pour son amitié. Une grosse pensée aussi pour Claudia, nos défis photos vont me manquer ;-) !!

Je n'oublie pas non plus mon co-bureau Fabrice Aman-Pommier, qui a été à la fois mon compagnon de galère mais aussi de franches rigolades, toujours présent et juste dans ces propos. Merci à toi Fabrik pour ta présence. Merci également à Geneviève pour ton amitié

Au cours de cette thèse, j'ai également eu la chance d'obtenir un contrat d'ACE. Je remercie donc Pierre Laurent, Pierre, Rafik, Nathalie, Elise... pour leur aide lors de la préparation de mes différents TP.

Enfin je tiens à remercier mon chéri Manu, pour avoir supporté mes humeurs tout au long de ces trois années. Toujours présent dans les coups durs, moments de déprime ou d'excitation quand je pensais avoir découvert la lune !!! Manu cette thèse est en quelque sorte aussi la tienne.

Merci également à mes parents, mon frère Florian, ma mémé et mon petit Filou pour leur soutien & « ronrons antidépresseurs ».

Un grand MERCI à vous tous pour votre soutien et votre amitié. Ces trois années de thèse auront été pour moi une succession de belles rencontres.

Résumé

Ce manuscrit est consacré à l'étude des transformations polymorphiques induites au cours du procédé de compression directe, et à son incidence sur les propriétés mécaniques des comprimés. L'objectif principal de ce travail est d'apporter des éléments de compréhension sur la transition polymorphique de la caféine (principe actif modèle) Forme I en Forme II survenant lors du procédé de compression directe, et de déterminer si celle-ci a un impact sur la contrainte à la rupture du comprimé.

L'utilisation du simulateur de compression Styl'One Classique (Médél'Pharm) et d'une machine de fatigue (Instron®) pour la fabrication des comprimés, a permis d'étudier deux paramètres de procédé (pression et vitesse de fabrication) et deux paramètres de formulation (dilution du principe actif et nature du diluant) représentatifs de conditions industrielles. Les transitions de phase de la caféine ont été évaluées par analyse calorimétrique différentielle (ACD). De plus, des études cinétiques ont été conduites durant plusieurs mois afin d'observer l'influence de ces différents paramètres sur la transition polymorphique de la caféine anhydre Forme I en Forme II dans les comprimés au cours de leur stockage. Enfin, l'analyse du mécanisme de transition de ce principe actif a été réalisée au moyen d'une loi exponentielle étirée, issue du modèle de Johnson-Mehl-Avrami

La contrainte à la rupture des comprimés (caractéristique globale) a été mesurée par un test de rupture diamétrale, la dureté de surface des comprimés (caractéristique locale) par nano-indentation. Un premier modèle de prédiction de la contrainte à la rupture selon la teneur en caféine a été développé. Les principales caractéristiques du cycle de compression calculées à partir des données enregistrées par le simulateur de compression ont permis d'analyser le comportement des formules lors de la compression puis d'établir un second modèle de prédiction de la contrainte à la rupture.

Les résultats de transition polymorphique et de propriétés physiques de comprimés seront alors confrontés.

Mots Clés

TIPI, compression directe, simulateur de compression, polymorphisme, transition de phase, caféine, analyse calorimétrique différentielle, propriétés mécaniques, cycles de compression, test de rupture diamétrale, nano-indentation, modèle de prédiction.

Disciplines

Génie des procédés, Pharmaceutique, Galénique.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	9
CHAPITRE I : ETAT DE L'ART.....	12
INTRODUCTION	12
I.A- Généralités sur le polymorphisme.....	13
I.A.1- Etat cristallin et polymorphisme	13
I.A.2- Thermodynamique des phases polymorphiques.....	20
I.A.3- Transformation de phase solide / solide	27
I.B –Transformation de phase induite par les procédés industriels	33
I.B.1- Notion de contrainte, de piégeage et de relaxation	34
I.B.2- Base de l'approche théorique des TIPI	34
I.B.3- Les transformations polymorphiques sous l'effet d'un stress mécanique	35
I.B.4- Les conséquences des TIPI dans le domaine pharmaceutique	43
I.C- Méthodes d'étude du polymorphisme.....	46
I.C.1- Analyses thermiques	47
I.C.2- Tomographie à rayon X	51
I.D- Compression de poudres pharmaceutiques.....	54
I.D.1- Généralités.....	54
I.D.2- Le procédé de compression.....	58
I.D.3- Les outils de compression.....	64
I.D.4- Analyse des données de compression	68
CONCLUSION	76

CHAPITRE II : LES TRANSFORMATIONS INDUITES AU COURS DU PROCEDE DE COMPRESSION DIRECTE	77
INTRODUCTION	78
II.A- Impact de la composition et de la pression de compression	79
II.A.1- Introduction	79
II.A.2- Résultats expérimentaux: Article 1	80
II.A.3- Conclusion.....	110
II.B- Impact de la vitesse de compression	111
II.B.1- Introduction	111
II.B.2- Résultats expérimentaux : Article 2	112
II.B.3- Conclusion.....	131
CONCLUSION	132
RESUME	134
 CHAPITRE III : ETUDE DES PROPRIETES DES COMPRIMES EN RELATION AVEC LES PARAMETRES DU PROCEDE DE COMPRESSION	135
INTRODUCTION	136
III.A- Etude des propriétés mécaniques des comprimés.....	137
III.A.1- Introduction	137
III.A.2- Résultats expérimentaux: Article 3	138
III.A.3- Etudes complémentaires	159
III.A.4- Conclusion.....	173
III.B - Etude des paramètres du procédé de compression	174
III.B.1- Introduction	174
III.B.2- Eléments de théorie.....	175
III.B.3- Résultats.....	177
III.B.4- Discussion.....	187
III.B.5 - Conclusion	197
CONCLUSION	198
RESUME	200
CONCLUSION GENERALE	201
PERSPECTIVES.....	204
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	206
ANNEXES.....	217

INTRODUCTION GENERALE

Dans l'industrie pharmaceutique, un intérêt particulier est porté aux transitions de phase solide pouvant survenir au cours des différentes étapes de mise en forme des produits pharmaceutiques. Depuis plusieurs années, de nombreux rapports font état de Transformations Induites par les Procédés Industriels (TIPI). Plusieurs auteurs ([Morris et al., 2001](#); [Brittain, 2002](#); [Zhang et al., 2004](#); [Descamps et al., 2007](#)) ont commencé à élaborer des approches théoriques et expérimentales de ces transformations. Les TIPI regroupent l'ensemble des transformations physiques (transitions polymorphiques, amorphisation) ou chimiques (désolvatation, dégradation, comportement hygroscopique) des cristaux moléculaires engendrées par une ou plusieurs étapes des procédés de préparation et de mise en forme utilisés au niveau industriel. Dans le domaine pharmaceutique, ces transformations peuvent avoir un impact à la fois économique et sanitaire. En effet, la qualité du produit final peut être affectée par ces transformations entraînant une mise en quarantaine (débouchant sur une absence de libération sur le marché) des lots non conformes. Actuellement, ces phénomènes ne sont toujours pas maîtrisés par les industriels. L'approche théorique des TIPI est récente ([Morris et al., 2001](#); [Petit et Coquerel, 2004](#)) et propose une considération de ces phénomènes à la fois cinétique et thermodynamique. Cette approche est basée sur le fait que chaque étape d'un procédé peut générer un stress (thermique, mécanique) ou provoquer des interactions avec d'autres composants, induisant ainsi un changement dans l'équilibre thermodynamique du système.

Le comprimé est la forme d'administration orale la plus répandue dans le monde ([Wu et Seville, 2009](#) ; [Hennigan et Ryder, 2013](#)). Au cours de ces dernières années, le procédé de compression directe a connu un fort accroissement de son utilisation, du fait de son intérêt économique et de son principe en lui-même qui permet d'éviter les étapes de granulation humide et de séchage. Dans l'industrie pharmaceutique, les principes actifs et les excipients peuvent exister sous plusieurs formes cristallines, dépendantes de la nature du traitement qu'ils reçoivent ([Chieng et al., 2011](#) ; [Nauha et Bernstein, 2015](#)). Il n'est pas rare d'observer des transitions de phase solide lors des étapes de mise en forme des produits pharmaceutiques. De nombreux paramètres inhérents au procédé, tels que la pression, la température et la teneur en humidité, peuvent avoir un impact sur ces transformations. Dans la littérature, plusieurs auteurs ont observé des transitions de phase survenant au cours du procédé de compression ([Chan et Doelker, 1985](#); [Lefebvre et al., 1986](#); [Boldyreva et al., 2006](#); [Otsuka et al., 2009](#); [Hubert et al., 2011](#)). Les conséquences d'un tel phénomène sont une composition polymorphique finale incertaine pouvant induire une modification de la biodisponibilité du produit final ([Ticehurst et Marziano, 2015](#)).

Le principe actif modèle utilisé dans cette étude est la caféine. Cette molécule est l'un des principes actifs psychoactifs les plus utilisés dans le monde ([Sahoo, 2015](#)), qui a fait l'objet de plusieurs études sur le polymorphisme ([Pirttimäki et al., 1993](#); [Lehto et Laine, 1998](#); [Manduva et al., 2008](#); [Mazel et al., 2011](#)). Deux formes polymorphiques anhydres sont connues et dénommées Forme I (CFI) et Forme II (CFII). Ces dernières forment un système énantiotrope. La caféine anhydre Forme II est stable à température ambiante jusqu'à 145°C et la Forme I est stable entre la température de transition de phase solide (145°C) jusqu'à son point de fusion à 236°C ([Pinto et Diogo, 2006](#)).

Lors des étapes de développement des nouveaux produits pharmaceutiques, une vérification de la qualité biopharmaceutique des comprimés est primordiale. La problématique des transformations induites par les procédés industriels représentant un enjeu majeur pour le domaine pharmaceutique, des analyses post-compression doivent être effectuées pour contrôler la qualité du ou des principes actifs, et par conséquent, l'absence de TIPI. De plus, les comprimés doivent posséder une résistance mécanique suffisante pour éviter tout effritement et/ou rupture lors de leur manipulation, tout en conservant de bonnes propriétés de dissolution. La résistance à la rupture des comprimés est aussi un paramètre essentiel à prendre en compte lors des étapes de développement. Ce travail de recherche, consacré au procédé de compression direct présente deux objectifs principaux. Le premier est d'apporter des éléments de compréhension sur les transitions de phase de la caféine Forme I induites par le procédé de compression directe. Le second objectif de ce travail de thèse est d'améliorer la compréhension de ce procédé par l'évaluation de l'impact des conditions opératoires sur les propriétés mécaniques des comprimés. En effet, la contrainte à la rupture vient assurer l'intégrité du comprimé de la fabrication à la délivrance du médicament. Enfin, l'occurrence d'un TIPI peut elle aussi altérer cette qualité mécanique de rupture et ainsi ruiner les efforts de développement ? Afin de reproduire les conditions industrielles de production, ces deux études seront réalisées avec le simulateur de compression Styl'One Classique ([Médél'Pharm](#)). Une meilleure compréhension de l'ensemble de ces phénomènes serait un atout considérable pour les galénistes, leurs permettant ainsi d'optimiser les étapes de développement.

Le **Chapitre I**, consacré à l'état de l'art a pour objectif de définir le terme de Transformations Induites par les Procédés Industriels (TIPI). Les différents types de transformations solides que l'on peut rencontrer dans le domaine des cristaux moléculaires et plus particulièrement des produits pharmaceutiques y sont exposés. De plus, un état des lieux des procédés galéniques concernés par les TIPI y est également réalisé. Les conséquences de ces transformations sur la qualité des produits et pour l'industrie pharmaceutique sont présentées. Les différentes méthodes d'étude du polymorphisme employées pour cette étude, ainsi que les procédés de mise en forme des

médicaments par compression, seront listées. Enfin, les moyens de caractérisation des comprimés à partir des données acquises lors du procédé de compression seront décrits.

L'objectif des travaux présentés dans le **Chapitre II** est d'accroître la compréhension des transformations induites par le procédé de compression directe, en évaluant l'impact des conditions opératoires (procédé et formulation) sur la transition polymorphique de la caféine Forme I en Forme II. Deux techniques de compression seront utilisées. La première, permet un contrôle précis du profil de compression en force, et la seconde un contrôle de la vitesse de déplacement du poinçon mobile. Dans le premier cas, le déplacement du poinçon mobile n'est pas linéaire lors de la compression. A l'inverse, pour la deuxième technique le contrôle du déplacement du poinçon permet d'obtenir une vitesse constante, mais au détriment d'une maîtrise complète de la force maximale de compression souhaitée. L'influence de quatre paramètres sur les transitions de phase de la caféine Forme I sera ainsi étudiée : deux paramètres de procédé (pression et vitesse de compression) et deux paramètres de formulation (nature du diluant et l'effet de dilution du principe actif). Enfin, des analyses sur le mécanisme de transition de la caféine Forme I seront réalisées en utilisant une loi exponentielle étirée du modèle de Johnson-Mehl-Avrami ([Decroix, 2009](#)).

Les études menées dans le **Chapitre III** sont axées sur l'analyse du procédé de compression directe en relation avec les propriétés mécaniques des comprimés. Ce dernier chapitre, composé de deux sous-parties, propose d'étudier l'influence des conditions opératoires (procédé et formulation) sur les propriétés mécaniques du comprimé, à savoir la contrainte à la rupture et la dureté. Un premier modèle de prédiction de la contrainte à la rupture selon la dureté et la densité des comprimés est proposé. Par la suite, le cycle de compression mesuré avec le simulateur Styl'One Classique ([Médel'Pharm](#)) sera analysé. Un second modèle de prédiction de la contrainte à la rupture selon la pression de fabrication et la teneur en CFI sera développé.

Enfin, ce manuscrit de thèse se terminera par une conclusion générale et des perspectives.

CHAPITRE I : ETAT DE L'ART

INTRODUCTION

Le polymorphisme concerne plus de la moitié des composés du domaine pharmaceutique. A ce titre, ils présentent, à l'état solide, des caractéristiques physico-chimiques (point de fusion, point de transition, plasticité, solubilité, hygroscopicité, réactivité chimique) différentes, qui à leur tour peuvent avoir des incidences sur les propriétés pharmacotechniques et biopharmaceutiques des principes actifs ou des excipients (comprimabilité, vitesse de dissolution, biodisponibilité, activité pharmacologique, stabilité). Selon le traitement mécanique, thermique ou les conditions environnementales qu'à subi le produit ou la forme médicamenteuse, il peut être observé des changements de propriétés pharmacotechniques ou biopharmaceutiques dus à des phénomènes de transformation polymorphiques ([Doelker, 2002](#)).

Les différentes propriétés physico-chimiques des polymorphes peuvent avoir des effets dramatiques. L'industrie pharmaceutique porte donc un grand intérêt à la compréhension des relations entre les propriétés de l'état solide et ses conséquences sur le comportement des principes actifs, la phase active n'étant pas forcément la phase la plus stable dans les conditions de stockage habituelles ([Karpinski, 2006](#) ; [Decroix, 2009](#)).

Ce premier chapitre consacré à l'état de l'art a pour objectif de définir le terme de Transformations Induites par les Procédés d'Industrialisation (TIPI). Les différents types de transformations solides que l'on peut rencontrer dans le domaine des cristaux moléculaires et plus particulièrement des produits pharmaceutiques y sont exposés. Un état des lieux des procédés galéniques concernés par les TIPI est également réalisé. Les conséquences de ces transformations sur la qualité des produits et pour l'industrie pharmaceutique sont présentées. Les différentes méthodes d'étude du polymorphisme utilisées dans ce rapport, ainsi que les procédés de mise en forme des médicaments par compression, seront listées. Enfin, les moyens de caractérisation des comprimés à partir des données acquises lors du procédé de compression seront décrits.

I.A- Généralités sur le polymorphisme

Le polymorphisme présente un grand intérêt pour la communauté pharmaceutique. Depuis 2004, une revue annuelle sur le sujet est publiée et retrace les articles et les brevets publiés dans l'année : «Polymorphism – and solvatomorphisme » aux éditions HG Brittain. Plusieurs journaux spécialisés sont dédiés pour ce sujet (Advanced Drug Delivery Reviews, Cristal growth & Design, New Journal of Chemistry, Organic Process Research & Development) (Lee et al., 2011).

I.A.1- Etat cristallin et polymorphisme

Le polymorphisme est la capacité d'une substance à cristalliser en structures cristallines différentes selon les conditions de génération de la phase solide. Nous allons dans un premier temps rappeler les différents systèmes dans lesquels les éléments solides peuvent cristalliser pour ensuite définir le polymorphisme.

I.A.1.1- Etat cristallin

La plupart des composés organiques ou inorganiques relevant du domaine pharmaceutique existent sous la forme d'un solide caractérisé par une structure intermédiaire entre celui d'un cristal parfaitement ordonné et celui d'un matériau amorphe. Tout cristal réel se situe entre le cristal idéal et le solide amorphe. Sa position sur l'échelle des états séparant ces deux extrêmes est appelée cristallinité (Pharmacopée Européenne, 8^{ème} édition, chapitre 5.16, 2014).

I.A.1.1.1- Définition

L'état cristallin traduit l'existence d'un ordre à longue distance: les atomes ou molécules s'organisent dans l'espace suivant des positions moyennes répétitives sur des distances importantes ($> 1000 \text{ \AA}$), et se différencie de la phase amorphe, défini par un seul ordre à très courte distance ($< 100 \text{ \AA}$) (Delplace, 2008). La description du concept de phase amorphe n'est pas simple et peut varier d'un auteur à l'autre. Michel Bauer dit qu'une phase amorphe est en règle générale caractérisée par une température de transition vitreuse T_g au-dessous de laquelle la molécule est dans un état vitreux et au-dessus dans un état liquide surfondu (état pâteux, caoutchoutique pour les « polyméristes ») (Bauer, 2004).

De nombreux composés organiques et inorganiques pharmaceutiques peuvent exister sous une ou plusieurs formes cristallines. Lorsqu'il est appliqué à l'état solide, l'adjectif « **cristallin** » sous-entend un cristal idéal dans lequel l'unité structurale, nommée « cellules unitaires » ou motif, est répétée régulièrement et indéfiniment dans les 3 dimensions de l'espace. Une cellule unitaire a une orientation et une forme définie par les vecteurs translationnels, a , b et c , mais également un volume (V) défini, qui contient les atomes et molécules nécessaires pour générer le cristal (Vippagunta et al., 2001).

Dans le cas de cristaux simples constitués d'éléments monoatomiques, l'unité structurale de base est un atome. Dans le cas des molécules organiques, l'unité structurale peut-être une ou plusieurs molécules. Dans la réalité, les cristaux présentent des défauts (rupture d'ordre) ponctuels (lacunes d'alignement) qui viennent perturber la périodicité de l'arrangement cristallin (Delplace, 2008).

I.A.1.1.2- Les systèmes cristallins ou systèmes réticulaires

Chaque cristal peut être classé en tant que membre de l'un des 7 systèmes cristallins possibles où les classes de cristaux sont définies par les relations entre les dimensions individuelles (Fig.I.1) a , b , et c , de la cellule unitaire et entre les angles individuels, α , β et γ de la cellule unitaire (Vippagunta et al., 2001).

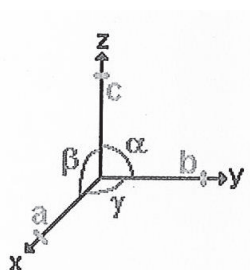


Figure I.1 : Représentation schématique du positionnement des axes et des angles dans les systèmes cristallins (Maincent, 2013)

La structure d'un cristal donné peut être affecté à l'un des sept systèmes cristallins (Tableau I.1), à l'un des 14 réseaux de Bravais (Fig.I.2), et à l'un des 230 groupes spatiaux.

L'ensemble des 230 groupes spatiaux possibles, leurs symétries, et les symétries de leurs spectres de diffraction sont compilés dans les Tables Internationales de Cristallographie (Vippagunta et al., 2001).

Tableau I.1 : Les sept systèmes cristallins fondamentaux. (Adapté de Delplace, 2008 et Maincent, 2013)

Système cristallin	Polyèdre de référence	Distances	Angles
Cubique	Cube	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Tétragonal (Quadratique)	Prisme droit à base carrée	$a = b, c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Orthorhombique	Prisme droit à base rectangle	a, b, c	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Hexagonal	Prisme droit à base losange	$a = b, c$	$\alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$
Rhomboédrique (Trigonal)	Parallélépipède à faces losange	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma$ différents de 90°
Monoclinique	Prisme incliné à base losange	a, b, c	$\alpha = \gamma = 90^\circ, \beta$ différent de 90°
Triclinique	Parallélépipède quelconque	a, b, c	α, β, γ différents

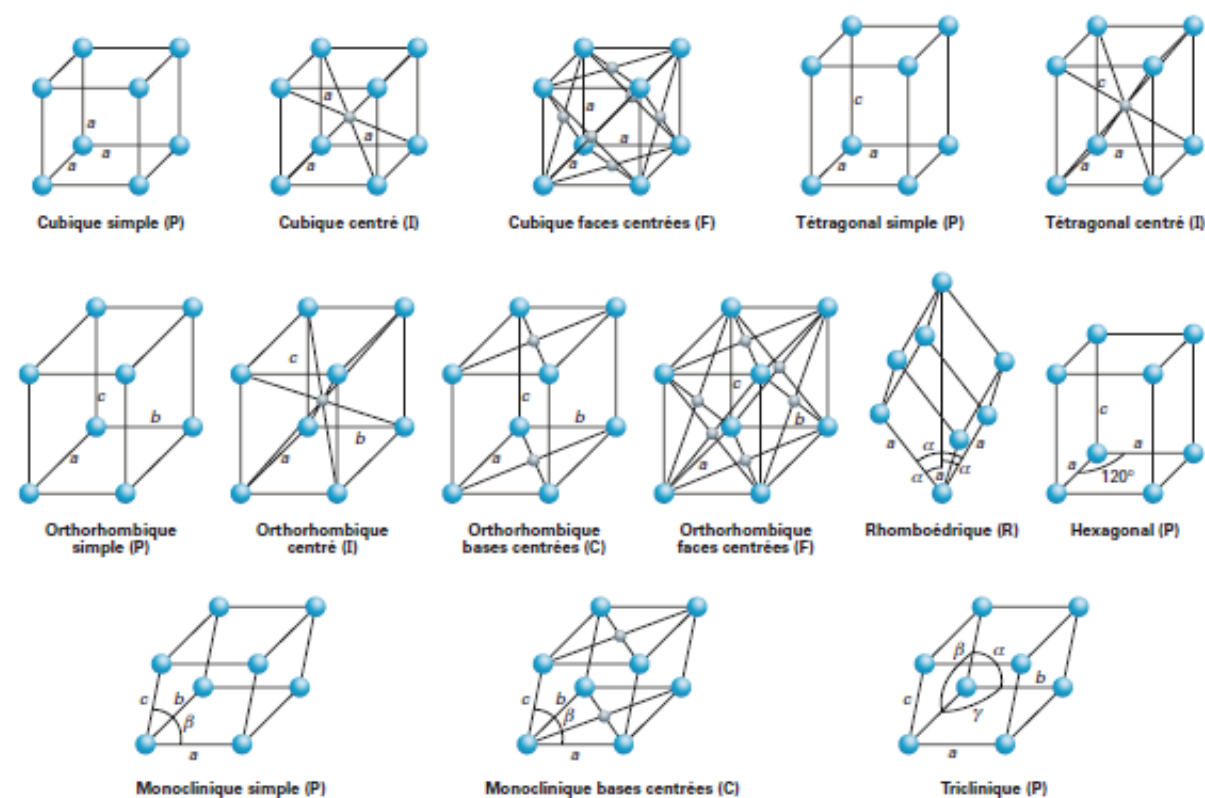


Figure I.2 : Représentation des mailles correspondant aux quatorze réseaux de Bravais (Bauer, 2004)

Les molécules organiques cristallisent préférentiellement dans les 3 systèmes de basse symétrie: triclinique, monoclinique et orthorhombique (Delplace, 2008).

I.A.1.2- Polymorphisme

La notion de polymorphisme prend ses origines en 1788, avec Martin Heinrich Klaproth lorsqu'il observe que le carbonate de calcium cristallise suivant deux formes différentes : l'aragonite (système orthorhombique) et la calcite (système rhomboédrique). Si Tennant découvre en 1796 que le diamant est essentiellement composé de carbone, c'est Humphrey Davy, qui en 1809, suggère que le graphite et le diamant correspondent à deux arrangements différents du carbone à l'état solide.

L'avancée la plus décisive dans la reconnaissance du phénomène du polymorphisme est due à Eilhard Mitscherlich qui introduit explicitement le terme de polymorphisme grâce à ses observations concernant l'existence de formes cristallines différentes pour le monophosphate de sodium (la forme monoclinique et la forme rhomboédrique). Il met ensuite en évidence deux formes cristallines différentes du soufre. En 1832, le terme de polymorphisme s'étend aux molécules organiques avec la découverte de deux formes cristallines différentes pour la benzamide par Wöhler et Liebig.

Dans le domaine pharmaceutique, l'un des plus concernés par les conséquences de ce phénomène, il faut attendre le début des années 1960 pour voir des équipes comme celles de Brandstätter s'attaquer à l'étude systématique du polymorphisme et celle d'Higuchi pour en évaluer les impacts en termes de cinétique de dissolution et de biodisponibilité. Vers la fin des années 1960 l'article d'Haleblian et Mc Crone couvre les aspects essentiels du polymorphisme, de la morphologie des cristaux et leurs conséquences dans le domaine pharmaceutique. Depuis, de très nombreux articles ont été consacrés au polymorphisme (Bauer, 2004).

I.A.1.2.1- Définitions

Polymorphisme:

Le polymorphisme tire son nom des racines grecques anciennes "polloï" (plusieurs) et "morphos" (forme). Selon la 8^{ème} édition de la Pharmacopée Européenne: "Le polymorphisme (ou polymorphisme cristallin) est l'aptitude d'un composé à l'état solide à se présenter sous plusieurs formes cristallines différentes alors que sa composition chimique ne varie pas." Lorsque le phénomène est observé pour un corps simple (comme le soufre), le terme polymorphisme est substitué à celui d'allotropie (Pharmacopée Européenne, 8^{ème} édition, chapitre 5.9, 2014).

Le polymorphisme peut être schématisé par la Fig.I.3:

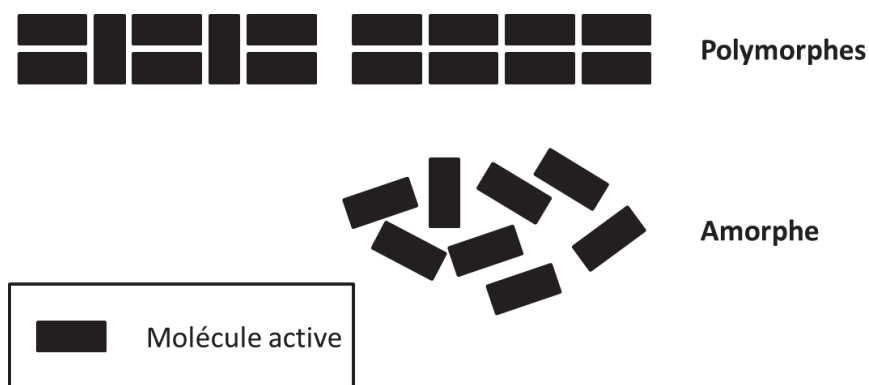


Figure I.3 : Illustration des états polymorphiques et amorphes.

La différenciation entre un solide cristallin et un solide amorphe réside dans son organisation structurale (Fig.I.4). L'ensemble des atomes d'un solide cristallin est organisée, alors qu'un solide amorphe présente une structure atomique désorganisée ou partiellement organisée. La micro-hétérogénéité d'un solide amorphe est présentée par des régions haute densité (α) et des régions basse-densité (β).

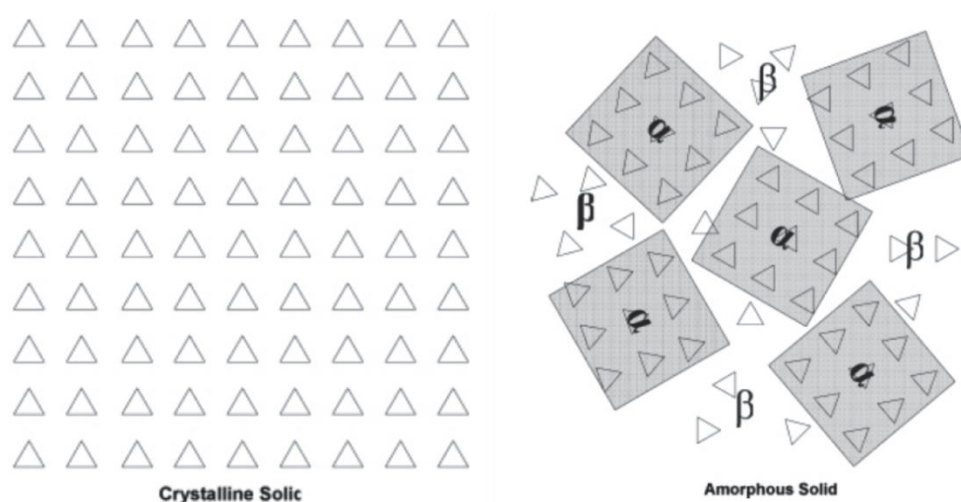


Figure I.4 : Structure d'un solide cristallin et d'un solide amorphe (Liu *et al.*, 2006). Régions haute-densité (α) et basse densité (β).

Les molécules constituant le réseau cristallin des polymorphes diffèrent dans la nature des interactions non covalentes telles que:

- les liaisons hydrogènes
- les forces de Van der Waals
- les interactions π - π
- les liaisons électrostatiques

C'est cette différence dans la nature des liaisons non covalentes qui explique les différences de structure dans les réseaux cristallins des polymorphes. De plus, les interactions non covalentes influencent également les mécanismes par lesquels la chaleur est dissipée dans le réseau cristallin. En conséquence, chaque polymorphe a sa propre capacité thermique molaire.

La capacité thermique molaire est une propriété thermodynamique fondamentale des solides cristallins et peut être considérée comme l'énergie nécessaire pour dépasser la friction moléculaire. La capacité thermique molaire peut être mesurée par calorimétrie sous pression constante ou à volume constant.

A partir de ces deux paramètres, on peut ensuite calculer l'enthalpie et l'énergie interne du cristal étudié. On peut ainsi arriver à connaître la différence d'enthalpie et d'entropie entre les polymorphes ce qui permet de les classer en termes de stabilité ([Maincent, 2013](#)).

Pseudo-polymorphisme:

Le terme de pseudo-polymorphisme est utilisé pour les solvates (comprenant les hydrates), dans lesquels un solvant participe à la maille cristalline en proportion variable.

La Pharmacopée Européenne reconnaît que le terme de pseudo-polymorphisme est ambigu en raison de son utilisation dans des situations différentes. Ce terme peut donc conduire à confusion et il est préférable de ne retenir que les termes de solvates ou d'hydrates ([Pharmacopée Européenne, 8^{ème} édition, chapitre 5.9, 2014](#)).

La [Fig.I.5](#) présente deux formes polymorphiques du dihydrate de dioxinate de cuivre : forme α (fibres) et forme β (plaquettes). Il est donc possible pour un pseudopolymorphe (ici un hydrate) de présenter du polymorphisme.



Figure I.5 : Photographie MEB de deux formes polymorphiques du dihydrate de dioxinate de cuivre : forme a (fibres) ; forme b (plaquettes) (Coquerel, 2006).

I.A.1.2.2- Origine physique du polymorphisme

L'origine physique du polymorphisme est partie de la notion d'empilement ou de métastabilité. La Fig.I.6 illustre cette notion :

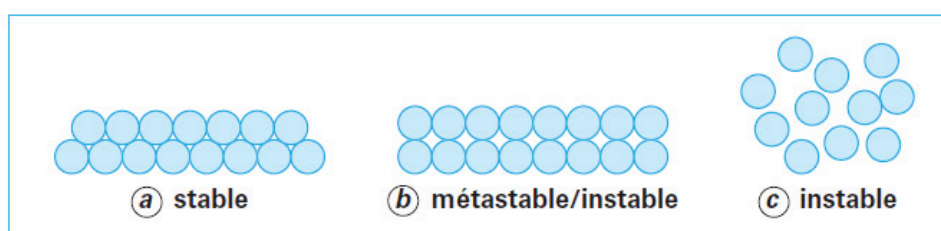


Figure I.6 : Illustration de la notion d'empilement / métastabilité (Bauer, 2005).

Pour un modèle (d'atome ou de molécule), plusieurs arrangements sont possibles, correspondant à des empilements de stabilité différente. La Fig.I.6 illustre trois types d'empilement :

- ordonné (a) correspondant à la densité de compaction la plus grande : les atomes ou molécules empilés sur la première série ont une liberté de mouvement restreinte.
- désordonné (c) correspondant à une situation de très grande réactivité : situation instable, les atomes ou molécules modèlent leurs formes sous l'influence d'une très faible contrainte.
- intermédiaire (b) : situation entre la stabilité et l'instabilité dite métastable.

À partir de ce simple concept d'empilement, il ressort que plus l'empilement est compact, plus petite est la possibilité pour les molécules de se mouvoir (aspect énergie cinétique) et plus faible également est la facilité de pénétration du réseau par une entité externe. Les corps simples ou des molécules pourront, sous l'effet de certaines forces, adopter des arrangements tridimensionnels répétitifs correspondant à des états plus ou moins compacts, donc plus ou moins stables.

Les arrangements intermédiaires, moins compacts, peuvent cependant présenter une stabilité suffisante (métastabilité) pour être isolés ou subsister plus ou moins longtemps (Bauer, 2005).

I.A.1.2.3- Nomenclature

Aucune nomenclature internationale n'a été mise en place pour nommer les différents polymorphes d'une substance. Les chiffres Romains (I, II, ...) sont les plus souvent utilisés. La forme I pouvant correspondre selon les cas à la forme la plus stable à température ambiante ou à celle présentant le point de fusion le plus élevé. Une seconde possibilité est la classification alphabétique (A, B, ...) selon l'ordre chronologique de découverte. Enfin, l'alphabet Grec (α , β , ...) a également été utilisé.

Afin d'éviter les confusions, l'IUPAC propose en 2005, une nomenclature basée sur le nom générique de l'espèce, suivi du symbole de Pearson qui consiste à associer entre parenthèses: une lettre minuscule en italique (a, m, o, t, h, c) désignant le système cristallin, une lettre majuscule en italique (P, S, F, I, R) se rapprochant du réseau de Bravais et un nombre correspondant au nombre d'atomes ou d'ions par maille. Néanmoins, cette nomenclature n'est que très peu utilisée (Delplace, 2008).

I.A.2- Thermodynamique des phases polymorphiques

L'approche thermodynamique permet d'apprécier et d'expliquer le comportement des polymorphes et de définir leur domaine de stabilité les uns par rapport aux autres ainsi qu'avec les autres états de la matière en utilisant des règles connues de thermodynamique (Hubert, 2012).

Les études thermodynamiques fournissent un cadre dans lequel la stabilité relative des polymorphes peut être déterminée.

I.A.2.1- Quelques définitions (Decroix, 2009)

Afin de comparer les propriétés thermodynamiques des phases polymorphiques, il est important de définir les termes suivants:

L'entropie S :

Fonction d'état qui mesure le degré de désordre d'un système au niveau microscopique. Plus S est élevé, moins les éléments sont ordonnés (et plus grande est la part d'énergie inutilisée ou utilisée de façon incohérente).

$$S = k \cdot \ln(\Omega)$$

I.1

Ω : nombre d'états microscopiques

L'enthalpie H :

Fonction d'état dont la variation permet d'exprimer la quantité de chaleur mise en jeu pendant la transformation isobare d'un système thermodynamique au cours de laquelle celui-ci reçoit ou fournit un travail mécanique.

L'énergie libre de Gibbs G :

Pour un système donné à une température (T) et une pression (p), c'est la partie de l'enthalpie H qui peut être échangée avec l'extérieur sous forme de travail. Elle caractérise la réactivité physico-chimique du système, c'est-à-dire la stabilité du système.

La relation fondamentale entre G, H, S et T se note à pression constante :

$$G(T) = H(T) - T.S(T) \quad \text{I.2}$$

Cette relation se traduit de la façon suivante : l'énergie utilisable = l'énergie totale – énergie « perdu » ou non transformable.

I.A.2.2- Règle des phases et critère de stabilité de Gibbs Duhem

D'un point de vu thermodynamique, toute molécule devrait exister à l'état solide sous la forme cristalline qui présente, à une température T et pression P données, l'énergie libre G la plus faible (Bauer, 2005). La stabilité thermodynamique d'une phase est représentée par des variables intensives (p, T, H, etc.) qui caractérisent son état. Lorsque cet état devient instable, une transition de phase devient possible. La variable couramment utilisée pour comparer la stabilité des phases est l'énergie libre de Gibbs G :

$$G = H - TS \quad \text{I.3}$$

où H est l'enthalpie, S l'entropie du système et T la température.

L'expression de H est :

$$H = U + pV \quad \text{I.4}$$

avec U, l'énergie interne du système, p la pression et V le volume.

Le critère de stabilité de Gibbs-Duhem consiste à dire qu'un système tend vers la stabilité si le potentiel G atteint un minimum pour p et T constantes (Hubert, 2012).

Une manière conventionnelle et pratique d'étudier le polymorphisme d'un composé cristallin consiste donc à représenter les courbes d'énergie libre des états et des phases dans un diagramme G (T, p) à pression constante comme dans la Fig.I.7 :

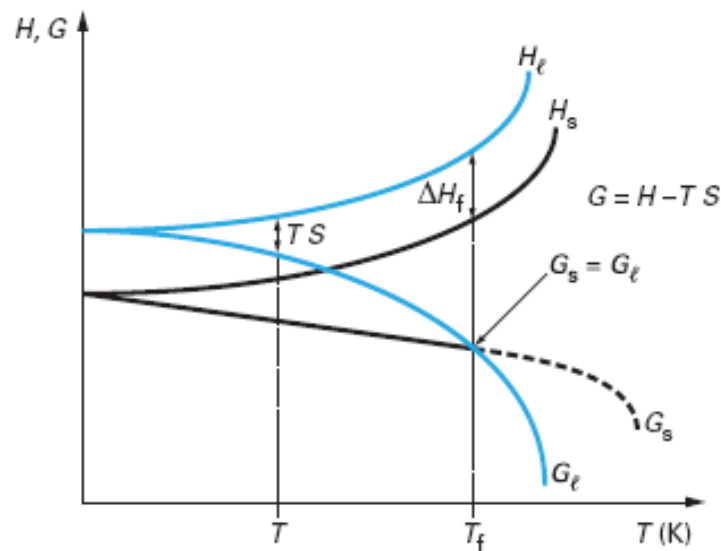


Figure I.7 : Diagramme Energie/Température pour une forme cristalline à une pression donnée (Bauer, 2005).

Sur ce diagramme, les courbes de G (T, p) et de H (T, p) pour les états liquides et solides ont été tracées. En dessous de T_f qui est la température de fusion du composé, l'état solide est stable, $G_s < G_l$. L'équilibre entre ces deux phases est atteint au moment de la fusion T_f . On peut alors écrire que :

$$G_s = G_l \quad \text{I.5}$$

Et

$$\Delta H_f = H_f(T_f) - H_s(T_f) \quad \text{I.6}$$

Pour $T > T_f$, c'est la phase liquide qui est thermodynamiquement stable. Le principe expliqué dans cet exemple est le même pour deux polymorphes cristallins. Au croisement des deux courbes G (T, p) on obtient la température de transition T_t ainsi que l'enthalpie de transition correspondante ΔH_t . Ce résultat est valable lorsque la température de transition est placée avant la température de fusion. Sinon, seule une des phases est stable et l'autre ne l'est jamais.

Le critère de Gibbs-Duhem ne permet pas seulement de délimiter la stabilité et l'instabilité thermodynamique des systèmes. En effet, si on considère l'exemple de l'eau, la température de

transition entre la phase liquide et la phase solide est de 0°C à pression atmosphérique mais elle peut être abaissée et on obtient alors de l'eau à l'état surfondue, c'est l'état métastable. Cette eau en surfusion cristallise instantanément si on ajoute une impureté au milieu ou une autre perturbation consistant à créer un déséquilibre. Cet état supplémentaire, métastable, s'ajoute aux états stable et instable (Hubert, 2012).

I.A.2.3- Stabilité entre deux polymorphes

Pour déterminer la stabilité et le sens de la transformation entre deux phases polymorphiques A et B, il faut étudier la variation de l'énergie libre de Gibbs donnée par la relation :

$$\Delta G_{A,B}(T) = \Delta H_{A,B}(T) - T \cdot \Delta S_{A,B}(T) \quad \text{I.7}$$

Ou $\Delta G_{A,B}$, $\Delta H_{A,B}$, $\Delta S_{A,B}$ sont les variations respectives d'énergie libre, d'enthalpie et d'entropie :

$$\Delta G_{A,B} = G_B - G_A, \Delta H_{A,B} = H_B - H_A, \Delta S_{A,B} = S_B - S_A.$$

Le polymorphe le plus stable est celui qui possède l'énergie libre de Gibbs G la plus faible (si $\Delta G_{A,B} < 0$, c'est le polymorphe B le plus stable).

Les évolutions en température de l'enthalpie H et de l'énergie libre de Gibbs G à pression constante pour les deux phases polymorphiques A et B sont représentées sur la Fig.I.8:

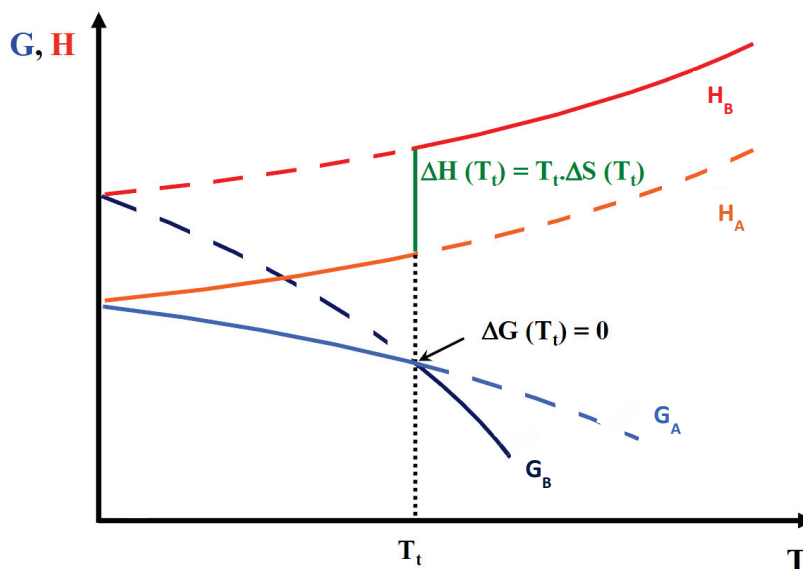


Figure I.8 : Evolution en température de l'enthalpie H et de l'énergie libre de Gibbs G à pression constante d'un système de deux phases polymorphiques A et B (adapté de Decroix, 2009).

Les courbes d'énergie libre se croisent à la température de transition T_t . A cette température, les énergies libres sont identiques pour les deux polymorphes, ils sont donc à l'équilibre. A la

température de transition T_t , $H_B > H_A$ donc $S_B(T_t) > S_A(T_t)$. En dessous de la température de transition T_t $G_A < G_B$, la phase la plus stable est donc la phase A. Et inversement à $T > T_t$, $G_B < G_A$, la phase la plus stable est donc la phase B.

Pour une température T et une pression p données, il n'existe qu'une phase polymorphique stable. Les autres phases sont dites instables. Si la cinétique de transition de la phase instable vers la phase stable est faible, la phase est dite "métastable" (Decroix, 2009).

I.A.2.4- Notion d'énantiotropie et de monotropie

Le terme de transition polymorphique se réfère à une interconversion entre les formes des polymorphes. Dans le cas simple d'une molécule présentant deux formes cristallines A et B, lorsque l'on augmente la température en maintenant une pression constante, la relation de stabilité entre une paire de polymorphes peut être classée comme monotropique ou énantiotropique. (Zhang et al., 2004).

Système énantiotrope:

Dans la Fig.I.9, chacune des phases polymorphiques (A et B) possède un intervalle défini de stabilité. Les courbes des polymorphes se croisent avant le point de fusion. Le point de croisement est le point de transition. A cette température de transition est associée l'enthalpie de transition ΔH_{trans} . Ces deux phases polymorphiques sont dites **énantiotropes**, une transition réversible entre les polymorphes est possible à une température de transition définie qui se situe en dessous du point de fusion.

Système monotrope:

Seule l'une des phases polymorphique dispose de la courbe d'enthalpie libre la plus basse sur tout le domaine de température (à pression constante) correspondant à l'état solide du composé (Fig.I.9). L'autre phase étant instable dans l'intégralité de ce domaine. Les courbes d'énergie libre ne se croissent pas en dessous de la température de fusion. Aucune transition réversible n'est observée entre les polymorphes en dessous du point de fusion (Vippagunta et al., 2001 ; Delplace, 2008 ; Hubert, 2012).

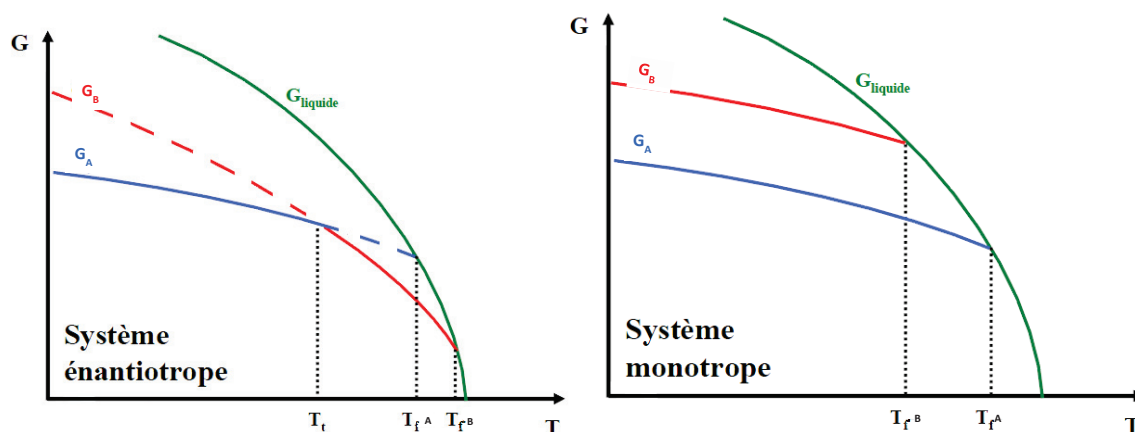


Figure I.9 : Evolution en température de l'énergie libre de Gibbs G dans le cas de deux phases polymorphiques énantiotropes et monotropes (adapté de Decroix, 2009).

I.A.2.5- Règles de Burger (Burger et Ramberger, 1979a ; Burger et Ramberger, 1979b ; Grunenberg et al., 1996)

Ayant accès aux données thermodynamiques précédentes (ex: par analyse ACD) et à certaines propriétés physicochimiques de chaque polymorphe (comme la densité), il est possible à partir des Règles de Burger de connaître simplement la nature des transformations polymorphiques (énantiotropiques ou monotropiques) et la stabilité de chaque forme en fonction de la température.

Règles de Burger :

- Enthalpie de transition

Si une transition endothermique est observée à une certaine température, on peut supposer qu'un point de transition se trouve en dessous de cette température, ce qui signifie que les deux polymorphes sont liés énantiotropiquement.

Si une transition exothermique est observée à une certaine température, on peut supposer qu'il n'existe aucun point de transition en dessous de cette température. Les deux polymorphes sont soit liés monotropiquement, soit la température de transition est située au-delà de celle mesurée.

- Enthalpie de fusion

Si le polymorphe qui a le plus haut point de fusion a la plus faible chaleur de fusion, les deux formes sont liées énantiotropiquement. Sinon, elles sont liées monotropiquement.

- Entropie de fusion

Si le polymorphe qui possède le plus haut point de fusion a l’entropie de fusion la plus faible, les deux modifications sont liées énantiotropiquement. Inversement, si la forme qui a le plus bas point de fusion a également la plus faible entropie de fusion, les deux polymorphes sont liés monotropiquement. Au point de fusion de chaque forme, la différence d’énergie libre G entre le solide et le polymorphe fondu correspondant est nulle. Le calcul de l’entropie de fusion est donc facilement disponible à partir de l’enthalpie de fusion selon l’équation suivante :

$$\Delta S_f = \frac{\Delta H_f}{T_f} \quad 1.8$$

- Capacité calorifique

Si le polymorphe qui a le plus haut point de fusion possède la capacité calorifique la plus élevée à une température donnée, le système est énantiotropique. Dans le cas contraire, il est monotropique.

- Densité

Si une modification polymorphique d’un cristal moléculaire a une densité plus faible qu’une autre forme à température ambiante, on peut supposer qu’elle est moins stable à la température du zéro absolu.

Dans la structure cristalline, l’empilement des molécules le plus favorable énergétiquement, correspond aux plus fortes interactions entre les molécules et donc à une plus grande densité. Il correspond également à une plus grande stabilité thermodynamique du polymorphe puisque cette modification nécessite une plus grande énergie pour casser le réseau cristallin (fusion).

Cette règle ne s’applique néanmoins qu’à condition qu’il n’y ait pas de grands changements de densité entre 0 K et T_{ambiante} . Certaines exceptions à cette règle ont été notées dans la littérature.

I.A.3- Transformation de phase solide / solide

D'un point de vue cinétique, les transformations polymorphiques qui ont lieu en phase solide sont souvent beaucoup plus lentes que les transformations homologues via le liquide en fusion ou un solvant de cristallisation, les barrières énergétiques à franchir étant plus grandes. Cette énergie résulte de la nucléation et de la croissance d'une nouvelle forme au sein d'une phase mère, par un mécanisme de diffusion moléculaire et de modification de structure cristalline au niveau d'une interface de contact entre les deux phases solides.

I.A.3.1- Approche énergétique (Hubert, 2012)

Pour les transitions du 1^{er} ordre, le potentiel chimique présente une différentielle $\partial\mu/\partial T$ discontinue. Le processus associé à ce type de transformation est dit coopératif, cela signifie que l'énergie absorbée lors de cette transformation se fait sur une gamme de température étroite et que la transformation conduit à un brusque changement de volume.

Pour les solides cristallins, dans la situation d'une transition induite par chauffage, l'énergie apportée au système doit être absorbée. Cependant, seuls des déplacements translationnels et faiblement rotationnels autour de leur centre de gravité peuvent se produire. L'amplitude de ces modes de vibrations (appelé phonon) est dépendante des forces intermoléculaires du réseau cristallin. Lorsque l'énergie thermique à absorber devient trop importante, un phonon peut présenter un déplacement plus ample que les autres entraînant de violents mouvements moléculaires. Ces mouvements peuvent induire l'apparition d'une nouvelle géométrie d'équilibre permettant d'atténuer le phonon en cause. La formation d'un nouveau réseau cristallin stable à haute température permet ainsi d'utiliser l'énergie apportée au système sous forme d'énergie potentielle de réseau sans destruction de l'édifice cristallin initial.

Lorsque d'importantes différences structurales et énergétiques sont obtenues entre l'ancien et le nouveau réseau cristallin, la transition s'accompagne d'un éclatement des particules en des particules plus petites. Ce phénomène entraîne une libération énergétique correspondant à une transition du 1^{er} ordre. Dans les cristaux organiques, les interactions moléculaires sont hautement directionnelles et anisotropes, la propagation des phonons est directement liée à l'élasticité du cristal. Cette élasticité permet de comprendre la potentialité d'un système à se transformer. En effet, l'élasticité du réseau cristallin permet d'absorber et de restituer de l'énergie sans induire de transition, du plus elle limite l'apparition de défauts dans la structure.

I.A.3.2- Mécanisme de transformation

La plupart des transitions solide/solide sont du 1^{er} ordre (Decroix, 2009). Ces transformations de phase du premier ordre sont avant tout définies par un réarrangement du cristal qui apparaît de façon hétérogène, par la nucléation et la croissance du nouveau polymorphe. Ce réarrangement a lieu à la frontière des deux phases et s'accompagne à la fois d'une modification de la densité ($\Delta\rho \neq 0$) et d'un échange de chaleur ($\Delta Q \neq 0$) (Herbstein, 1996). La vitesse de transition est dépendante de la température ($V_{tr} = f(T)$). Quatre mécanismes peuvent expliquer les transformations polymorphiques (Zhang et al., 2004) :

- **"Solid-state"**: la transition solide - solide d'un polymorphe à un autre polymorphe a lieu sans passage par une phase intermédiaire liquide ou gazeuse.
- **"Melt"**: lorsqu'un solide est chauffé jusqu'à sa température de fusion puis refroidi à température ambiante, il peut ne pas être régénéré dans sa forme cristalline initiale mais dans une autre forme cristalline.
- **"Solution"**: lorsqu'un solide est dissout totalement ou partiellement dans un solvant qui est ensuite évaporé, le solide peut ne pas être régénéré dans sa structure initiale, ainsi une transformation polymorphique peut avoir lieu. Dans ce cas, seule la fraction dissoute est capable de se transformer et la transition peut se faire de la forme métastable à la forme stable et inversement.
- **"Solution-mediated"**: ce mécanisme ne permet qu'une transition de la forme métastable à la forme stable et est possible grâce à la différence de solubilité entre les deux formes polymorphes. Lorsque la forme métastable est au contact d'une solution saturée en équilibre avec une forme stable, la dissolution de la forme métastable est couplée à la croissance de la forme cristalline stable.

I.A.3.3- Désordre moléculaire

Un cristal est généralement très imparfait, il contient soit des défauts qui viennent interrompre l'alignement des molécules ou des atomes, soit carrément des régions de structure amorphe. D'un point de vue morphologique et énergétique, on distingue deux grandes catégories de défauts cristallins :

- les défauts ponctuels : lacunes, molécules étrangères (ou non) placées dans des interstices, ou molécules étrangères de substitution.
- les défauts de réseau : linéaires (dislocation) ou bidimensionnels (joint de grain).

Les phases cristallines se caractérisent par un ordre à longue distance, supérieure à 1000 Å, et contiennent typiquement de 10^3 à 10^6 dislocations par cm^3 (les défauts les plus fréquents).

Les défauts ponctuels sont thermodynamiquement stables. Au contraire, les défauts de réseau et les régions amorphes constituent des zones à potentiel chimique et à énergie interne élevés, caractérisés par une grande réactivité. Ces zones favorisent et rendent possible, la déformation plastique ou la fracture des cristaux, elles augmentent leur solubilité et donc leur vitesse de dissolution, mais aussi leur instabilité chimique et physique (Doelker, 2002).

I.A.3.4- Cinétique de transformation

L’approche thermodynamique de Gibbs-Duhem des transitions de phases permet de définir des zones de stabilité entre les différentes phases des composés étudiés. Cependant, elle ne révèle pas d’information sur la cinétique des transitions observées. Pour cela il faut combiner l’étude thermodynamique à une approche dynamique des systèmes. Celle-ci peut se faire de différentes façons. Plusieurs théories ont été élaborées afin d’expliquer au mieux les résultats des cinétiques de transition, en particulier en métallurgie (Hubert, 2012).

I.A.3.4.1- La germination homogène

Il s’agit de la germination d’une phase pure (un seul constituant chimique) dans une autre phase de ce même constituant. Ce phénomène est contrôlé par l’autodiffusion qui consiste au déplacement d’atomes ou de molécules, toutes identiques. Dans un solide cristallin cette diffusion se fait par mouvements des atomes ou des molécules dans les lacunes du réseau (Hubert, 2012).

Pour qu’un polymorphe puisse nucléer à l’intérieur d’un cristal mère, il lui faut l’espace nécessaire à la formation de germes. Ce processus sera donc favorisé par la présence de lacunes ou défauts cristallins tels que les joints de grain ou ceux formés par des impuretés, qui sont des zones naturellement plus propices à la diffusion.

Dans ces microcavités, une fois passée la température de transition, le germe se forme sans aucune gêne stérique, les entités de croissance, comme les molécules, pouvant migrer au niveau de la paroi de la cavité en direction des champs de forces attractifs comme le montre la Fig.I.10 :

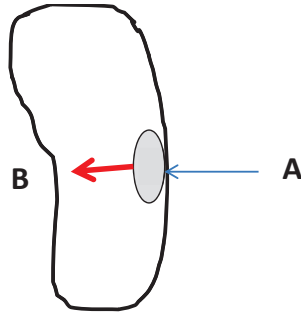


Figure I.10 : Nucléation dans une microcavité de taille optimale pour éviter toute gêne stérique. Un champ de forces attractif situé au niveau de la paroi (B) favorise le retrait des molécules en A .

I.A.3.4.2- Croissance de la nouvelle phase

La formation des germes est suivie d’une croissance. Pour décrire les cinétiques de transformation isotherme, la loi de Johnson-Mehl-Avrami (JMA) est généralement utilisée. Cette loi proposée à l’origine par Johnson et Mehl a ensuite été étendue par Avrami. Le modèle d’Avrami (Avrami, 1939) décrit la cinétique d’évolution de la transition de phase solide, de l’apparition des germes jusqu’à leur croissance. Ce modèle tient compte du fait que la croissance n’est pas toujours uniforme dans l’espace et qu’elle peut être gênée par d’autres particules en croissance elles aussi ou par les limites géométriques du système. Le modèle d’Avrami considère que lorsque la nouvelle phase croît autour d’un germe, elle peut rencontrer un autre germe en croissance.

- **Equation de Johnson-Mehl (Decroix, 2009):**

La vitesse de germination N est supposée constante et le rayon des noyaux formés augmente régulièrement au cours du temps avec une vitesse C . X_e est défini comme étant la fraction volumique transformée après un temps t et τ représente le temps où a eu lieu la formation initiale du noyau. dX_e représente la fraction transformée entre un temps τ et $\tau + d\tau$. Le rayon d’un agrégat R peut donc se calculer de la façon suivante :

$$R = C \cdot (t - \tau) \quad \text{I.9}$$

Nous obtenons :

$$dX_e = \frac{4}{3}\pi \cdot [C \cdot (t - \tau)]^3 \cdot N \cdot d\tau \quad \text{I.10}$$

$$X_e = \frac{4}{3}\pi \cdot C^3 \cdot N \int_0^t (t - \tau)^3 d\tau = \frac{\pi}{3} C^3 \cdot N \cdot t^4 \quad \text{I.11}$$

Dans cette équation, la fraction volumique transformée tend vers l’infinie. La croissance ne peut se produire que dans les zones non transformées. Le taux de transformation dX s’écrit comme le produit du volume non transformé par dX_e .

$$dX = (1 - X)dX_e \quad \text{I.12}$$

$$\text{D'où : } X = 1 - e^{-X_e} = 1 - e^{\left[-\frac{\pi}{3} \cdot C^3 \cdot N \cdot t^4\right]} = 1 - e^{\left[-\left(\frac{t}{\tau}\right)^4\right]} \quad \text{I.13}$$

La fraction volumique transformée croît en t^4 et tend vers 1 pour t grand.

▪ **Equation de Johnson-Mehl-Avrami (JMA) :**

Avrami reprend l’équation de Johnson-Mehl avec une vitesse de germination N dépendante du temps. L’équation [I.13](#) se met alors sous la forme suivante :

$$X = 1 - e^{\left[-\left(\frac{t}{\tau_A}\right)^n\right]} \quad \text{I.14}$$

Où : X : Fraction volumique de la phase transformée

t : temps

τ_A : constante de temps qui dépend du mode et de la vitesse de germination (homogène/hétérogène, progressive/saturation de site) ainsi que de la vitesse de croissance (linéaire, parabolique...)

n : constante (appelé exposant d’Avrami) ayant une valeur comprise entre $0 < n < 4$. Cette constante dépend en plus de la géométrie de croissance (1D, 2D ou 3D).

La relation d’Avrami traduit le caractère exponentiel de l’étape de nucléation et l’exposant n représente le type de croissance et la géométrie de celle-ci. Les types de croissances sont répertoriés dans le [Tableau I.2](#) suivant :

Tableau I.2 : Types de germination et croissance suivant l’exposant d’Avrami (d’après Avrami, 1939)

Géométries	Type de germination	n
Plan	Rapidement épuisée	1
Cylindre	Rapidement épuisée	2
Sphère	Rapidement épuisée	3
Sphère	Taux croissant	4

Les différentes évolutions en temps de la fraction transformée en fonction du coefficient d’Avrami sont représentées sur la [Fig.I.11](#).

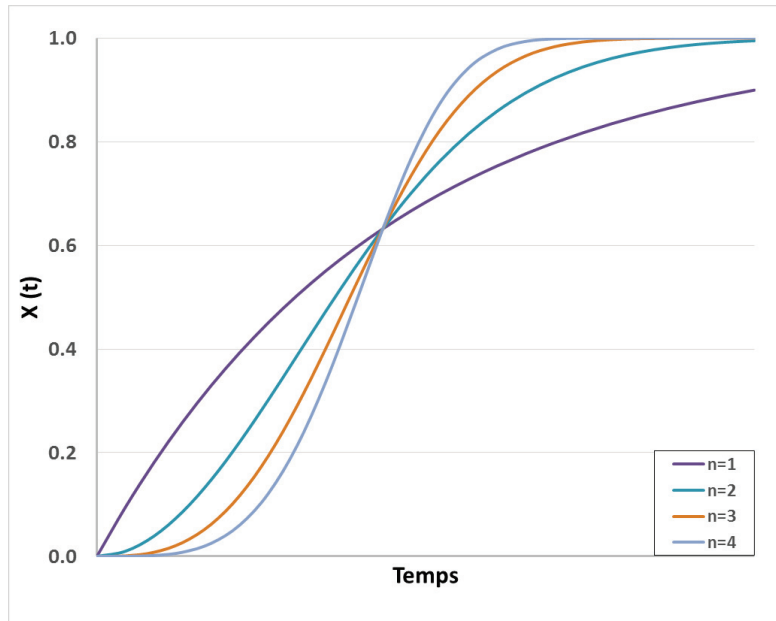


Figure I.11 : Evolution de la fraction transformée en fonction du temps pour des coefficients d’Avrami variant de $n=0.25$ à $n=4$.

Pour $n=4$, cas d’une germination et croissance isotrope dans les trois directions de l’espace, l’avancement de la transformation est sigmoïdale. L’existence d’un plateau initial, assimilé à une durée de vie d’un état métastable, est une caractéristique des transitions du premier ordre ([Decroix, 2009](#)).

Dans la pratique, d’autres situations peuvent être envisagées :

- Croissance sur des noyaux préexistants, $n=3$.
- Croissance anisotrope, $n=2,3$.
- Plus rarement, germination sans croissance, $n=1$.

Aux temps longs la cinétique est fortement ralentie pour deux raisons évidentes :

- Les grains ne croissent plus quand ils entrent en contact.
- Le volume disponible à la nucléation diminue.

I.B –Transformation de phase induite par les procédés industriels

Les TIPI sont bien connus dans le domaine pharmaceutique comme en atteste la littérature (Morris *et al.*, 2001 ; Brittain, 2002 ; Zhang *et al.*, 2004 ; Petit et Coquerel, 2004 ; Rehder, 2013, Descamps et Willart, 2016). Ces derniers peuvent être observées dans des cas variés tels que le broyage, la micronisation, le séchage, la lyophilisation, la granulation, la compression... Les transformations de phase peuvent être de différentes natures (cristallisation, amorphisation, transition polymorphique, changement de composition chimique). Ticehurst et Marziano (2015) proposent une représentation schématique des transformations de phase pouvant apparaître au cours des procédés pharmaceutique (Fig.I.12).

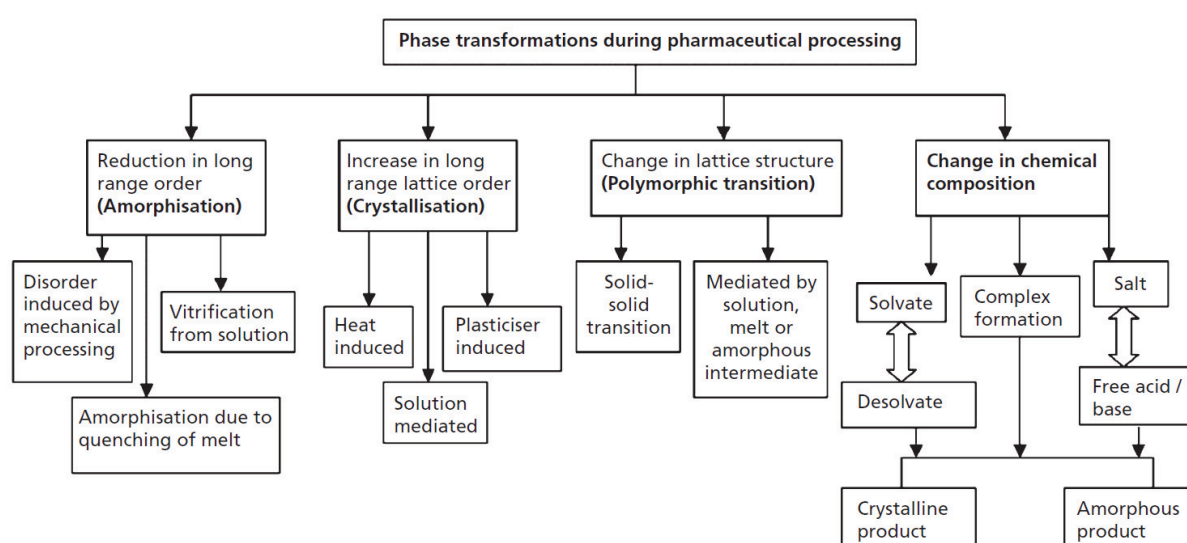


Figure I.12 : Transformations de phase au cours des procédés pharmaceutiques (Ticehurst et Marziano, 2015).

En 2001, Morris *et al.* proposent la première synthèse dans ce domaine. Dans cette approche théorique, les auteurs considèrent autant les aspects thermodynamiques que cinétiques des transitions. Son principe est que chaque étape du procédé est la cause d'un stress ou d'une contrainte pour les composés. La nature de ce stress peut être thermique, mécanique ou encore résulter d'interactions chimiques avec le milieu ambiant. Cependant, les stress de nature mécanique semblent induire des transitions de phase solide plus souvent que les autres (Lin, 2014).

I.B.1- Notion de contrainte, de piégeage et de relaxation

Les transformations polymorphiques apparaissent au cours de cette étape de stress. On entend par stress tout changement physique qui fait bouger le système à partir ou vers l’équilibre. Ces stress peuvent être de nature thermique, mécanique, ou résultant d’une interaction avec un autre facteur (ex : solubilisation ou hydratation).

Le système peut-être piégé dans un autre état d’équilibre sous ces conditions de stress. Quand le stress est dissipé, le système peut se relaxer en position d’équilibre initial. Le « piégeage » et la relaxation constituent les mécanismes de transformation. Il y a 2 phases dans le mécanisme de piégeage qui conduise à une nouvelle forme cristalline :

- Le stress peut déplacer le système vers un point du diagramme de phase, où la nouvelle forme cristalline est la plus stable et qui redevient métastable quand le stress est terminé.
- Le stress peut servir à produire une cinétique de transformation vers une forme métastable. Toutes les formes métastables persistantes sont cinétiquement piégées (Morris *et al.*, 2001).

Ces cas peuvent être observés à la fois dans les systèmes énantiotropiques et monotropiques.

I.B.2- Base de l’approche théorique des TIPI

Le traitement mécanique induit par les procédés industriels génère des défauts dans les grains, on assiste à une augmentation considérable du nombre de défauts cristallins, à leur migration et à un changement de leur nature. Des zones amorphes peuvent également apparaître, notamment à la surface des particules en raison de frictions. Il s’ensuit une mobilité moléculaire accrue, ainsi qu’une éventuelle exposition de groupements chimiques plus réactifs. De façon spontanée ou suite à une prolongation du traitement, le produit peut recouvrer un état énergétique plus stable, en recristallisant dans sa forme originale ou dans une autre forme cristalline (transformation polymorphique). Ces sites sont donc des lieux privilégiés pour observer des transitions de phases.

Notion d’activation – désactivation :

L’augmentation de la densité de dislocations sous l’effet d’un stress s’accompagne d’un accroissement de l’énergie interne du solide, qui conduit à un stade activé. Une partie plus ou moins importante de l’énergie délivrée au solide est conservée de manière réversible sous forme d’une multiplication des défauts cristallins. L’autre partie, est restituée et utilisée sous différentes formes d’énergie pour aboutir à une réorganisation de la matière (transformation polymorphique). C’est le processus de désactivation (Doelker, 2002).

Dans cette figure, il est intéressant de remarquer que les substances actives peuvent être dissoutes avant d’être reprécipitées, broyées, humidifiées et soumises à compression. Chacune de ces étapes peuvent avoir une influence sur les transformations polymorphiques.

Dans la littérature, les transformations polymorphiques induites par un traitement mécanique les plus décrites, sont celles observées lors des opérations de broyage (ou trituration) et de compression. Le broyage et la compression des poudres provoquent un glissement des plans cristallins qui sont à l’origine d’une multiplication des défauts cristallins s’accompagnant d’une augmentation de la désorganisation de la structure cristalline et de l’énergie interne du solide (Delplace, 2008).

Les cas de transformations observés après broyage (trituration) et compression sont traités séparément mais très souvent les effets de ces deux opérations sont décrits dans les mêmes travaux ou étudiés par les mêmes équipes (Doelker, 2002). Dans cette partie, l’influence du broyage et de la compaction seront étudiés plus en détail mais les effets du séchage et ceux liés à la méthode de granulation seront également évoqués.

I.B.3.1- Influence du broyage

Les opérations de broyage peuvent avoir lieu à la fin de la synthèse d’un principe actif ou au cours d’un procédé pharmaceutique pour obtenir une granulométrie contrôlée des grains. Le broyage permet soit d’obtenir une distribution de taille plus uniforme soit de réduire la taille des particules. La micronisation peut également être utilisée pour obtenir de très petites particules (de l’ordre de quelques micromètres).

Plus le broyage est intense, plus les risques de transformation polymorphique sont élevés. En effet, une diminution de la cristallinité, liée à la création de défauts dans le réseau peut être observé pendant cette étape (ce phénomène apparaît généralement en surface). Les défauts, créés par ce stress mécanique, à la surface du solide peuvent migrer et transformer l’intérieur de la maille cristalline. Si les défauts se résorbent en créant un réseau cristallin différent, une transformation polymorphique aura lieu (Maincent, 2013). Le broyage peut également être à l’origine d’une amorphisation.

Plusieurs exemples de transformations polymorphiques ou d’amorphisation sous l’effet d’un broyage sont décrits dans la littérature. Ces conversions observées peuvent avoir des répercussions sur les propriétés des PA et leur taux de transformation peut être directement influencé par les conditions expérimentales.

Le [Tableau I.3](#) présente des exemples de transformation polymorphique observée à la suite d’un broyage ou d’une trituration.

Tableau I.3 : Exemples de transformation polymorphique observée à la suite d’un broyage ou d’une trituration (adapté de [Doelker, 2002](#) et complété)

Substance	Type de transformation	Auteur	Année
Albutérol, sulfate	Formation de défauts à la surface des cristaux	Ward	1995
Aspartame hémihydrate	Transition polymorphe forme I → II	Leung	1998
Budesonide	Amorphisation	Descamps et <i>al.</i>	2007
Caféine	Transition polymorphe forme II → I	Pirttimäki	1993
	Transition polymorphe forme II → I et I → II	Hédoux et <i>al.</i>	2013
Carmabazépine	Transition polymorphe forme I et II → III	Kala	1986
	Transition polymorphe forme I et II → III	Patterson et <i>al.</i>	2005
Céfalexine	Forme IV: amorphisation	Otsuka	1982, 1983
Céfalotine sodique	Formation de défauts à la surface des cristaux	Otsuka	1990
Céfixime trihydrate	Amorphisation	Kitamura	1989
Cimétidine	Transition polymorphe formes B → A et C → B	Bauer-Brandle	1996
Chloramphénicol, palmitate	Forme A: amorphisation	Kaneniwa	1985
	Transitions polymorphes formes A → B et B → A	Otsuka	1986
Chloramphénicol, stéarate	Transitions polymorphes formes A → B → amorphe	Forni	1988
Cyclophosphonamide monohydrate	Amorphisation	Ketolainen	1995
Dipyridamole	Forme II : amorphisation	Patterson et <i>al.</i>	2005
Famotidine	Transition polymorphe formes B → A	Lin	2006
	Transition polymorphe formes B → A	Chen	2008
Fananserine	Transition polymorphe formes III et IV → I	Gusseme	2009
Fostedil	Transition polymorphe forme II → I	Takahashi	1985
Griséofulvine	Amorphisation	Elamin	1985
Indométacine	Formes α et γ: amorphisation	Otsuka	1986
	Formes α et γ: amorphisation	Karmwar et <i>al.</i>	2011
	Forme γ : amorphisation	Wildfong et <i>al.</i>	2006
	Forme γ : amorphisation	Planinšek et <i>al.</i>	2009
	Forme γ : amorphisation	Patterson et <i>al.</i>	2005
	Formes α, δ et γ: amorphisation	Crowley and Zogra	2001
Lactoses	Amorphisation et isomérisation	Otsuka	1993
	α-lactose anhydre : amorphisation	Descamps et <i>al.</i>	2007
Mannitol	Transition polymorphe formes β → α	Descamps et <i>al.</i>	2007
Nifedepine	Phase amorphe → métastable forme β → stable forme α	Allesø et <i>al.</i>	2009
Trehalose	α-α-trehalose anhydre : amorphisation	Descamps et <i>al.</i>	2007
Phénylbutazone	Transition polymorphe formes α, β et δ → ξ	Matsumoto	1988
Probucol	Transition polymorphe forme III → I	Gerber	1992
Ranitidine HCl	Transition polymorphe forme I → II	Chieng	2006
Sorbitol	Transition polymorphe forme Γ → A	Descamps et <i>al.</i>	2007
Sucrose	Amorphisation	Wildfong et <i>al.</i>	2006
Sulfamezarine	Transition polymorphe forme I → II	Zhang et <i>al.</i>	2001
Sulfathiazol	Transition polymorphe formes I → III et III → I	Shakhtshneider	1993

D’un point de vue mécanique, les transformations induites par broyage sont dépendantes de la température du procédé et de la température de transition vitreuse du produit ([Descamps et al., 2007](#)). Plusieurs auteurs ont montré que le broyage de composés organiques cristallins en dessous de leur température de transition vitreuse provoque une amorphisation, avec un mécanisme différent de l’amorphisation par trempe du liquide en fusion (trehalose et lactose : [Willart et al., 2001](#) et [2004](#) ; budesonide : [Dudognon et al., 2006](#)). Un broyage réalisé dans des conditions de température supérieure à la température de transition vitreuse du composé, peut induire des transformations

polymorphiques qui conduisent le système vers un état métastable (sorbitol et mannitol : [Willart et al., 2005 et 2006](#) ; sulfamerazine : [Zhang et al., 2002](#)).

Ces études mettent en évidence l’influence des conditions expérimentales sur le comportement des phases cristallines et leurs transformations.

I.B.3.2- Influence de la compression

La compression est le procédé de fabrication des médicaments le plus utilisé. Les transformations induites par ce procédé présentent un intérêt particulier du fait de la complexité de ce procédé. En effet, les paramètres de température, de pression et mécanique doivent être considérés pour modéliser les transitions de phases en compression. La difficulté majeure revient à identifier l’apport de chacun de ces paramètres sur les transformations.

La compression conduit à des observations similaires à celles obtenues par broyage. L’opération de compression peut entraîner une amorphisation du solide constituant une forme intermédiaire pour la transformation polymorphique. Un exemple est fourni dans la littérature avec l’étude décrite par [Delplace \(2008\)](#) qui a été menée par Otsuka et Matsude sur du chlorpropamide. Les formes A (stable) et C (métastable) sont converties en un solide non cristallin, instable à température ambiante, qui se transforme en forme A ou C selon les conditions. Cette étude montre qu’une forme stable peut se transformer en une forme métastable par un processus d’activation. Ce phénomène peut être résumé par la [Fig.I.14 \(Delplace, 2008\)](#):

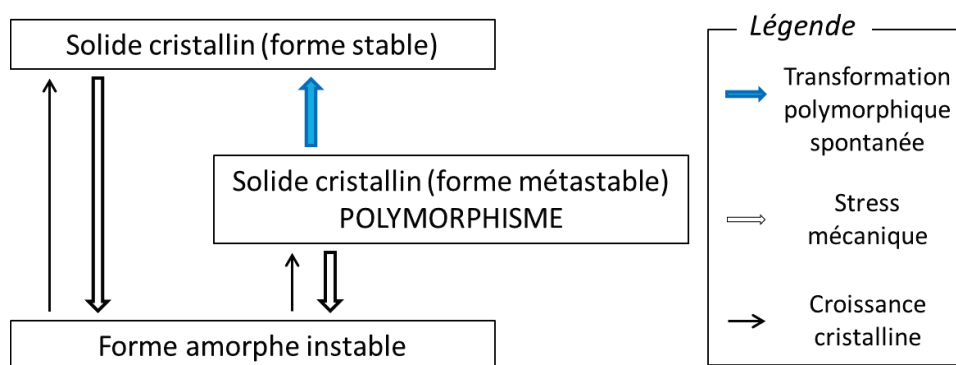


Figure I.14 : Mécanisme de transformation polymorphique du chlorpropamide sous compression ([Delplace, 2008](#)).

Importance des diagrammes de phases

Certaines transformations polymorphiques solide-solide induites par le procédé de compression peuvent trouver leur explication par observation du diagramme p - T du composé. En considérant l'exemple d'un système énantiotrope de deux polymorphes (Fig.I.15) on constate qu'il existe deux possibilités de transitions polymorphiques sous l'effet de la pression. La première transformation, de II vers I (chemin **a** dans le diagramme de phase) nécessite une augmentation de la pression et de la température. Ce cas correspond au passage de la forme stable dans les conditions de départ à la forme métastable. La transformation inverse est la seule transformation induite uniquement par la pression (chemin **b**). Elle correspond au passage de la forme I à la forme II avec pour point de départ une température où la forme I est stable (Hubert, 2012).

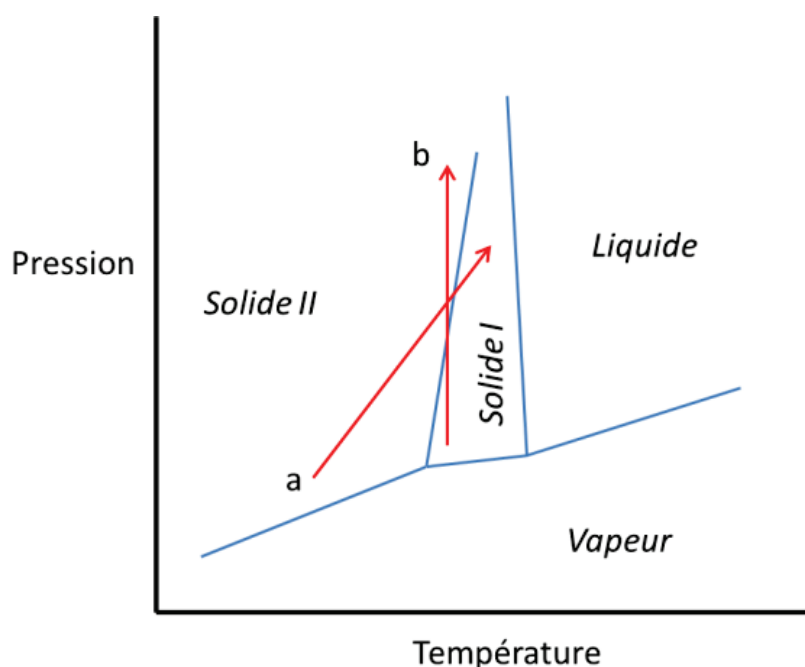


Figure I.15 : Diagramme de phases (p , T) pour un système polymorphique énantiotrope (D'après Morris et al., 2001)

Le [Tableau I.4](#) présente des exemples de transformation polymorphique observée sous l’effet d’une compression :

Tableau I.4 : Exemples de transformation polymorphique observée sous l’effet d’une compression (adapté de [Doelker, 2002](#) et complété)

Substance	Type de transformation	Auteur	Année
Caféine	Transition polymorphe forme I → II	Chan	1985
	Transition polymorphe formes A → B	Pirttimäki	1993
	Transition polymorphe forme I → II	Hubert	2011, 2012
	Transition polymorphe forme I → II	Mazel et <i>al.</i>	2011
Carmabazépine	Transition polymorphe forme II → III	Kala	1986
	Transformation dihydrate → forme B	Rehder	2013
Céfalexine	Forme IV: amorphisation	Kaneniwa	1985
Chlorpropamide	Transition polymorphe forme A → C et C → A et amorphisation	Otsuka	1989, 1993
	Transition polymorphe forme A → C et C → A	Wildfong	2007
	Transition polymorphe forme A → C et C → A	Matsumoto et	1991
	Transition polymorphe forme A → C	Koivisto	2006
	Transition polymorphe forme A → AI et AI → AII et amorphisation	Kichano; et <i>al.</i>	2015
Cyclophosphonamide monohydrate	Déshydratation via forme métastable	Ketolainen	1995
Fluconazole	Transition polymorphe forme II → III	Alkhamis	2002
Famotidine	Transition polymorphe formes B → A	Lin	2014
		Német et <i>al.</i>	2005
		Roux et <i>al.</i>	2002
Fostedil	Transition polymorphe forme II → I	Brittain	2002
Indométacine	Transition amorphe → cristallin : Cristallisation	Thakral et <i>al.</i>	2015
Maprotiline hydrochloride	Transition polymorphe forme III → II	Chan	1985
Nifedepine	Phase amorphe → stable forme α	Allesø et <i>al.</i>	2009
Piroxicam	Transition polymorphe formes α → β	Ghan	1992
Sulfabenzalide	Transition polymorphe formes B → A	Chan	1985

En conclusion les transformations induites par le procédé de compression dépendent de plusieurs paramètres et des propriétés mécaniques des cristaux. En outre du diagramme de phases du composé, la présence d’amorphe et sa cinétique de recristallisation (dépendante de la température) sont des éléments déterminants pour comprendre ces transformations.

I.B.3.3- Effet du séchage

Le risque de changement d'état cristallin est toujours existant lorsqu'un solide pharmaceutique est deshydraté ou désolvaté. Ce risque est lié au départ de molécules de solvant à partir d'une maille cristalline. Le processus de déshydratation peut conduire a priori à trois grandes situations ([Bauer, 2004b](#)) :

- Situation 1 : obtention d'un anhydre isomorphe de l'hydrate

Le départ des molécules de solvant, se fait sans modification de la structure cristalline. On parle alors d'anhydre isomorphe de l'hydrate. Les cavités libres ainsi créées seront susceptibles de recapturer des molécules de solvant ayant une géométrie comparable. L'obtention d'une forme de type hydrate déshydraté (par l'existence de volume libre dans la structure cristalline), pourra présenter des fragilités locales au cours du processus de compression pouvant conduire à la formation de phases amorphes ou d'une autre forme cristalline.

- Situation 2 : amorphisation

Le départ des molécules de solvant peut entraîner une destruction complète du réseau cristallin et donner naissance à une phase totalement amorphe.

- Situation 3 : évolution de l'anhydre déshydraté

Suite à la création de cavités libres, lors du processus de déshydratation, les molécules du produit considéré peuvent se réorganiser dans le cadre d'une transition solide/solide et donner naissance à une nouvelle phase cristalline.

Une substance solubilisée peut également être desséchée par lyophilisation (séchage par congélation et sublimation à basse température). Ces différents procédés s'accompagne souvent d'un changement d'état du PA ([Maincent, 2013](#)). [Petit et Coquerel \(2004\)](#), présentent l'isethionate de pentamidine comme exemple de transformation polymorphique induite par lyophilisation.

I.B.3.4- Effets liés à la méthode de granulation

Deux méthodes de granulation peuvent être utilisées pour la fabrication des comprimés : la granulation sèche ou la granulation humide. Chacune de ces méthodes peut influencer les transformations polymorphiques.

Granulation sèche :

L’effet des compacteurs à rouleaux sur les défauts cristallins et les changements de phase à notamment été étudié pour l’aspirine (Leung, 1997). Il a été observé que suite à la construction des isothermes d’absorption de l’eau par l’aspirine, la prise en eau était supérieure avec des échantillons cristallins d’aspirine traités par les compacteurs à rouleaux. Cet exemple montre qu’il existe un risque, lié au compactage, susceptible de créer un désordre considérable à la surface des cristaux pouvant conduire à une augmentation de la capture en eau. Ce phénomène peut n’avoir aucune conséquence mais mériterait d’être étudié, notamment lorsque les principes actifs présentent un caractère hygroscopique (Maincent, 2013).

Granulation humide (Maincent, 2013):

Dans les techniques de granulation humide, l’eau est généralement le solvant de référence, mais des solvants organiques peuvent parfois être utilisés (alcool seuls ou en mélange avec de l’eau : méthanol, éthanol, isopropanol...) voire des solvants non miscibles à l’eau comme le dichlorométhane. Deux exemples vont être présentés :

- **Cas d’un inhibiteur de la réductase : Hydroxy-méthyl-glutaryl-Coenzyme A réductase :**

Cette substance active existe sous trois états polymorphiques. Des comprimés et gélules de ce principe actif (PA) ont été préparés par mélange à sec et par granulation humide. Le procédé de mélange à sec (et compression directe dans le cas des comprimés) n’a montré aucune différence dans la structure cristalline du PA. En revanche, une transformation de la forme cristalline utilisée, vers la forme amorphe a été mise en évidence après granulation humide. Il a cependant été noté que la forme amorphe recristallisait en fonction des conditions d’humidité relative appliquées.

- **Cas du chlorhydrate de chlorpromazine :**

Ce composé existe sous trois états cristallins différents. Ici l’exemple est focalisé sur les formes I et II (CPZI et CPZII) de ce principe actif. Les comprimés ont été fabriqués par granulation humide à partir de la forme II (forme disponible commercialement). La granulation humide a été effectuée avec un mélange éthanol/eau (80,5/22,9 ; v/v) et le granulé obtenu séché à 50°C (lot CPZI-H’).

Le procédé de granulation n’est pas détaillé mais il est inhabituel car effectué en l’absence d’excipient liant. La forme CPZI-H’ est une forme partiellement déshydratée dont on peut retirer le reste d’eau de cristallisation pour arriver à la forme déshydratée CPZI, mais qui peut aussi capter l’eau atmosphérique pour donner une forme hémihydrate CPZI-H.

Il a été montré que la forme II subit un changement de phase vers la forme hémihydrate après granulation humide, mais cette substance active est retrouvée sous la forme hémihydrate partiellement déshydraté dans les granulés secs. Il a été démontré qu’à température ambiante et pression atmosphérique, la forme II est métastable et la forme totalement déshydratée est stable.

I.B.4- Les conséquences des TIPI dans le domaine pharmaceutique

Dans le domaine pharmaceutique, les principes actifs et les excipients peuvent exister sous différentes formes cristallines, l’importance d’utiliser une forme cristalline définie n’est plus à prouver. L’apparition d’une transition de phase peut avoir de lourdes conséquences pour la biodisponibilité d’un médicament (Bauer *et al.*, 2001). Les tests effectués sur un lot de principe actif avant sa libération sur le marché sont souvent la dernière fois où le principe actif est directement caractérisé, même si son impact sur la qualité du produit final peut être évalué au cours des procédés de mise en forme du médicament (ex : test de dissolution). Cela suppose que les propriétés physiques du principe actif ne sont pas impactées par les procédés de mise en forme galénique. Au cours de la dernière décennie, une grande importance a été accordée à l’influence des procédés de fabrication des médicaments sur les propriétés des principes actifs, qui peuvent entraîner des changements sur de la qualité du produit final (en termes de biodisponibilité et de stabilité). L’une des principales préoccupations, est le changement de forme cristalline du principe actif (transition de phase) induit par les procédés industriels. De nombreux exemples documentés sur ce phénomène sont présent dans la littérature pharmaceutique : Brits *et al.*, 2010 ; Hhy *et al.*, 2010 ; Wang *et al.*, 2010 (Ticehurst et Marziano, 2015).

C’est pourquoi, il est extrêmement important de contrôler la forme cristalline pendant les différentes étapes du développement pharmaceutique, malgré qu’il soit plus difficile de caractériser le principe actif dans la formule finale (médicament) qu’à l’état de poudre avant formulation (à cause de la faible teneur en principe actif et du nombre important d’ingrédients entrant dans la formulation des médicaments). En effet, tout changement peut avoir des répercussions critiques sur la biodisponibilité. Ces changements peuvent être dus, soit à des conversions polymorphiques, soit à la désolvatation de solvates ou à la formation d’hydrates ou d’anhydres (Maincent, 2013). Lors d’une transition de phase, un principe actif solide voit ses propriétés thermodynamiques changer avec des conséquences en termes de dissolution et/ou diffusion dans les milieux biologiques (Chieng *et al.*, 2011 ; Karpinski, 2006)

Les taux de conversion polymorphique dépendent de la stabilité relative des phases polymorphiques mais également de la nature et de l’intensité du stress mécanique appliqué au système. Il est donc préférable de choisir la forme polymorphique la plus stable dès le début du

développement. Tout au long du développement jusqu’à la forme finale, il est important de contrôler la forme cristalline ainsi que les éventuelles modifications de taille et de forme des cristaux. L’apparition d’une forme métastable au cours de la fabrication (ou dans la forme finale) conduit souvent à une instabilité du profil de dissolution, qui sera d’autant plus importante que la transformation sera grande (Vippagunta *et al.*, 2001).

Comme vu précédemment, c’est la fabrication des formes solides destinées à une administration orale qui présente les risques les plus élevés de transformation polymorphiques. La Fig.I.16 présente les différents états solides des composés pharmaceutiques (Winter, 1999) :

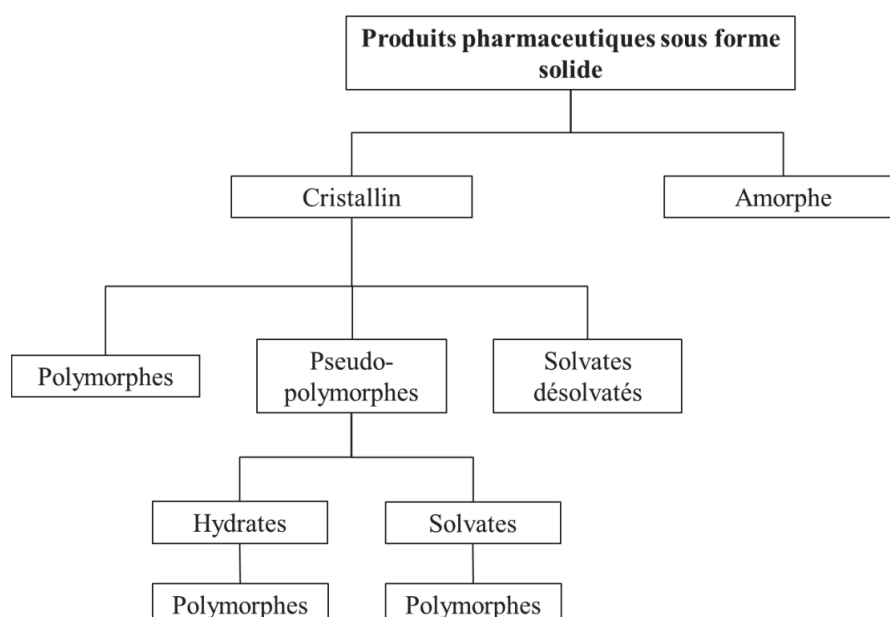


Figure I.16 : Etats solides des composés pharmaceutiques (traduit de Winter, 1999).

En plus du choix du procédé de mise en forme, le choix des excipients sont aussi déterminants car ils peuvent participer à l’obtention d’une forme polymorphique non-désirée. Tous ces paramètres peuvent créer des conditions favorables à l’apparition de nouvelles formes du produit étudié. Cependant, les connaissances actuelles ne permettent pas de prédire, avec un quelconque degré de confiance, la stabilité de ces produits (Beyer *et al.*, 2001).

L’utilisation d’excipients dans les formulations apporte une possibilité supplémentaire d’observer des transformations au sein de la forme galénique. Elles peuvent se traduire par une modification polymorphique de l’excipient. Or, la nature physique de l’excipient peut influencer les propriétés finales de la forme galénique (Byrn *et al.*, 2001), ou déclencher une transition polymorphique du principe actif par interactions chimiques (Kittamura *et al.*, 1994). Ce point révèle l’importance de l’étude de la compatibilité entre les excipients et le principe actif pour un procédé donné.

I.B.4.1- L'importance des phases métastables :

Lorsque l'on se reporte au diagramme d'énergie libre des formes polymorphiques, on constate que la forme la plus stable à une température donnée est celle qui a l'énergie libre la plus basse. Par conséquent, cette forme est également la moins soluble à cette même température (Hubert, 2012). Toutes les autres formes sont métastables avec une énergie plus haute que la forme stable. La cinétique de transformation de ces formes dans la forme stable peut fluctuer en fonction des cas. Parfois, cette transformation est très lente et elle peut nécessiter un facteur déclenchant extérieur. La faible solubilité de la forme stable peut limiter son utilité et son utilisation pharmaceutique (Bauer et al., 2001). Il peut donc être avantageux d'utiliser une forme métastable d'un principe actif dans une formulation solide afin d'en augmenter la solubilité (Shah et al., 1999).

Le Ritonavir® (Shah et al., 1999 ; Chemburkar et al., 2000) est un exemple confirmant l'importance de connaître les différentes formes polymorphiques d'un principe actif dans le but de choisir la forme la plus favorable pour sa commercialisation. Il est ensuite nécessaire de déterminer la stabilité de chacune des formes commercialisables en fonction de plusieurs paramètres (conditions de stockage et traitements mécaniques pour la mise en forme galénique). Afin de contrôler les étapes du procédé de fabrication, une connaissance accrue du risque de transformation de la forme métastable est primordiale (Hubert, 2012).

I.B.4.2- L'importance de la phase amorphe :

Les phases amorphes ont généralement des stabilités encore plus faibles que les formes cristallines dues à leur haute énergie libre, mais présentent des solubilités et des vitesses de dissolution plus grandes que les matériaux cristallins. Cette propriété leur confère un intérêt tout particulier pour des applications pharmaceutiques (Yu, 2001). Cependant, il est possible qu'une forme cristalline puisse cristalliser à partir de la forme amorphe conduisant à une modification des propriétés pharmacologiques de l'actif.

I.C- Méthodes d'étude du polymorphisme

L'étude des transformations polymorphiques utilise de nombreuses techniques de caractérisation physique qui se sont affinées au fil des années. Les différentes méthodes existantes sont essentiellement décrites dans la Pharmacopée Européenne. Nous pouvons citer ([Pharmacopée Européenne, 8^{ème} édition, chapitre 5.9, 2014](#)):

- Diffraction des rayons X sur poudre (DRX)
- Analyse thermique (calorimétrie différentielle, thermogravimétrie, thermo-microscopie)
- Spectrométrie Raman
- Tomographie à rayon X
- Spectroscopie TeraHertz.
- Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge
- Microcalorimétrie
- Analyse de l'absorption de l'eau
- Microscopie optique et électronique
- Résonnance magnétique nucléaire de l'état solide (RMN)
- Mesure de la solubilité et de la vitesse intrinsèque de dissolution
- Mesure de la masse volumique

Ces techniques sont souvent complémentaires et il est indispensable d'en utiliser plusieurs en parallèle pour une analyse correcte des différentes formes polymorphiques. Le [Tableau I.5](#) résume les principales techniques possibles d'analyse des formes polymorphique avec leurs avantages et inconvénients. Dans cette partie, seules les techniques utilisées pour notre étude vont être décrites (l'[Annexe 4](#) décrit succinctement les cinq premières techniques d'analyse citées précédemment).

Tableau I.5 : Principales techniques analytiques permettant la caractérisation de l'état solide avec leurs avantages et inconvénients (Zhang et al., 2004)

Technique	Advantage(s)	Disadvantage(s)
Powder X-ray diffractometry (PXRD)	“Gold” standard for phase identification (ID); usually show significant differences among crystal forms	Preferred orientation; interference from crystalline excipients
Single crystal X-ray diffractometry	Ultimate phase ID; in depth understanding of the structure	May be difficult to prepare single crystals
Differential scanning calorimetry (DSC)	Small sample size; information on phase transition; information on interaction with excipients	“Black box”: no information on the nature of the transition; interference from both crystalline and amorphous excipients
Thermogravimetric analysis (TGA)	Quantitative information on the stoichiometry of solvates/hydrates	Only useful for solvates/hydrates; interference from water-containing excipients
Mid-infrared (IR)	Complementary phase ID method; ability to show the different states of water; sample size can be very small if coupled with microscopy	Severe interference from moisture; interference from excipients; differences may be small
Near infrared (NIR)	Complementary phase ID method; ability to penetrate through containers; ability to show the different states of water	Low intensity; significant baseline slope; differences may be very subtle; interference from excipients
Raman	Complementary phase ID method; small sample size; ability to penetrate through containers; minimum interference from water	Interference from excipients
Solid-state nuclear magnetic resonance (SSNMR)	Complementary phase ID method; local environment of the atoms	Relatively long data acquisition time; experimental artifacts
Polarized microscopy	Information on crystal morphology and size; qualitative information on crystallinity	Interference from excipients
Hot stage microscopy (HSM)	Complementary information on phase transition	Interference from excipients
Solvent sorption	Excellent for detecting low level of amorphous phase; defining the stability of hydrate	Interference from amorphous excipients; large hysteresis possible

I.C.1- Analyses thermiques

L’analyse thermique désigne un ensemble de techniques qui permettent de mesurer la variation d’une propriété physique d’une substance en fonction de la température. Les techniques les plus habituellement utilisées sont celles qui mesurent les changements d’énergie ou de masse d’un échantillon de substance (Pharmacopée Européenne, 8^{ème} édition, chapitre 2.2.34, 2014).

I.C.1.1- Analyse thermogravimétrique (ATG)

L’analyse thermogravimétrique a pour objectif la caractérisation des matériaux par mesure directe de leur masse en fonction de la température et (ou) du temps. Cette technique peut être couplée avec d’autres méthodes d’analyse dont les plus utilisées sont :

- la calorimétrie différentielle à balayage ou analyse calorimétrique différentielle (ACD);
- l’analyse thermique différentielle (ATD) ;
- des techniques dites de séparation : spectrométrie de masse, chromatographie.

Définition (Daudon, 2001)

Analyse thermogravimétrique est une mesure de la variation de masse d’un échantillon lorsqu’il est soumis à un profil de température.

Cette masse est déduite de l’indication de poids de l’échantillon fournie par l’organe de mesure. La thermogravimétrie est une technique orientée sur la mesure de variations de masse. La notion de régime de température est volontairement large pour inclure les programmations linéaires, modulées ou autres.

Principe

Le système de mesure est composé d’une thermobalance munie d’un dispositif permettant de chauffer ou de refroidir la substance suivant un programme de température déterminé. Une courbe thermogravimétrique en fonction du temps peut ainsi être enregistrée. La perte de masse est exprimée par la différence entre les paliers initial et final de la courbe masse/température, ou masse/temps, qui représente la perte de masse, exprimée en pourcentage ([Pharmacopée Européenne, 8^{ème} édition, chapitre 2.2.34, 2014](#)).

Cette technique est surtout utilisée pour les solvates (dont les hydrates).

I.C.1.2- Analyse Calorimétrique Différentielle (ACD)

L’ACD est une technique permettant de mettre en évidence les phénomènes énergétiques qui se produisent au cours du chauffage (ou du refroidissement) d’une substance (ou d’un mélange de substances) et d’en déterminer les variations d’enthalpie, les changements de chaleur spécifique et la température à laquelle ils apparaissent. Cette technique permet de mesurer le flux de chaleur différentielle (par rapport à la température), émis ou absorbé par l’échantillon analysé comparativement à la cellule de référence en fonction de la température.

Il existe trois types d’ACD, l’ACD à compensation de puissance, l’ACD fluxmétrique à capteur plan et l’ACD fluxmétrique à capteur enveloppant.

L’appareil utilisé dans notre laboratoire est un calorimètre ACD fluxmétrique à capteur plan dont le fonctionnement se rapproche d’un système ATD (Analyse Thermique Différentielle) conventionnel. Le calcul du flux de chaleur s’effectue par l’intermédiaire de la mesure de la différence de température entre l’échantillon et la référence. La température est celle du disque situé sous les creusets et elle est mesurée par des thermocouples ([Hubert, 2012](#)).

Principe (Grenet et Legendre, 2010)

La Fig.I.17 présente le montage d'un appareil DSC. La tête de mesure, partie essentielle de l'appareillage, est constituée de façon schématique d'une enceinte E dans laquelle la température T_E , la plus homogène possible, peut varier de façon programmée (croissante, décroissante, constante et maintenant modulée). Un creuset (ou capsule) fermé ou non selon les cas, contient l'échantillon à étudier. Un second creuset, vide, sert de référence. Enfin, un dispositif (thermocouple, résistance de platine...) permet d'enregistrer les températures T_e et T_r (ou leur différence) en fonction du temps ou de la température du four. L'ensemble du montage doit être parfaitement symétrique pour que l'échantillon et la référence reçoivent la même quantité d'énergie thermique.

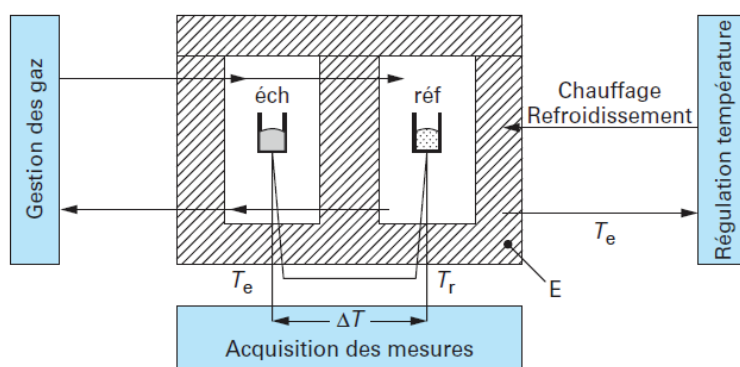


Figure I.17 : Montage d'un appareil d'ACD (Grenet et Legendre, 2010)

Thermogramme

La Fig.I.18, représente une partie d'un thermogramme ACD:

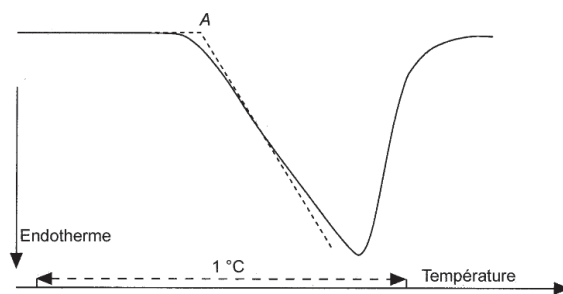


Figure I.18 : Thermogramme ACD (Pharmacopée Européenne, 8^{ème} édition, chapitre 2.2.34, 2014)

Le point d'intersection (A) du prolongement de la ligne de base avec la tangente au point de plus grande pente (point d'inflexion) de la courbe correspondant au changement de phase, marque

la température à laquelle survient le phénomène. La fin du phénomène thermique est marquée par le sommet de la courbe.

L’enthalpie du phénomène est proportionnelle à l’aire sous la courbe limitée par la ligne de base, le facteur de proportionnalité étant déterminé à partir de la mesure de l’enthalpie de fusion d’une substance connue (de l’indium, par exemple) dans les mêmes conditions opératoires.

Utilisation pour la caractérisation des transitions de phases solides

L’étude du polymorphisme cristallin par ACD est très répandue ([Manduva et al., 2008](#)) et a conduit les auteurs à utiliser différentes techniques ACD permettant plus de précision dans les mesures. La plus grande partie des études thermiques sur le polymorphisme effectuées avant 1995 sont référencées par Giron ([Giron, 1995](#)). Par la suite, d’autres contributions ont complété cette base de données ([Vippagunta et al., 2001](#) ; [Chieng et al., 2011](#) ; [Threlfall, 1995](#)).

Il est possible de mesurer la capacité calorifique d’un échantillon et distinguer des phénomènes dits « réversibles » (thermodynamiques) et « non réversibles » (cinétiques). Les flux réversibles sont liés à la capacité calorifique alors que les flux non réversibles sont en rapport avec les événements cinétiques.

Les transitions de phases solides sont accompagnées d’un événement thermodynamique exothermique ou endothermique donc elles sont observables par ACD. Cette technique est particulièrement indiquée pour la recherche de transitions polymorphiques liées à la température car elle permet d’obtenir une mesure de la température de transition ainsi que l’enthalpie associée. Il est, en effet, intéressant de remarquer que la quasi-totalité des polymorphes référencés ont été caractérisés par ACD. Cependant il n’existe pas de banque de données rassemblant tous ces thermogrammes.

L’analyse ACD permet de détecter et quantifier des transitions de phases solides ([Hubert, 2012](#)).

I.C.2- Tomographie à rayon X

La Tomographie par absorption de rayons X est une technique non destructive qui permet la reconstruction d'images « en coupe » d'un objet à trois dimensions et permet d'accéder au cœur de la matière pour en apprécier les variations d'absorptions radiologiques et les différences de composition.

I.C.2.1- Définition

La tomographie consiste en une technique d'imagerie utilisée pour reconstruire le volume d'un objet à partir d'une série de mesures (projections) acquises depuis l'extérieur de celui-ci.

I.C.2.2- Principe

Son principe repose sur l'analyse multidirectionnelle de l'interaction d'un faisceau de rayons X avec la matière, par enregistrement avec des détecteurs du rayonnement transmis après traversée d'un objet. Les données acquises lors de la prise de mesure sont collectées suivant des orientations multiples dont le nombre et le pas sont fonction du type d'appareil et de la finesse de résolution.

À l'aide de ces données, une image numérique est calculée et reconstruite mathématiquement en niveaux de gris ou de couleurs dont chacun traduit point par point le coefficient d'atténuation local du faisceau incident. Celui-ci, après étalonnage, peut être traduit en échelle de densité (Sinka *et al.*, 2004 ; Busignies *et al.*, 2006 ; Otsuka *et al.*, 2009 ; Hubert, 2012).

Elle permet également de localiser très finement toute hétérogénéité, singularité, vide ou inclusion présents dans un objet (Thiery, 2013).

I.C.2.3- Composition

Un tomographe est composé (Fig.I.19) d'une source à rayons X. Elle peut générer de 40 à 100 keV pour les applications médicales, et jusqu'à 350 keV pour les applications industrielles. Le faisceau émis est polychromatique et donc constitué de raies caractéristiques. La source est posée sur un axe qui lui permet de translater pour effectuer des mesures sur plusieurs couches.

L'échantillon se situe entre l'émetteur et le récepteur. Il est traversé par le faisceau de photons X, dont une partie est absorbée par la matière. Pour les applications médicales, l'émetteur et le récepteur tournent autour de la zone à analyser. Il est également possible de rencontrer des systèmes industriels où l'échantillon tourne avec le reste de l'installation fixe.

L'ensemble de détection est en général en forme d'éventail et est composé d'un réseau de détecteurs. La résolution maximale de l'appareil dépend ainsi du nombre de ses détecteurs.

L’ensemble peut également se déplacer verticalement afin d’analyser un grand nombre de couches de l’échantillon.

Un ordinateur est connecté au tomographe afin de piloter, d’enregistrer et de traiter les données provenant des détecteurs. Le résultat obtenu après ce traitement informatique est une série d’images en deux dimensions qui représentent les niveaux d’absorption de l’échantillon pour chaque voxel analysé (pixel à trois dimensions) (Hubert, 2012).

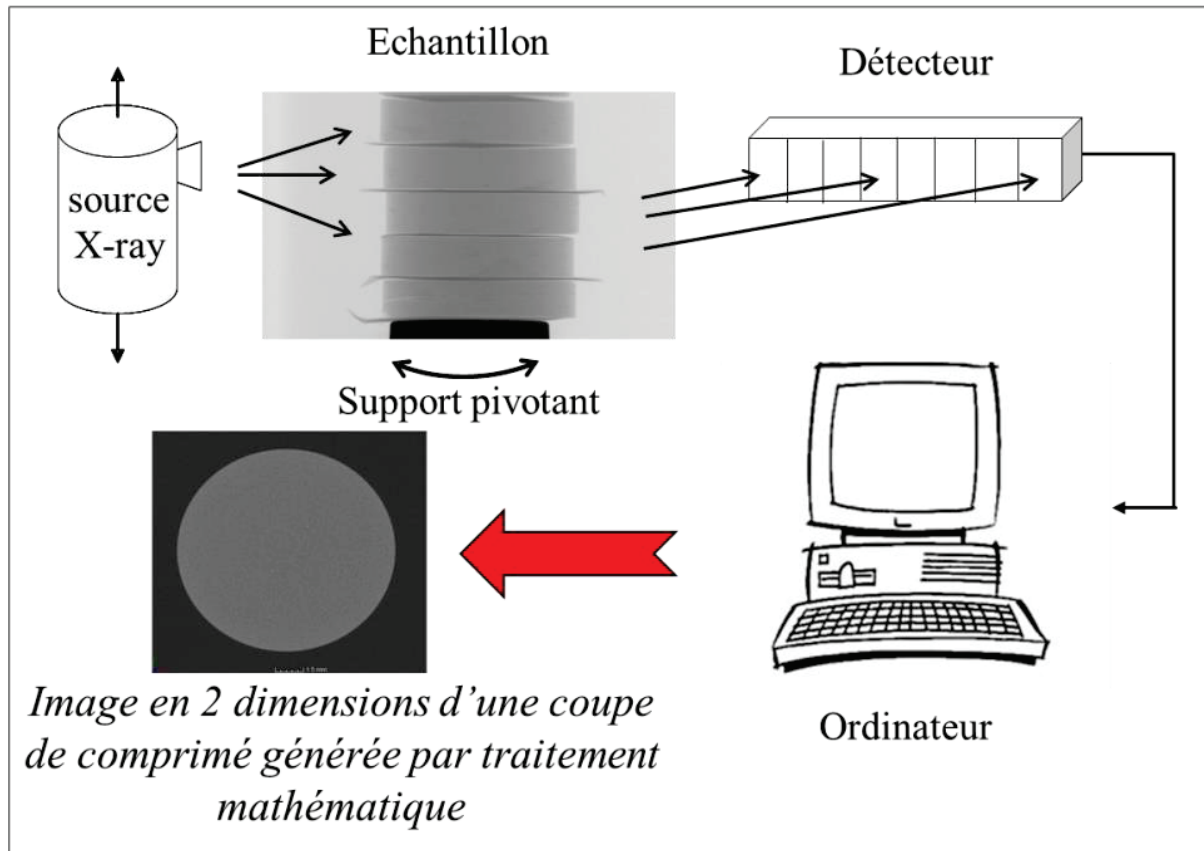


Figure I.19 : Principaux éléments d’un micro-scanner de tomographie à rayons X (Hubert, 2012)

I.C.2.4- Application à l'analyse des comprimés

Les principaux intérêts pour l'analyse des comprimés sont:

- mesure non destructive (dont possibilité de réutiliser les comprimés pour d'autres analyses)
- mesure précise de la densité dans la totalité du volume de ce dernier
- visualisation des mesures effectuées en trois dimensions
- possibilité d'analyser plusieurs comprimés simultanément en les superposant (Busignies et al., 2006 ; Hubert, 2012).

La [Fig.I.20](#) représente la photographie d'un comprimé dans un tomographe ([Hubert, 2012](#)):



Figure I.20 : Photographie d'un comprimé dans un tomographe ([Hubert, 2012](#))

I.D- Compression de poudres pharmaceutiques

La mise en forme de poudre par compression est largement répandue dans de nombreux domaines tels que la métallurgie, la pharmacie, l’agroalimentaire ou encore la chimie et fait l’objet de nombreuses recherches. En pharmacie, ce procédé nécessite un investissement initial important, mais présente un excellent rendement avec un coût d’entretien faible compte tenu de la durée de vie des poinçons (Kadiri, 2004). Les comprimés peuvent être produits à une cadence beaucoup plus élevée que n’importe quelle autre forme galénique. En effet, les outils de compression actuels peuvent produire plusieurs milliers de comprimés par heure (Armstrong, 2002).

I.D.1- Généralités

Les comprimés pharmaceutiques représentent la forme galénique la plus répandue pour l’administration de médicaments par voie orale et représentent deux tiers du marché mondial des médicaments (Wu et Seville, 2009). La Pharmacopée Européenne définit les comprimés comme étant « des préparations solides contenant une unité de prise d’une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. [...] Les particules sont constituées d’une ou plusieurs substances actives, additionnées ou non d’excipients » (Pharmacopée Européenne, 8^{ème} édition, Comprimés, 2014).

Toutefois, la fabrication de comprimés peut être un processus complexe car seules quelques matières premières possèdent intrinsèquement les propriétés pour ce procédé. Les deux propriétés essentielles pour la mise en forme des poudres par compression sont la compressibilité (aptitude de la poudre à diminuer de volume sous l’effet de la pression) et la compactabilité (aptitude du lit de poudre à acquérir de la cohésion). Le terme « comprimabilité » (aptitude de la poudre à pouvoir être mise sous forme de comprimé), recouvre ces deux propriétés (Fig.I.21) :

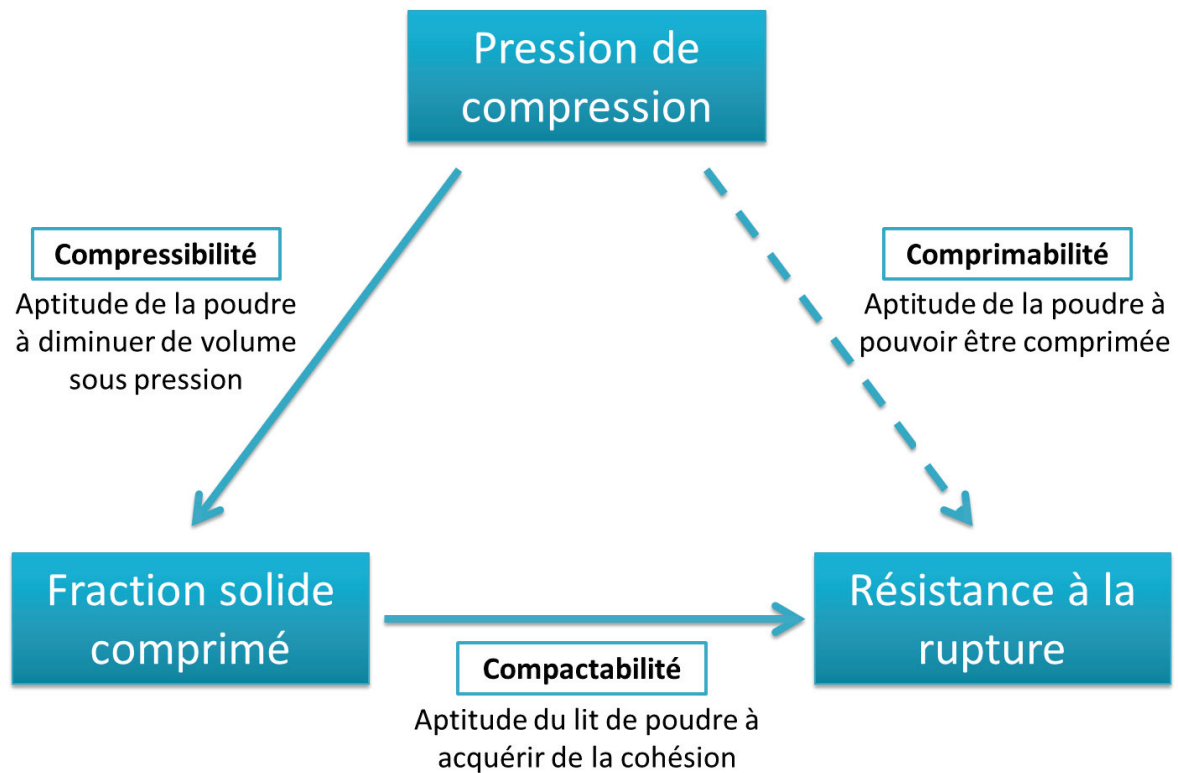


Figure I.21 : Relation entre la pression de compression, la fraction solide de comprimé et la résistance à la rupture pour une poudre donnée (Adapté de Bourland et Mullarney, 2008).

La fraction solide (SF) correspond à la densité relative du solide :

$$SF = \text{densité relative} = \frac{\text{densité apparente}}{\text{densité particulaire}} = \frac{m/V}{\rho} \quad \text{I.15}$$

Avec m , la masse de solide, V , le volume occupée par le solide et ρ , la densité particulaire de la poudre (généralement mesurée avec un pycnomètre à hélium). La fraction solide ou densité relative correspond à l'inverse de la porosité :

$$\text{Porosité } (\varepsilon) = 1 - \text{densité relative} = 1 - SF \quad \text{I.16}$$

Un prétraitement de la poudre et / ou l'incorporation d'excipients dans la formulation est généralement nécessaire. Il existe trois principales méthodes de fabrication des comprimés : granulation par voie humide (Fig.I.22), granulation par voie sèche (Fig.I.23) et compression directe (Fig.I.24).

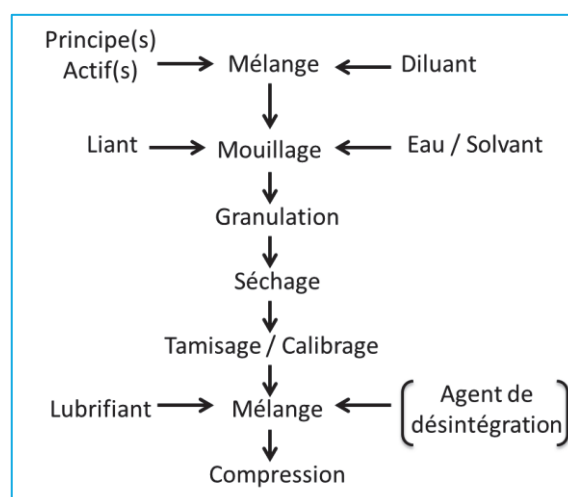


Figure I.22 : Procédé de granulation humide pour la fabrication des comprimés (adapté d’Armstrong, 2002).

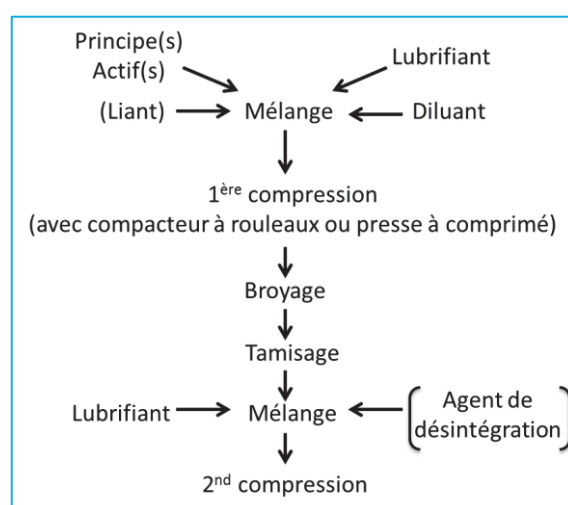


Figure I.23 : Procédé de granulation sèche pour la fabrication des comprimés (adapté d’Armstrong, 2002).

Ces procédés de granulation permettent principalement d’obtenir une taille de particules plus importante avec une distribution granulométrique resserrée grâce au tamissage. Les deux méthodes de granulation pour la fabrication de comprimés sont des procédés complexes présentant de nombreuses étapes, mais nécessaires pour améliorer la compressibilité et la compactabilité des poudres ou mélanges de poudre.

Le procédé de compression direct (Fig.I.24), est basé sur l’incorporation d’excipients (présentant de bon degré de fluidité associé à une bonne compressibilité) à la formulation, permettant ainsi d’éviter l’étape de granulation. L’ensemble des ingrédients de la formulation est mélangé avant d’être comprimé.

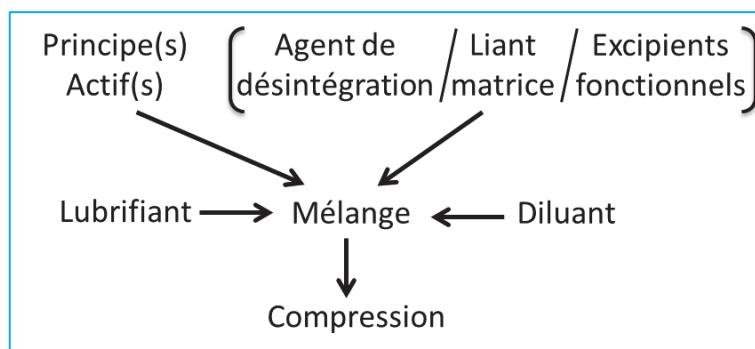


Figure I.24 : Procédé de compression direct pour la fabrication des comprimés (adapté d’Armstrong, 2002).

Le composant clé pour cette méthode est le diluant. Actuellement, plusieurs diluants spécialement conçus pour le procédé de compression directe sont disponibles sur le marché. Ils sont formulés pour posséder les propriétés nécessaires à la fabrication des comprimés (bon écoulement et bonnes propriétés de compression), et être compatible avec les autres ingrédients de la formulation. De plus, ces diluants doivent pouvoir être mélangés en grande proportion avec le ou les principe(s) actif(s) et avoir une distribution de taille des particules adaptées à celles des principes actifs pour éviter les phénomènes de ségrégation (Jivraj *et al.*, 2000 ; Zhang *et al.*, 2003, Bolhuis and Armstrong, 2006 ; Mangal *et al.*, 2015).

Le procédé de compression directe permet d’effectuer d’importantes économies en termes d’énergie, d’équipement et de coût de manutention. En revanche, le coût des matières premières est plus élevé. En effet, les diluants pour le procédé de compression directe sont plus chers que les diluants « classiques » (Armstrong, 2002).

I.D.2- Le procédé de compression

I.D.2.1- Théorie de la compression

Un comprimé est formé par la réduction du volume d’un ensemble de particules individuelles (lit de poudre), jusqu’à ce qu’elles soient consolidées en un corps solide. La fabrication d’un comprimé se fait en plaçant de la poudre dans une matrice, puis en réduisant le volume de cette dernière par un mouvement de poinçon exerçant une pression sur la poudre (Hoag *et al.*, 2008). Un lit de poudre est constitué d’un ensemble hétérogène de particules solides et d’air. De part cette caractéristique, le lit de poudre possède des propriétés d’écoulement proches de celles d’un liquide, de plus, les particules qui le constituent peuvent subir différents types de déformation généralement observées pour un solide continu. Lors du procédé de compression, des modifications macroscopiques (lit de poudre) et microscopiques (particules) sont observées.

A l’échelle macroscopique, le lit de poudre est soumis à une force de compression qui provoque la diminution du volume du lit de poudre, généralement divisée en différentes étapes successives ou simultanées, comme le montre la Fig.I.25 (Busignies, 2005) :

- **Réarrangement** des particules au sein du lit de poudre par glissement des particules les unes par rapport aux autres.
- **Déformation permanente plastique et/ou fragmentation** : L’augmentation de la pression appliquée provoque des déformations irréversibles des particules qui vont contribuer à la diminution des espaces interparticulaires et donc à l’augmentation de la densité du lit de poudre.
- **Déformation élastique du comprimé** après application de fortes pressions. Cette étape est fortement dépendante de la nature physique des particules utilisées.

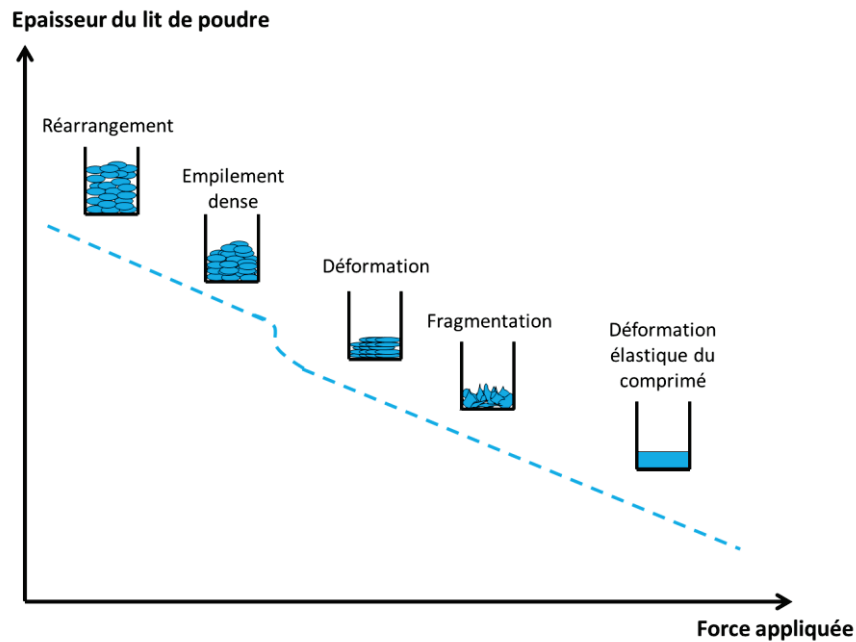


Figure I.25 : Densification d'un système granulaire sous pression (d'après [Busignies, 2005](#)).

Parallèlement, à l'échelle microscopique, les particules subissent différents types de déformation, en fonction de l'intensité de la contrainte qui leur est appliquée ([Fig.I.26](#)) :

- **Déformation élastique des particules** : déformation recouvrable de particules en fonction du temps. Ce type de déformation est réversible et apparaît lors de l'application de contraintes de faible intensité.
- **Déformation plastique des particules** : déformation permanente des particules, liée à l'application d'une contrainte importante. Cette déformation est irréversible et apparaît pour une contrainte appliquée supérieure au seuil d'écoulement plastique, qui est défini comme la pression minimale à appliquer pour engendrer des contacts permanents entre particules (domaine plastique).
- **Fragmentation d'une particule** : fracture d'une particule en petits fragments sous l'application d'une contrainte.

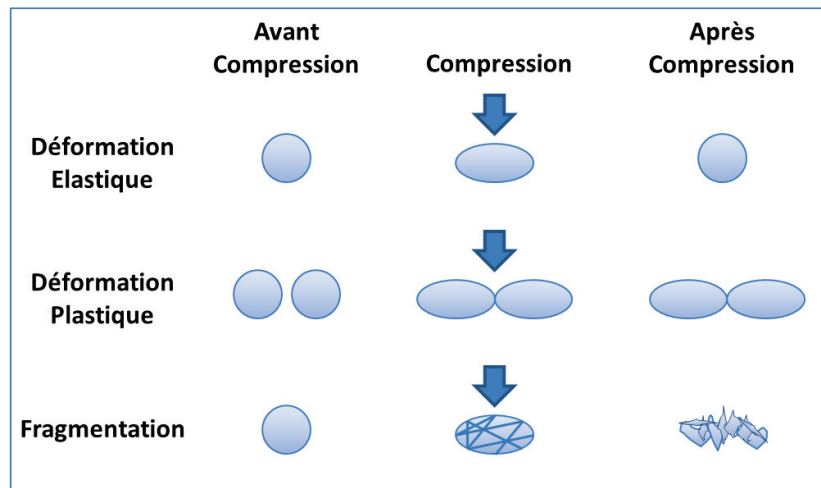


Figure I.26 : Déformation des particules de poudre sous l’application d’une contrainte (d’après Busignies, 2005).

La création du comprimé est le résultat de la formation de liaisons entre les particules au cours de la densification. Les forces interparticulaires régissent la cohésion entre les particules du compact formé et confèrent à ce dernier une résistance mécanique plus ou moins importante. Il existe plusieurs types de liaisons interparticulaires : les ponts solides, les forces d’attraction entre les particules solides et l’enchevêtrement mécanique. Ces liaisons ne sont généralement pas explorées dans le détail du fait de la difficulté de les évaluer expérimentalement. Cependant, d’autres paramètres plus indirects, mais en corrélation avec les propriétés mécaniques des comprimés peuvent être étudiés : la distribution granulométrique des particules, la forme externe et les propriétés de surface des particules ainsi que leur aptitude au tassement. (Tita-Goldstein, 2013).

Le comportement des poudres au cours du procédé de compression est complexe et dépend à la fois de la nature physique des matériaux utilisées ainsi que de l’ampleur des contraintes appliquées sur ceux-ci.

I.D.2.2- Les étapes du procédé de compression

Les principales étapes du procédé de mise en forme de poudre par compression simple (pas de pré-compression) en matrice sont (Fig.I.27) : remplissage de la matrice, compression, décompression et éjection. Selon la technologie utilisée, les forces et dynamiques de ces étapes changent (Celik, 2011).

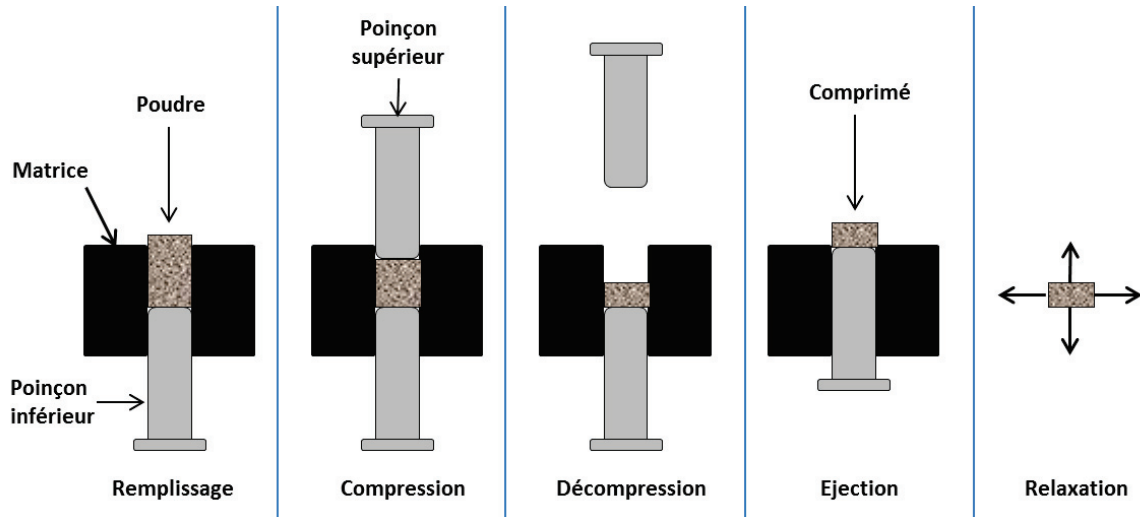


Figure I.27 : Représentation du procédé de compression en matrice.

I.D.2.2.1- Remplissage

Première phase du procédé de fabrication des comprimés, le remplissage de la matrice peut s'effectuer suivant deux modes : remplissage automatique ou remplissage manuel. Lors de cette étape, le poinçon inférieur est positionné à une hauteur précise (appelée hauteur de dosage) qui définit le volume de poudre qui va s'écouler dans la matrice.

Remplissage automatique : la poudre ou le mélange de poudre s'écoule dans la matrice à travers un sabot d'alimentation qui vient ensuite araser la poudre. L'écoulement de la poudre à l'intérieur de la matrice est obtenu par l'effet de la gravité conjugué à la vibration du sabot d'alimentation.

Remplissage manuel : la poudre ou le mélange de poudre est placé directement dans la matrice et l'arasage est effectué manuellement. Ce mode de remplissage est principalement utilisé en R&D du fait des faibles quantités de principes actifs disponibles lors du développement de nouvelles formulations.

I.D.2.2.2- Compression

La compression ou charge correspond à l'enfoncement de l'un des deux poinçons, appelé poinçon mobile (supérieur dans le cas de la Fig.I.27) dans la matrice. Cet enfoncement peut être

contrôlé selon deux modes : charge imposé (compression en force), déplacement imposé (compression en épaisseur). La phase de compression, composée de deux étapes, permet de densifier la poudre pour la mettre sous forme de comprimé (Kadiri, 2004):

Phase de tassement : réarrangement des particules par glissements et rotations. L’air est chassé du lit de poudre et le nombre de point de contact entre les particules augmente. Les particules sont rassemblées sans subir de contrainte.

Densification : les particules ne peuvent plus glisser les unes par rapport aux autres, les zones de contacts interparticulaires augmentent et une résistance de la poudre à l’enfoncement du poinçon est observée. A ce stade, les particules subissent des déformations élastiques puis plastiques et/ou fragmentaires selon leur comportement mécanique.

I.D.2.2.3- Décompression

La décompression ou décharge correspond à la phase de retrait du poinçon qui a réalisé la compression (cas Fig.I.27, retrait du poinçon supérieur) jusqu’à annulation de toutes les contraintes. Le comprimé formé ne subit plus de contrainte de la part du (ou des) poinçon(s).

Les différents mécanismes ayant contribué à la densification, au cours de l’étape de compression, ont fourni de l’énergie au lit de poudre. Une partie de cette énergie est stockée sous forme élastique et restituée lors de l’étape de décompression (Kadiri, 2004). Cette énergie est la source de l’expansion du comprimé. Si celle-ci est forte, le comprimé risque le laminage ou le décalottage (Fig.I.28).

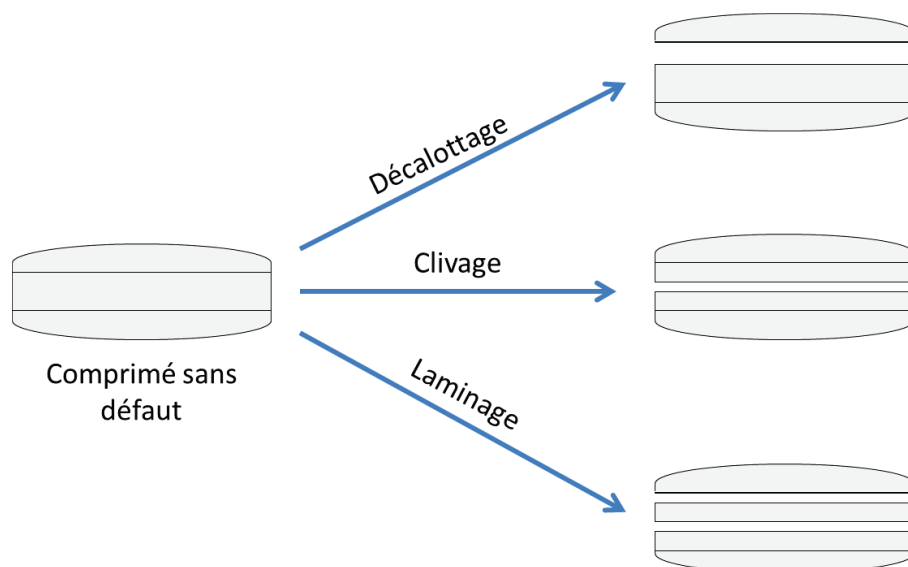


Figure I.28 : Défauts des comprimés pouvant apparaître lors de la décompression ou après son éjection de la matrice.

Clivage : rupture du comprimé.

Laminage : défaut de fabrication des comprimés qui consiste en un clivage (rupture) du comprimé en couches parallèles, à la manière d'un feuilletage. Il accompagne généralement le décalottage.

Décalottage : défaut de fabrication des comprimés dont la partie supérieure se clive.

I.D.2.2.4- Ejection

Dernière étape du procédé de compression, au cours de laquelle le comprimé est éjecté de la matrice, généralement par remontée du poinçon inférieur. Durant cette étape, le comprimé continu à se dilater et des contraintes de cisaillement (dus au frottement du comprimé avec la matrice) s'exercent inégalement sur le comprimé (Kadiri, 2004). La force transmise au comprimé par le poinçon inférieur doit être suffisante pour vaincre ces contraintes de cisaillement. Des phénomènes de collage à la paroi et de clivage du comprimé peuvent apparaître.

Une courbe typique de la phase d'éjection est représentée par la Fig.I.29. La contrainte appliquée par le poinçon inférieur est importante au début de l'éjection pour initier le mouvement du comprimé, puis décroît jusqu'à l'éjection complète du comprimé de la matrice. L'expulsion des comprimés est enfin réalisée par un sabot.

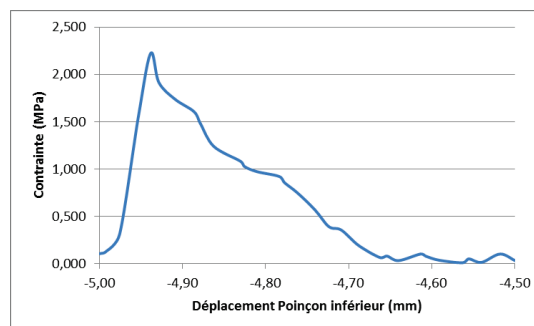


Figure I.29 : Courbe d'éjection d'un comprimé de cellulose microcristalline (Avicel PH102) : contrainte appliquée en fonction du déplacement du poinçon inférieur.

A la suite de l'éjection, le comprimé présente une dilatation (Fig.I.30) axiale (sur l'épaisseur) et radiale (sur le diamètre) de quelques dizaines de micromètres jusqu'à atteindre un état d'équilibre stable. Cette dilatation (ou expansion) du comprimé est dépendante des poudres utilisées.

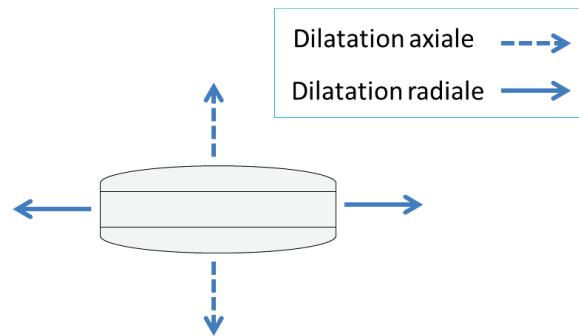


Figure I.30 : Dilatation (ou expansion) du comprimé après éjection.

I.D.3- Les outils de compression

La compression est un procédé mécanique rapide et répétitif permettant d’obtenir des compacts par compression à froid d’une poudre ou d’un mélange de poudre, dans une matrice, à l’aide de poinçons à déplacement rectiligne (Castel, 1996). On distingue deux types de presse : alternative et rotative.

I.D.3.1- Presses alternatives

Ce type de presse est très souvent utilisé dans les étapes de recherche et de développement. Les comprimés sont fabriqués un à un. La compression a lieu entre deux poinçons mobiles, au sein de la chambre de compression d’une matrice fixe. La chambre de compression est alimentée au moyen d’une trémie et d’un sabot mobile qui apporte, entre chaque compression, la poudre au-dessus de la matrice. Après compression, le comprimé est éjecté par le retour du sabot au-dessus de la chambre. Les machines à comprimer alternatives permettent de mesurer les forces (ou pressions) et les déplacements au cours de la compression et de l’éjection. Ces presses présentent l’avantage de pouvoir appliquer de hautes pressions de fabrication, mais leurs cadences sont relativement faibles : 500 à 3000 comprimés par heure (Hubert, 2012).

Pour les presses alternatives, la fabrication d’un comprimé se divise en 4 étapes (Fig.I.31) :

L’alimentation / arasage : remplissage de la matrice assuré par le sabot qui se place au-dessus de la matrice. La poudre s’écoule à l’intérieur de la matrice par gravité. L’arasage est effectué lors du retrait horizontal du sabot ce qui limite la quantité de poudre au volume de la matrice (hauteur de dosage).

La compression : assurée par le poinçon supérieur qui se déplace verticalement. Le poinçon inférieur reste fixe.

L’éjection : assurée par le poinçon inférieur qui se déplace verticalement vers le haut.

L'évacuation : étape réalisée par le sabot qui avance horizontalement sur la matrice pour éjecter le comprimé et assurer le remplissage pour le comprimé suivant.

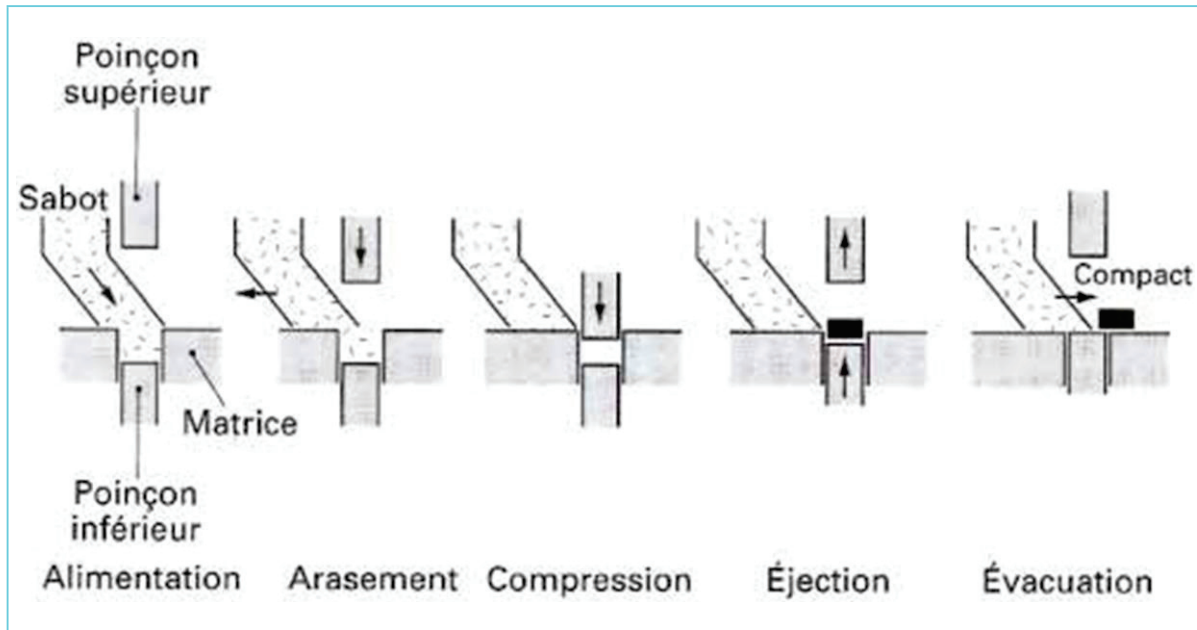


Figure I.31: Cycle d'une machine à comprimer alternative (Castel, 1996)

I.D.3.2- Presses rotatives

Egalement appelé pastilleuse rotative, ces presses fonctionnent à des cadences plus élevées que les presses alternatives (jusqu'à plusieurs milliers de comprimés par heure), de ce fait, ce sont les plus utilisées à l'échelle industrielle dans l'industrie pharmaceutique.

Le principe de fonctionnement est représenté par avec la Fig.I.32. La compression est réalisée entre deux poinçons, avec : un système de distribution fixe, une série de chambres de compression (au lieu d'une seule avec une presse alternative) disposées sur un plateau circulaire horizontal tournant autour de son axe (de gauche à droite sur la Fig.I.32), ainsi que des jeux de poinçons supérieurs et inférieurs tournant en même temps que le plateau. La compression est effectuée progressivement par les deux poinçons qui se rapprochent grâce aux galets de compression inférieure et supérieure. En règle générale, leur course est contrôlée par la pression exercée.

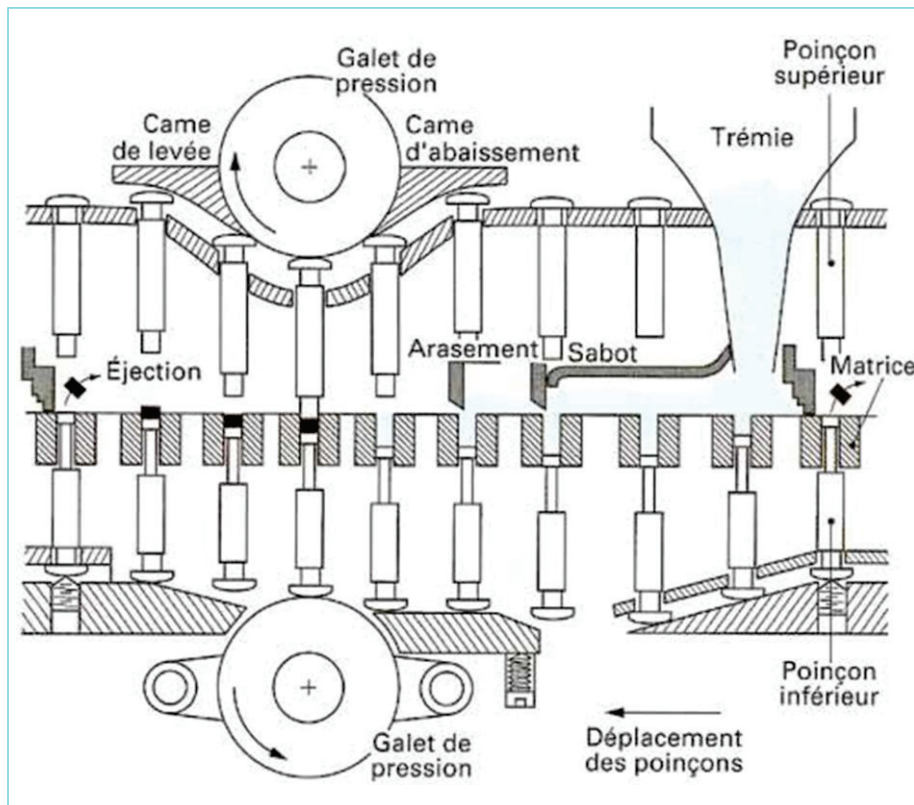


Figure I.32: Fonctionnement d'une presse rotative (Castel, 1996)

Contrairement aux machines à comprimer alternative, les presses rotatives permettent non seulement d'obtenir des cadences de fabrication élevées, mais également de fabriquer des comprimés complexes (type multicouches ou à noyau).

Quel que soit le type de presse, plusieurs caractéristiques (poids, épaisseur et dureté) des comprimés peuvent être contrôlées en ligne. Il est également possible de réguler la pression de compression et l'épaisseur des comprimés (Castel, 1996). Ces paramètres sont très importants pour un suivi en continu de la qualité et de la conformité des comprimés en cours de production.

I.D.3.3- Les simulateurs de compression

Dans le développement de formes solides, les comprimés sont la forme la plus utilisée, et la moins coûteuse pour délivrer un principe actif. L'un des défis les plus importants au début du développement de nouvelles formes galéniques (et de comprimés en particulier) est la quantité limitée de principe actif disponible pour les essais en laboratoire et pour les transpositions à l'échelle industrielle (due à leur prix élevé). Par conséquent, un outil « économique en matière » permettant la caractérisation des poudres et la compréhension du procédé, comme les simulateurs de compression, est très utile pour un développement efficace et rentable des comprimés (Bourland et Mullarney, 2008).

Les simulateurs de compression qui permettent de recréer les conditions de compression des presses rotatives industrielles, ont permis une nouvelle approche dans la R&D des comprimés. L’instrumentation permet de suivre le déplacement des poinçons ainsi que les forces appliquées sur le lit de poudre au cours du procédé de compression. Ils sont ainsi devenus des outils essentiels dans le domaine galénique, permettant la caractérisation, la transposition d’échelle et la résolution des problèmes de compression en utilisant de faibles quantités de poudres.

Les cycles de compression (voir [Section D.4.2.1](#)) obtenus, permettent de réaliser des études fondamentales, et ainsi permettre une meilleure compréhension des phénomènes mis en jeu et intervenant au cours du procédé de compression en matrice.

Les premiers simulateurs ont été conçus à partir d’un système hydraulique, avec des profils déplacement-temps programmés pour simuler n’importe quelle presse à comprimer. Plus récemment, des simulateurs de compression mécanique ont été développés, les poinçons se déplacent à l’aide d’outils mécaniques sans aucun mécanisme hydraulique ([Michaut et al., 2010](#)). Ces machines représentent un avantage considérable pour les étapes de recherche et de développement. Elles peuvent reproduire les profils de déplacement des poinçons inférieur et supérieur de n’importe quelle presse à comprimer rotative, et ne requièrent que de faibles quantités de poudre car le remplissage de la matrice peut être effectué manuellement et un seul comprimé suffit par configuration.

I.D.4- Analyse des données de compression

L’étude des mécanismes de compression des poudres a pris une part importante dans la conception et le développement des formes pharmaceutiques solides. Ces études ont été grandement facilitées avec l’arrivée des simulateurs de compression, permettant de contrôler de nombreux paramètres, afin d’évaluer le comportement des poudres au cours du procédé de compression.

Les comprimés pouvant être de forme et de taille très variées, il est important de raisonner en termes de pression de compression (et non en termes de force) lors de l’analyse des données de compression. Ainsi, il est possible de comparer les résultats obtenus avec des comprimés de morphologies différentes. Les valeurs données par les capteurs de force, situés sur les poinçons, peuvent être traduites en pression à partir de la surface, S , du jeu de poinçon :

$$P = \frac{F}{S} \quad \text{I.17}$$

avec F , la force exercée sur le poinçon (N), S , la surface du poinçon (m^2) et P , la pression (Pa).

I.D.4.1- Mesure de la compressibilité des poudres

La mesure de la force appliquée en fonction du déplacement du poinçon de compression permet d’établir des relations caractérisant la compressibilité des poudres. Plusieurs équations, provenant des domaines céramique et métallurgique ont été développées. Ces équations relient une mesure de l’état de consolidation du lit de poudre, telle que la porosité, le volume, la densité relative, en fonction de la pression de compression. L’objectif d’une relation pression-densité est de pouvoir prédire la pression nécessaire pour obtenir une densité donnée ([Kadiri, 2004](#) ; [Hoag et al., 2008](#)).

Dans le domaine pharmaceutique, les équations de densification les plus fréquemment utilisées sont celles de Heckel et de Kawakita ([Heckel, 1961](#) ; [Kawakita and Lüdde, 1970/71](#)). Ces dernières permettent de comparer la compressibilité des poudres.

I.D.4.1.1- Modèle de Heckel

L'équation de Heckel (Heckel, 1961) est basée sur l'hypothèse que la compression de la poudre suit une loi cinétique du premier ordre. Les vides interparticulaires (ou porosité du lit de poudre) sont considérés comme le réactant, le produit obtenu étant la densification de la poudre. A partir de cette relation, un lien de proportionnalité est établi entre la variation de la densité relative du lit de poudre D (ou sa porosité, ε) et la pression de compression, P :

$$\frac{dD}{dP} = K \cdot \varepsilon \quad \text{I.18}$$

La densité relative D étant définie par la relation I.19 :

$$D = \frac{d}{\rho} \quad \text{I.19}$$

Avec d , la densité du comprimé calculé comme étant le rapport de la masse du comprimé sur son volume et ρ , la densité du comprimé à porosité nulle (densité particulaire).

La porosité du compact est calculée avec l'équation suivante : $\varepsilon = 1 - D$ I.20

L'Eq.I.18 peut également être exprimée comme suit :

$$\frac{dD}{dP} = K \cdot (1 - D) \quad \text{I.21}$$

Après intégration de I.21, donne l'expression du modèle de Heckel devient :

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = \ln\left(\frac{1}{\varepsilon}\right) = K \cdot P + \ln\left(\frac{1}{1-D_0}\right) \quad \text{I.22}$$

avec D_0 , la densité relative en absence de pression.

La densité relative en absence de pression, D_0 , étant difficile à estimer, l'équation de Heckel est généralement présentée sous la forme :

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = \ln\left(\frac{1}{\varepsilon}\right) = K \cdot P + A \quad \text{I.23}$$

Les constantes K et A sont déterminées en traçant $\ln\left(\frac{1}{1-D}\right)$ en fonction de la pression de compression. Ces dernières correspondent respectivement à la pente et à l'ordonnée à l'origine de la partie linéaire de la courbe obtenue (Fig.I.33).

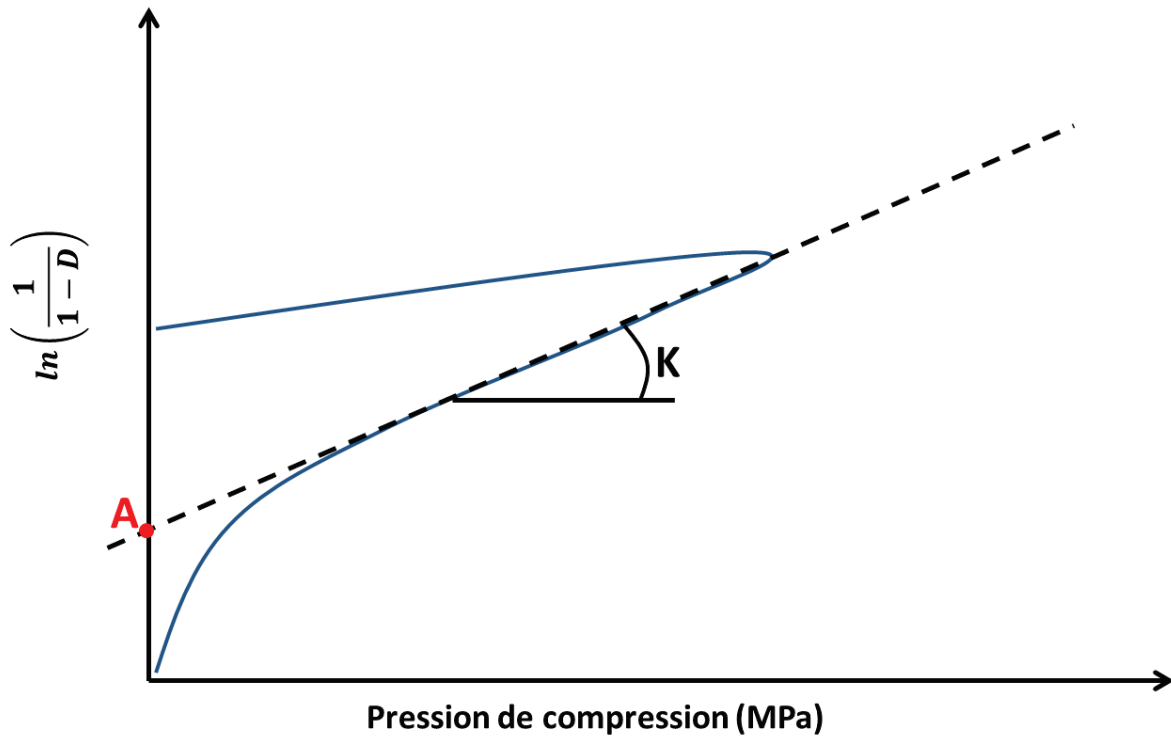


Figure I.33 : Représentation de l'équation de Heckel

Heckel définit la pente K comme une mesure de la plasticité du matériau. Plus les pentes sont fortes, plus le degré de plasticité est important. En 1971, [Hersey and Rees](#) définissent l'inverse de cette pente comme le seuil moyen d'écoulement plastique P_y . Un faible P_y (correspondant à une pente élevée), indique que la poudre se déforme plastiquement sous l'effet de la pression, inversement une valeur élevée de P_y correspond à un comportement fragmentaire.

I.D.4.1.2- Modèle de Kawakita

L'équation de Kawakita a été développée pour étudier la densification de la poudre sous compression, à partir du degré de réduction du volume de lit de poudre, C :

$$C = \frac{(V_0 - V_p)}{V_0} = \frac{a \cdot b \cdot P}{(1 + bP)} \quad \text{I.24}$$

L'Eq.I.24, peut également être exprimée :

$$\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab} \quad \text{I.25}$$

Avec V_0 , le volume initial du lit de poudre et V_p , le volume de la poudre après application d'une pression P . Les constantes a et b sont obtenues respectivement avec la pente et l'ordonnée à l'origine de la courbe $P/C = f(P)$ (Fig.I.34).

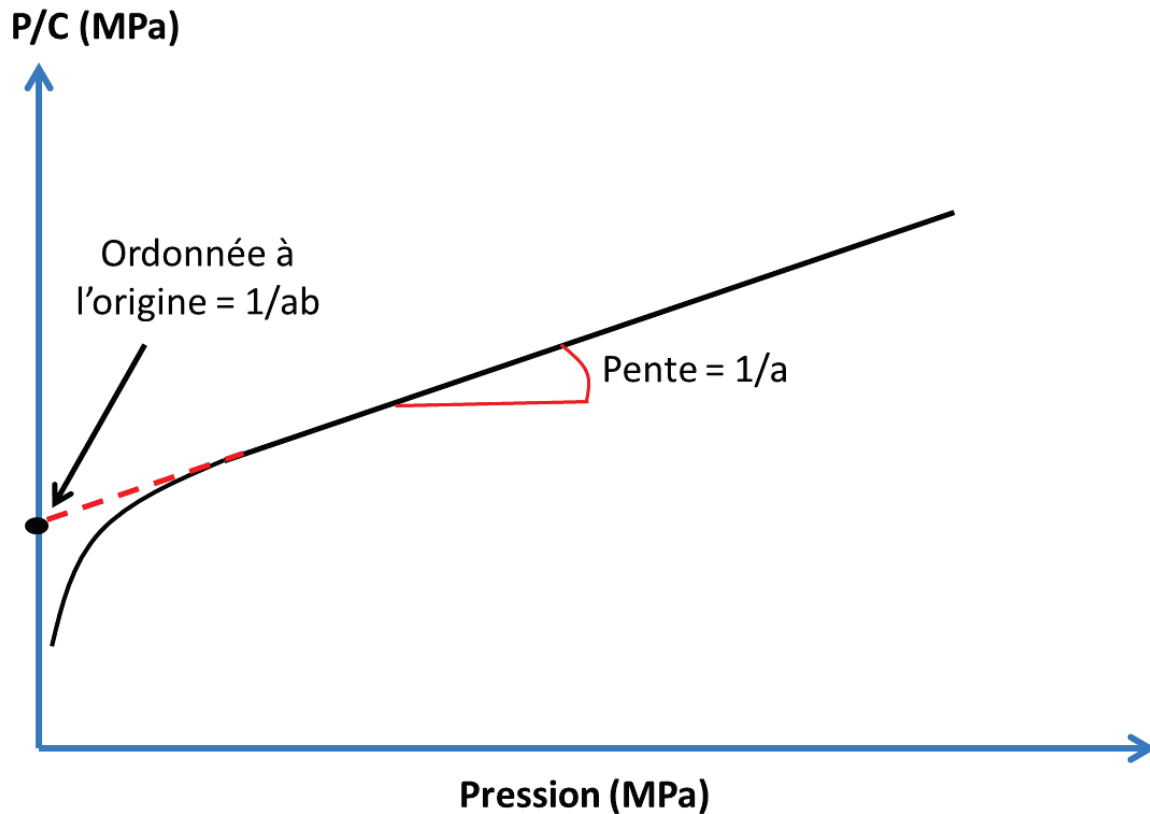


Figure I.34 : Représentation de l'équation de Kawakita (Hoag et al., 2008)

Les valeurs de $(1 - a)$ représentent la densité relative initiale de la poudre avant compression et b , aussi connu comme étant le coefficient de compression, est relié à la plasticité du matériau.

L'inverse de b , P_k , correspond à la pression nécessaire pour réduire le volume du lit de poudre de 50%. Pour les matériaux plastiques, les valeurs de P_k sont inversement proportionnelles au degré de déformation plastique au cours du procédé de compression. Plus la valeur de P_k est faible, plus le degré de déformation plastique se produisant lors de la compression est grand (Hoag et al., 2008).

L'équation de Kawakita est généralement mieux adaptée pour les faibles pressions et les grandes porosités, la courbe n'étant plus linéaire pour les fortes pressions (Kadiri, 2004).

Malgré leurs limitations, les modèles de Heckel et de Kawakita sont très largement utilisés pour évaluer et expliquer le comportement en compression de systèmes mono et multi-composants, respectivement pour de fortes et de faibles pressions de compression. Ces deux relations peuvent être utilisées conjointement afin d'obtenir des résultats plus précis sur les caractéristiques de compression d'un système donné (Hoag et al., 2008).

I.D.4.2- Exploitation des enregistrements des cycles de compression

L'utilisation de simulateur de compression est à l'origine d'une meilleure exploitation des cycles de compression. Ils permettent de recueillir des données sur le processus de compression ainsi que sur le comprimé. Il est ainsi possible de suivre les forces appliquées sur les poinçons inférieur et supérieur ainsi que leurs déplacements au cours du cycle de compression.

I.D.4.2.1- Analyse de la courbe de compression

Au cours du procédé de compression, le lit de poudre emmagasine de l'énergie fournie par les différents mécanismes contribuant à la densification. L'enregistrement de la force appliquée par les poinçons supérieur et inférieur ainsi que leurs déplacements, permet de tracer les cycles Force/Déplacement (Fig.I.35).

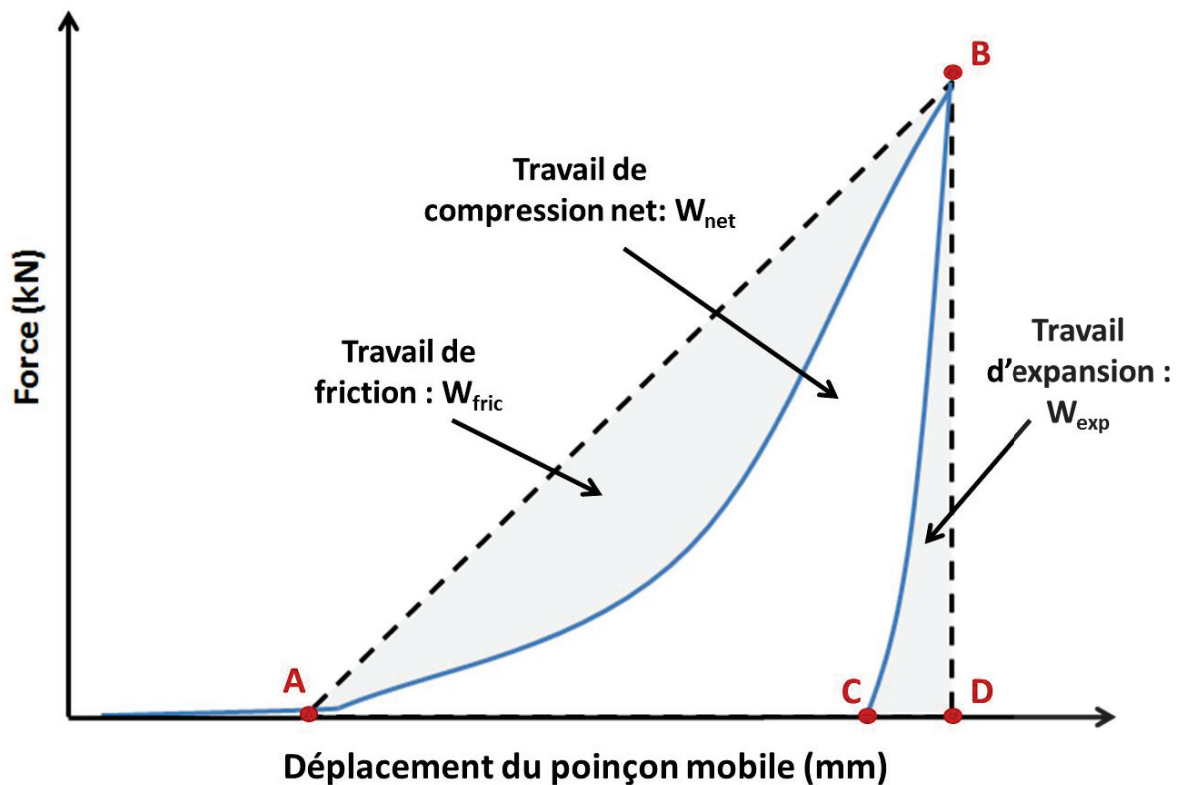


Figure I.35 : Profil type d'une courbe force-déplacement

➤ Analyse quantitative de la courbe de compression

Dans le cas d'un matériau purement plastique, le profil de compression théorique est représenté par un triangle rectangle (surface ABD). Expérimentalement, les cycles de compression ont un aspect différent (surface ABC). Un écart à la linéarité sur la phase de charge (AB) peut être relié à des frictions particule-particule et particule-paroi. De même, l'écart à la verticalité sur la phase de décharge (BC) traduit l'élasticité du comprimé (ou recouvrance élastique).

Une traduction de ces cycles en termes énergétiques permet de quantifier les différents travaux mis en jeu au cours du procédé de compression. Le travail total de compression, W_{tot} , est représenté par la surface ABD. Il représente la somme de travaux effectués par les poinçons supérieur et inférieur pour réduire le volume du lit de poudre afin de le mettre sous forme de comprimé. Ce travail peut être décomposé de la manière suivante :

Le travail total de compression, est la somme de travail effectué par les poinçons supérieur et inférieur pour réduire le volume du lit de poudre afin de le mettre sous forme de comprimé. Ce travail peut être décomposé de la manière suivante :

- **Travail de friction, W_{fric}** , représente le travail requis pour surmonter les frictions particule-particule et particule-matrice. L’énergie est consommée par les réarrangements de particules, les frictions interparticulaires, les frictions particule-matrice, les déformations plastiques et les déformations élastiques.

$$W_{fric} = W_{tot} - (W_{net} + W_{exp}) \quad \text{I.26}$$

- **Travail d’expansion, W_{exp}** (surface CBD), représente le travail restitué au cours de la décharge.

$$W_{exp} = \int_C^D f \cdot d \text{ (displacement)} \quad \text{I.27}$$

- **Travail de compression net, W_{net}** (surface ABC), représente le travail qui a contribué à la formation du comprimé. Ce travail peut être calculé par soustraction du travail de friction et du travail d’expansion au travail total de compression.

Le travail de compression net, représente l’énergie utilisée par les déformations plastiques, les ruptures fragmentaire et les formations de liaisons. Ce travail est fonction des propriétés du matériau. En effet, l’énergie nécessaire à la déformation d’un matériau purement élastique sera entièrement récupéré au cours de la phase de décompression, donnant ainsi un travail de compression net nul ($W_{net} = 0$). Dans le cas d’une déformation purement plastique, avec ou sans fragmentation, l’apport d’énergie sera complètement dissipé, l’expansion du comprimé sera nulle ($W_{exp} = 0$) et le travail de compression net sera maximal (Hoag et al., 2008).

De manière générale, plus le travail d’expansion est important, plus le compact obtenu est fragile. De plus, lorsque la déformation plastique est dominante, le comprimé obtenu présente une tenue mécanique dont la résistance est plus ou moins importante. L’étude du travail net de

compression permet d’obtenir des informations sur les propriétés mécaniques des poudres sous compression.

➤ **Calcul de la plasticité des comprimés : Pl**

La plasticité, Pl , montre la déformabilité d’un matériau sous compression. Cette valeur, exprimée en %, est calculée à partir de l’Eq.I.28 (Kasa et al., 2009) :

$$Pl = \frac{W_{net}}{W_{net} + W_{exp}} \times 100 \quad \text{I.28}$$

➤ **Calcul de la compressibilité des comprimés : P_R**

Le facteur P_R , permet d’effectuer une meilleure comparaison des comprimabilités des matériaux ou mélanges de poudre. Ce facteur, P_R , exprimé en $\text{MPa} \cdot \text{J}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$, est calculée à partir de l’Eq.I.29 (Kasa et al., 2009) :

$$P_R = \frac{\sigma_T}{(W_{net}/m)} \quad \text{I.29}$$

Avec m la masse et σ_T , la contrainte à la rupture des comprimés.

➤ **Calcul de l’expansion du comprimé après retrait du poinçon**

L’expansion du comprimé après retrait du poinçon mobile (ou recouvrance élastique, ER), peut être définie par :

$$ER = \frac{h - h_0}{h_0} \quad \text{I.30}$$

Avec h_0 , représentant l’épaisseur du comprimé à pression maximale et h , l’épaisseur du comprimé après son éjection de la matrice. Cet indice permet de quantifier la relaxation élastique du comprimé et de comparer le comportement des poudres pendant la décharge (Kadiri, 2004). En effet, la recouvrance élastique est liée à la quantité d’énergie élastique stockée pendant la compression qui est ensuite libérée lors de la phase de décharge (Sun and Hou, 2008).

I.D.4.2.2- Analyse des forces transmises à travers le lit de poudre

Lors de la compression, le système granulaire introduit dans la matrice subit une force qui est appliquée par le ou les poinçons (dans le cas d’une presse monoposte, le poinçon inférieur est fixe et le poinçon supérieur est mobile). Les forces appliquées sur le lit de poudre au cours du procédé de compression en matrice sont présentées sur la Fig.I.36 :

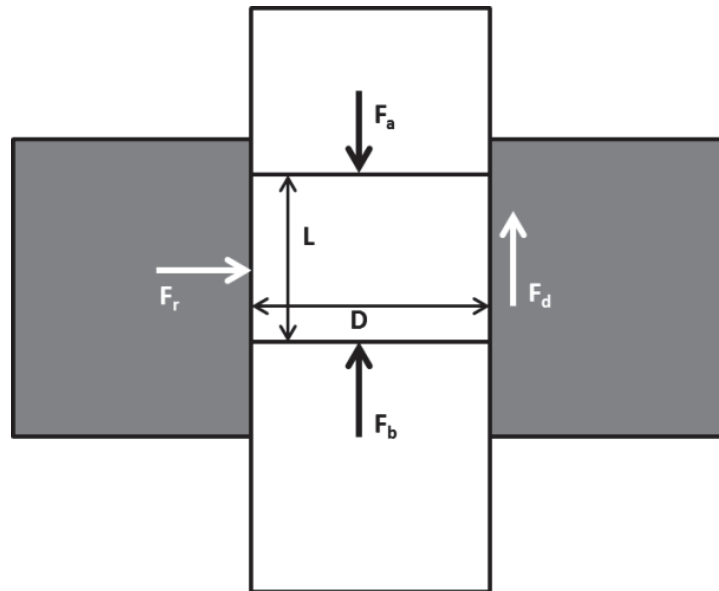


Figure I.36 : Forces appliquées sur un lit de poudre lors du procédé de compression en matrice (d’après Hoag et al., 2008). F_a , force appliquée par le poinçon mobile, F_b , force transmise au poinçon fixe, F_d , force de friction et F_r , force radiale transmise à la matrice.

La force appliquée par le poinçon mobile (F_a) est transmise à travers le lit de poudre par l’intermédiaire des contacts interparticulaires. Cependant, cette force, F_a , n’est pas transmise uniformément, à cause des forces de frictions (F_d) particule-particule et particule-matrice, qui s’opposent au mouvement du poinçon. La force de friction correspond à la différence entre la force appliquée par le poinçon mobile et la force axiale transmise au poinçon fixe :

$$F_d = F_a - F_b \quad \text{I.31}$$

La force radiale, F_r , correspond à l’expansion horizontale du système granulaire en réponse à la force de compression axiale. Cette force peut être reliée à la force de friction par l’intermédiaire du coefficient de friction particule-matrice, μ (Kadiri, 2004 ; Busignies, 2005):

$$F_d = \mu \cdot F_r \quad \text{I.32}$$

La transmission des forces à travers le lit de poudre est dépendante des propriétés de la poudre, des conditions opératoire et des conditions d’interface poudre-matrice (Kadiri, 2004).

CONCLUSION

Cet état de l’art a permis de rappeler ce qu’est le polymorphisme et de définir le terme de Transformations Induites par les Procédés d’ Industrialisation (TIPI). Un état des lieux a été réalisé à la fois sur les différents types de transformations solides que l’on peut rencontrer dans le domaine des cristaux moléculaires, et sur les procédés galéniques concernés par les TIPI. Les conséquences de ce phénomène pour la qualité des produits et pour l’industrie pharmaceutique ont également été évoquées.

Dans le domaine pharmaceutique, les différentes étapes de procédé nécessaires à la mise en forme des médicaments peuvent engendrer des transitions de phase solide. Les TIPI les plus étudiées dans la littérature, sont ceux survenant au cours du procédé de broyage ou de compression. Chacune des étapes de ces procédés peut engendrer un stress, entraînant une transition de phase d’un composé pharmaceutique.

Un travail préliminaire mené par Hubert (2012) sur la transition de phase d’un principe actif modèle au cours du procédé de compression direct, a montré des transitions de la caféine Forme I en Forme II en post compression. L’objectif de cette thèse est d’approfondir ce travail par l’étude des transitions de phase de la caféine Forme I lors du procédé de compression direct, à l’aide d’un simulateur de compression ([Styl’One Classique](#), [Médél’Pharm](#)).

Cette nouvelle étude a pour but de comprendre quels sont les paramètres influençant cette transition de phase (procédé et formulation), ainsi que le mécanisme de transition de la caféine après compression (modèle d’Avrami). Afin d’apporter de nouveaux éléments de réponse aux TIPI survenant lors du procédé de compression direct, une stratégie expérimentale a été mise en place. En effet, cette étude demande d’effectuer une caractérisation complète des comprimés afin d’avoir un maximum d’éléments pouvant nous permettre de comprendre et d’expliquer ces transition de phase.

CHAPITRE II : LES TRANSFORMATIONS INDUITES AU COURS DU PROCEDE DE COMPRESSION DIRECTE

CHAPITRE II : LES TRANSFORMATIONS INDUITES AU COURS DU PROCEDE DE COMPRESSION DIRECTE	77
INTRODUCTION	78
II.A- Impact de la composition et de la pression de compression	79
II.A.1- Introduction	79
II.A.2- Résultats expérimentaux: Article 1	80
II.A.3- Conclusion.....	110
II.B- Impact de la vitesse de compression	111
II.B.1- Introduction	111
II.B.2- Résultats expérimentaux : Article 2	112
II.B.3- Conclusion.....	131
CONCLUSION	132
RESUME	134

INTRODUCTION

La problématique des transformations induites par les procédés industriels représente un enjeu majeur pour le domaine pharmaceutique. Une meilleure compréhension de ces phénomènes serait un atout considérable pour les scientifiques, leurs permettant ainsi d'optimiser les étapes de développement des nouveaux produits pharmaceutiques. L'objectif de cette partie est d'accroître la compréhension des transformations induites par le procédé de compression directe, en évaluant l'impact des conditions opératoires (procédé et formulation) sur la transition polymorphique de la caféine Forme I en Forme II. Deux techniques de compression seront utilisées. La première, permet un contrôle précis du profil de compression en force, et la seconde un contrôle de la vitesse de compression. Dans le premier cas, le déplacement du poinçon mobile n'est pas linéaire lors de la compression. A l'inverse, pour la deuxième technique ce déplacement est linéaire et contrôlable, mais la force maximale de compression demandée n'est pas complètement maîtrisée.

Tout d'abord, deux paramètres de formulation : nature du diluant et dilution du principe actif, et un paramètre de procédé : la pression de fabrication, pouvant influencer la transformation de la caféine, seront étudiés. Pour cette étude, les comprimés seront fabriqués grâce à un simulateur de compression ([Styl'One Classique](#), [Medel'Pharm](#)). Les comprimés seront composés de caféine Forme I pure, ainsi que de mélanges binaires CFI/Diluant (cellulose microcristalline (MCC) ou phosphate de calcium dibasique anhydre (DCPA)) et fabriqués à trois pressions de compression différentes (50, 100 et 200 MPa), la vitesse de compression n'étant pas totalement constante avec cette technologie (en moyenne 500 mm.min⁻¹). Cette première partie permettra de déterminer l'impact de la composition des comprimés et de la pression de fabrication sur les transitions de phase de la caféine.

Une étude complémentaire sur un second paramètre de procédé (la vitesse de compression), sera ensuite effectuée. Pour ce faire, des comprimés composés de caféine Forme I pure et de mélange CFI/MCC, seront réalisés avec une machine de fatigue ([ElectroPuls™ E10000](#), [Instron®](#)) instrumentée d'un jeu de poinçons et d'une matrice spécifiquement conçus pour cette étude. Contrairement au simulateur utilisé précédemment, cette machine permet de contrôler la vitesse de compression, et de la maintenir constante tout au long du procédé de compression. Ainsi, trois vitesses de compression seront testées (50, 500 et 4500 mm.min⁻¹), pour trois pressions maximales de compression (50, 100 et 200 MPa). Les résultats obtenus dans cette seconde partie, permettront d'observer l'impact de la vitesse de compression sur le taux de transition de la CFI. Enfin, pour chaque paramètre testé, une analyse de la cinétique de transition de la CFI, sera effectuée en utilisant une loi exponentielle étirée du modèle de Johnson-Mehl-Avrami.

II.A- Impact de la composition et de la pression de compression

II.A.1- Introduction

L'objectif de cette partie est d'évaluer l'impact de la composition des comprimés et de la pression de fabrication sur les transitions de phase solide de la caféine Forme I, survenant au cours du procédé de compression directe. Pour ce faire, deux paramètres de formulation : nature du diluant et dilution du principe actif, ainsi qu'un paramètre de procédé : pression de fabrication, ont été étudiés.

Dans un premier temps, plusieurs questions préliminaires se sont posées : La transition de la caféine est-elle uniforme sur tout le volume du comprimé ? L'évolution du taux de transition est-il différent entre une poudre non comprimée et un comprimée, pure ou formulée ? L'impact du procédé de compression sur la transformation polymorphique de la caféine, a été évalué en mesurant les taux de transition de la CFI à la fois sur les poudres non comprimées et sur les comprimés. De plus, pour chaque comprimé, les analyses thermiques ont été effectuées sur deux zones : bord et centre, permettant ainsi d'évaluer l'homogénéité de la transition sur l'ensemble du volume du comprimé. Enfin, l'évolution dans le temps du taux de transition de la CFI a été observée grâce à une étude cinétique menée sur six mois.

En suivant la méthodologie appliquée pour apporter des éléments de réponse à cette première série de question, l'impact de la composition des comprimés et de la pression de fabrication a pu être déterminé. Enfin, une analyse du mécanisme de transition de la caféine Forme I a été réalisée en utilisant une loi exponentielle étirée du modèle de Johnson-Mehl-Avrami. Ce travail a donné lieu à une publication en 2016.

II.A.2- Résultats expérimentaux: Article 1

PROCESSING-INDUCED-TRANSFORMATIONS (PITS) DURING DIRECT COMPRESSION: IMPACT OF TABLET COMPOSITION AND COMPRESSION LOAD ON PHASE TRANSITION OF CAFFEINE.

(Published in International Journal of Pharmaceutics 501 (2016) 253-264)

Author names and affiliations:

Audrey JUBAN^a, Stéphanie BRIANCON^a, François PUEL^{a,b}.

^a Univ Lyon, Université Lyon 1, CNRS, UMR5007, LAGEP, 43 bd du 11 Novembre 1918, F-69622 LYON, France

^b LGPM, Laboratoire de Génie des Procédés et Matériaux, CentraleSupélec, Université Paris-Saclay, Grande Voie des Vignes, 92295 Châtenay-Malabry, France

Corresponding author: Prof. F. Puel, +33 (0)1 411 311 09, francois.puel@centralesupelec.fr

Abstract

In the pharmaceutical field, solid-state transitions that may occur during manufacturing of pharmaceuticals are of great importance. The phase transition of a model API, caffeine Form I (CFI), was studied during direct compression process by analysing the impacts of the operating conditions (process and formulation). This work is focused on two formulation parameters: nature of the diluent and impact of the caffeine dilution, and one process parameter: the compression pressure that may impact the phase transition of CFI. Tablets were made from pure CFI and from binary mixture of CFI/diluent (microcrystalline cellulose or anhydrous dicalcium phosphate). A kinetic study performed during six months helped to highlight the influence of these parameters on the CFI transition degree. Results showed a triggering effect of the direct compression process, transformation was higher in tablets than in uncompressed powders. Whatever the pressure applied, CFI transition degree was almost constant and uniformly occurring throughout the tablet volume. Nevertheless, several differences on the evolution of the CFI transition degree were observed between binary mixtures of CFI/diluent. An analysis of the transition mechanism with a stretched exponential law of the Johnson-Mehl-Avrami model shows that tableting accelerates the polymorphic transition without modifying its mechanism controlled by nucleation only.

Keywords

Polymorphic transformation

Processing induced transition (PITs)

Tableting

Direct compression

DSC

Johnson-Mehl-Avrami model

Chemical compounds studied in this article

Caffeine (PubChem CID: 2519); Microcrystalline cellulose (PubChem CID: 14055602); Anhydrous dicalcium phosphate (PubChem CID: 24441)

1. Introduction

Solid-state transitions during manufacturing of pharmaceuticals are of great importance for pharmaceutical industry. For several years, processing-induced-transformations (PITs) in pharmaceutical manufacturing have been reported. Many authors ([Morris et al., 2001](#); [Brittain, 2002](#); [Zhang et al., 2004](#); [Descamps et al., 2007](#)) have started to set up theoretical and experimental approaches of these transformations. The PITs includes all the physical or chemical transformations of molecular crystals caused by one or more steps of preparation and shaping processes. In the pharmaceutical field, these transformations have both an economic and health impact. These changes can affect the quality of products produced and it is possible that non-compliant consignments are not released on the market for this reason ([Bauer et al., 2001](#)). Today, manufacturers have no control over these phenomena. The theoretical approach of the PITs ([Morris et al., 2001](#); [Petit and Coquerel, 2004](#)) is recent and proposes kinetics and thermodynamics consideration of these transformations. This theory assumes that each step of a process can generate a stress (thermal, mechanical, or chemical) for the product which cause a shift in the thermodynamic equilibrium of the system. In the literature, the more documented PITs are the ones observed during milling, granulation and compression.

Tablets are the most common dosage form for oral administration in the world ([Wu and Seville, 2009](#)). The use of direct compression has rapidly increased ([Zhang et al., 2003](#)) in the past few years because of its economic interest and its process which removes the steps of wet granulation and drying processes. The basis of the direct compression is to add a key component (generally a diluent) in the formulation which possesses the necessary degree of fluidity and compressibility. If it necessary, other ingredients could be included, such lubricant, a glidant and/or a disintegrating agent ([Armstrong, 2002](#)). However, active pharmaceutical ingredients (APIs) and excipients may exist under different crystalline forms or amorphous phase depending on the nature of the treatment that they received. Many parameters in the process itself could have an impact on the average transformation in final tablets like pressure, temperature and mechanical stress. It is not uncommon to observe phase transition as polymorphic transformation during the compression process ([Chan and Doelker, 1985](#); [Lefebvre et al., 1986](#); [Boldyreva et al., 2006](#); [Otsuka et al., 2009](#); [Hubert et al., 2011](#)). The consequences of this phenomenon are an unpredictable solid phase composition and may induce a modification of bioavailability ([Doelker, 2002](#), [Ticehurst and Marziano, 2015](#)).

In this study, caffeine ($C_8H_{10}N_4O_2$) was used as an API model. Caffeine is one of the most widely used psychoactive drug in the world and it is cheap and readily available ([Sahoo, 2015](#)). This common

molecule is well known for polymorphism studies ([Pirttimäki et al., 1993](#); [Lehto and Laine, 1998](#); [Manduva et al., 2008](#); [Mazel et al., 2011](#)) which presents a simple enantiotropic behaviour.

Two polymorphic forms of caffeine is known, the Form II is the stable polymorph at room temperature until 145°C and the Form I is stable at ambient pressure from the transition temperature (145°C) to its melting point 236°C ([Pinto and Diogo, 2006](#)). The kinetics of the phase transformation of caffeine Form I into Form II at solid state was studied at 363 K using time-resolved dielectric relaxation spectroscopy ([Decroix et al., 2008](#)) and low frequency Raman spectroscopy ([Hédoux et al., 2011b](#)). [Hédoux et al. \(2013\)](#) have thoroughly investigated the transition of the caffeine Form I to Form II by hydrostatic pressurizing and grinding. They have shown that an intermediate metastable form may exist under pressure or stabilize during the grinding, but disappear as soon as the application of pressure or the milling process is stopped.

The purpose of this study was to improve the understanding of the PITs in a direct compression process. This work is focused on two formulation parameters: nature of the diluent and the impact of the caffeine dilution, and one process parameter: the compression pressure that may impact the phase transition of the caffeine Form I. Tablets were made at three different compression pressures. Two diluents exhibiting different behaviours under compression (plastic: microcrystalline cellulose and fragmentary: anhydrous dicalcium phosphate ([Ilkka and Paronen, 1993](#))) and their mixtures with caffeine form I were studied. The determination of the transition degree of caffeine was performed by thermal analysis.

2. Materials and methods.

2.1. Materials

The material used in this study is caffeine Form I (CFI). It was obtained by using the same method than [Hubert et al. \(2011\)](#) which based on these suggested by [Derollez et al. \(2005\)](#) and [Griesser et al. \(1999\)](#) as follows. Commercial anhydrous caffeine Form II (CFII), purchased from Cooper, was heated to 170°C in an oven for 24 hours in order to anneal the Form II. Freshly Form I was quickly cooled in liquid nitrogen until room temperature. On each batch a Differential Scanning Calorimetry (DSC) analysis was performed at a heating rate of 10°C/min from 20°C to 270°C and no trace of the transition II→I was found (**Fig. 1**). Microcrystalline cellulose (MCC), Avicel® PH-102, was obtained from FMC Biopolymer and anhydrous dicalcium phosphate (DCPA) from JRS Pharma.

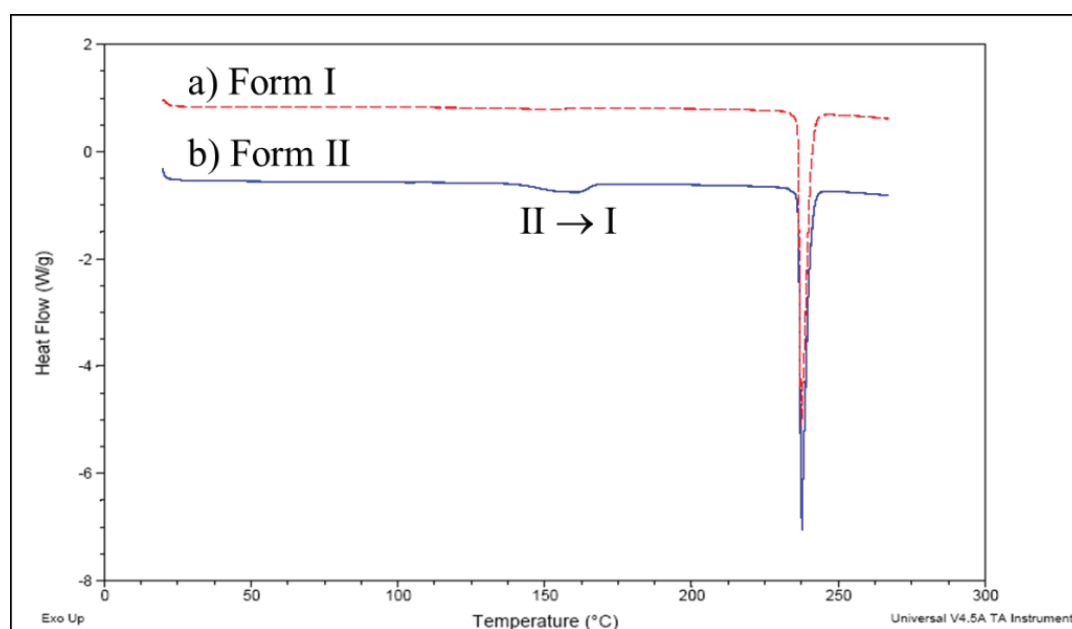


Fig.1. (a) DSC curve of caffeine Form I. (b) DSC curve of caffeine Form II with a Y-axis offset for comparison.

The particle size distribution for these two materials was measured with a Mastersizer 3000 using an AeroS dry dispersion unit ([Malvern Instruments, U.K.](#)). Three measurements of the particle size distribution were performed on each powder. The Fraunhofer model was selected in order to transform the dynamic light scattering measurements in a particle size distribution. The resulting volume density function was averaged. The calculation of the different standard percentile (D_{v10} , D_{v50} and D_{v90}) is performed following the British standard BS2955.1993. Their values with their standard deviations are listed in [Table 1](#).

Table 1: Particle size distribution parameters of CFI, MCC and DCPA (n=3)^a Average calculated from 3 measurements

Powders	D _v 10 ^a (μm)	D _v 50 ^a (μm)	D _v 90 ^a (μm)
CFI	19.7 ± 0.7	67.8 ± 2.1	160.5 ± 3.5
MCC	28.3 ± 0.1	119.0 ± 0.0	268.7 ± 1.2
DCPA	54.8 ± 5.0	182.7 ± 11.0	318.7 ± 14.0

2.2. Tablet preparation

Cylindrical tablets were prepared with a binary mixture of anhydrous caffeine Form I (a day after its manufacture) and MCC or DCPA as a binder/diluent. Each diluent was mixed in various proportions with caffeine content of 60, 78, 90 wt% of CFI for MCC, and 40, 60 and 80 wt% of CFI for DCPA. The blending was performed with a tridimensional mixer ([Turbula® T2F](#)) at a rotational rate of 49 rpm (for 10 minutes). A series of pure CFI tablets (100 wt%) was also made. All compacts were made at constant mass (about 300 mg) by using a compaction simulator Styl'One Classic ([Medelpharm, Beynost, France](#)) and its data acquisition software (Analys, 2.03 versions, Medelpharm). This tableting press is a single station press. Compression was made by the lower punch. The compression forces were measured with strain gauges located on the upper and lower punch holders with an accuracy of 0.5% of full scale, and the displacements of the punches were monitored using Linear Variable Differential Transformers (LVDTs) with an accuracy of 20 μm for upper punch and 50 μm for lower punch. Standard Euro D tools with flat-punches 11.28 mm of diameter (corresponding to an area of about 1 cm²) were fitted on the simulator.

The deformation of the machine (including punch deformation) was taken into consideration and measured before experiments to correct the values of the displacement. In this work, tablets were produced (without lubricant) with one main compression driven by force under three different compression forces (5 kN, 10 kN, 20 kN) corresponding at 50 MPa, 100 MPa and 200 MPa in compression pressure, respectively. The tablet weights and thicknesses (shown in [Table 2](#)) were measured just after compression according to the European Pharmacopoeia method section 2.09.05 ([European Pharmacopoeia, 2014](#)). The storage was made at room temperature during six months (over one year the temperature may vary in a range of from 18 to 30°C).

Table.2: Tablet characteristics
^a Measured by helium pycnometry Hubert (2012)

^b Average calculated from 20 tablets

^c Calculated from true density of pure MCC or pure DCPA and CFI by using a mixing rules

($\rho_{\text{MCC}} = 1.561 \text{ g.cm}^{-3}$ and $\rho_{\text{DCPA}} = 2.890 \text{ g.cm}^{-3}$)

Diluent	Composition	Compression load (P)	Tablet weight ^b (w)	Tablet thickness ^b (t)	Particle density (ρ_{blend})	Tablet Density ^b (d)
(-)	(wt% CFI)	(MPa)	(mg)	(mm)	(g.cm ⁻³)	(g.cm ⁻³)
MCC	100	200	301.8 ± 1.7	2.27 ± 0.02	1.446 ^a	1.333 ± 0.004
		100	298.6 ± 2.5	2.38 ± 0.02		1.253 ± 0.003
		50	303.3 ± 2.3	2.64 ± 0.02		1.147 ± 0.005
	90	200	302.5 ± 1.2	2.25 ± 0.01	1.457 ^c	1.343 ± 0.006
		100	301.4 ± 2.2	2.41 ± 0.01		1.253 ± 0.004
		50	302.4 ± 2.5	2.63 ± 0.00		1.149 ± 0.003
	78	200	293.2 ± 4.5	2.18 ± 0.03	1.470 ^c	1.344 ± 0.003
		100	294.0 ± 4.5	2.40 ± 0.03		1.227 ± 0.007
		50	297.0 ± 2.9	2.68 ± 0.02		1.108 ± 0.003
	60	200	301.2 ± 2.3	2.22 ± 0.02	1.490 ^c	1.361 ± 0.002
		100	300.4 ± 2.3	2.42 ± 0.02		1.240 ± 0.004
		50	302.4 ± 1.8	2.75 ± 0.01		1.099 ± 0.003
	80	200	300.3 ± 3.0	2.12 ± 0.02	1.607 ^c	1.397 ± 0.005
		100	301.4 ± 2.0	2.27 ± 0.02		1.311 ± 0.003
		50	298.5 ± 3.2	2.44 ± 0.04		1.212 ± 0.006
	60	200	301.9 ± 2.7	2.02 ± 0.02	1.807 ^c	1.469 ± 0.007
		100	300.7 ± 3.2	2.18 ± 0.02		1.365 ± 0.005
		50	299.6 ± 2.5	2.34 ± 0.02		1.264 ± 0.004
	40	200	301.4 ± 2.0	1.90 ± 0.01	2.065 ^c	1.561 ± 0.006
		100	301.7 ± 2.4	2.07 ± 0.02		1.435 ± 0.005
		50	303.9 ± 1.5	2.27 ± 0.01		1.326 ± 0.004

2.3. Thermal analysis

The Differential Scanning Calorimetry (DSC) apparatus used for the calorimetric measurements was a Q200[®] from TA Instruments. For all measurements, a nitrogen purge of 50 mL/min was employed. Aluminium crucibles with perforated caps were used and the heating rate was 10 °C.min⁻¹ from 20 °C to 270 °C. It was not possible to increase the MCC content in the powder mixture since the endotherm of evaporation hid the transition endotherm from CFII to CFI. Analysis were made in triplicate (i.e., for one batch of caffeine form I, and thus for one composition studied, three tablets were analysed in the same conditions (storage, compression pressure) in order to ensure the reliability of data and the reproducibility of the measurements). DSC takes into account a macroscopic fraction (about 10 mg) of the tablet and was applied in order to estimate transition degree in tablet parts (core and border) as shown in [Figure 2](#). For the studies of CFI transition degree, a kinetic analysis has been performed for each mixture, at the following specific times: 2, 15, 30, 45, 60, 90 and 180 days after tablets fabrication.

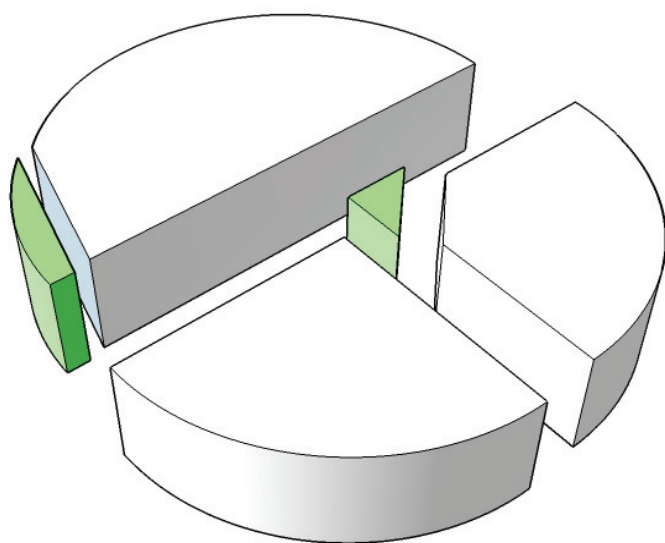


Fig.2. Core and border sample fraction (coloured parts) of tablet for DSC Analysis

2.4. Validation of the analytical DSC method to quantify caffeine in tablets

In this work, the transition temperature II→I of caffeine was measured in triplicate for the commercial anhydrous caffeine Form II. The transition temperature considered $T_{trans(II \rightarrow I)}$ was 140.63 ± 0.22 °C and the associated enthalpy of transition $\Delta_{trans}H$ was 17.42 ± 0.76 J/g. These data are in accordance with the ones found in the literature (collected by [Hubert et al. \(2011\)](#)). In order to quantify caffeine in tablets, the three following equations, described by [Hubert et al. \(2011\)](#), are needed. [Eq. 1](#) allows correlating between the amount of caffeine Form II in a sample and the enthalpy of transition ($\Delta_{trans}H$) of pure Form II:

$$\% \text{ of caffeine Form II} = \frac{\Delta_{trans}H_{(II \rightarrow I)} \text{ of the sample}}{\Delta_{trans}H_{(II \rightarrow I)} \text{ of pure form II}} \times 100 \quad (1)$$

For tablets made from binary mixtures of CFI and MCC, the dilution impact of the excipient must be taken into account for the calculation of the transition degree of Form I. The total amount of caffeine in the sample is given below by the [Eq. 2](#):

$$\% \text{ of anhydrous caffeine} = \frac{\Delta_{fus}H_{(I)} \text{ of the sample}}{\Delta_{fus}H_{(I)} \text{ of pure form I}} \times 100 \quad (2)$$

The relative amount of caffeine Form II in the tablet corresponds to the transition degree of caffeine Form I into Form II during the compression process. By combining Expressions (1) and (2), the transition degree (τ) after compaction was obtained with [Eq. 3](#):

$$\tau = \frac{\Delta_{trans}H_{(II \rightarrow I)} \text{ of the sample}}{\Delta_{trans}H_{(II \rightarrow I)} \text{ of pure form II}} \cdot \frac{\Delta_{fus}H_{(I)} \text{ of pure form I}}{\Delta_{fus}H_{(I)} \text{ of the sample}} \quad (3)$$

The experimental validation of this method (shown in [Fig.3](#) and [Fig.4](#)) was performed, for each composition studied, in order to confirm the Expression (3). According to the tablet formulations, samples of 5g were prepared with different ratios of caffeine Form I and Form II. The ratios were 0 wt%, 20 wt%, 40 wt%, 60 wt%, 80 wt% and 100 wt% of caffeine Form II compared to the Form I. Three samples were analysed for each ratio. Whatever the diluent used, the maximal relative deviation increased with the caffeine dilution from 3% to 9%. In the case of 40 wt% of caffeine with DCPA, this relative deviation goes up to 15%. This explains why a higher dilution of caffeine in the blend containing DCPA as diluent was not studied.

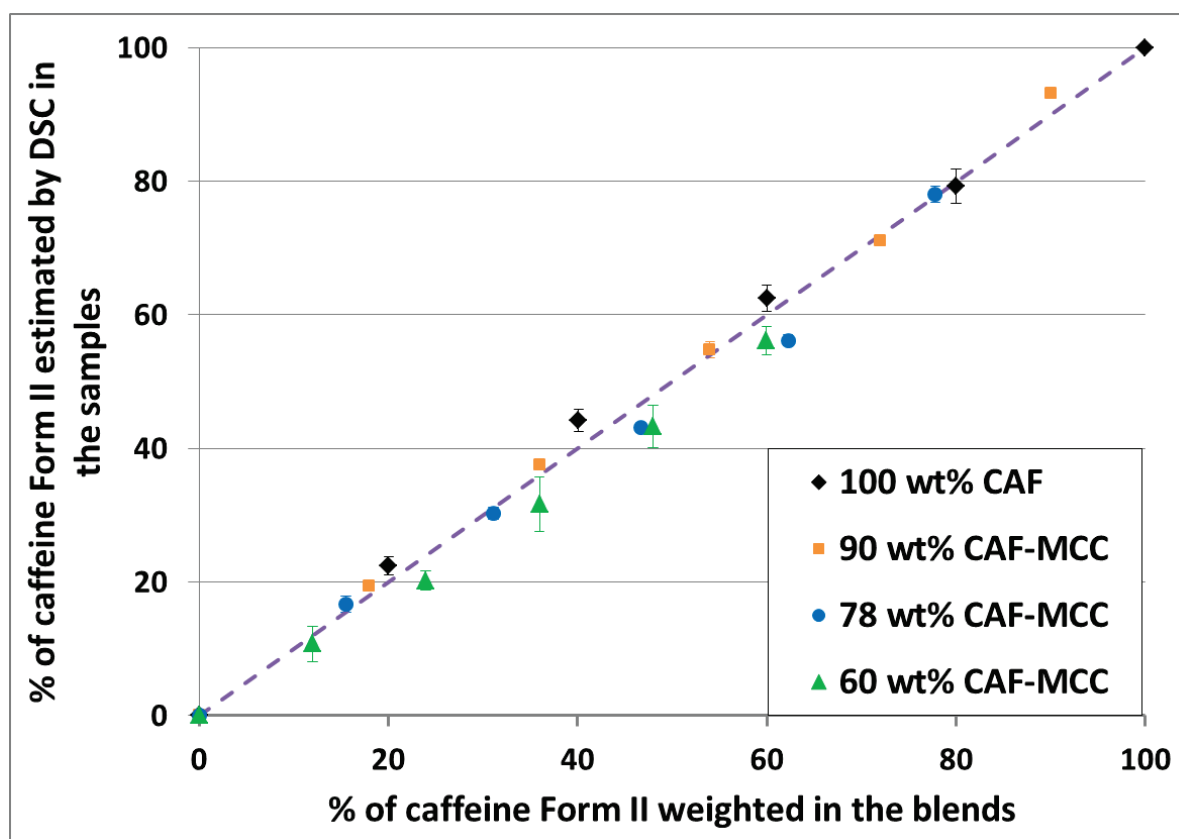


Fig.3. Validation of the quantification method of caffeine Form II in the powder mixture for the pure caffeine and the three blends containing MCC as diluent.

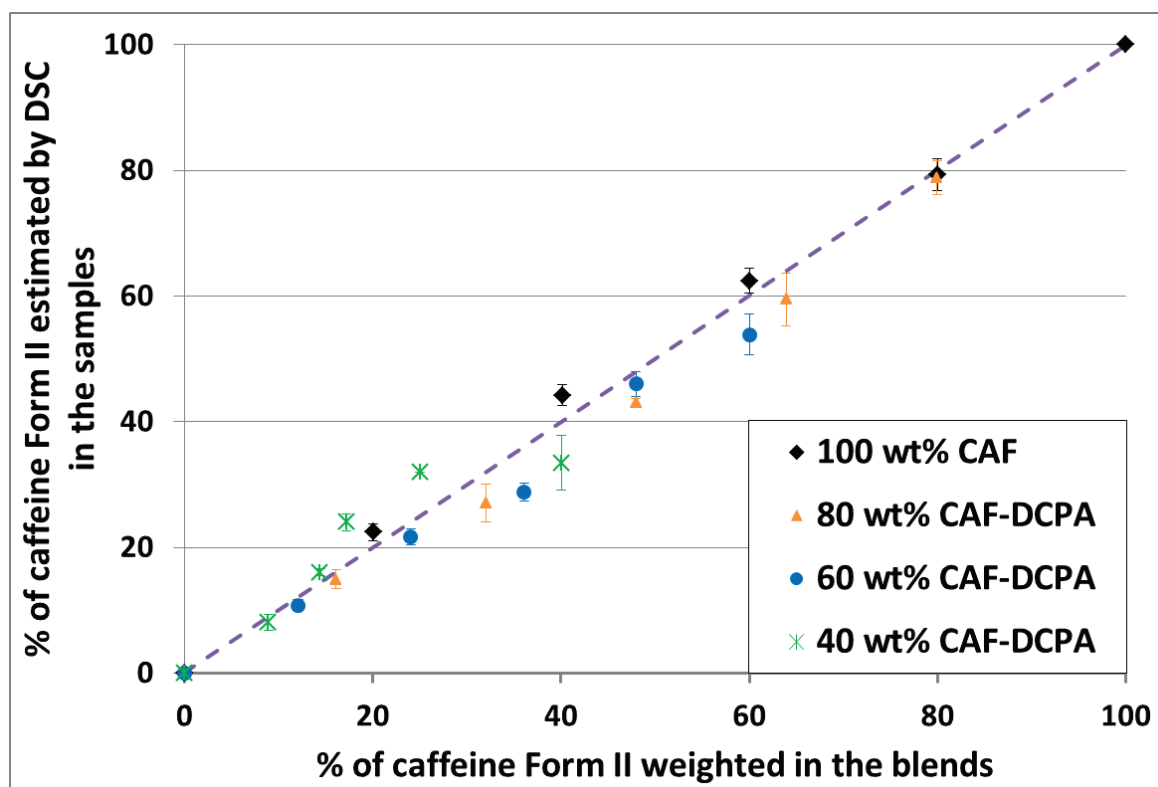


Fig.4. Validation of the quantification method of caffeine Form II in the powder mixture for the pure caffeine and the three blends containing DCPA as diluent.

2.5. Statistical analysis

Statistical analyses were conducted using the R software (The R foundation) with a threshold of 5% corresponding to the alpha risk. As all data were not normally distributed and variances were not equal, consequently, data could not be normalized, a non-parametric Kruskal-Wallis test was performed. In order to determine significant differences between two parameters, a multiple comparison post hoc test (kruskalmc) was conducted.

3. Results

3.1. Pure CFI and binary mixtures with MCC as diluent

3.1.1. Evolution of the CFI transition degree (τ) in uncompressed powders

In uncompressed powders, a kinetic study was conducted during six months in order to observe the evolution over time of the CFI transition degree (see Fig.5). Each curve represents one of the four compositions studied: pure CFI and mixtures CFI/MCC: 90, 78 and 60 wt% of CFI.

Whatever the composition, the transition profile showed a first rapid growth stage over the first 50 days until reaching a plateau from the fiftieth day. For the transition degree values, very small differences appeared between the compositions over the first 50 days, after that, no significant difference was observed. In uncompressed powders, the transition of the caffeine Form I into Form II seems not be influenced by the dilution of the caffeine with MCC.

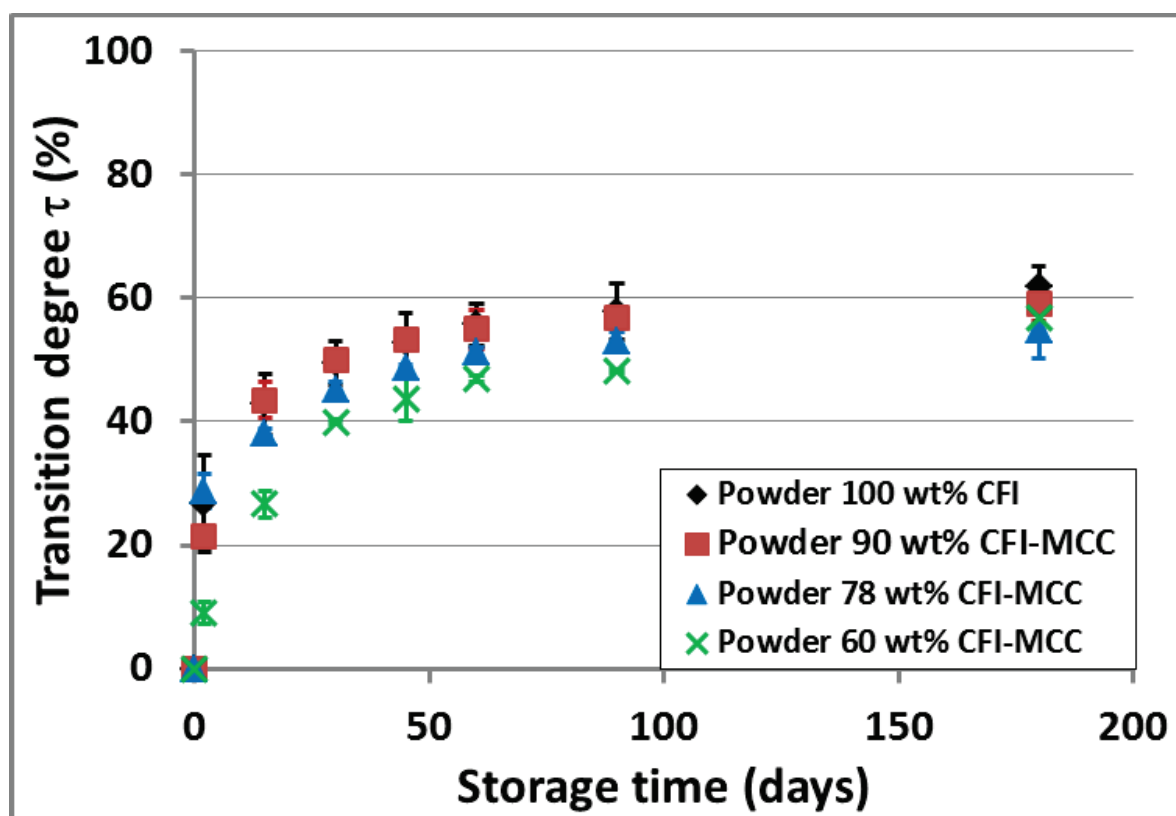


Fig.5: Evolution over time of the CFI transition degree in uncompressed powders for the four binary mixtures (CFI/MCC), n=3.

3.1.2. Evolution of the CFI transition degree in tablets

3.1.2.1. Is the transition uniform throughout the volume of the tablet?

The evolution of the CFI transition degree in tablets two days after their fabrication is given in [Fig.6](#). In order to observe the effects of direct compression process on τ , pure caffeine and the three binary mixtures of CFI/MCC were analysed. Results observed for tablets were compared to those obtained for uncompressed powders. Analyses were made in triplicate ($n=3$). Three parameters that may influence τ were analysed on [Fig.6](#): compression pressure (symbol type), dilution/composition (x-axis) and tablet parts (full or empty symbol corresponding to the borders and the core of tablets, respectively).

Two days after tablet fabrication, the transition of metastable caffeine into its stable form was observed both in tablets and in uncompressed powders. Furthermore, τ values were higher in tablets than in uncompressed powders. This indicated that CFI transition degree was more important after compression.

For all the compositions, no significant difference on the transition degree was observed between the three compression loads. CFI transition degree was also the same between the core and the border of tablets. The transformation of the caffeine form I into form II could be considered uniform throughout the volume of the tablet. Consequently, for the rest of our study, these results will be combined.

Nonetheless in tablets, significant differences of the transition degree were observed with the compositions. This indicates that unlike uncompressed powders, after compression the transition of the caffeine form I into form II seems to be influenced by the dilution of the caffeine with MCC.

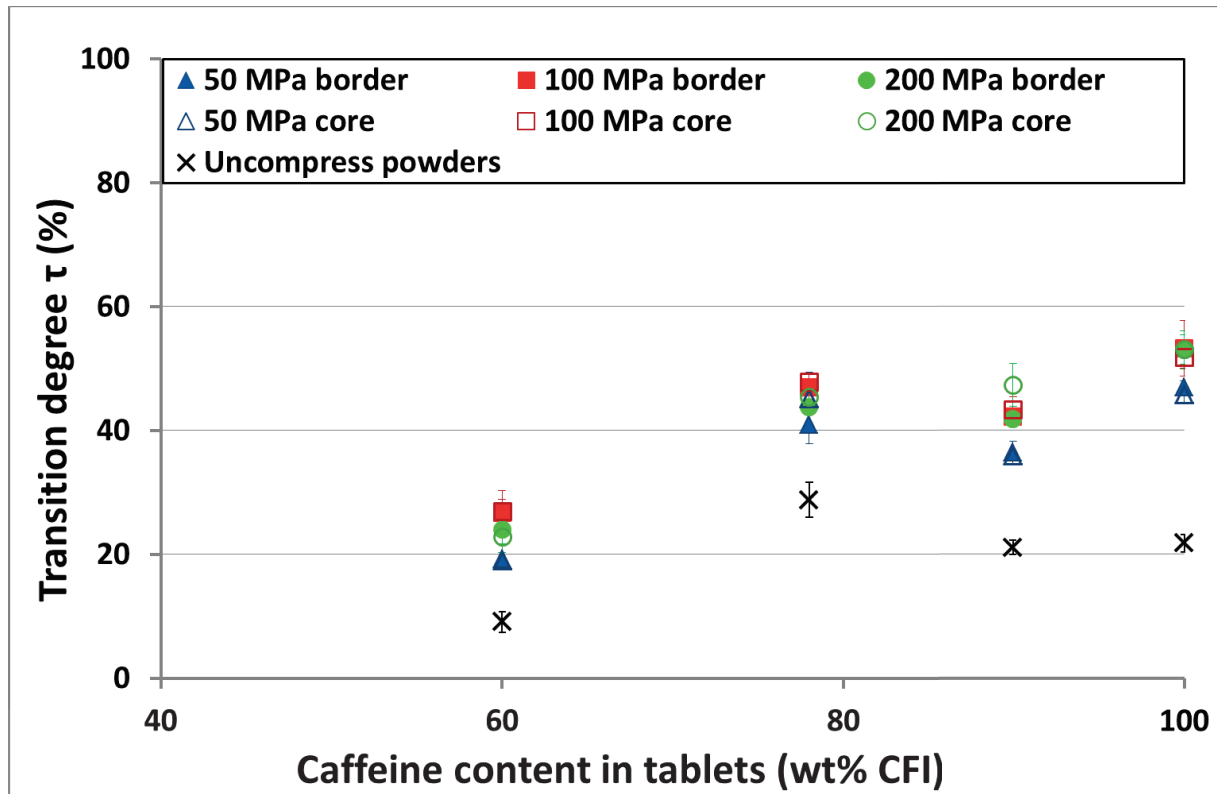


Fig.6: Evolution of the CFI transition degree in tablets two days after their fabrication, n=3.

3.1.2.2. Influence of the compression pressure

Like previously for uncompressed powders, a kinetic study of the CFI transition degree occurring in tablets was also conducted during six months. For each composition, results obtained for tablets were compared to the ones obtained in uncompressed powders. For clarity reasons, Fig. 7 presents the kinetic study of the CFI transition degree for one composition (78 wt% of CFI). However, the same results were observed for the other compositions.

Uncompressed powder and tablets made at three different compression loads (50, 100 and 200 MPa) were represented by the black and colour symbols, respectively. In tablets, the τ profile was similar to the one of uncompressed powder: a first rapid growth stage over the first 50 days until reaching a plateau. All along the kinetic study of the CFI transition degree for pure caffeine and binary mixtures of CFI/MCC, a constant gap of around 20% was observed between uncompressed powders and the tablets. The plateau value was more important in tablets than in uncompressed powders. Whatever the composition, no significant difference was observed between the three compression loads. These results mean that the compression pressure doesn't alter the transition of the caffeine Form I into Form II after compression, but the content of Form II was initially more important in tablets than in uncompressed powder.

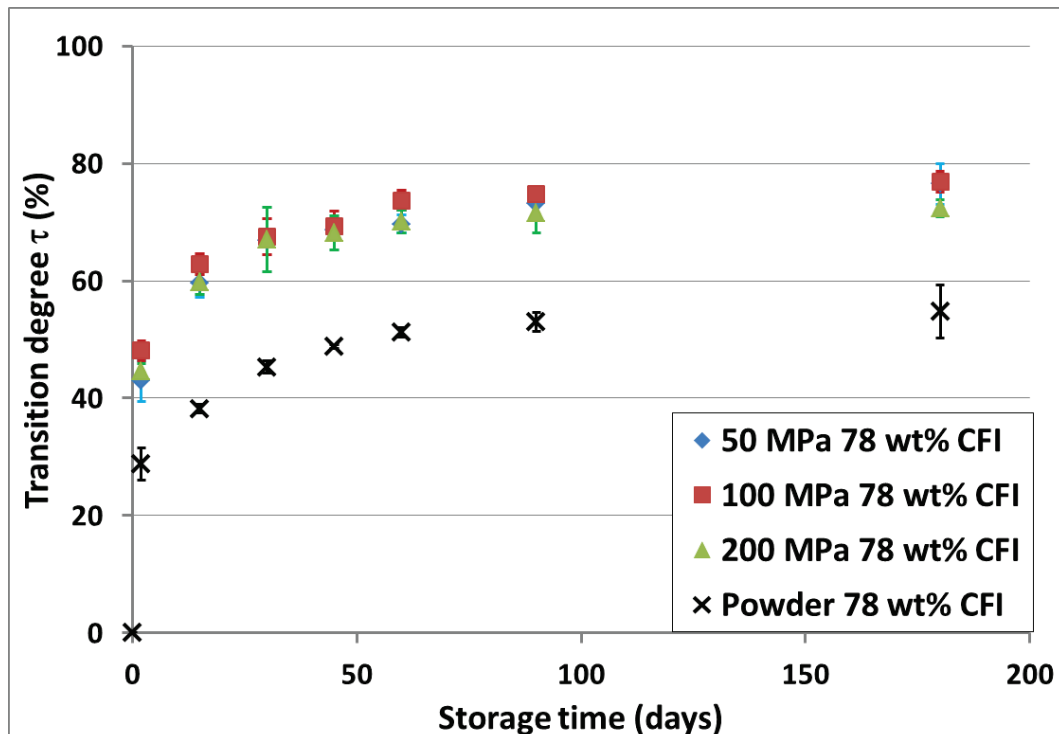


Fig.7: Evolution over time of the CFI transition degree for the composition 78 wt% of CFI. (powders: n=3; tablets: n=6)

3.1.2.3. Influence of the dilution

In order to observe the dilution impact on τ , Fig.8 presents the evolution over time of the CFI transition degree in tablets for pure caffeine and the three binary mixtures of CFI/MCC. As seen before, compression pressure had not an influence on τ , consequently results obtained for tablets made at different compression pressures were regrouped. This means that each dot on figure 8 corresponds to the mean value of eighteen DSC analyses made on tablets. Significant differences between the compositions were observed over time for the τ values. These results indicate that in tablets, the dilution of caffeine with MCC had an impact on the CFI transition degree: τ increased with the caffeine content in the blend. These results match up well with the ones obtained two days after tablet fabrication.

Furthermore, the plateau value of the transition degree increased with caffeine content in the blend. In addition, the higher caffeine content in the blend, the faster the plateau value was reached.

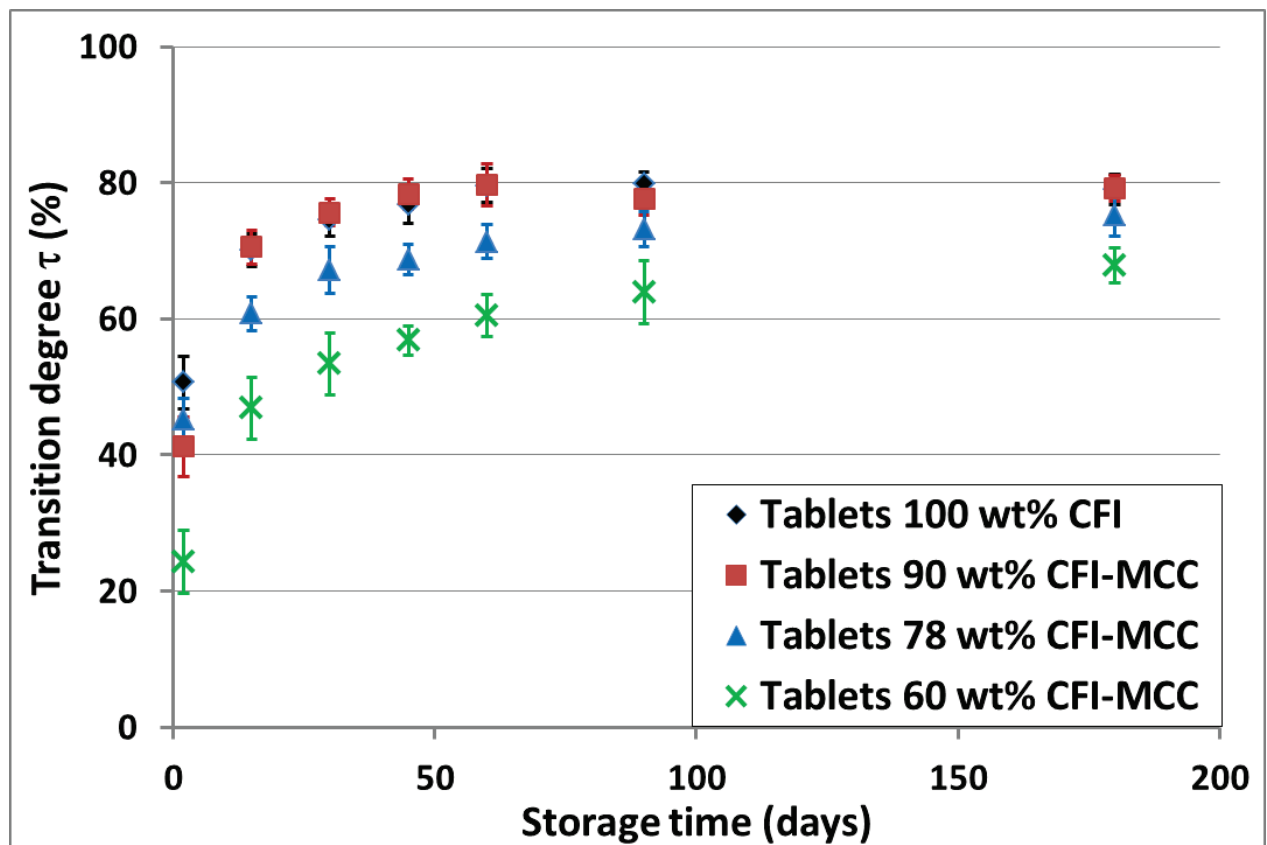


Fig.8: Evolution over time of the CFI transition degree in tablets (mean value of the three compression loads) for the four binary mixtures of CFI/MCC (n=18).

The plateau values for τ in tablets and in uncompressed powders are given in Table 3. Whatever the composition, the plateau value was higher in tablets than in uncompressed powders. Moreover, the plateau was more quickly reached for tablets than for uncompressed powders.

Table.3: Transition degree τ at long storage (plateau value) in the cases of uncompressed powder and tablet for several caffeine content blends. Tp: Time plateau.

wt% CFI	Uncompressed powders		Tablets	
	τ (%)	Tp (days)	τ (%)	Tp (days)
100	62	90	80	60
90	57	90	80	60
78	55	90	75	90
60	55	110	70	90

3.2. Binary mixtures with DCPA as diluent

As indicate in “Tablet preparation” (Section 2.2), the storage of uncompressed powders and tablets was made at room temperature and during one year the temperature varies in a range from 18 to 30°C. Unfortunately, the study of the CFI transition degree of pure CFI, CFI/MCC and CFI/DCPA were not carried out at the same time. Consequently, for tablets it is not possible to compare the pure caffeine with the binary mixtures of CFI/DCPA, neither compare CFI/MCC with CFI/DCPA. Nevertheless, it’s still interesting to observe the evolution of CFI transition degree for mixtures containing DCPA as diluent.

3.2.1. Evolution of the CFI transition degree (τ) in uncompressed powders

As well as MCC, a kinetic study was performed during six months in order to observe the evolution over time of the CFI transition degree for binary mixtures composed of CFI and DCPA. In uncompressed powders, evolution over time of the transition of caffeine Form I into Form II is given in Fig.9. Analyses were made in triplicate. All along the kinetic study, no significant difference was observed whatever the compositions. These profiles are similar with the ones obtained for uncompressed binary mixture of CFI/MCC.

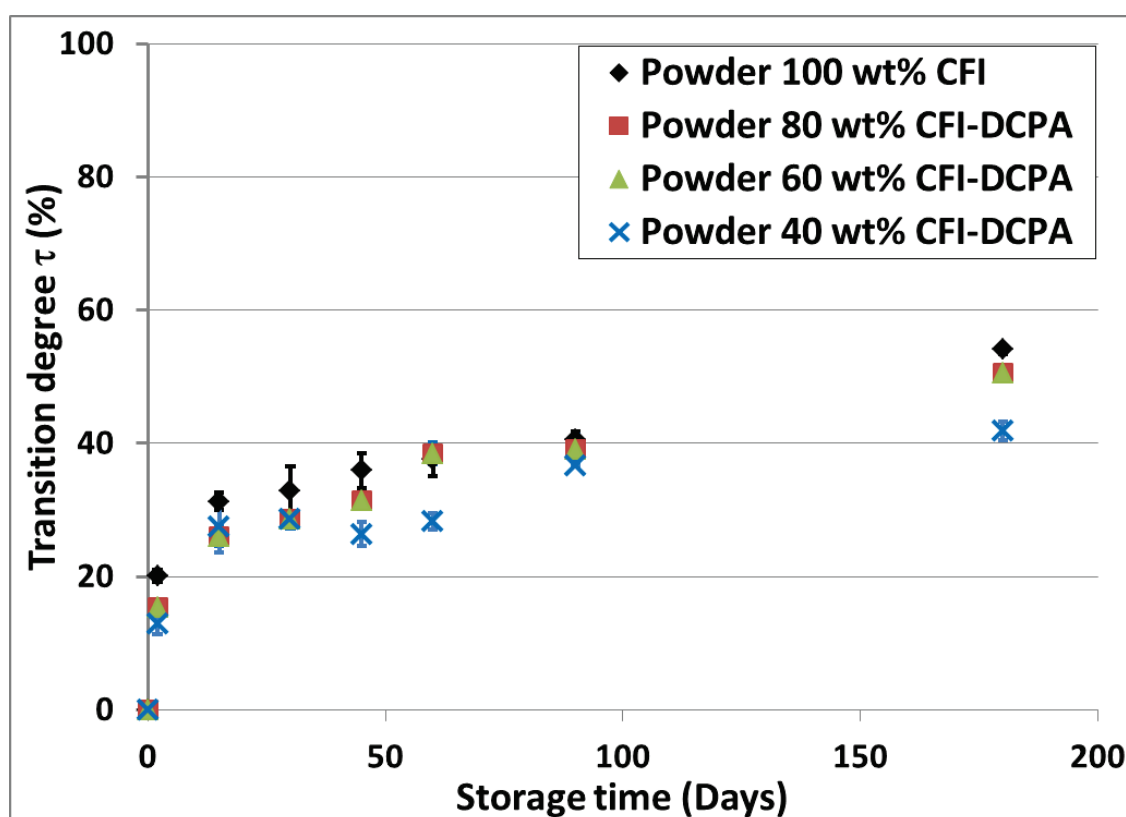


Fig.9: Evolution over time of the CFI transition degree in uncompressed powders for the four binary mixtures (CFI/DCPA), n=3.

3.2.2. Evolution of the CFI transition degree in tablets

3.2.2.1. Is the transition uniform throughout the volume of the tablet?

For this study three compositions were analysed: 80, 60 and 40 wt% of CFI qs. DCPA. The evolution of the CFI transition degree in tablets two days after their fabrication is given in Fig.10. In this figure, three parameters that can influence τ could be analysed: compression pressure (symbol type), dilution/composition (x-axis) and tablet areas (full or empty symbols corresponding to the borders and the core of tablets, respectively).

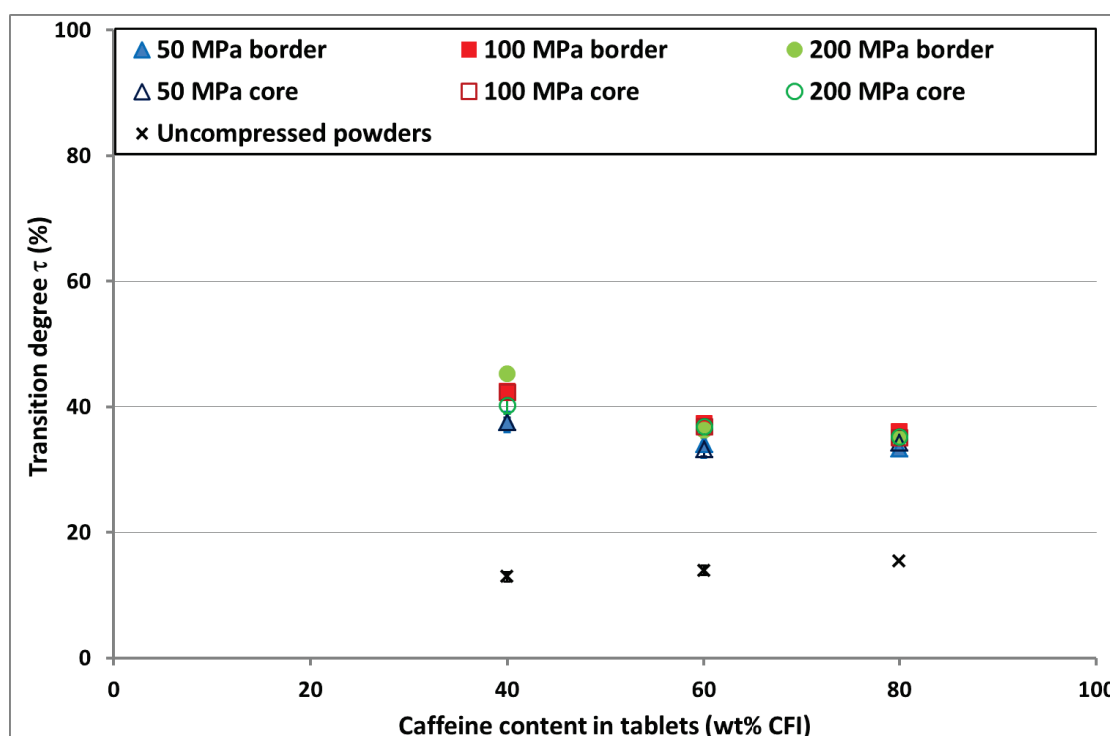


Fig.10: Evolution of the CFI transition degree two days after compression versus the caffeine content in tablets (CFI/DCPA)

Two days after tablets fabrication, the transition of the caffeine Form I into Form II was observed both in tablets and in uncompressed powders. The τ values in tablets were more important than those observed in uncompressed powders, these mean that CFI transition degree was more important after compression.

Furthermore, for all the compositions, no significant difference on the transition degree was observed between the three compression loads. The transformation of the caffeine Form I into Form II uniformly occurred throughout the different parts of the tablet (core and border). Therefore, results obtained for the core and the border of tablets will be combined. Contrary to CFI/MCC, a small impact of the composition was observed in tablets.

3.2.2.2. Influence of the compression pressure

For the three binary mixtures containing DCPA as diluent, tablets made from three compression loads (50, 100 and 200 MPa) were studied in order to evaluate the influence of this parameter on τ . For each composition, a comparison between uncompressed powder and tablets was made. For clarity purposes, Figure 11 presents only the kinetic study of the CFI transition degree for one composition: 80 wt% of CFI (the same results were observed for the other ones). Uncompressed powder and tablets made at three different compression loads were represented by the black and colour symbols, respectively.

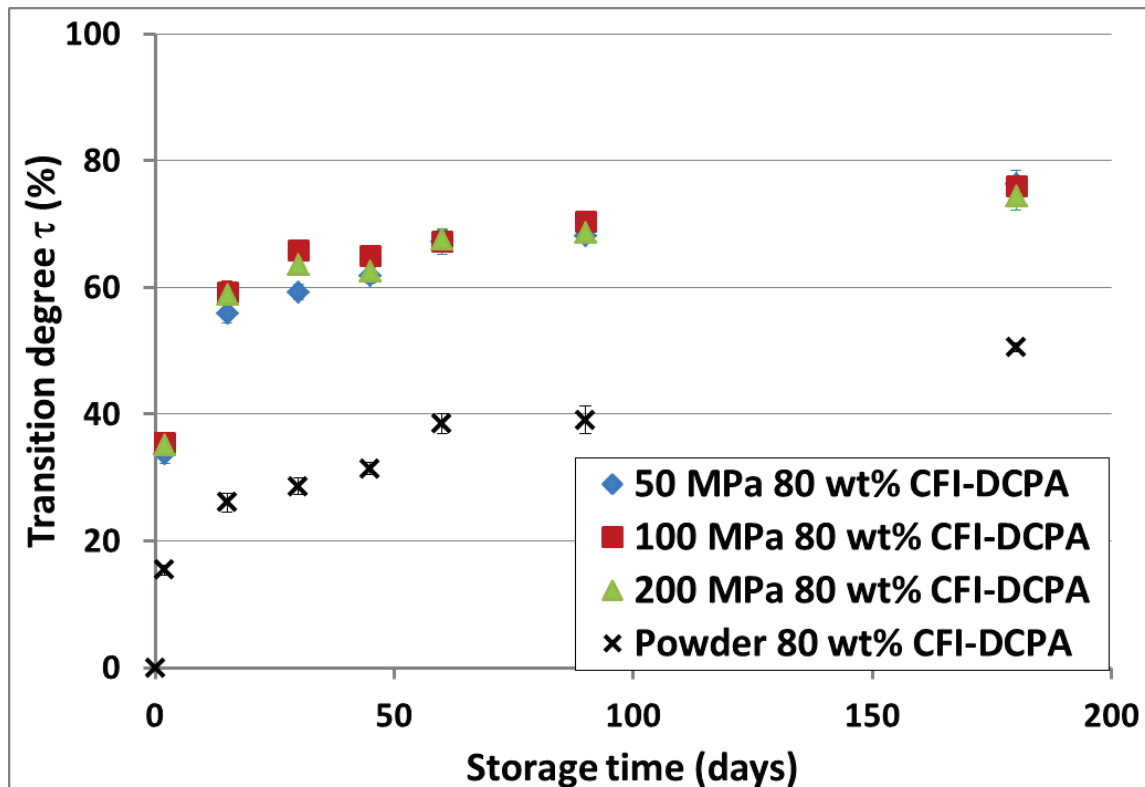


Fig.11: Evolution over time of the CFI transition degree for the composition 78 wt% of CFI. (powders: n=3; tablets: n=6)

The transition degree profile was similar both in uncompressed powder and in tablets. All along the kinetic study of the CFI transition degree for binary mixtures of CFI/DCPA, a constant gap of around 30% was observed between uncompressed powder and tablets. The transition degree of the caffeine Form I into Form II continued to increase with time, no threshold level was observed for τ . Different values of the transition degree appeared according to the compression pressure applied over the first 50 days, after that, no significant difference was observed. For binary mixtures of CFI/DCPA, the transition of the caffeine Form I into Form II did not seem to be influenced by the compression loads.

3.2.2.3. Influence of the dilution

The time evolution of τ in tablets for the three compositions (CFI/DCPA) is given in [figure 12](#). Considering that compression pressure had not an impact on the CFI transition degree, the results obtained for tablets made at different compression loads were regrouped. Little differences on the transition ratio appeared according to the compositions over the first 50 days, after that, no significant difference was observed. The transition degree of the caffeine Form I continued to increase with time. In tablets, the dilution of caffeine with DCPA did not influence the CFI transition degree. These results are similar with the ones obtained with the uncompressed powders.

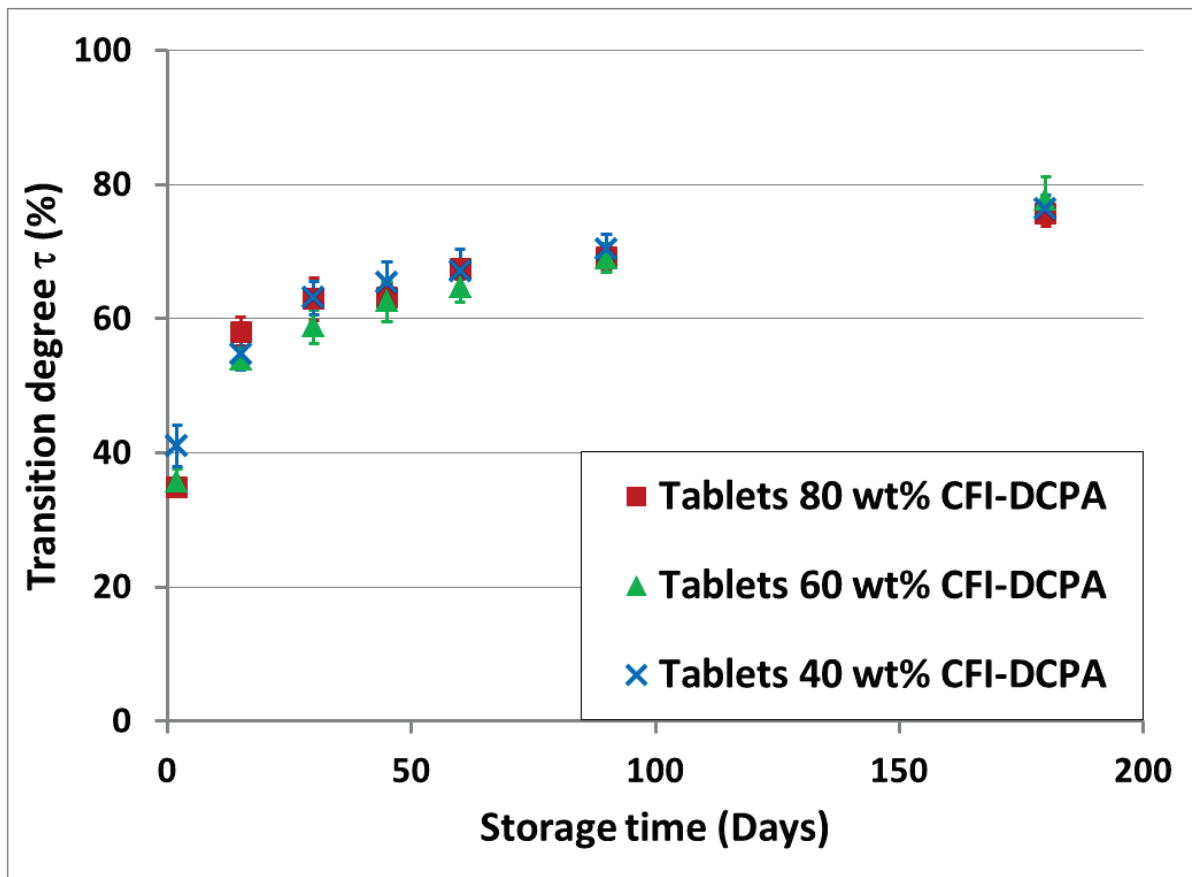


Fig.12: Evolution over time of the CFI transition degree in tablets (mean value of the three compression loads) for the three binary mixtures of CFI/DCPA (n=18).

4. Discussion

4.1. Evolution of the CFI transition degree (τ) in uncompressed powders

Whatever the diluent used, the transition of pure caffeine Form I into Form II was rapidly observed in uncompressed powders (two days after the batch production of CFI). These results are consistent with those found in the literature by [Mazel et al., \(2011\)](#) and [Hédoux et al. \(2011\)](#) and confirm that the

metastable Form I of the caffeine tends spontaneously to move towards its stable Form II. At long time storage, the transition kinetic rate is slowed down for two possible reasons: (i) the converted parts in the particle stop their expansion when they are in contact each other (ii) the inner volume fraction of Form I available for nucleation of Form II decreases.

However, the τ profiles of mixtures containing MCC shows a first rapid growth stage over the first 50 days until reaching a plateau from the fiftieth day. By contrast, for mixtures containing DCPA, none plateau was reached, CFI transition degree profile presents a first rapid growth stage only over the first 15 days, after that, τ continue to increase progressively over the time. This difference cannot be explained by the nature of the diluent, but may be due to the batch of caffeine Form I and/or to the storage temperature changes (as mentioned previously).

4.2. Evolution of the CFI transition degree in tablets

These kinetic studies help to highlight the influence of the diluent on the CFI transition degree. Whatever the diluent used, CFI transition degree was higher in tablets than in uncompressed powders. This means that a part of the transformation was induced by the direct compression process. These results are in accordance with those reported in the literature in compression (Pirttmäki et al., 1993, Mazel et al., 2011) and in hydrostatic pressurizing (Hédoux et al. 2013). Moreover, the compression pressures did not have an impact on τ . In accordance with Hubert et al. (2011), the compression load did not alter the transition degree of the caffeine Form I into Form II. For CFI, whatever the values of the compression pressure applied in this study, the transition degrees just after compression were similar. One could assume that the compression pressure has just a triggering effect when a sufficient compression pressure is applied in tableting.

It is known that the stress applied during tableting is not uniformly distributed in compact, but the stress and density in compressed powders are localized (Moe and Rippie, 1997). Nonetheless, in agreement with observations made by Hubert et al. (2011), no difference on the transition of the caffeine Form I into Form II was observed between regions considered (core and border). These observations mean that even if the stress was not uniformly distributed in all parts of the tablet, the transition of CFI is occurring throughout the tablet volume. This is in accordance with previous results which showed that transition degree of the caffeine Form I into Form II was not affected by the compression level.

The nature of the diluent has an impact on the transition degree occurring during the compression process. Concerning the impact of the API dilution, two situations were observed in function of the diluent used. With MCC, the API dilution had an impact on τ : CFI transition degree increased with the

caffeine content in the blend. Conversely, the effect of the diluent content was not significant for CFI/DCPA mixtures. These differences observed between mixtures containing MCC and those with DCPA could be due to the different behaviour of the diluent under compression. In addition to their different mechanical properties, MCC exhibits a plastic deformation and DCPA a fragmentary behaviour under compression (Ilkka and Paronen, 1993). Indeed, diluents are well known to be able to affect the solid-state transition kinetics of APIs during various unit operations (Allesø et al., 2009). Schmidt et al. (2003, 2004) have studied the potential of some diluents for minimizing polymorphic or pseudopolymorphic transitions of API, which are induced by the tableting process. They have indicated that some diluent could have the ability to partially prevent the transformation of the drug. This difference can be attributed to the different behaviour of the diluent under compression.

The τ profile in tablet is similar than in uncompressed powder: a first rapid growth step followed by a plateau or a small increasing rate. A constant gap between the two profiles was observed for both diluent. The values of these gaps were not dependent on the caffeine content in mixtures, but differ according to the diluent: a 20% gap for MCC mixtures and 30% gap for DCPA mixtures. It means that the transition mechanism is the same, the only difference is due to the higher initial transition value in tablet due to the initial compression load. However, the plateau value was more quickly reached in tablets than with uncompressed powders. Consequently the compression has not only triggered the transition, but the transition mechanism after compression is afterwards more intense.

4.3. Analysis of the transformation kinetic rate and mechanism of the caffeine Form I into Form II

The solid-state transformations are usually controlled by the nucleation and growth processes of the new phase, which is described with a first-order transition kinetic rate. The Johnson-Mehl Avrami (JMA) approach is widely used in studies dedicated to transformation kinetics of powders at solid state (Duan et al., 2015; Jiang et al., 2014). The JMA equation is expressed as follows:

$$X(t) = 1 - e^{\left[-\left(\frac{t}{\tau_A}\right)^{n_A}\right]} \quad (4)$$

where X is the volume fraction of the transformed phase (caffeine Form II in this study), τ_A is the overall rate constant that generally depends on the germination rate and its type, as well as growth rate, n_A is usually known as Avrami's exponent which is characteristic of the growth mode and t represents time. An initial induction time is a general feature of a first order transition, and this induction time increases with the value of n (n from 1 to 4). Consequently the transition profile is sigmoidal. This sigmoidal Avrami law becomes questionable when the transformation occurs in constrained geometry (Delcourt et al., 1991) like the profile measured in this study. The particle volume could be infinitely subdivided into crystallites so small enough that they are immediately

converted once nucleated. The transformed fraction $X(t)$ coincides with the nucleation fraction (Decroix et al., 2008). When the transformation proceeds only by nucleation, without growth process, a stretched exponential law is then used:

$$X(t) = 1 - e^{-\left(\frac{t}{\tau_N}\right)^n} \quad (5)$$

where τ_N , the characteristic kinetic time, is controlled by nucleation only and becomes highly dependent on the cell size. The exponent n is then equal or lower than 1 ($n = 1$ indicate that the crystallites exhibit the same size) By contrast, when crystallites are distributed in size, n is lower than 1, meaning that nuclei will appear in the largest ones and were converted first, and therefore, the smallest ones are transformed later (or hardly ever) since the nucleation probability is infinitesimal. Modelling the transition kinetic rate of uncompressed caffeine Form I into Form II followed at different temperature between 45 to 90°C with several techniques like X-ray diffraction and microcalorimetry (Letho and Laine, 1998), dielectric relaxation (Decroix et al., 2008; Decroix, 2009), Raman spectroscopy (Hédoux et al., 2011b) has been already published in the literature. The stretched exponential law is in good agreement with the experimental data, the value of n seems to depend on the technique used. With X-ray diffraction measurement, the reported values of n are 0.24, 0.33 and 0.37 at 45°C, 60°C and 80°C, respectively. With microcalorimetry, n varies between 0.37 and 0.47 and with the dielectric relaxation technique n is about 0.5.

For this study on uncompressed powders and tablets, the values of n and τ_N were determined according to the Expression (5). Results are present in Table 4. The calculated profiles are shown in Fig. 13 and compared with the experimental points. The mean relative difference between the experimental and the calculated volume fractions is 6 % and 3% for uncompressed powders and tablets, respectively. This indicates that the transition kinetic rate measured in this study could be represented correctly with this stretched exponential law. The values of n are in a close range from 0.22 to 0.31 with DCPA as the diluent, and more scattered from 0.19 up to 0.50 with the MCC mixture. These values are in accordance with the ones previously reported in the literature. The presence of the diluent has not a decisive impact on the transformation mechanism, and the exponent value lower than 1 confirms the presence of a distribution of small crystallites, probably a majority of them exhibiting a lower size dimension than the natural length scale (Decroix et al. 2008).

A comparison of the values of n and τ_N obtained between tablets and uncompressed powders bring two indications. First, the values of n are close. Considering the assumptions of this model, the compression load during tableting had neither reduced the size of the crystallites nor their size distribution. This means that for both situations, the transition mechanism is similar, i.e controlled by

the nucleation rate, until a plateau value for which the nucleation frequency is negligible. Secondly, the value of τ_N is several times lower for tablets than for uncompressed powders. The reduction of τ_N is the result of the triggering of the transition during the tableting. At least these considerations are the same whatever the diluent and the caffeine content.

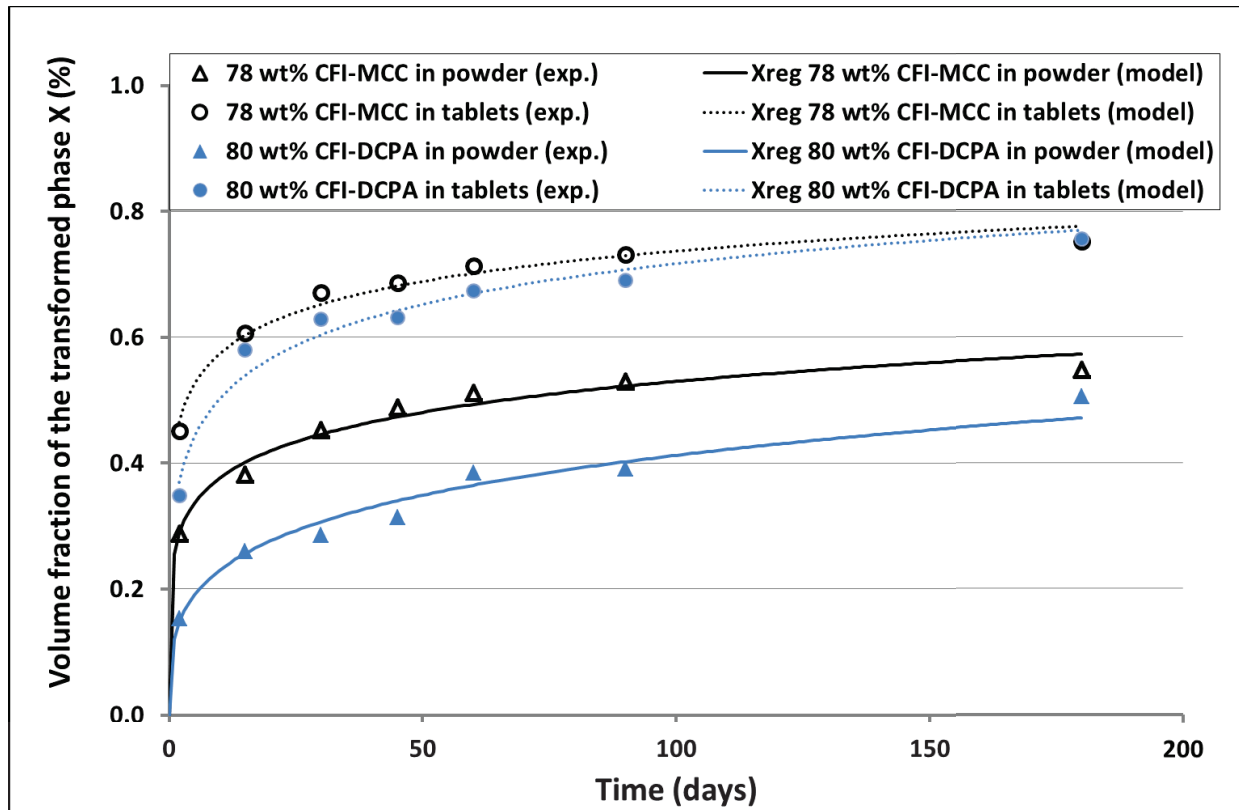


Fig.13: Evolution over time of the volume fraction of the transformed phase. Comparison between experimental data and calculated values obtained from the kinetic laws (5) for uncompressed powder and tablets, respectively.

Table.4: Values of τ_N and n calculated with the kinetic laws (5) for uncompressed powder and tablets, respectively.

Diluent	wt% CFI	Uncompressed powders		Tablets	
		n	τ_N	n	τ_N
DCPA	100	0.25	934	-	-
	80	0.31	776	0.26	40
	60	0.30	1321	0.26	45
	40	0.28	1796	0.22	36
MCC	100	0.33	114	0.19	8
	90	0.30	147	0.25	13
	78	0.20	398	0.19	23
	60	0.50	174	0.32	84

5. Conclusion

In this work, the polymorphic transitions of the caffeine Form I into Form II that occur during the direct compression process were studied in order to improve the understanding of the PITs. Three parameters that could impact the phase transition of the caffeine Form I were analysed: nature of the diluent, dilution of the API and compression pressures. Results shown that the transition degree of the caffeine Form I into Form II, was higher in tablets than in uncompressed powders. This means that direct compression process has a triggering effect on the polymorphic transition of the caffeine Form I $\rightarrow$ II. Like for uncompressed powders, the transition of the caffeine Form I into Form II in tablets continue after compression, but starting at a higher value. Moreover, the CFI transition degree in tablets depends on the formulation parameters (diluent used and API dilution). The dilution impact is only observed for mixtures containing MCC. Nevertheless, the processing parameter (compression load) has not an impact on the CFI transition degree.

This study allowed improving the understanding of the transformation of the metastable Form of the caffeine (Form I) into its stable Form (Form II) during the direct compression process. A stretched exponential law of the Johnson-Mehl-Avrami model well describes the kinetics transition of the caffeine Form I into Form II at room temperature in both uncompressed powders and tablets. The tableting accelerates the polymorphic transition without modifying its mechanism (controlled by nucleation only). Certainly, the protocols reported here should provide referenced methods for investigating solid phase transformations occurred in other oral solid dosage forms such as three-dimensional printing tablets (Yu *et al.*, 2009) and electrospun medicated nanofibers (Yu *et al.*, 2015; 2016).

Acknowledgements

The support of the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche is gratefully acknowledged. We would like to thank Medelpharm especially T. Ménard, G. Tardy and B. Villa as well as the technician G. Conod-Nardi for her technical support. The authors are also grateful to Pr. Alain Hédoux for stimulating discussions.

References

- Alles, M., Tian, F., Cornett, C., Rantanen, J., 2009. Towards effective Solid Form Screening. *J. Pharm. Sci.* 99, 3711-3718.
- Armstrong, N.A., 2002. Tablet manufacture. In: Swarbrick J, ed. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, vol. 3. 3rd ed. New York: Informa Healthcare Inc., 2723.
- Bauer, J., Spanton, S., Henry, R., Quick, J., Dziki, W., Porter, W., Morris, J., 2001. Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharmaceutical Res.* 18, 859–866.
- Brittain, H.G., 2002. Effects of mechanical processing on phase composition. *J. Pharm. Sci.* 91, 1573-1580.
- Boldyreva, E.V., Dmitriev, V., Hancock, B.C., 2006. Effect of pressure up to 5.5 GPa on dry powder samples of chlorpropamide form-A. *Int. J. Pharm.* 327, 51–57.
- Chan, H.K., Doelker, E., 1985, Polymorphic transformation of some drugs under compression, *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 11, 315–332.
- Decroix, A.A., 2009. Stabilité physique et désordre orientationnel dans un cristal à usage thérapeutique: la caféine. Ph.D. Thesis. University of Lille 1, France.
- Decroix, A.A., Carpentire, L., Descamps, M., 2008. Time-resolved dielectric investigation of relaxation kinetics in metastable caffeine. *Philosophical Magazine.* 88, 3925-3930.
- Delcourt, O., Descamps, M., Hilhorst, H.J., 1991. Size effect in a nucleation and growth transformation, *Ferroelectrics.* 124, 109-114.
- Derollez, P., Correia, N.T., Danede, F., Capet, F., Affouard, F., Lefebvre, J., Descamps, M., 2005. Ab initio structure determination of the high-temperature phase of anhydrous caffeine by X-ray powder diffraction. *Acta Crystallographica Section B.* 61, 329–334.
- Descamps, M., Willart, J.F., Dudognon, E., Caron, V., 2007. Transformation of pharmaceutical compounds upon milling and comilling: the role of Tg. *J. Pharm. Sci.* 96, 1398-1407.
- Doelker, E., 2002, Modifications cristallines et transformations polymorphes au cours des opérations galéniques. *Annales Pharmaceutiques Française.* 60, 161-176.

Duan, C.W., HU, L.X., Sun, Y., Zhou, H.P., Yu, H., 2015. Reaction kinetics for the solid state synthesis of the $\text{AlH}_3/\text{MgCl}_2$ nano-composite by mechanical milling. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 17, 22152-22159.

European Pharmacopoeia, 2014. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), eighth ed., Strasbourg, France.

Griesser, U.J., Szelagiewicz, M., Hofmeir, U., Pitt, C., Cianferani, S., 1999. Vapor pressure and heat of sublimation of crystal polymorphs. *J. Therm. Anal. Calorim.* 57, 45–60.

Hédoux, A., Guinet, Y., Descamps, M., 2011. The contribution of Raman spectroscopy to the analysis of phase transformations in pharmaceutical compounds. *Int. J. Pharm.* 417, 17–31.

Hédoux, A., Decroix, A.A., Guinet, Y., Paccou, L., Derollez, P., Descamps, M., 2011b. Low- and High-Frequency Raman Investigations on Caffeine: Polymorphism, Disorder and Phase Transformation. *J. Phys. Chem. B.* 115, 5746–5753.

Hédoux, A., Guinet, Y., Paccou, L., Danède, F., Derollez, P., 2013. Polymorphic transformation of anhydrous caffeine upon grinding and hydrostatic pressuring analyzed by low-frequency raman spectroscopy. *J. Pharm. Sci.* 102, 162-170.

Hubert, S., Briancon, S., Hédoux, A., Guinet, Y., Paccou, L., Fessi, H., Puel, F., 2011. Process induced transformations during tablet manufacturing: phase transition analysis of caffeine using DSC and low frequency micro-Raman spectroscopy. *Int. J. Pharm.*, 420, 76–83.

Ilkka, J. and Paronen, P., 1993. Prediction of the compression behaviour of powder mixtures by the Heckel equation. *Int. J. Pharm.*, 94, 181-187.

Jiang, Y-H., Liu, F., Wang, J-C., Zhang, Z-H, 2014. Solid-state phase transformation kinetics in the near-equilibrium regime. *J. Mater Sci.*, 50, 662-677.

Lefebvre, C., Guyot-Hermann, A.M., Draguet-Brughmans, M., Bouche, R., Guyot, J.C., 1986. Polymorphic transitions of carbamazepine under grinding and compression. *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 12, 1913–1927.

Lehto, V.P., Laine, E., 1998. A kinetic study of polymorphic transition of anhydrous caffeine with microcalorimeter. *Thermochim. Acta* 317, 47–58.

Manduva, R., Kett, V.L., Banks, S.R., Wood, J., Reading, M., 2008, Calorimetric and spatial characterization of polymorphic transitions in caffeine using quasi-isothermal MTDSC and localized thermomechanical analysis. *J. Pharm. Sci.* 97, 1285-1300.

Mazel, V., Delplace, C., Busignies, V., Faivre, V., Tchoreloff, P., Yagoubi, N., 2011. Polymorphic transformation of anhydrous caffeine under compression and grinding: a re-evaluation. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 37, 832-840.

Moe, D.V., Rippie, E.G., 1997. Non-destructive viscoelastic analysis of anisotropy in compressed tablets. *J. Pharm. Sci.* 86, 26–32

Morris K.R., Griesser, U.J., Eckhardt, C.J., Stowell, J.G., 2001. Theoretical approaches to physical transformations of active pharmaceutical ingredients during manufacture processes. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 48, 91-114.

Otsuka, M., Ibe, K., Tokudome, Y., Ohshima, H., 2009. Nano- and macro- geometrical structural change of caffeine and theophylline anhydrate tablets during hydration process by using X-ray computed tomography. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* 73, 351-359.

Petit, S., Coquerel, G., 2004. Transformations physiques de cristaux moléculaires induites par les procédés industriels de fabrication : approche théorique, conséquences et exemples. *Cristal 3*, conférence sur la cristallisation et la précipitation industrielles, Saint-Etienne.

Pinto, S.S., Diogo, P., 2006. Thermochemical study of two anhydrous polymorphs of caffeine. *J. Chem. Thermodyn.* 38, 1515–1522.

Pirttimakki, J., Laine, E., Ketolainen, J., Paronen, P., 1993. Effects of grinding and compression on crystal structure of anhydrous caffeine. *Int. J. Pharm.* 95, 93–99.

Sahoo, P., 2015. Molecular recognition of caffeine in solution and solid state. *Bioorganic Chemistry. Rev.* 58, 26-47.

Schmidt, A.G., Wartewig, S., Picker, K.M., 2003. Potential of carrageenans to protect drugs from polymorphic transformation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 56, 101-110.

Schmidt, A.G., Wartewig, S., Picker, K.M., 2004. Polyethylene oxides: protection potential against polymorphic transitions of drugs? *J. Raman Spectrosc.* 35, 360-367.

Ticehurst, M.D., Marziano, I., 2015. Integration of active pharmaceutical ingredient solid form selection and particle engineering into drug product design. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 67, 782–802.

Wu, C.Y., Seville, J.P.K, 2009. A comparative study of compaction properties of binary and bilayer tablets. *Powder Technol.* 189, 285-294.

Yu, D.G., Branford-White, C., Ma, Z.H., Zhu, L.M., Li, X.Y, Yang, X.L., 2009. Novel drug delivery devices for providing linear release profiles fabricated by 3DP. *Int. J. Pharm.* 370, 160-166.

Yu, D.G., Li, X.Y., Wang, X., Yang, J.H., Bligh, S.W.A., Williams, G.R., 2015. Nanofibers fabricated using triaxial electrospinning as zero order drug delivery systems. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 7, 18891-18897.

YU, D.G., Yang, C., Jin, M., Williams, G.R., Zou, H., Wang, X., Bligh, S.W.A., 2016. Medicated janus fibers fabricated using a Teflon-coated side-by-side spinneret. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 138, 110-116.

Zhang, Y., Law, Y., Chakrabarti, S., 2003. Physical properties and compact analysis of commonly used direct compression binders. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 4, Article 62.

Zhang, G.G.Z., Law, D., Schmitt, E.A., Qiu, Y., 2004. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 56, 371-390.

II.A.3- Conclusion

Les travaux réalisés dans cette première partie ont permis d'approfondir les connaissances sur les transitions polymorphiques de la caféine survenant lors du procédé de compression directe. Trois paramètres pouvant influencer les transitions de phase solide de la caféine Forme I en Forme II ont ainsi été analysés : nature du diluant, dilution du principe actif et pression de fabrication.

Quelles que soient les conditions opératoires testées, les taux de transition calculés pour les comprimés sont supérieurs à ceux des poudres non comprimées. Cela confirme l'effet déclencheur du procédé de compression directe sur la transformation polymorphique de la caféine. La transition de la caféine semble être uniforme sur tout le volume du comprimé. En effet, aucun écart significatif n'a été observé entre les deux zones analysées (bord et centre). Malgré une valeur initiale de taux de transition plus élevée dans les comprimés que dans les poudres, des profils similaires de transition polymorphiques ont été obtenus tout au long de l'étude cinétique. L'écart entre les profils de transition demeure constant après compression.

Les résultats obtenus lors de cette étude ont aussi permis d'évaluer l'impact de la composition et de la pression de fabrication des comprimés sur la transformation polymorphique de la caféine. Le taux de transition de la CFI est dépendant des paramètres de formulation (nature du diluant utilisé et dilution du principe actif). Cependant, l'impact de la dilution (plus la dilution du principe actif est importante, plus le taux de transition est faible) n'est observé que pour les mélanges contenant de la cellulose microcristalline comme diluant. En revanche, quel que soit le diluant utilisé, une pression de fabrication plus élevée ne traduit pas un taux de transition plus important.

Enfin, le mécanisme de transition de la caféine Forme I en Forme II a pu être étudié en utilisant une loi exponentielle étirée du modèle de Johnson-Mehl-Avrami. Quel que soit l'aspect de la caféine (poudre ou comprimé) et les paramètres de formulation et de procédé testés, cette loi permet une description satisfaisante de la cinétique de transition de la caféine Forme I en Forme II. Bien que le procédé de compression directe accélère la transition polymorphique du principe actif étudié, le type de mécanisme reste inchangé. La valeur de l'exposant du modèle, largement inférieure à 1, traduit un contrôle de la transition par nucléation dans des petites cristallites, dont les tailles sont distribuées.

II.B- Impact de la vitesse de compression

II.B.1- Introduction

Dans la littérature, plusieurs auteurs ont montré que la vitesse de compression avait un impact significatif sur les propriétés de compaction des poudres pharmaceutiques (Garr et Rubinstein, 1991a and 1991b; Larhrib et al., 1997; Tye et al., 2004; Wu et Seville, 2009). Par conséquent, ce paramètre de procédé peut-il également avoir un impact sur la transition polymorphique de la caféine Forme I en Forme II ?

Afin d'apporter des éléments de réponse à cette question, des comprimés contenant de la caféine Forme I (pure et en mélange binaire avec de la cellulose microcristalline comme diluant) ont été fabriqués avec une machine de fatigue électrique (ElectroPulsTM E10000, Instron[®]) instrumentée d'un jeu de poinçons et d'une matrice spécifiquement conçus pour cette étude. Une méthode spécifique a ainsi été mise au point afin d'obtenir un déplacement du poinçon mobile qui soit linéaire jusqu'à ce que la force de compression maximale souhaitée soit atteinte. Ainsi, trois vitesses de compression seront testées (50, 500 et 4500 mm.min⁻¹). De plus, pour chaque vitesse testée, des comprimés seront fabriqués à trois pressions de fabrication différentes (50, 100 et 200 MPa), permettant ainsi d'étudier deux paramètres de procédé et un paramètre de formulation. Les résultats obtenus dans cette étude seront comparés avec ceux présentés dans la partie précédente. Enfin, l'analyse du mécanisme de transition de la caféine Forme I a également été réalisée en utilisant une loi exponentielle étirée du modèle de Johnson-Mehl-Avrami. Cette seconde étude a donné lieu à une publication en 2016.

II.B.2- Résultats expérimentaux : Article 2

PROCESSING-INDUCED-TRANSFORMATIONS (PITS) DURING DIRECT COMPRESSION: IMPACT OF COMPRESSION SPEEDS ON PHASE TRANSITION OF CAFFEINE.

(Accepted in Drug Development and Industrial Pharmacy DOI:

<http://dx.doi.org/10.1080/03639045.2016.1179753>)

Author names and affiliations:

Audrey JUBAN^a, Stéphanie BRIANCON^a, François PUEL^{a,b}.

^a Univ Lyon, Université Lyon 1, CNRS, UMR5007, LAGEP, 43 bd du 11 Novembre 1918, F-69622 LYON, France

^b LGPM, Laboratoire de Génie des Procédés et Matériaux, CentraleSupélec, Université Paris-Saclay, Grande Voie des Vignes, 92295 Châtenay-Malabry, France

Corresponding author: Prof. F. Puel, +33 (0)1 411 311 09, francois.puel@centralesupelec.fr

Abstract

For pharmaceutical industry, understanding solid phase transition of the active pharmaceutical ingredient (API) induced by the manufacturing process is a key issue. Caffeine was chosen as a model API since it exhibits a polymorphic transformation during tableting. This study investigated the impact of the compression speed on the phase transition of anhydrous Form I (CFI) into Form II. Tablets were made from pure CFI and binary mixtures of CFI/microcrystalline cellulose, with an electric press well instrumented at three different compression speeds (50, 500 and 4500 mm.min⁻¹). For each velocity of the mobile punch studied, tablets made from three compression pressures (50, 100 and 200 MPa) were analysed. The determination of the CFI transition degree was performed using a Differential Scanning Calorimetry (DSC). The CFI transition degree was monitored during three months in order to obtain the transformation profile of the API in tablets and in uncompressed powder. The modelling of the profile with a stretched exponential kinetic law (Johnson-Mehl-Avrami model) was used for the identification of the transition mechanism. The direct compression process triggered the polymorphic transformation in tablet when a sufficient compression pressure is applied. The velocity of the punch did not impact the transition degree just after compression nor the transformation profile. The transition mechanism remained driven by nucleation whatever the operating conditions. Consequently, the punch velocity is not a decisive process parameter for avoiding such phase transition in tableting. As already observed, the compression pressure did not influence the transition, whatever, the compression speed and the velocity.

Keywords

Direct compression

Tableting

Polymorphic transformation

Processing induced transition (PITs)

Process parameters

Caffeine

Introduction

For pharmaceutical industry, processing-induced-transformations (PITs) in drug products manufacturing are of great importance. Several authors have started to work on these transformations¹⁻⁴. Solid-state transitions that may occur during manufacturing processes can affect the quality of the final dosage form⁵. Even now, manufacturers have no control over these phenomena. A recent theoretical approach of the PITs assumes that each step of a process can generate a stress (thermal, mechanical or chemical) which could cause a modification in the thermodynamic equilibrium of the system and lead to a phase transformation of the product⁶⁻⁷.

Nowadays, tablets are the most popular pharmaceutical dosage forms in production⁸⁻⁹. In the past few years, the use of direct compression has rapidly increased¹⁰ due to its economic interest and its process which avoids the steps of wet granulation and drying processes. In the pharmaceutical field, it is well known that active pharmaceutical ingredients (APIs) and excipients may exist under different crystalline forms depending on the treatment that they received^{11,12}. For solid dosage form development, it is recommended to use the stable form of the API, as the starting material¹³. However, as each polymorphic form has its own physico-chemical properties (such as solubility, dissolution rate, and bioavailability), metastable forms may be used in pharmaceutical development because of the desired properties for the final product. Many parameters in the manufacturing process itself could have an impact on these phase transitions. In the literature, several authors have observed polymorphic transformations occurring during the compression process¹⁴⁻¹⁸.

In this work, caffeine ($C_8H_{10}N_4O_2$) was used as a model API. Two polymorphic forms of caffeine are known and called Form I and Form II. The commercial anhydrous caffeine Form II is stable at room temperature until 145 °C and the Form I is stable at ambient pressure from the transition temperature (145 °C) until its melting point 236 °C¹⁹. This common molecule, which presents simple enantiotropic behaviour and a reversible transformation at solid state, is well known for polymorphic studies^{18,20-22}.

In a previous work⁴, three parameters that could impact the phase transition of the caffeine Form I (CFI) into Form II (CFII) have been analysed: nature of the diluent, dilution of the API and compression pressure. The two first formulation parameters have an impact on the CFI transition degree. By contrast, for the two binary systems studied, the authors have shown that the transition degree induced by the compression was not dependent on the compression pressure.

This study, complementary to this previous work, focused on the evaluation of the impact of another process parameter on the phase transition of caffeine Form I: the compression speed (i.e. velocity of

the mobile punch) during tableting. Indeed, it is well known that compression speed, applied during tableting, can have significant effects on the compaction properties of pharmaceutical powder^{8,23-26}. Garr and Rubinstein²³ have showed that the capping pressures decrease with increasing speed of compression. Moreover, Larhrib et al.²⁵ display an increase in the mean yield pressure with the compression speed. Consequently, the compression speed during tableting may also have an impact on the polymorphic transition of the caffeine Form I into Form II. Up to our knowledge, this point was not yet investigated in the literature. In this study, tablets were made at three different compression speeds. During tableting, the compression speed was constant until the maximum compression pressure defined was reached. The control of this parameter was possible with the compression technique used (electric press), which was not the case in the previous study (compression driven by force). In addition, for each velocity of the mobile punch studied, tablets made from three compression pressures were analysed. The determination of the solid-solid phase transition of caffeine Form I was performed by thermal analysis.

Material and methods

Materials

The caffeine Form I (CFI) was used as a model API. It was obtained by using the same method as described by [Juban et al.⁴](#). In order to ensure that the particles exhibit a 100 % polymorphic purity (Form I), a Differential Scanning Calorimetry (DSC) analysis was performed for each batch of CFI (results not shown). Microcrystalline cellulose (MCC), Avicel® PH-102, was obtained from FMC Biopolymer.

The particle size distribution for these two materials was measured with a Mastersizer® 3000 using an AeroS dry dispersion unit ([Malvern Instruments, U.K.](#)). The Fraunhofer model was selected in order to transform the dynamic light scattering measurements in a particle size distribution. The resulting volume density function was averaged. The calculation of the different standard percentile (D_{v10} , D_{v50} and D_{v90}) was performed following the British standard BS2955.1993. Measurements were performed in triplicate on each powder. Their values with their standard deviations are listed in [Table 1](#).

Table.1: Particle size distribution parameters of CFI and MCC (n=3)

Powders	D_{v10}^a (μm)	D_{v50}^a (μm)	D_{v90}^a (μm)
CFI	19.7 ± 0.7	67.8 ± 2.1	160.5 ± 3.5
MCC	28.3 ± 0.1	119.0 ± 0.0	268.7 ± 1.2

^a Average calculated from 3 measurements

Tablets preparation

Cylindrical tablets were prepared with a binary mixture of anhydrous caffeine Form I (a day after its manufacture) and MCC as a diluent. Diluent was mixed in various proportions with caffeine content of 78 and 90 wt% of CFI. The blending was performed with a tridimensional mixer ([Turbula® T2F](#)) at a rotational rate of 49 rpm (for 10 minutes). A series of pure CFI tablets (100 wt% of CFI) was also made. All compacts were made at constant mass (about 150 mg) by using a tensile test system ([ElectroPuls™ E10000, Instron®, Élancourt, France](#)), and its data acquisition software ([WaveMatrix™, Instron®](#)). A sensor of 10kN was used. Compressions were performed with an electric press. The compression is driven by displacement until reaching the required force. This technology allows obtaining a constant compression speed. The acquisition of the position of the punch and the

pressure is made with a frequency of 100 Hz for 50 and 500 mm.min⁻¹ and 1 kHz for 4500 mm.min⁻¹. The mean relative deviation of the compression speed during tableting is of 5%. Specific tools with flat-punches 6.50 mm of diameter, and die set, were fitted on the device. Compression was made by the upper punch. The compression forces were measured with the sensor located on the upper punch. In this work, tablets were produced without lubricant. Three different compression speeds were studied: 50, 500, 4500 mm.min⁻¹ for three different compression forces (1.66 kN, 3.32 kN, 6.64 kN) corresponding at 50 MPa, 100 MPa and 200 MPa in compression pressure, respectively. The tablet weight and thickness (shown in Table 2) were measured just after compression according to the European Pharmacopoeia method section 2.09.05²⁷. The storage was made at room temperature during three months.

Table.2: Tablet characteristics

Diluent	Composition	Compression speed (v)	Compression load ^b (P)	Tablet weight ^b (w)	Tablet thickness ^b (t)	Tablet diameter ^b (D)	Particle density (ρ _{blend})	Tablet Density ^b (d)	Tablet Porosity ^b (ε)		
(-)	(wt% CFI)	(mm.min ⁻¹)	(MPa)	(mg)	(mm)	(mm)	(g.cm ⁻³)	(g.cm ⁻³)	(%)		
MCC	100	50	198.8 ± 0.2	148.1 ± 1.3	3.35 ± 0.04	6.51 ± 0.00	1.446 ^a	1.326 ± 0.010	8.30 ± 0.69		
			99.2 ± 0.3	147.8 ± 1.4	3.55 ± 0.03	6.52 ± 0.01		1.251 ± 0.005	13.49 ± 0.33		
			49.5 ± 0.2	146.5 ± 2.7	3.77 ± 0.06	6.52 ± 0.01		1.168 ± 0.003	19.19 ± 0.22		
		500	195.2 ± 0.6	146.1 ± 2.0	3.31 ± 0.05	6.52 ± 0.01		1.321 ± 0.006	8.64 ± 0.42		
			95.9 ± 0.5	146.0 ± 1.7	3.50 ± 0.04	6.52 ± 0.01		1.250 ± 0.008	13.55 ± 0.54		
			47.6 ± 1.0	146.5 ± 1.5	3.75 ± 0.04	6.52 ± 0.01		1.170 ± 0.005	19.07 ± 0.36		
		4500	201.6 ± 0.8	148.3 ± 2.3	3.37 ± 0.06	6.51 ± 0.00		1.315 ± 0.008	9.05 ± 0.544		
			104.1 ± 0.9	147.2 ± 1.8	3.50 ± 0.05	6.52 ± 0.01		1.260 ± 0.004	12.84 ± 0.30		
			48.6 ± 0.6	148.2 ± 1.1	3.79 ± 0.03	6.53 ± 0.00		1.175 ± 0.002	18.76 ± 0.15		
		90	50	198.5 ± 0.3	149.0 ± 1.0	3.36 ± 0.03		6.52 ± 0.01	1.457 ^c	1.326 ± 0.011	9.00 ± 0.77
				99.1 ± 0.2	146.8 ± 3.0	3.56 ± 0.07		6.52 ± 0.01		1.234 ± 0.003	15.29 ± 0.23
				49.5 ± 0.1	148.1 ± 1.4	3.90 ± 0.03		6.52 ± 0.00		1.137 ± 0.002	21.94 ± 0.15
	500		193.7 ± 0.8	147.5 ± 1.4	3.34 ± 0.05	6.52 ± 0.00	1.322 ± 0.010	9.28 ± 0.67			
			96.2 ± 0.5	148.7 ± 1.8	3.60 ± 0.04	6.52 ± 0.01	1.236 ± 0.009	15.16 ± 0.64			
			47.9 ± 0.3	148.6 ± 2.1	3.88 ± 0.06	6.53 ± 0.01	1.147 ± 0.003	21.30 ± 0.18			
	4500	50	198.5 ± 0.6	147.5 ± 2.3	3.28 ± 0.04	6.52 ± 0.00	1.470 ^c	1.350 ± 0.024	7.31 ± 1.62		
			104.0 ± 1.3	145.9 ± 0.9	3.51 ± 0.02	6.52 ± 0.01		1.248 ± 0.010	14.31 ± 0.71		
			50.4 ± 0.6	147.4 ± 2.3	3.84 ± 0.04	6.51 ± 0.00		1.151 ± 0.023	21.02 ± 1.60		
		500	200.2 ± 0.2	148.6 ± 1.8	3.34 ± 0.03	6.52 ± 0.00		1.331 ± 0.004	9.44 ± 0.25		
			100.4 ± 0.4	148.4 ± 0.6	3.61 ± 0.02	6.52 ± 0.01		1.233 ± 0.004	16.11 ± 0.26		
			50.4 ± 0.4	149.3 ± 1.0	4.01 ± 0.04	6.52 ± 0.01		1.114 ± 0.005	24.19 ± 0.32		
	78	500	200 ± 1.1	149.1 ± 2.0	3.37 ± 0.05	6.51 ± 0.01	1.470 ^c	1.326 ± 0.016	9.83 ± 1.10		
			99.6 ± 0.4	148.5 ± 2.3	3.63 ± 0.06	6.52 ± 0.01		1.227 ± 0.004	16.54 ± 0.27		
			49.4 ± 0.5	147.6 ± 2.2	3.98 ± 0.06	6.52 ± 0.01		1.113 ± 0.004	24.29 ± 0.24		
4500		200.4 ± 0.8	148.9 ± 1.5	3.35 ± 0.03	6.51 ± 0.01	1.332 ± 0.009		9.39 ± 0.61			
		100.7 ± 0.2	149.0 ± 1.7	3.62 ± 0.04	6.52 ± 0.01	1.233 ± 0.003		16.12 ± 0.23			
		50.0 ± 0.9	148.2 ± 2.3	3.97 ± 0.06	6.52 ± 0.01	1.120 ± 0.002		23.82 ± 0.15			

^a Measured by helium pycnometry Hubert (2012)

^b Average calculated from 10 tablets

^c Calculated from true density of pure MCC by using a mixing rules ($\rho_{MCC} = 1.561 \text{ g.cm}^{-3}$)

Transition kinetic study by thermal analysis

The Differential Scanning Calorimetry (DSC) device used for the calorimetric measurements was a Q200[®] from TA Instruments. Calibration was performed with indium. Aluminum crucibles with perforated caps were used and the heating rate was 10°C.min⁻¹ from 20°C to 270°C under a nitrogen purge of 50 mL/min. MCC releases water when heated above 40 °C. Thus and to avoid an increase of pressure in the crucible, a hole was made in the lids for DSC measurements. This method ensured a good reliability of the experiments. Analyses were made in triplicate. DSC takes into account a macroscopic fraction (about 10 mg) of the tablet and was applied in order to estimate the transition degree in the core of tablet. For the studies of CFI transition degree, a kinetic analysis has been performed for each mixture (uncompressed powders and tablets), at the following specific times: 2, 15, 30, 45, 60 and 90 days after tablets fabrication. Uncompressed powders were considered as the references, in order to investigate the tableting impact by comparing the transition kinetic profiles between tablets and uncompressed powders.

Concerning crucibles preparation, two methods were used depending on the type of the sample: powder or tablet. For powders, around 10 mg of sample was put in the crucible. For a correct and reproducible DSC analysis, the bottom of each crucible must be completely covered by the sample. Indeed, this method allows ensuring a homogeneous temperature distribution throughout the sample. Consequently, a special tool was designed for these thermal analyses: a flat punch with a diameter slightly lower than the crucible one. This tool allow to pack the powder on the bottom of the cap. For tablet a similar method was used. As describe by **Fig.1**, the core of tablet was cut by using a cutter blade. Then, this part was put in the crucible, without grinding step, and flattened by using the special tool in order to entirely cover the bottom of the cap. These methods of preparation, without grinding step, allow ensuring that no mechanical stress was applied on samples. Consequently, the crucibles preparation did not induce the polymorphic transformation of the caffeine Form I.

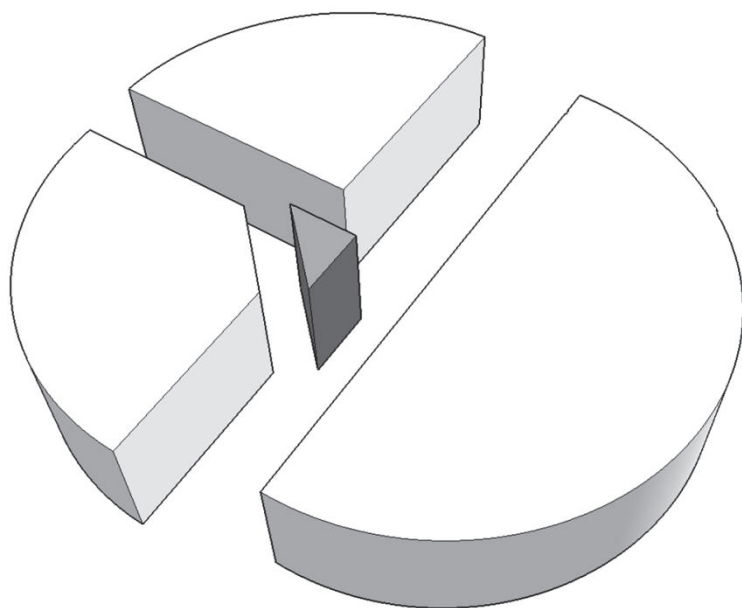


Fig.1: Sample fraction (black part) of tablet for DSC Analysis.

As described by Juban et al.⁴, the transition degree (τ) of the caffeine Form I into Form II was obtained with Eq. 1:

$$\tau = \frac{\Delta_{transH_{(II \rightarrow I)}} \text{ of the sample}}{\Delta_{transH_{(II \rightarrow I)}} \text{ of pure form II}} \cdot \frac{\Delta_{fusH_{(I)}} \text{ of pure form I}}{\Delta_{fusH_{(I)}} \text{ of the sample}} \quad (1)$$

The experimental validation of this method (results shown in Juban et al.⁴) was performed, for each composition studied, in order to confirm the Expression (1).

Statistical analysis

In this work, statistical analyses were performed using the R software (The R foundation) with a threshold of 5% corresponding to the alpha risk. As all data were not normally distributed and variances were not equal, consequently, data could not be normalized, a non-parametric Kruskal-Wallis test was performed. In order to determine significant differences between two parameters, a multiple comparison post hoc test (kruskalmc) was conducted.

Results

Evolution of the CFI transition degree (τ) in uncompressed powders

During three months, a kinetic study was conducted in order to observe the evolution over time of the CFI transition degree (τ) in uncompressed powders (see **Fig.2**). Each symbol represents one of the three compositions studied: pure CFI and binary mixtures of CFI/MCC: 90 and 78 wt% of CFI.

Two transition profiles were observed: one for pure CFI and another one for powder mixtures. Uncompressed powder of pure caffeine Form I showed a first quick transition stage over the first 15 days until reaching a plateau (about 30 %) from the fifteenth day. However, for the two binary mixtures, this quick transition stage has lasted 60 days. After that, a plateau value of about 55 % was reached. For the transition degree values, the difference observed between the two mixtures was not significant.

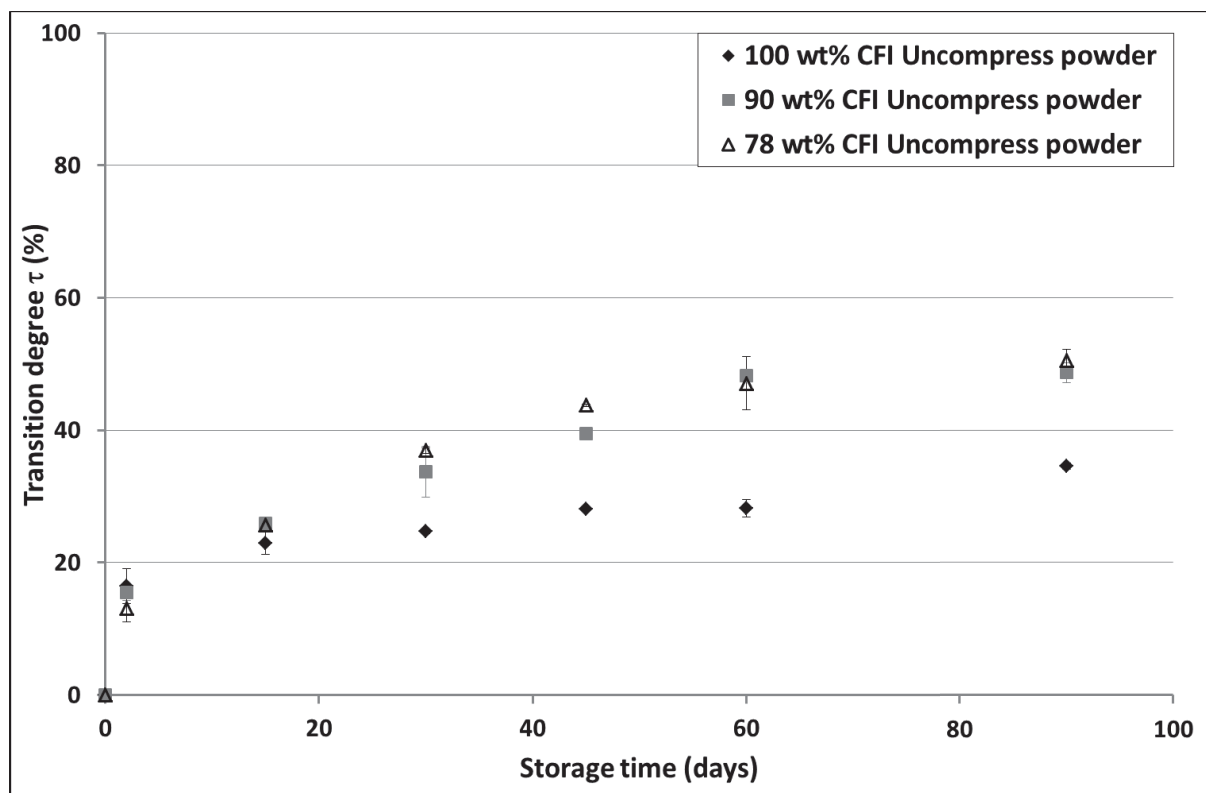


Fig.2: Evolution over time of the CFI transition degree in uncompressed powders for the three compositions studied, $n=3$.

Evolution of the CFI transition degree (τ) in tablets

Impact of the velocity of the mobile punch during tableting

As with uncompressed powders, a kinetic study of the CFI transition degree occurring in tablets was also conducted during three months. For each composition, results obtained for tablets were compared to the ones obtained in uncompressed powders. In a first step, the impact of compression load on CFI transition degree in tablets was conducted. Whatever the composition studied and the compression speed tested, no significant difference was observed between the three compression loads (data not shown). Consequently results obtained for tablets made at different compression pressures were gathered.

In order to evaluate the impact of the velocity of the mobile punch, the evolution over time of the CFI transition degree in tablet made at three different compression speeds (50, 500 and 4500 mm.min⁻¹) was measured. For clarity reasons, **Fig.3** presents the kinetic study of the CFI transition degree for one composition (100 wt% of CFI). However, the same results were observed for other compositions. Uncompressed powder and tablets made at three different compression speeds are represented by the cross and full symbols, respectively.

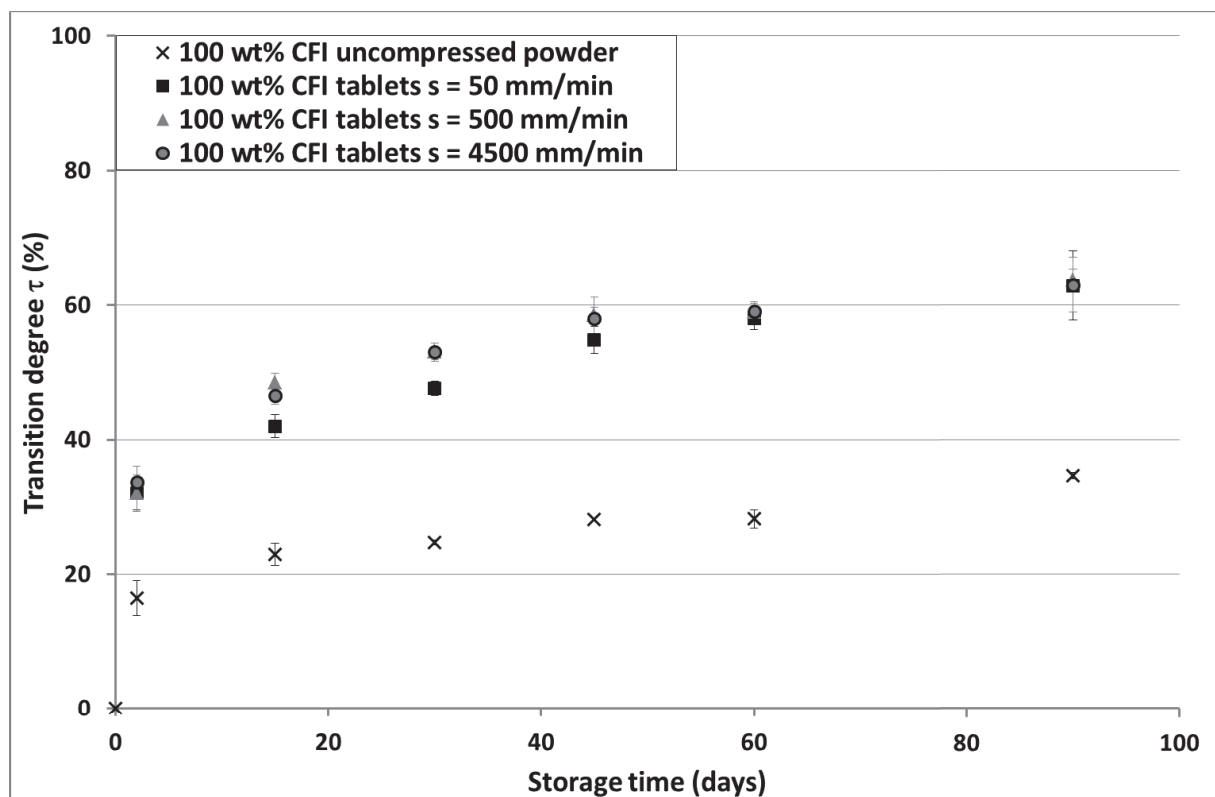


Fig.3: Evolution over time of the CFI transition degree in uncompressed powders and tablets of pure CFI made at three different compression speeds, n=3 for uncompressed powder and n=9 for tablets.

The transition profile in tablets was similar to the one observed with uncompressed powder: a first rapid growth stage until reaching a plateau. The plateau value was more important in tablets than in uncompressed powders. Moreover, for all compositions, a constant gap of around 25% was observed between uncompressed powders and tablets. Whatever the compression speed, the transition degree was almost identical just after compression and the transition profiles were similar all along these kinetic studies. The velocity of the mobile punch did not alter the transition of the caffeine form I into form II after compression. Nevertheless, the content of the transformed phase (caffeine form II) was initially more important in tablets than in uncompressed powder.

Impact of the API dilution

In order to observe the influence of the API dilution on the transition of caffeine form I into form II, **Fig.4** displays the evolution over time of the gap between the CFI transition degree obtained in uncompressed powders and in tablets for the three compositions studied. Each composition is represented by a symbol. Considering that compression pressure and compression speed have not an impact on the CFI transition degree, the results obtained for tablets made at different compression loads and speeds were regrouped ($n = 27$ and $n = 3$ for tablets and uncompressed powders, respectively). Then, for each composition studied, the difference between uncompressed powder and tablets, for the transition of the caffeine Form I into Form II, was calculated. This method allows ensuring a satisfactory comparison between the different compositions. Two situations were observed depending on the tablet formulation. Indeed, for pure CFI, the calculated gap slightly increased during the first 30 days (between 16 % and 26 %) until reaching a plateau from the thirtieth days (around 30 %). By contrast, for binary mixtures of CFI/MCC, gap was kept constant (around 25 %) all along the kinetic study. The addition of a diluent in the formulation seems to have an impact on the CFI transition degree, but this impact appears to be independent of the diluent content.

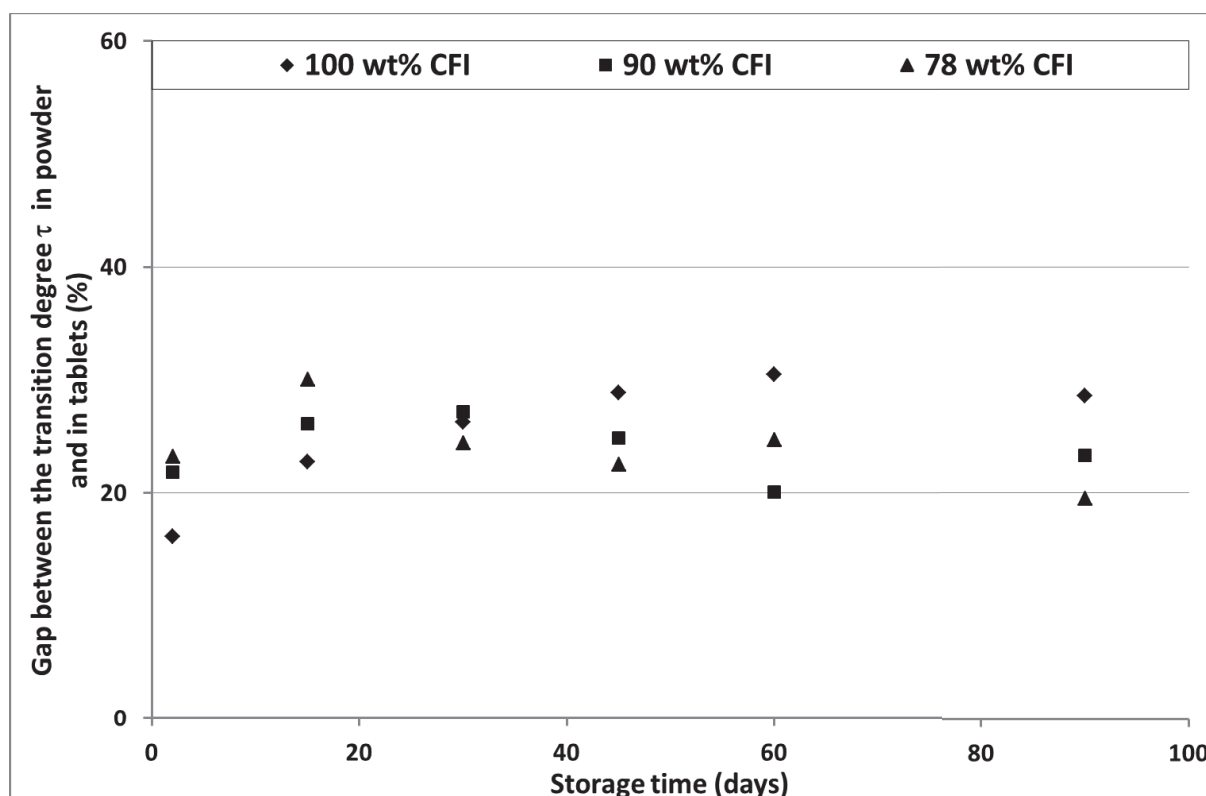


Fig.4: Evolution over time of the gap between the CFI transition degree in uncompressed powders and tablets for the three compositions studied.

Discussion

Evolution of the CFI transition degree (τ) in uncompressed powders

Whatever the composition studied the transition of the metastable caffeine Form I into its stable form (Form II) was rapidly observed in uncompressed powders. These results are consistent with those found in the literature by [Mazel et al.¹⁸](#), [Hédoux et al.²⁸](#) and [Juban et al.⁴](#) and confirm that the caffeine Form I which is metastable at room temperature and atmospheric pressure tends to move progressively with time towards its stable Form II.

Evolution of the CFI transition degree (τ) in tablets

Several similarities were observed between results obtained in this study and the ones presented by [Juban et al.⁴](#), even though the tableting presses were different. In fact, for all compositions, CFI transition degree was higher in tablets than in uncompressed powders. As reported by some authors in the literature^{18,20}, these results mean that a part of this transformation was induced by the direct compression process. Moreover, the compression pressures did not have an impact on the transition

of the metastable caffeine Form I into its stable Form II. For CFI, whatever the intensity of the compression pressure applied, the transition degrees just after compression were similar. These results mean that the compression pressure has just a triggering effect when a sufficient compression pressure is applied during tableting. Moreover, the results show that the transition degree of the caffeine form I into form II just after compression was not dependent on the mobile punch velocity whatever the composition (pure caffeine or caffeine mixed with a diluent).. For this polymorphic system, the control of the punch velocity is unnecessary since a very small velocity (long compression time) and a high velocity (short compression time) led to the same transition degree. This process parameter seems to be inefficient for controlling polymorphic transition induced by the compression.

Fig.5 presents the evolution over time of the gap between the CFI transition degree obtained in uncompressed powders and in tablets for the three compositions studied. A comparison was made between results obtained in this work and the ones presented by [Juban et al.⁴](#). Each composition was represented by a symbol. Full or empty symbols correspond to the gaps calculated in this study or the ones presented in the previous work, respectively. During the kinetic study of pure caffeine Form I, the calculated gap for the CFI transition degree between uncompressed powder and tablets displays a slight increase during the first days before reaching a plateau. By contrast, the ones calculated for binary mixtures were kept constant all along the kinetic analysis (around 20%). Results obtained for mixtures of CFI/MCC are in agreement with the ones presented by [Juban et al.⁴](#). No significant difference was observed between these gaps, meaning that the polymorphic transition of the caffeine Form I is no alter by process parameters applied during tablet manufacturing. Consequently, it could be interesting to express the results for the CFI transition degree in gap between uncompressed powder and tablets than in percentage of the transformed phase. This method allows comparing results obtained from different tableting processes.

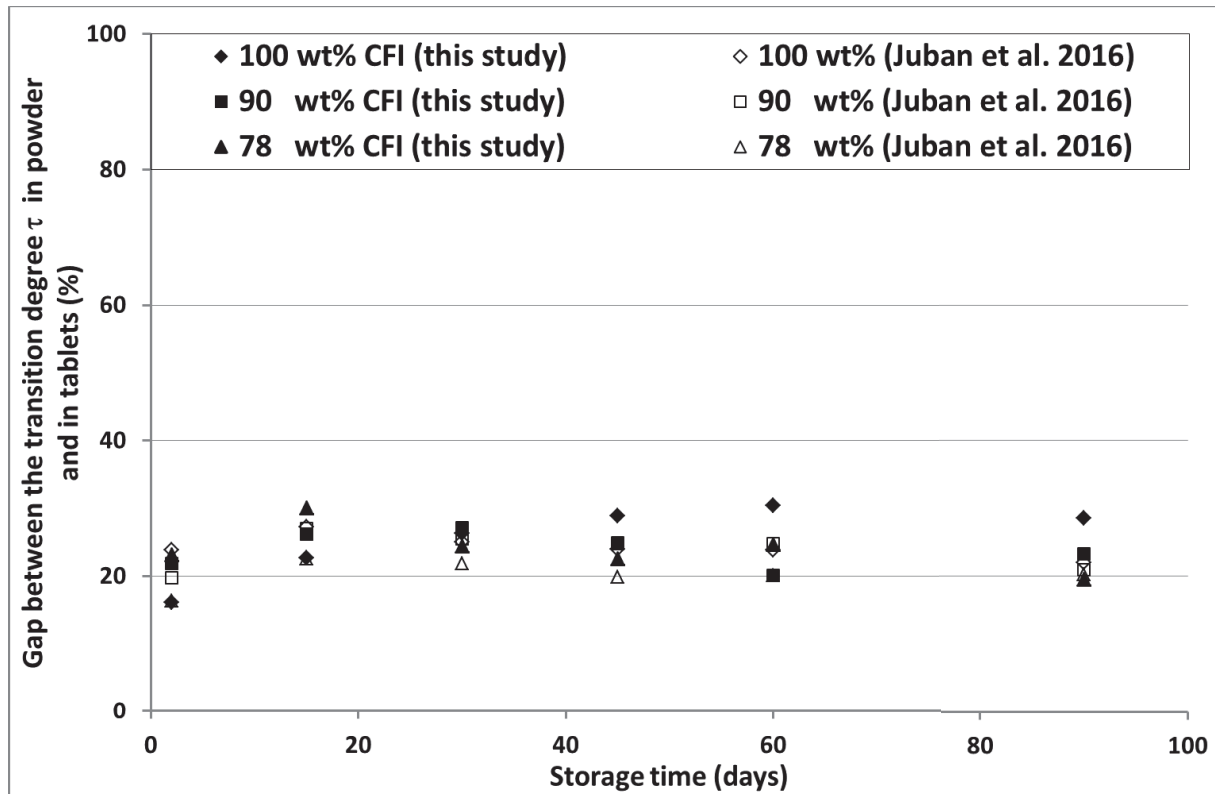


Fig.5: Evolution over time of the gap for CFI transition degree between uncompressed powders and tablets for the three compositions studied both in this work and results presented by Juban et al. (2016)

Analysis of the transformation kinetic rate and mechanism

By using a stretched exponential law derived from the Johnson-Mehl-Avrami model, Juban et al.⁴ have shown that the solid-state transformation of caffeine was only controlled by nucleation of the Form II into the crystal lattice of the Form I. Since new data of transition was obtained on tablets manufactured with another type of press, one could wonder if the transition mechanism is similar or different. The same kinetic expression (Eq. 2) as previously used by Juban et al.⁴ was considered, and the two kinetic parameters were determined by fitting the model equation on the experimental data.

$$X(t) = 1 - e^{\left[-\left(\frac{t}{\tau_N}\right)^n\right]} \quad (2)$$

Where t the time, X the volume fraction of the transformed phase, τ_N the characteristic kinetic time, and n the exponent indicating the mechanism which controls the transition. A value of n lower than 1 means that the transition mechanism is only dependent on the nucleation.

The calculated profiles are shown in **Fig.6** and compared with the experimental points. The fitted parameters n and τ_N are displayed in **Table 3**. The mean relative deviation between the experimental and the calculated volume fractions is 5 % both for uncompressed powders and tablets. These results confirm that the transition kinetic rate measured in this study could also be correctly represented with this stretched exponential law. The values of n are in a close range from 0.21 to 0.50. This results are similar than the ones observed by [Juban et al.⁴](#). Whatever the compression technology used, the transition mechanism is nucleation dependent.

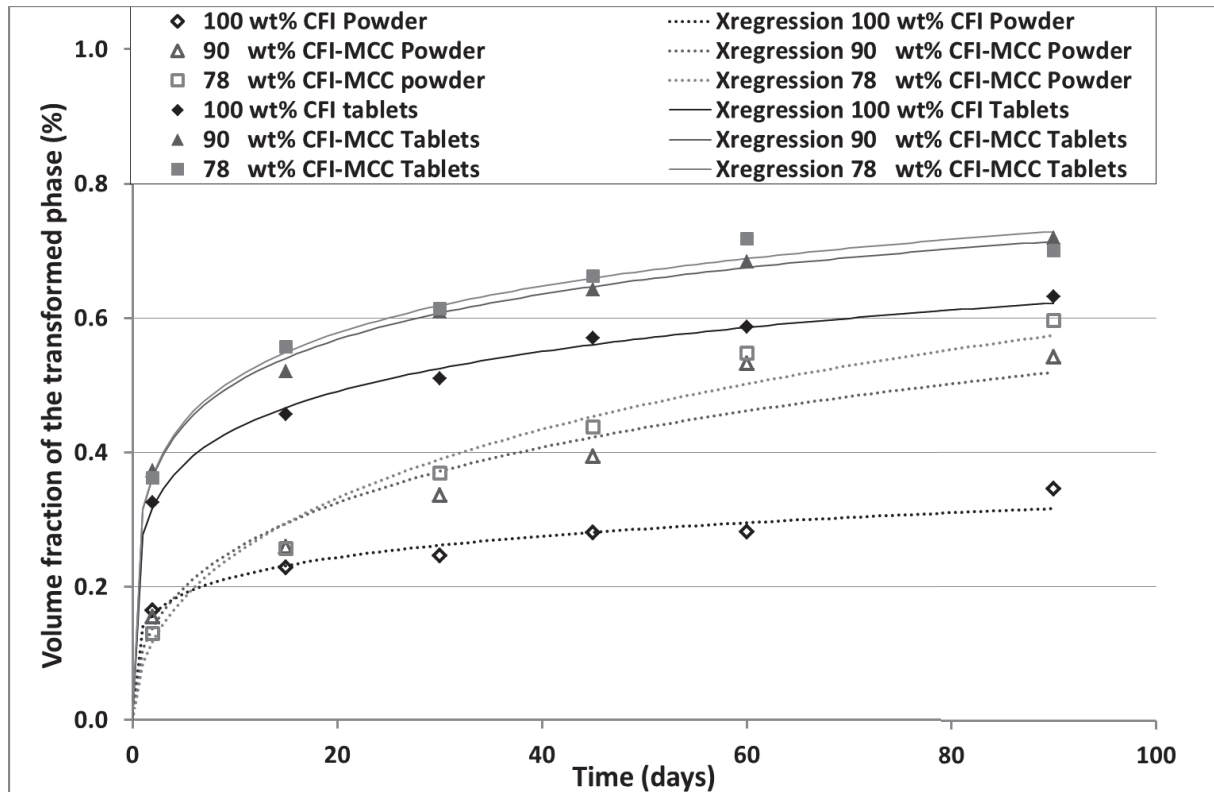


Fig.6: Evolution over time of the volume fraction of the transformed phase. Comparison between experimental data and calculated values obtained from the kinetic laws (2) for uncompressed powder and tablets, respectively.

Table.3: Comparison of the values of τ_N and n calculated in this study with the kinetic laws (2) for uncompressed powder and tablets, respectively, with the ones presented by [Juban et al., 2016](#).

		This study				Juban et al. (2016)			
		Uncompressed powders		Tablets		Uncompressed powders		Tablets	
Diluent	wt% CFI	n	τ_N	n	τ_N	n	τ_N	n	τ_N
-	100	0.21	9994	0.24	101	0.33	114	0.19	8
MCC	90	0.41	191	0.27	39	0.30	147	0.25	13
	78	0.50	124	0.28	34	0.20	398	0.19	23

Conclusion

In order to improve the understanding of the PITs occurring during the direct compression process, a complementary study to a previous one (Juban et al.⁴) was performed in order to investigate the impact of the velocity of the punch on the polymorphic transition since this process parameters is known to influence tablet mechanical properties. This was possible by using an electric press instead of a compression simulator.

Several similarities with the previous work were observed. The CFI transition degree was higher in tablet than in uncompressed powder, meaning that the direct tableting process has the ability to trigger the polymorphic transformation of the caffeine form I into form II. Moreover, the value of the CFI transition degree was not altered by the maximum compression load. In the same way, this study shows that the punch velocity had not a decisive influence on the level of the polymorphic transition of caffeine form I into form II just after compression. This observation is corroborated by the analysis of the mechanism of the transition occurring in the tablet at rest which is independent on the press technology used. Controlling the punch velocity seems not relevant for preventing or enhancing the transition of a solid form in a tableting process

The incorporation of a diluent in the formulation had a small impact on the CFI transition degree. Nevertheless, unlike the results presented by Juban et al.⁴, the impact of the dilution of the caffeine Form I with MCC as diluent wasn't observed in this study. This difference could be due to the press compression technology used for tableting.

Acknowledgements

The support of the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche is gratefully acknowledged. We would like to thank Medel'Pharm especially T. Ménard, G. Tardy and B. Villa as well as the technician G. Conod-Nardi B. Ponsard and O. Pollet for their technical support. We also wish to thank the IVTV platform (ANR-10-EQPX-06-01).

Declaration of interest

The authors report no conflicts of interest. Only authors are responsible for the content and writing of this paper.

References

1. Brittain HG. Effects of mechanical processing on phase composition. *J. Pharm. Sci.*, 2002; 91, 1573-1580.
2. Zhang GGZ, Law D, Schmitt EA, Qiu Y. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. *Adv. Drug Deliv.*, 2004; 56, 371-390.
3. Descamps M, Willart JF. Perspectives on the amorphization/milling relationship in pharmaceutical materials, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2016. Doi: 10.1016/j.addr.2016.01.011.
4. Juban A, Briançon S, Puel F. Processing-induced-transformations (PITs) during direct compression: Impact of tablet composition and compression load on phase transition of caffeine. *Int. J. Pharm.*, 2016; 501, 253-264.
5. Bauer J, Spanton S, Henry R, Quick J, Dziki W, Porter W, Morris J. Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharmaceutical Res.*, 2001; 18, 859–866.
6. Morris KR, Griesser UJ, Eckhardt CJ, Stowell JG. Theoretical approaches to physical transformations of active pharmaceutical ingredients during manufacture processes. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2001; 48, 91-114.
7. Petit S, Coquerel G. Transformations physiques de cristaux moléculaires induites par les procédés industriels de fabrication : approche théorique, conséquences et exemples. *Cristal 3*, 2004 ; conférence sur la cristallisation et la précipitation industrielles, Saint-Etienne.
8. Wu CY, Seville JPK. A comparative study of compaction properties of binary and bilayer tablets. *Powder Technol.*, 2009; 189, 285-294.
9. Hennigan MC, Ryder AG. Quantitative polymorph contaminant analysis in tablets using raman and near infra-red spectroscopies. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2013; 72, 163-171.

10. Zhang Y, Law Y, Chakrabarti S. Physical properties and compact analysis of commonly used direct compression binders. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2003; 4, Article 62.
11. Chieng N, Rades T, Aaltonen J. An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2011; 55, 618-644.
12. Nauha E, Bernstein J. "Predicting" polymorphs of pharmaceuticals using hydrogen bond propensities: probenecid and its two single-crystal-to-single phase transitions. *J. Pharm. Sci.*, 2015; 104, 2056-2061.
13. Chakravarty P, Suryanarayanan R, Govindarajan R. Phase transformation in thiamine hydrochloride tablets: influence on tablet microstructure, physical properties, and performance. *J. Pharm. Sci.*, 2012; 101, 1410-1422.
14. Chan HK, Doelker E. Polymorphic transformation of some drugs under compression, *Drug Development and Industrial Pharmacy.*, 1985; 11, 315–332.
15. Lefebvre C, Guyot-Hermann AM, Draguet-Brughmans M, Bouche R, Guyot JC. Polymorphic transitions of carbamazepine under grinding and compression. *Drug Development and Industrial Pharmacy.*, 1986; 12, 1913–1927.
16. Boldyreva EV, Dmitriev V, Hancock BC. Effect of pressure up to 5.5 GPa on dry powder samples of chlorpropamide form-A. *Int. J. Pharm.*, 2006; 327, 51–57.
17. Otsuka M, Ibe K, Tokudome Y, Ohshima H. Nano- and macro- geometrical structural change of caffeine and theophylline anhydrate tablets during hydration process by using X-ray computed tomography. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2009 ; 73, 351-359.
18. Mazel V, Delplace C, Busignies V, Faivre V, Tchoreloff P, Yagoubi N. Polymorphic transformation of anhydrous caffeine under compression and grinding: a re-evaluation. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 2011; 37, 832-840.
19. Pinto SS, Diogo P. Thermochemical study of two anhydrous polymorphs of caffeine. *J. Chem. Thermodyn.*; 2006; 38, 1515–1522.
20. Pirttimakki J, Laine E, Ketolainen J, Paronen P. Effects of grinding and compression on crystal structure of anhydrous caffeine. *Int. J. Pharm.*, 1993; 95, 93–99.
21. Hubert S, Briancon S, Hédoux A, Guinet Y, Paccou L, Fessi H, Puel F. Process induced transformations during tablet manufacturing: phase transition analysis of caffeine using DSC and low frequency micro-Raman spectroscopy. *Int. J. Pharm.*, 2011; 420, 76–83.
22. Hédoux A, Guinet Y, Paccou L, Danède F, Derollez P. Polymorphic transformation of anhydrous caffeine upon grinding and hydrostatic pressuring analyzed by low-frequency raman spectroscopy. *J. Pharm. Sci.*, 2013; 102, 162-170.
23. Garr JSM, Rubinstein MH. An investigation into the capping of paracetamol at increasing speeds of compression. *Int. J. Pharm.*, 1991a; 72, 117-122.

24. Garr JSM, Rubinstein MH. The effect of rate of force application on the properties of microcrystalline cellulose and dibasic calcium phosphate mixtures. *Int. J. Pharm.*, 1991b ; 73, 75-80.
25. Larhrib H, Wells JI, Rubinstein MH. Compressing polyethylene glycols: the effect of compression pressure and speed. *Int. J. Pharm.*, 1997; 147, 199-205.
26. Tye CK, Sun CC, Amidon GE. Evaluation of the effects of tableting speed on the relationships between compaction pressure, tablet tensile strength, and tablet solid fraction. *J. Pharm. Sci.*, 2004; 94, 465-472.
27. European Pharmacopoeia, 2014. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), eighth ed., Strasbourg, France.
28. Hédoux A, Decroix AA, Guinet Y, Paccou L, Derollez P, Descamps M. Low- and High-Frequency Raman Investigations on Caffeine: Polymorphism, Disorder and Phase Transformation. *J. Phys. Chem. B.*, 2011; 115, 5746–5753.

II.B.3- Conclusion

Cette nouvelle étude, s'inscrivant dans la continuité du travail précédent, a permis d'étudier l'impact d'un second paramètre de procédé (vitesse de compression) sur les transitions de phase de la caféine Forme I. L'évaluation de l'influence de ce paramètre, a nécessité l'utilisation d'une machine de fatigue électrique ([ElectroPuls™ E10000, Instron®](#)), spécialement instrumentée pour cette étude avec un jeu de poinçon et une matrice. Cette presse présente l'avantage de pouvoir contrôler précisément la vitesse de compression lors de la fabrication des comprimés. Dans ce travail, quatre paramètres pouvant influencer la transition polymorphique de la caféine Forme I en Forme II ont été analysés : le procédé de compression directe en lui-même, la pression et la vitesse de fabrication et la dilution du principe actif.

Plusieurs similitudes avec l'étude [II.A](#) ont été observées. Les taux de transition calculés pour les comprimés sont supérieurs à ceux obtenus pour les poudres non comprimés. Ces résultats confirment ainsi l'effet déclencheur du procédé de compression direct sur la transformation de la caféine. De plus, la pression de fabrication ne présente pas d'impact significatif sur cette transition polymorphique, et ce quelle que soit la vitesse de compression testée.

L'étude du second paramètre de procédé a montré que la vitesse de compression n'a pas d'impact sur la transformation polymorphique de la caféine. Dans ce travail, la transition de la caféine Forme I en Forme II n'est pas dépendante des deux paramètres de procédé testés. Seul le stress mécanique et/ou thermique engendré par le procédé de compression directe a un impact sur cette transition de phase.

Les transitions de phase de la caféine sont légèrement impactées par l'incorporation d'un diluant dans la formulation. Cependant, à la différence des résultats obtenus dans la section précédente ([Section II.A](#)), cet impact est le même, quelle que soit la proportion de diluant incorporée dans les comprimés (pas d'effet de dilution du principe actif observé dans ce travail). Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette différence. En effet, elle peut être due au type de presse utilisé pour la fabrication des comprimés (et plus particulièrement au profil de compression utilisé : piloté par déplacement du poinçon mobile ou par force permettant respectivement un contrôle précis de la vitesse ou de la pression de fabrication). Cette différence peut également être due au lot de caféine Forme I et/ou aux variations de température lors du stockage.

Enfin, quelle que soient les conditions opératoires choisies pour la fabrication des comprimés, le mécanisme qui domine la transition de la caféine Forme I en Forme II est toujours la nucléation.

CONCLUSION

Les travaux menés dans ce chapitre ont permis d'améliorer la compréhension des transformations induites par le procédé de compression directe, en étudiant l'impact des conditions opératoires (procédé et formulation) sur la transition polymorphique de la caféine Forme I en Forme II. Quatre paramètres ont ainsi été étudiés : deux paramètres de procédé (pression et vitesse de compression) et deux paramètres de formulation (nature du diluant et l'effet de dilution du principe actif).

La première partie axée sur l'étude de l'impact de la composition des comprimés et de la pression de fabrication sur la transition polymorphique de la caféine a permis d'apporter plusieurs informations concernant ces transitions. Les taux de transition calculés pour les comprimés sont supérieurs à ceux des poudres non comprimées, montrant ainsi l'effet déclencheur du procédé de compression directe sur la transformation polymorphique de la caféine. La transition de la caféine semble être uniforme sur tout le volume du comprimé, en effet, aucun écart significatif n'a été observé entre les deux zones analysées (cœur et bord). Des analyses qualitatives complémentaires, réalisées par Tomographie à Rayons X ([Annexe 1](#)), ont permis de confirmer que les comprimés présentent une porosité relativement constante dans tout leur volume, mais il n'est pas possible de relier la densité locale et le taux de transition. Les cinétiques d'évolution du taux de transition de la caféine présentent un profil similaire dans les comprimés et les poudres non comprimées. Cependant, un décalage de l'ordre de 20% et 30% est observé entre ces deux situations. Ainsi, le saut de transition obtenu par la compression est maintenu vis-à-vis de la poudre non comprimée. La dynamique de transition au sein du cristal de caféine demeure identique. Cet écart de taux de transition n'est pas rattrapé par la poudre au cours du temps. De plus, cet accroissement de taux de transition consécutif à la compression semble être fonction de la nature du diluant incorporé dans la formulation. La transformation polymorphique de la caféine est dépendante des paramètres de formulation (nature du diluant utilisé et dilution du principe actif). Cependant, l'impact de la dilution n'est observé que pour les mélanges contenant de la cellulose microcristalline. Enfin, quelle que soit la composition analysée, une pression de fabrication plus élevée ne traduit pas un taux de transition plus important.

L'étude complémentaire menée dans la seconde partie a confirmée l'effet déclencheur du procédé de compression direct sur la transition de phase de la caféine Forme I, ainsi que le décalage entre les valeurs des taux de transition de la CFI calculé pour les poudres non comprimées et les comprimés. Un décalage de 20% pour les mélanges CFI/MCC est retrouvé dans cette étude, confirmant les observations de la première partie. De plus, les résultats ont montré que la transition

de la caféine Forme I en Forme II n'est pas dépendante des paramètres de procédé testés (vitesse et pression de fabrication). En revanche, cette dernière est légèrement impactée par l'incorporation d'un diluant dans la formulation. Néanmoins, à la différence des résultats obtenus précédemment, cet impact est le même, quelle que soit la proportion de diluant incorporé dans les comprimés. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette différence : le type d'outillage, le lot de caféine Forme I ou encore les conditions de stockage (température ambiante et non température contrôlée).

La principale différence entre ces deux études réside sur l'utilisation de deux techniques de compression différentes pour la fabrication des comprimés. Il ressort de ces deux études que la transition de la caféine Forme I en Forme II n'est pas dépendante des paramètres de procédé analysés. Seul le stress mécanique et/ou thermique engendré par le procédé de compression directe a un impact sur cette transition de phase (effet déclencheur du procédé de compression directe). Les paramètres de formulation ont quant à eux, eu plus d'impact sur les transitions de phase solide de la caféine. L'incorporation d'un diluant dans la formulation, ainsi que la nature de celui-ci, sont deux facteurs influençant la transformation de la caféine Forme I.

L'ensemble de ces résultats montrent que la transition polymorphique de la caféine au cours du procédé de compression directe est un phénomène complexe dépendant de nombreux facteurs. Dans cette partie, plusieurs lots de caféine Forme I ont été utilisés et les analyses n'ont pas toutes été effectuées en même temps. De plus, les comprimés ont été stockés à température ambiante et au cours d'une année, la température de stockage varie entre 18°C et 30°C. Afin d'évaluer l'impact de ces variations de température, une étude cinétique du taux de transition de la CFI a été réalisée à température contrôlée ([Annexe 2](#)). Les résultats obtenus dans cette étude annexe indiquent que la température de stockage ne semble pas être le facteur de cause principale des écarts observés lors des différentes études du taux de transition de la caféine forme I en forme II. En revanche, les résultats des taux de transition semblent dépendants du lot de CFI utilisé. Par conséquent, il semble plus correct d'analyser les transformations induites par les procédés industriels en raisonnant en termes de pourcentage d'écart entre les poudres non comprimées et les comprimés correspondant à ces lots, plutôt qu'en pourcentage de phase transformée.

Ce chapitre aura également permis d'améliorer la compréhension des mécanismes de transformation de la caféine anhydre métastable en forme stable au cours du procédé de compression directe. L'utilisation d'une loi exponentielle étirée du model de Johnson-Mehl-Avrami, a permis de confirmer que le phénomène qui domine la transition polymorphique dans les poudres et dans les comprimés à température ambiante est la nucléation, et ce quel que soit l'outillage de compression utilisé.

RESUME

Les transformations induites par les procédés industriels (TIPI) pouvant survenir lors des différentes étapes de mise en forme des médicaments, présentent un intérêt majeur pour les industries pharmaceutiques. De ce fait, une étude a été menée sur les transitions de phase d'un principe actif modèle, la caféine anhydre Forme I (CFI), survenant lors du procédé de compression directe, en analysant l'impact des conditions opératoires (procédé et formulation) sur ces transformations.

Ce chapitre est axé sur l'évaluation de l'impact de deux paramètres de formulation : nature du diluant et impact de la dilution de la caféine, et deux paramètres de procédé : la pression et la vitesse de fabrication, sur les transitions de phase de la caféine Forme I. Des comprimés ont été fabriqués à partir de caféine Forme I pure et de mélanges binaires CFI/Diluant (cellulose microcristalline ou phosphate de calcium dibasique anhydre). Les taux de transition de la CFI ont été déterminés par analyse calorimétrique différentielle (ACD). Une étude cinétique a été conduite durant plusieurs mois afin d'observer l'influence de ces différents paramètres sur la transition de la caféine Forme I en Forme II.

Les résultats ont montré que le procédé de compression directe a un effet déclencheur sur la transition polymorphique de la caféine : les transitions sont plus importantes dans les comprimés que dans les poudres non comprimées. Quelles que soient la pression et la vitesse de fabrication appliquées lors du procédé de compression, le taux de transition de la caféine Forme I reste constant. Enfin, une analyse du mécanisme de transition de la caféine Forme I a été réalisée en utilisant une loi exponentielle étirée du modèle de Johnson-Mehl-Avrami. Cette analyse a permis de montrer que la transition polymorphique de la caféine Forme I $\rightarrow$ Forme II est uniquement contrôlée par nucléation, et ce quelle que soit sa forme (poudre ou comprimé) et les paramètres appliqués lors du procédé de compression directe.

CHAPITRE III : ETUDE DES PROPRIETES DES COMPRIMES EN RELATION AVEC LES PARAMETRES DU PROCEDE DE COMPRESSION

CHAPITRE III : ETUDE DES PROPRIETES DES COMPRIMES EN RELATION AVEC LES PARAMETRES DU PROCEDE DE COMPRESSION	135
INTRODUCTION	136
III.A- Etude des propriétés mécaniques des comprimés.....	137
III.A.1- Introduction	137
III.A.2- Résultats expérimentaux: Article 3	138
III.A.3- Etudes complémentaires	159
III.A.4- Conclusion.....	173
III.B - Etude des paramètres du procédé de compression	174
III.B.1- Introduction	174
III.B.2- Eléments de théorie	175
III.B.3- Résultats.....	177
III.B.4- Discussion.....	187
III.B.5 - Conclusion	197
CONCLUSION	198
RESUME	200

INTRODUCTION

Les comprimés sont constitués d'un mélange de poudres mises en forme par le procédé de compression. Dans ce chapitre, l'objectif est d'améliorer la compréhension de ce procédé, en analysant l'impact des conditions opératoires et des caractéristiques inhérentes au procédé de compression directe sur les propriétés mécaniques des comprimés.

Dans la première partie, deux paramètres de formulation : composition et nature du diluant, et un paramètre de procédé : la pression de fabrication, pouvant impacter les propriétés mécaniques des comprimés (contrainte à la rupture et dureté) seront analysés. Les résultats obtenus permettront de mettre en évidence un lien entre ces deux propriétés mécaniques. Un modèle permettant de prédire la contrainte à la rupture des comprimés (caractéristique globale) à partir des mesures locales de dureté a été développé et validé avec des résultats expérimentaux. Deux études complémentaires ont ensuite été menées afin de vérifier l'efficacité et la robustesse de ce modèle. Ce dernier a ainsi été testé sur un second mélange binaire de poudre, mais également avec des valeurs de contrainte à la rupture obtenues à partir de tests de rupture diamétrale effectués à différentes vitesses. Enfin, les performances de ce modèle ont été comparées avec un modèle de la littérature ([Wu et al., 2005](#)).

La seconde partie porte sur l'étude de l'influence des conditions opératoires sur les caractéristiques de cycle des comprimés. Les résultats obtenus suite aux exploitations des cycles de compression ont permis de relier un paramètre de procédé à une propriété mécanique des comprimés, engendrant la création d'un second modèle de prédiction de la contrainte à la rupture des comprimés basé sur leur pression de fabrication. Suite à la validation de ce second modèle, des études complémentaires ont été réalisées afin de vérifier sa robustesse et d'approfondir les connaissances sur son domaine d'application. Enfin, la capacité de prédiction de ce nouveau modèle a pu être évaluée en le comparant avec les deux autres modèles testés dans la partie précédente.

III.A- Etude des propriétés mécaniques des comprimés

III.A.1- Introduction

Lors de la fabrication de comprimés pharmaceutiques, des mesures sont prises pour s'assurer qu'ils possèdent une résistance mécanique convenable afin d'éviter tout effritement ou rupture lors de leur manipulation. Par conséquent, la résistance à la rupture des comprimés est un paramètre essentiel à prendre en considération. Dans cette partie, l'objectif est d'évaluer l'impact des conditions opératoires du procédé de compression directe sur les propriétés mécaniques des comprimés (résistance à la rupture et dureté).

L'étude de l'influence d'un paramètre de procédé (la pression de fabrication) et d'un paramètre de formulation (impact de la dilution) sur les propriétés mécaniques de comprimés fabriqués à partir d'un système binaire composé de caféine forme I et de cellulose microcristalline, a donné lieu à une première question. Existe-t-il une relation entre les deux propriétés mécaniques étudiées ? Un premier travail, portant sur le développement d'un modèle de prédiction de la contrainte à la rupture de comprimés pharmaceutiques basée sur des mesures locales de dureté, a permis d'apporter des éléments de réponse. Ce modèle a été validé avec des résultats expérimentaux. Une comparaison de ses performances avec un modèle de la littérature ([Wu et al., 2005](#)) a également été réalisée. Ce travail a donné lieu à une publication en 2015.

A la suite de ce travail, une seconde question s'est posée : Quel est le domaine d'application de ce modèle de prédiction ? En effet, le modèle a été développé à partir d'un système binaire composé de deux matières ([Section III.A.2](#)) présentant un comportement plastique sous compression. Afin de vérifier sa robustesse et d'évaluer son domaine d'application, une seconde étude a été menée avec un système binaire composé de caféine forme I et de phosphate de calcium dibasique anhydre (DCPA), ce dernier présentant un comportement fragmentaire sous compression ([Ilkka et Paronen, 1993](#)).

Enfin, une dernière étude ayant pour objectif d'approfondir les connaissances sur le domaine d'application de chaque modèle de prédiction, a été conduite. Ce travail a permis d'évaluer l'impact de la vitesse du test de rupture diamétrale sur la résistance à la rupture des comprimés. Pour chaque vitesse étudiée, les deux modèles permettant de prédire la contrainte à la rupture des comprimés ont été testés.

III.A.2- Résultats expérimentaux: Article 3

PREDICTIVE MODEL FOR TENSILE STRENGTH OF PHARMACEUTICAL TABLETS BASED ON LOCAL HARDNESS MEASUREMENTS

(Published in International Journal of Pharmaceutics 490 (2015) 438-445)

Author names and affiliations:

Audrey JUBAN^a, Cécile NOUGUIER-LEHON^b, Stéphanie BRIANCON^a, Thierry HOC^b, François PUEL^{a,c}.

^a *Université de Lyon, F-69622 Lyon, France. Université Lyon 1, Villeurbanne, CNRS, UMR5007, Laboratoire d'Automatique et de Génie des Procédés (LAGEP), CPE-Lyon, 43 bd du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex, France*

^b *Université de Lyon, LTDS UMR CNRS 5513, Ecole Centrale de Lyon, 36 avenue Guy de Collongue, 69134 ECULLY cedex, France*

^c *Université Paris Saclay, CentraleSupélec Paris, Laboratoire de Génie des Procédés et Matériaux (LGPM), EA 4038, Grande Voie des Vignes, 92290 Châtenay-Malabry, France*

Corresponding author : Prof. F. Puel, +33 (0)1 411 311 09, francois.puel@centralesupelec.fr

Abstract

In the pharmaceutical field, tablets are the most common dosage forms for oral administration. During the manufacture of tablets, measures are taken to assure that they possess a suitable mechanical strength to avoid crumbling or breaking when handling while ensuring disintegration after administration. Accordingly, the tensile strength is an essential parameter to consider. In the present study, microscopic hardness and macroscopic tensile strength of binary tablets made from microcrystalline cellulose and caffeine in various proportions were measured. A relationship between these two mechanical properties was found for binary mixture. The proposed model was based on two physical measurements easily reachable: hardness and tablet density. Constants were determined from the two extreme compositions of this given system. This model was validated with experimental results, and a comparison was made with the one developed by [Wu et al. \(2005\)](#). Both models are relevant for this studied system. Nonetheless, with this model, the tablet tensile strength can be connected with a tablet characteristic at microscopic scale in which porosity is not needed.

Keywords

Tablet tensile strength

Powder mixture

Predictive model

Direct compression

Nanoindentation

Diametral compression test

Chemical compounds studied in this article

Caffeine (PubChem CID: 2519); Microcrystalline cellulose (PubChem CID: 14055602)

1. Introduction

In the pharmaceutical field, tablets are the most common dosage form for oral administration and these forms occupy two thirds of the global drug market (Wu and Seville, 2009). Tablets are composed of numerous particulate materials that are bound together under pressure in order to be delivered as a unit. The nature of these compounds (physical and chemical) as well as the processing conditions is crucial for the properties of the blend and, consequently, the tablet ones (Tejedor et al., 2015). For example, it is well known that the macroscopic dissolution of tablets depends on the physicochemical properties of the micrometric powders such as contact angle, surface area and particle size (Tran et al., 2015; Leonardi and Salomon, 2013). In the same way, recent studies have been conducted on mechanical properties (Tejedor et al., 2015; Al-khattawi et al., 2014; Sun, 2011; Narayan and Hancock, 2003). However, the relationship between mechanical properties at different scale is not yet fully understood. Concerning the processing conditions for the tablets manufacturing, the use of direct compression has rapidly increased in the past few years due to its economic interest and its process which avoids the steps of the wet granulation and drying processes.

During tablet manufacturing, measures are taken to ensure that tablets possess a suitable mechanical strength to avoid crumbling or breaking when handling. According to the European Pharmacopoeia (European Pharmacopeia, 2014) two mandatory tests are proposed to determine mechanical strength of tablets: friability of uncoated tablets and resistance to crushing of tablets based on diametral compression test (sections 2.9.7 and 2.9.8, respectively). The latter one, using a tablet tester, determines the force, usually expressed in Newton (N), needed to disrupt tablets by crushing. The literature has suggested other tests for the practical determination of the mechanical strength of tablets like the three-point bending test, biaxial compression test, etc... (see Podczek (2012) for a complete review). Nevertheless the diametral compression test is the easiest to implement.

A more thorough study of tablets requires the knowledge of other characteristics. Density and porosity, were generally used to study the compression behaviour of the powder mixture corresponding to powder compactability and powder compressibility (ability to reduce their volume under pressure). In the literature, several studies dealt with the understanding of the compressibility according to the properties of the pure components. These studies were based on global models commonly used in the pharmaceutical field such as Heckel model (Heckel, 1961, Ilkka and Paronen, 1993, Van Veen et al., 2000) or Kawakita model (Kawakita and Lüdde, 1970, Frenning et al., 2009, Mazel et al., 2011, Busignies et al., 2012). However, Denny (2002) made a comparison between these two equations and finally concluded that Kawakita equation is a specific case of the modified Heckel

equation. In addition, there is no proven relationship between the powder compressibility and the physical and mechanical properties of tablets.

Many authors have been interested in the study of tablet tensile strength of binary mixtures, using the relative proportion of the two pure components (Chan *et al.*, 1983; Kuentz and Leuenberger, 2000; Ramirez *et al.*, 2004; Michrafy *et al.*, 2007). In all these studies, several unknown parameters were needed. These parameters are not easily accessible such as characteristic parameters describing intrinsic interaction between particles (Chan *et al.*, 1983) or critical relative density for models using percolation theory (Kuentz and Leuenberger, 2000; Ramirez *et al.*, 2004; Michrafy *et al.*, 2007).

In the same way, a simple model predicting the tensile strength of binary mixtures was developed by Wu *et al.* (2005). These authors have adapted the Ryshkewitch–Duckworth equation (Duckworth, 1953) in which tensile strength of tablets made from a single compound depended on their porosity, irrespective of the tablet dimensions. Using this approach two mixtures were studied: microcrystalline cellulose (MCC) / hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) and MCC / Starch, each for three compositions (90, 50 and 10 wt% of MCC and 80, 50 and 20 wt% of MCC, respectively). Tablets were produced using an Instron universal testing machine and 800 mg powder samples were compressed into a 13 mm die to a specified compression force ranging from 3 kN to 18 kN (corresponding to a compression load ranging from 22 MPa to 135 MPa). A good estimation of the tablet tensile strength was obtained for the two studied systems with an overestimation of the tensile strength for high relative densities (≥ 0.85).

The purpose of the present study was to develop a simplified model in order to predict the tensile strength of binary tablets from a local mechanical measurement performed at the surface of the tablet (i.e hardness) and the tablet density. The performance of the present model was compared to the one developed by Wu *et al.* (2005). The binary mixture contained anhydrous caffeine as the active pharmaceutical ingredient (API) and microcrystalline cellulose (Avicel® PH-102, FMC Biopolymer) as diluent. This model will be applied to predict the tablet tensile strength of a given system, for all compositions and within a wide range of compression loads.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Two anhydrous caffeine crystalline forms exhibiting an enantiotropic relationship are known and called Form I, stable from about 145 °C to its melting point 236 °C (Pinto and Diogo, 2006) and Form II, stable from room temperature to 145 °C. The material used in this study was caffeine Form I (CFI). It was obtained using the same method than Hubert et al. (2013) (based on the one suggested by Derollez et al. (2005) and Griesser et al. (1999)) as follows. Commercial anhydrous caffeine Form II (purchased from Cooper) was heated to 170 °C in an oven for 24 hours in order to anneal the Form II. Freshly Form I was quickly cooled in liquid nitrogen until room temperature. On each batch a Differential Scanning Calorimetry (DSC) analysis was performed at a heating rate of 10 °C/min from 20 °C to 270 °C and no trace of the transition II→I was found. Microcrystalline cellulose (MCC), Avicel® PH-102, was obtained from FMC Biopolymer. For each pure component the true particle density (ρ) was determined using a helium pycnometer (Hubert, 2012).

The particle size distribution for these two materials was measured with AeroS dry dispersion unit (Malvern Instruments, U.K.). Three measurements of the particle size distribution were performed on each powder. The resulting volume density distribution was averaged. Their minimum, mean and maximum diameters (respectively d_{10} , d_{50} , d_{90}) were calculated. Their values with their standard deviations are listed in Table 1.

Powders	d_{10}^a (μm)	d_{50}^a (μm)	d_{90}^a (μm)
CFI	19.7 ± 0.7	67.8 ± 2.1	160.5 ± 3.5
MCC	28.3 ± 0.1	119.0 ± 0.0	268.7 ± 1.2

^a Average calculated from 3 measurements

Table 1: Particle size distribution parameters of CFI and MCC (n=3)

2.2. Tablet preparation

Cylindrical tablets were prepared with a binary mixture of anhydrous caffeine Form I (one day after its manufacture) and MCC as a diluent. These two materials were mixed in various proportions with caffeine content of 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 78, 90 and 100 wt%. The blending was performed with a tridimensional mixer (Turbula® T2F) at a rotational rate of 49 rpm for 10 minutes. The homogeneity of the blend was assessed by measuring the caffeine content after mixing by DSC. The measurements were realized in triplicate for each composition (three sampling performed in three positions in the mixing vial). The relative difference between the measure and the theoretical caffeine content was less than 5%. All tablets were made at constant mass (about 300 mg) by using a compaction simulator Styl'One Classic (Medelpharm, Beynost, France) and its data acquisition software (Analis, 2.03 versions, Medelpharm). This tableting press was a single station press where compression was made by the lower punch. The compression forces were measured with an accuracy of 0.5% of full scale, and the displacements of the punches were monitored using Linear Variable Differential Transformers (LVDTs) with an accuracy of 50 μm for the lower punch. Standard Euro D tools with flat faces and 11.28 mm of diameter were fitted on the simulator. The device deformation (including punch deformation) was taken into consideration and measured before each experiment to correct the values of the displacement. In the present study, tablets were produced with one main compression under three different compression forces (5 kN, 10 kN, 20 kN) corresponding to a pressure of 50 MPa, 100 MPa and 200 MPa, respectively. In the following of this study, these three pressures will be called compression loads.

2.3. Tablet characterization

Twenty tablets per composition at each compression load were made. The tablet weight, thickness and diameter were measured using respectively a scale (AX 105 DeltaRange® ± 0.0001 g, Mettler-Toledo, Greifensee, Switzerland) and a Mitutoyo micrometer (Absolute Digimatic ID-S Série 543-790B ± 0.003 mm, Codima Roboflux, Décines, France) just after compression according to the European Pharmacopeia methods section 2.09.05 (European Pharmacopeia, 2014).

The tablet density d was calculated using Eq. (1); where w is the weight and V the volume of tablet.

$$d = \frac{w}{V} \quad (1)$$

The tablet porosity was calculated as follows (Eq. (2)):

$$\varepsilon = 1 - \left(\frac{d}{\rho_{blend}} \right) \quad (2)$$

where ρ_{blend} is the particle density of the blend (i.e. mixture with no porosity), calculated using Eq. (3):

$$\frac{1}{\rho_{blend}} = \frac{X_{CFI}}{\rho_{CFI}} + \frac{1-X_{CFI}}{\rho_{MCC}} \quad (3)$$

where ρ_{CFI} and ρ_{MCC} are the particle density of anhydrous caffeine Form I and microcrystalline cellulose particles, respectively, and X_{CFI} is the mass fraction of anhydrous caffeine Form I in the mixture.

Table 2 shows the tablet characteristics.

Composition	Compression load (P)	Tablet weight ^b (w)	Tablet thickness ^b (t)	Particle density calculated (ρ_{blend})	Tablet density ^b (d)	Tablet diameter ^b (D)
(wt% CFI)	(MPa)	(mg)	(mm)	(g.cm ⁻³)	(g.cm ⁻³)	(mm)
100	200	301.8 ± 1.7	2.27 ± 0.02	1.446 ^a	1.317 ± 0.004	11.35 ± 0.00
	100	298.6 ± 2.5	2.38 ± 0.02		1.240 ± 0.003	11.34 ± 0.00
	50	303.0 ± 2.3	2.64 ± 0.02		1.135 ± 0.005	11.34 ± 0.00
90	200	301.3 ± 4.4	2.25 ± 0.03	1.457	1.325 ± 0.005	11.35 ± 0.00
	150	300.4 ± 1.6	2.31 ± 0.01		1.300 ± 0.004	11.34 ± 0.00
	100	301.4 ± 2.2	2.41 ± 0.02		1.237 ± 0.004	11.35 ± 0.00
	50	302.3 ± 2.6	2.63 ± 0.02		1.134 ± 0.003	11.35 ± 0.00
78	200	293.2 ± 4.5	2.18 ± 0.03	1.470	1.328 ± 0.003	11.35 ± 0.01
	100	294.0 ± 4.5	2.40 ± 0.03		1.210 ± 0.006	11.36 ± 0.01
	50	297.0 ± 2.9	2.68 ± 0.02		1.090 ± 0.002	11.37 ± 0.01
60	200	301.2 ± 2.3	2.22 ± 0.02	1.490	1.347 ± 0.002	11.34 ± 0.00
	100	300.4 ± 2.3	2.42 ± 0.02		1.225 ± 0.004	11.35 ± 0.00
	50	302.4 ± 1.8	2.75 ± 0.01		1.084 ± 0.003	11.36 ± 0.01
50	200	304.5 ± 1.4	2.21 ± 0.01	1.501	1.365 ± 0.003	11.34 ± 0.00
	100	305.2 ± 1.8	2.43 ± 0.02		1.242 ± 0.002	11.35 ± 0.00
	50	304.1 ± 3.5	2.76 ± 0.04		1.087 ± 0.004	11.37 ± 0.00
40	200	301.9 ± 2.9	2.19 ± 0.02	1.513	1.362 ± 0.004	11.35 ± 0.00
	100	302.1 ± 2.6	2.42 ± 0.02		1.231 ± 0.003	11.37 ± 0.00
	50	300.4 ± 2.8	2.79 ± 0.03		1.057 ± 0.002	11.38 ± 0.00
30	200	301.0 ± 2.7	2.16 ± 0.02	1.525	1.385 ± 0.004	11.33 ± 0.00
	100	300.2 ± 2.3	2.38 ± 0.02		1.246 ± 0.004	11.35 ± 0.00
	50	302.0 ± 1.3	2.78 ± 0.01		1.069 ± 0.003	11.37 ± 0.00
20	200	304.3 ± 2.7	2.20 ± 0.02	1.537	1.372 ± 0.002	11.33 ± 0.01
	100	304.4 ± 1.9	2.45 ± 0.01		1.230 ± 0.002	11.35 ± 0.00
	50	302.9 ± 2.1	2.89 ± 0.02		1.032 ± 0.002	11.38 ± 0.00
10	200	301.0 ± 1.5	2.15 ± 0.01	1.549	1.390 ± 0.003	11.33 ± 0.00
	150	303.9 ± 2.0	2.26 ± 0.01		1.324 ± 0.003	11.32 ± 0.00
	100	298.9 ± 2.7	2.39 ± 0.02		1.238 ± 0.002	11.35 ± 0.00
	50	300.4 ± 2.5	2.84 ± 0.03		1.041 ± 0.004	11.37 ± 0.01
0	200	300.6 ± 1.4	2.15 ± 0.01	1.561 ^a	1.389 ± 0.004	11.33 ± 0.01
	100	301.9 ± 2.9	2.43 ± 0.02		1.230 ± 0.004	11.35 ± 0.01
	50	301.8 ± 2.5	2.93 ± 0.03		1.016 ± 0.004	11.37 ± 0.00

^a Measured by helium pycnometry Hubert (2012)^b Average calculated from 20 tablets**Table 2: Tablet characteristics**

2.4. Nanoindentation

Nanoindentation tests were performed on tablets two days after their fabrication at ambient temperature using a commercial nanoindenter (Agilent Nanoindenter G200, ScienTec, Les Ulis, France). The Berkovich diamond tip had a pyramidal shape. Fused silica was used for calibration of the contact surface area. Indentation tests were performed on the surface of the tablets. Ninety indents (divided in ten areas) have been performed on the diametral line of the tablets (Figure 1) with a minimum spacing of 400 μm of the borders and a minimum spacing of 200 μm between each indentation print.

A constant strain rate of 0.05 s^{-1} and a maximum depth of 1.1 μm were imposed. The Continuous Stiffness Measurement (CSM) method allows a determination of the Young's modulus and the hardness as functions of the displacement into the surface. In the present study, Oliver and Pharr's method was used (Oliver and Pharr, 1992) with the assumptions that apply to linear elastic isotropic materials. The elastic properties of the diamond indenter were $\nu_i = 0.07$ and $E_i = 1131\text{ GPa}$. The hardness for each point was measured on the plateau between 3 and 9 μm . One measurement corresponded to 240 seconds. Indentations resulting in poor curves were not included in the analysis.

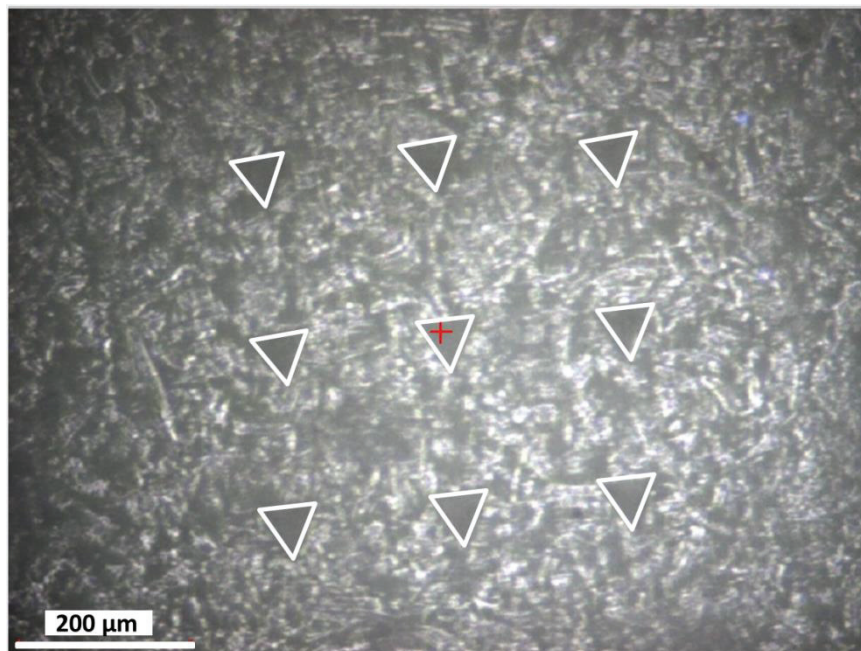


Fig.1: Microscopic observation showing the indent prints made by nanoindentation with a Berkovich tip (tablet 100wt% excipient (MCC), compression load = 200 MPa)

2.5. Diametral compression test

Diametral compression tests were performed on tablets one day after their fabrication at the ambient temperature using a tensile test device ([ElectroPuls™ E10000, Instron®, Élancourt, France](#)) and its data acquisition software ([WaveMatrix™, Instron®](#)). A sensor of 1kN was used. Diametral compression tests were performed at a constant displacement rate of 0.01 mm.min⁻¹ (to ensure a quasi-static test) with an acquisition rate of 10 Hz minimum. For each compression load (50 MPa, 100 MPa and 200 MPa), a minimum of three tablets per composition were tested. The maximal diametral crushing force (F in Newtons) was measured for each tablet and the tensile strength (σ_T in MPa) was calculated with Eq. (4) ([Fell and Newton, 1970](#)), where D and t were the diameter and the thickness of the tablet, respectively :

$$\sigma_T = \frac{2.F}{\pi.D.t} \quad (4)$$

2.6. Statistical analysis

Statistical analyses were conducted using the R (The R foundation) with a threshold of 5% corresponding to the alpha risk. As all data were not normally distributed and variances were not equal, consequently, data could not be normalized, a non-parametric Kruskal-Wallis test was performed. In order to determine significant differences between mechanical properties of tablets and their compositions and compression pressures, a multiple comparison post hoc test (kruskalmc) was conducted.

3. Results

3.1. Tablet density

Table 2 reports the tablet density for different caffeine contents at the three compression loads. A minimum of twenty tablets per composition, and per compression load were used to calculate the mean tablet density (using Eq. 1) and the standard deviations. As expected the tablet density increased with the compression load ($1.094 \pm 0.039 \text{ g.cm}^{-3}$, $1.251 \pm 0.008 \text{ g.cm}^{-3}$ and $1.375 \pm 0.027 \text{ g.cm}^{-3}$ for 50 MPa, 100 MPa and 200 MPa respectively).

3.2. Tablet hardness

Hardness evolution with the caffeine content for each compression loads is given in Figure 2. The hardness increased with the compression load (mean values of $83 \pm 18 \text{ MPa}$, $135 \pm 15 \text{ MPa}$ and $212 \pm 19 \text{ MPa}$ for 50 MPa, 100 MPa and 200 MPa, respectively) and also with the percentage of CFI. The effect of the compression load on the hardness was more important than the caffeine content.

For each pressure, statistical analyses of hardness in function of composition were performed and showed a significant difference between the two pure components; consequently, CFI was harder than MCC.

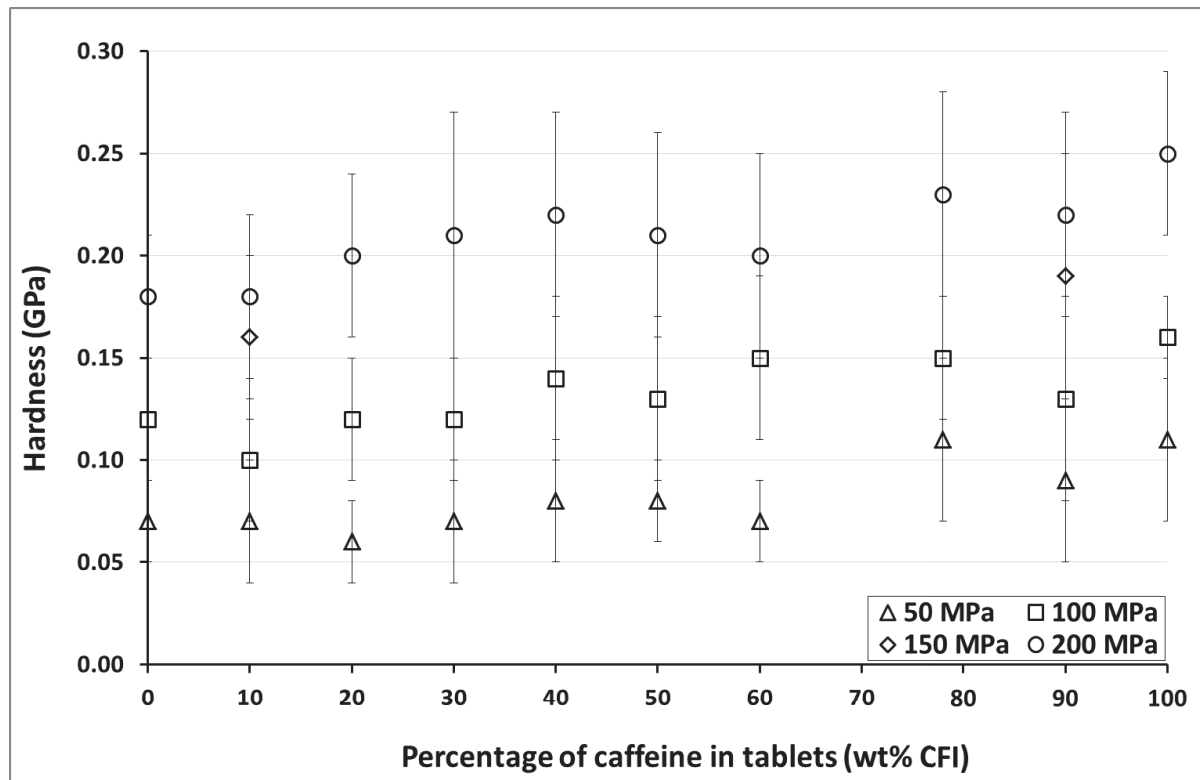


Fig.2: Evolution of surface hardness obtained by nanoindentation versus the percentage of CFI in tablets.

3.3. Tablet tensile strength

The diametral compression test was performed to assess the influence of compression pressure and composition on the tablet resistance. All the tablets failed along a diametral line, parallel to the loading axis. The average tablet tensile strength obtained on a minimum of three tablets is given in Table 3.

It can be observed in this table that the tensile strength increases with the increase in compaction pressure, whatever the composition. For example, the tensile strength measured for the two extremes compression pressure, increased of 55 % and 79 % for 100 wt% and 0 wt% of CFI, respectively. The relative variation in the tensile strength, between compression loads, was even more important for lower CFI percentages.

The values varied between 1.08 MPa to 2.02 MPa, 1.85 MPa to 5.06 MPa and 2.40 MPa to 9.76 MPa for a compression load of 50 MPa, 100 MPa and 200 MPa, respectively. All results between 50 MPa and 200 MPa were significantly different. Whatever the compression pressure, tensile strengths for the two pure compositions were significantly different. A higher CFI amount in the powder mixture led to a lower tensile strength.

Composition (wt% CFI)	Compression load (MPa)			
	50	100	150	200
0	2.00 ± 0.07	5.04 ± 0.11	-	9.73 ± 0.24
10^a	1.69 ± 0.06	4.21 ± 0.08	6.34 ± 0.11	8.16 ± 0.12
20	1.80 ± 0.01	4.27 ± 0.06	-	7.87 ± 0.12
30	1.50 ± 0.01	3.60 ± 0.06	-	6.48 ± 0.07
40	1.65 ± 0.01	3.79 ± 0.04	-	6.79 ± 0.09
50	1.54 ± 0.02	3.34 ± 0.06	-	6.06 ± 0.17
60	1.65 ± 0.04	3.34 ± 0.12	-	5.41 ± 0.29
78	1.21 ± 0.03	2.56 ± 0.02	-	4.16 ± 0.11
90^a	1.34 ± 0.05	2.36 ± 0.09	2.73 ± 0.12	3.20 ± 0.10
100	1.08 ± 0.11	1.84 ± 0.09	-	2.39 ± 0.29

^a Average calculated from 10 tablets

Table 3: Tablet tensile strength (MPa)

3.4. Creation of a forecasting model of the tablet tensile strength

The objective was to determine a link between the macroscopic tensile strength and the microscopic hardness in order to be able to predict a global characteristic of the tablets from the results obtained by a local measurement (nanoindentation test). The tablet density, which is an essential tablet characteristic, will be taken into account in the following of this study.

In the pharmaceutical field, the basis of direct compression is to add a key component (generally a diluent) in the formulation which has the necessary degree of fluidity and compressibility. Other ingredients could be included, such as lubricant, binder, glidant and/or disintegrating agent (Armstrong, 2002). Hence, at minimum two ingredients (API and diluent) are required in the formulation. To be consistent with the reality, binary mixtures (the two extreme compositions: 10 and 90 wt% of CFI) were chosen in order to develop a simple model for predicting a mechanical property of tablets produced from powder mixtures. Figure 3 displays the tablet hardness multiplied by the density ($H \times d$) according to the tensile strength of the tablets made at four compression loads. For each mixture, a linear regression through the origin was plotted (slopes of the equations and correlation coefficients are given in Table 4). The linear regression coefficient (R^2) was always greater than 0.93.

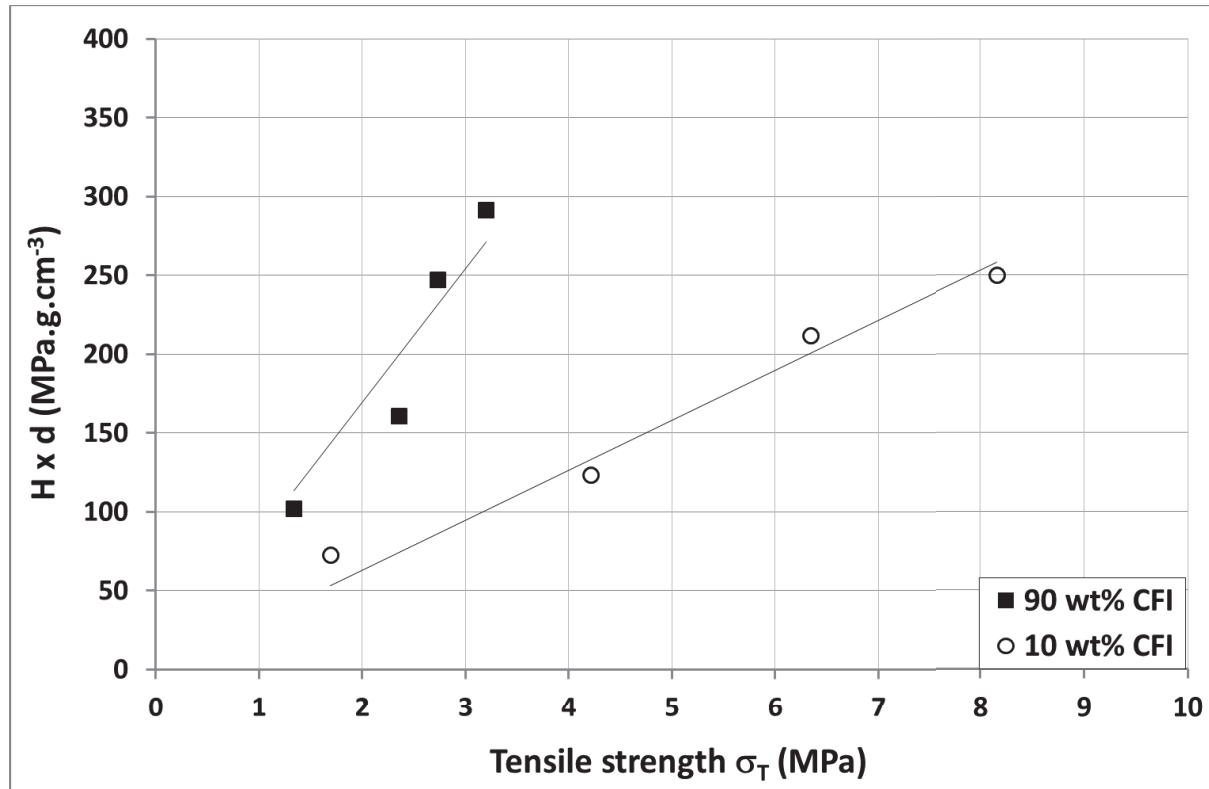


Fig.3: Evolution of tablet hardness multiplied by the tablet density ($H \times d$) versus the tensile strength of the tablets.

Composition (wt% CFI)	Slope α
10	31.635
90	84.738

Table 4: Linear regression parameters

The equations obtained for these two linear regressions are of the type:

$$H \times d = \alpha \cdot \sigma_T \quad (5)$$

where α is the slope of the linear regression. An increase of the slope α with the weight percentage of CFI (wt% CFI) was observed.

Then, assuming a linear relationship between these two quantities, the slope α can be expressed as:

$$\alpha = a \cdot \text{wt}\% \text{ CFI} + b \quad (6)$$

with $a = 0.6672$ and $b = 24.693$.

By combining expressions (5) and (6), the tablet tensile strength was given by:

$$\sigma_T = \frac{H \times d}{a \cdot \text{wt}\% \text{ CFI} + b} \quad (7)$$

Equations 7 allowed to predict the value of a tablet tensile strength for a chosen system (binary mixture of CFI and MCC), H and d being known.

4- Discussion

The variation of the tensile strength according to the percentage of CFI was given in Figure 4. In this figure, experimental data were compared with the predicted ones calculated from Equation 7.

The two sets of data presented the same profile. Tablet tensile strength increased with the compression load and decreased when the CFI amount increased. These results were consistent with the ones shown by Sinka *et al.* (2009) where the aspirin tablet tensile strength increased with the compression pressure.

Predicted data were very close to the experimental ones especially for the two lower compression loads (50 MPa and 100 MPa). For the highest compression load the differences between experimental and predicted data was slightly higher for several compositions.

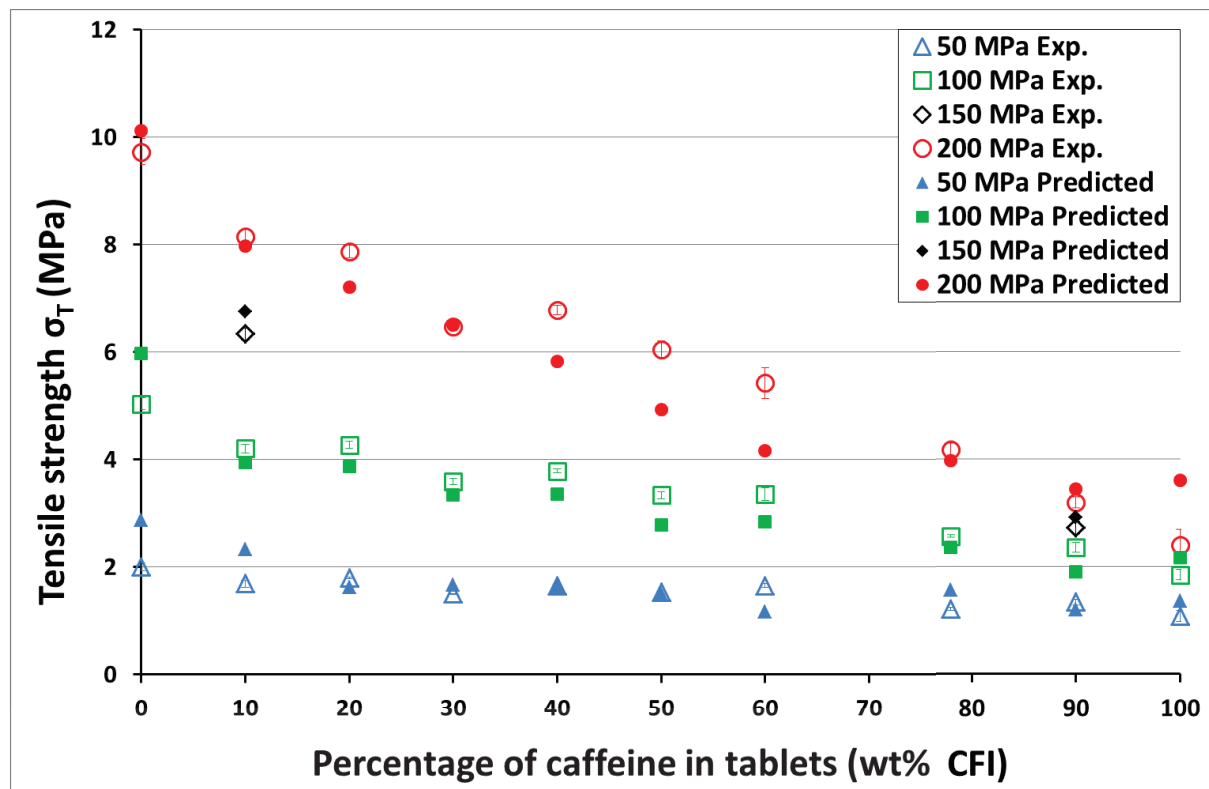


Fig.4: Evolution of predicted and experimental tensile strength obtained by diametral compression test (constant velocity of $0.1\text{mm}\cdot\text{min}^{-1}$) versus the percentage of CFI in tablets.

In the literature, a simplified model predicting the tensile strength was developed by [Wu et al. \(2005\)](#). The authors adapted the Ryshkewitch–Duckworth equation for binary mixtures. Ryshkewitch (1953) found that the logarithm of the tensile strength of single compounds was inversely proportional to the porosity by plotting the tensile strength as a function of the porosity. In a discussion of Ryskewitch's results, Duckworth (1953) developed the following equation (Eq. 8) to correlate the tensile strength with the porosity for tablets made from a single component:

$$\sigma_t = \sigma_{t0} \cdot e^{-k\varepsilon} \quad (8)$$

where ε is the tablet porosity, σ_{t0} is the tensile strength at zero porosity and k is a constant representing the bonding capacity. This latter parameter was fixed at 7 to reproduce all experimental data obtained by these authors on several materials. [Wu et al. \(2005\)](#) adapted this model for binary tablets and proposed the following equation (Eq.9):

$$\sigma_{tm} = \sigma_{m0} \cdot e^{-k_m\varepsilon} \quad (9)$$

where σ_{m0} and k_m are the tensile strength at zero porosity and a constant representing the bonding capacity of the mixture, respectively. These two parameters were calculated by using the mixing rule and data obtained for pure components. In this model, a mixing rule was also used to calculate the true density of binary mixtures and therefore to calculate the tablet porosity ε .

[Figure 5](#) compares our model with the one proposed by [Wu et al. \(2005\)](#) for the prediction of tablet tensile strength. Predicted data obtained with our model (based on Eq.7) and the ones calculated from [Wu et al.'s model \(2005\)](#) were plotted according to the experimental values of tensile strength measured in the present study. For both models, all points lie very close to the first bisector. The main difference between these models was observed for higher experimental values of tensile strength. Indeed, predicted values of tensile strength were underestimated with the newly developed model and overestimated with the one made by Wu et al.'s (2005). Thus, both models are relevant for the studied binary system (MCC/CFI). The mean relative deviation between predicted and experimental tensile strength is 12% for the developed model and 14.5% for the one proposed by Wu et al. (2005). In the present study, the proposed model has been derived from two physical measurements that are easily accessible (hardness and tablet density), while the Wu et al. model was mainly based on mixing rules for several parameters. It is worth to note that porosity (or tablet relative density) is not needed in our model. This parameter, measured on pure component powder, requires the use of a mixing rule to be approximated in the case of powder mixtures, and is often required in literature models. Moreover, the multiscale approach proposed in the present study showed that macroscopic tensile strength can be predicted using a local mechanical property (hardness obtained by nanoindentation technique) and tablet density. Most significantly, a good

estimation of tensile strengths of binary tablets can be obtained from the proposed model, on a wide range of composition and compression loads (from 50 MPa to 200 MPa) for the studied system. Furthermore, this model can also be extrapolated to estimate the tensile strengths for pure components.

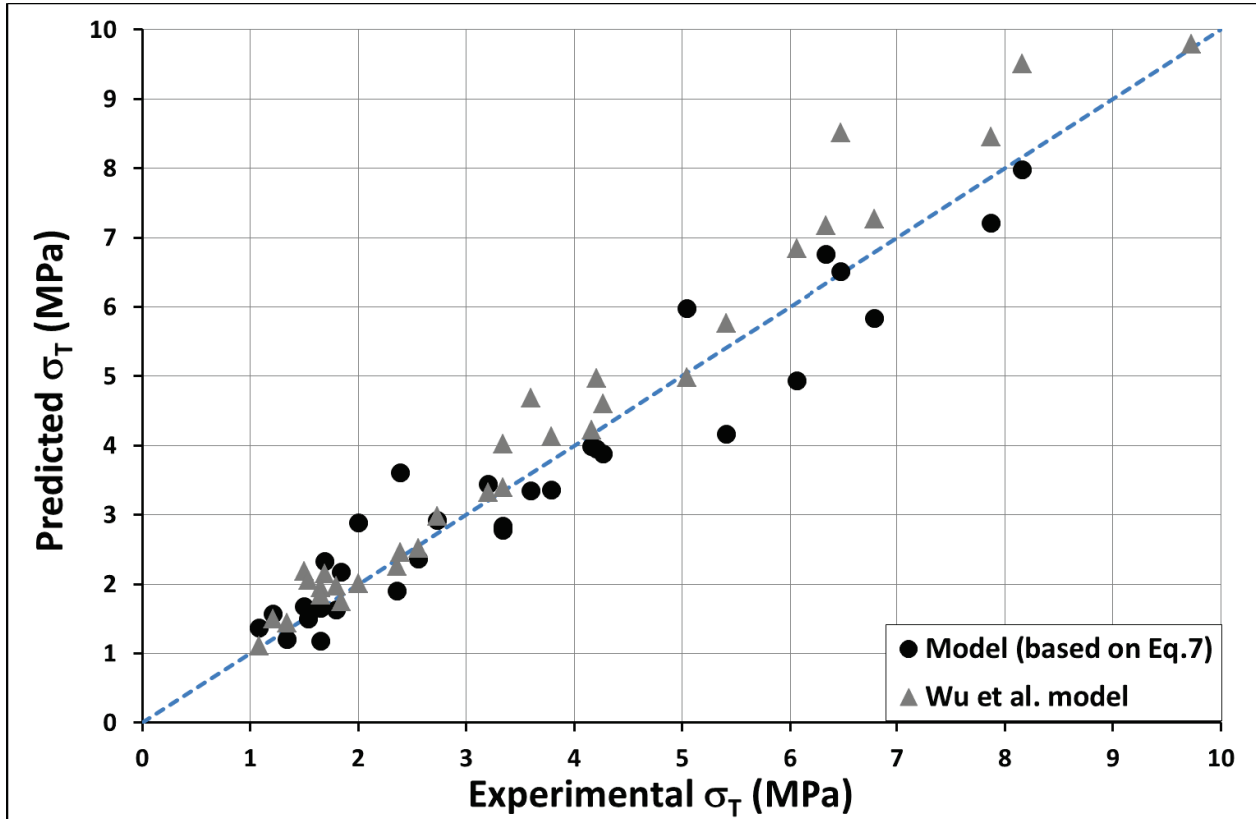


Fig.5: Evolution of predicted tablet tensile strength versus the experimental data for our model (based on equation 7) and the one made by Wu et al. (2005)

Conclusion

In this work, hardness and tensile strength of binary tablets made from MCC and CFI in various proportions were measured. A relationship between these two mechanical properties has been established through an equation including tablet density and a simplified model was proposed.

The validity of this model was demonstrated with experimental data both for a wide range of compositions (from 10 wt% to 90 wt% of CFI) and a compression load from 50 MPa to 200 MPa. Unlike existing models to predict tablet tensile strength (models based on Ryshkewitch–Duckworth equation or on the percolation theory), porosity is not needed. A comparison between our equation and the one reported by [Wu et al.](#) (2005) for the prediction of tablet tensile strength showed that both are applicable for the present studied system.

In this study, the tablet tensile strength can be connected with a tablet characteristic other than porosity. Indeed, tablet tensile strength (global characteristic) can be predicted from a local measurement on the tablets (tablet hardness).

Acknowledgements

The support of the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche is gratefully acknowledged. We would like to thank Medelpharm especially T. Ménard, G. Tardy and B. Villa as well as the engineers and technicians G. Conod-Nardi, B. Ponsard, O. Pollet and J.P. Valour for their technical support. We also wish to thank the IVTV platform (ANR-10-EQPX-06-01).

References

- Al-Khattawi, A., Alyami, H., Townsend, B., Ma, X., Mohammed, A.R., 2014. Evidence-based nanoscopic and molecular framework for excipient functionality in compressed orally disintegrating tablets. *PLoS One*, vol.9, p. e101369
- Armstrong, N.A., 2002. Tablet manufacture. In: Swarbrick J, ed. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, vol. 3. 3rd ed. New York: Informa Healthcare Inc., 2723.
- Busignies, V., Mazel, V., Diarra, H., Tchoreloff, P., 2012. Prediction of the compressibility of complex mixtures of pharmaceutical powders. *Int. J. Pharm.*, 436, 862–868.
- Chan, S.Y., Pilpel, N., Cheng, D.C.-H., 1983. The tensile strengths of single powders and binary mixtures. *Powder Technol.* 34, 173–189.
- Denny, P.J., 2002. Compaction equations: A comparison of the Heckel and Kawakita equations. *Powder Technol.* 127, 162–172.
- Derollez, P., Correia, N.T., Danede, F., Capet, F., Affouard, F., Lefebvre, J., Descamps, M., 2005. Ab initio structure determination of the high-temperature phase of anhydrous caffeine by X-ray powder diffraction. *Acta Crystallogr.* B61, 329–334.
- Duckworth, W., 1953. Discussion of Ryshkewitch paper. *J. Am. Ceram. Soc.* 36, 68.
- European Pharmacopoeia, 2014. Eighth edn.
- Fell, J.T., Newton, J.M., 1970. Determination of tablet strength by the diametrical compression test. *J. Pharm. Sci.* 59, 688–691.
- Frenning, G., Nordstrom, J., Alderborn, G., 2009. Effective Kawakita parameters for binary mixtures. *Powder Technol.* 189, 270–275.
- Griesser, U.J., Szlagiewicz, M., Hofmeir, U., Pitt, C., Cianferani, S., 1999. Vapor pressure and heat of sublimation of crystal polymorphs. *J. Therm. Anal. Calorim.* 57, 45–60.

Heckel, R.W., 1961. Density-pressure relationship in powder compaction. Trans. Metall. Soc. AIME 221, 671-675.

Hubert, S. Transitions de phases solides induites par un procédé de compression directe : application à la caféine et à la carbamazépine, PhD Thesis, University of Lyon 1, France, 2012.

Hubert, S., Briancon, S., Hédoux, A., Guinet, Y., Paccou, L., Fessi, H., Puel, F., 2011. Process induced transformations during tablet manufacturing: phase transition analysis of caffeine using DSC and low frequency micro-Raman spectroscopy. Int. J. Pharm., 420, 76-83.

Ilkka, J., Paronen, P., 1993. Prediction of the compression behaviour of powder mixtures by the Heckel equation. Int. J. Pharm. 94, 181-187.

Kawakita, K., Lüdde, K., 1970/71. Some considerations on powder compression equations. Powder Technol. 4, 61-68.

Kuentz, M., Leuenberger, H., 2000. A new theoretical approach to tablet strength of a binary mixture consisting of a well and a poorly compactable substance. Eur. J. Pharm. Biopharm. 49, 151-159.

Leonardi, D., Salomon, C.J., 2013. Comparison of different mathematical models for the tensile strength-relative density profiles of binary tablets. J. Pharm. Sci. 102, 1016-1023.

Mazel, V., Busignies, V., Duca, S., Leclerc, B., Tchoreloff, P., 2011. Original predictive approach to the compressibility of pharmaceutical powder mixtures based on the Kawakita equation. Int. J. Pharm. 410, 92-98.

Michrafy, A., Michrafy, M., Kadiri, M.S., Dodds, J.A., 2007. Predictions of tensile strength of binary tablets using linear and power law mixing rules. Int. J. Pharm. 333, 118-126.

Narayan, P., Hancock, B.C., 2003. The relationship between the particle properties, mechanical behavior, and surface roughness of some pharmaceutical excipient compacts. Mater. Sci. Eng. A, 355, 24-36.

Oliver, W.C., Pharr, G.M. An improved technique for determining hardness and elastic modulus using load and displacement sensing indentation experiments. Journal of Materials Research Volume 7, Issue 06, 1992, pp 1564-1583

Pinto, S.S., Diogo, P., 2006. Thermochemical study of two anhydrous polymorphs of caffeine. J. Chem. Thermodyn. 38, 1515-1522.

Podczek, F., 2012. Methods for the practical determination of the mechanical strength of tablets—from empiricism to science. *Int. J. Pharm.*, 436, 214–232.

Ramirez, N., Melgoza, L.M., Kuentz, M., Sandoval, H., Caraballo, I., 2004. Comparison of different mathematical models for the tensile strength–relative density profiles of binary tablets. *Eur. J. Pharm. Sci.* 22, 19–23.

Ryshkewitch, E., 1953. Compression strength of porous sintered alumina and zirconia. *J. Am. Ceram. Soc.* 36, 65–68.

Sinka, I.C., Motazedian, F., Cocks, A.C.F., Pitt, K.G., 2009. The effect of processing parameters on pharmaceutical tablet properties. *Powder Technol.* 189, 276–284.

Sun, C.C., 2011. Decoding powder tabletability: roles of particle adhesion and plasticity. *J. Adhes. Sci. Technol.* 25, 483–499.

Tejedor, M.B., Nordgren, N., Schuleit, M., Rutland, M.W., 2015. Tablet mechanics depend on nano and micro scale adhesion, lubrication and structure. *Int. J. Pharm.*, 486, 315–323.

Tran, T.H., Park, C., Kang, T., Park, Y.J., Oh, E., Lee, B.J., 2015. Micromeritic properties and instrumental analysis of physical mixtures and solid dispersions with adsorbent containing losartan: Comparison of dissolution-differentiating factors. *Powder Technol.* 272, 269–275.

Van Veen, B., Maarschalk, K.V.D.V, Bolhuis, G.K., Zuurman, K., Frijlink, H.W., 2000. Tensile strength of tablets containing two materials with a different compaction behavior. *Int. J. Pharm.*, 203, 71–79.

Wu, C.Y., Best, S.M., Bentham, A.C., Hancock, B.C., Bonfird, W., 2005. A simple predictive model for the tensile strength of binary tablets. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 25, 331–336.

Wu, C.Y., Seville, J.P.K, 2009. A comparative study of compaction properties of binary and bilayer tablets. *Powder Technol.* 189, 285–294.

III.A.3- Etudes complémentaires

III.A.3.1- Pertinence du modèle de prédiction avec un second système binaire

Le travail précédent a permis de développer un modèle permettant de prédire la contrainte à la rupture de comprimés binaires à partir des valeurs de dureté et de densité de ces derniers. Le système étudié était composé de CFI et de MCC, deux matières présentant un comportement plastique sous compression (défini à l'aide du modèle de Heckel [Chapitre I.D.4.1.1](#)). L'objectif de cette section est de vérifier la robustesse du modèle développé dans la [Section III.A.2](#) sur un autre système binaire composé de CFI et de DCPA. Ce second système utilise le DCPA comme diluant, qui présente sous compression, un comportement fragmentaire ([Ilkka et Paronen, 1993](#)). Les résultats obtenus dans cette partie permettront de tester la robustesse du modèle, mais également d'évaluer son domaine d'application.

1. Matériels et méthodes

Les différentes méthodes de mesure et d'analyse employées dans la [Section III.A.2](#) ont été reprises pour cette étude. Des comprimés ont été réalisés à partir de quatre mélanges binaires CFI-DCPA contenant 20, 40, 60 et 80% de CFI. Trois pressions de fabrication ont été étudiées (50, 100 et 200 MPa). Les caractéristiques des comprimés sont présentées dans le [Tableau III.1](#).

Tableau III.1 : Caractéristiques des comprimés

Diluent	Composition	Compression load (P)	Tablet weight ^a (w)	Tablet thickness ^a (t)	Tablet diameter ^a (D)	Particle density calculated (ρ_{blend})	Tablet density ^a (d)	Tablet porosity ^a (ε)
(-)	(wt% CFI)	(MPa)	(mg)	(mm)	(mm)	(g.cm ⁻³)	(g.cm ⁻³)	(%)
DCPA	80	200	303.8 ± 3.0	2.14 ± 0.02	11.38 ± 0.00	1.607 ^b	1.398 ± 0.005	13.03 ± 0.28
		100	301.1 ± 2.6	2.27 ± 0.02	11.36 ± 0.00		1.307 ± 0.003	18.70 ± 0.17
		50	301.0 ± 2.9	2.46 ± 0.03	11.35 ± 0.01		1.212 ± 0.004	24.60 ± 0.26
	60	200	298.7 ± 2.8	1.98 ± 0.02	11.39 ± 0.01	1.807 ^b	1.482 ± 0.004	17.98 ± 0.23
		100	300.6 ± 2.0	2.16 ± 0.02	11.37 ± 0.00		1.369 ± 0.005	24.21 ± 0.26
		50	301.5 ± 2.6	2.34 ± 0.02	11.35 ± 0.00		1.272 ± 0.005	29.58 ± 0.29
	40	200	302.7 ± 2.3	1.91 ± 0.02	11.38 ± 0.00	2.065 ^b	1.557 ± 0.008	24.59 ± 0.37
		100	302.1 ± 2.5	2.07 ± 0.02	11.36 ± 0.01		1.443 ± 0.007	30.10 ± 0.34
		50	301.3 ± 2.0	2.24 ± 0.01	11.35 ± 0.01		1.332 ± 0.003	35.50 ± 0.12
	20	200	302.8 ± 2.7	1.80 ± 0.02	11.39 ± 0.00	2.049 ^b	1.650 ± 0.011	31.50 ± 0.45
		100	302.4 ± 3.1	1.98 ± 0.02	11.37 ± 0.00		1.505 ± 0.006	37.51 ± 0.25
		50	303.3 ± 2.8	2.16 ± 0.02	11.35 ± 0.01		1.388 ± 0.010	42.39 ± 0.42

^a Average calculated from 10 tablets

^b Calculated from true density of pure DCPA and CFI by using a mixing rules ($\rho_{CFI} = 1.446 \text{ g.cm}^{-3}$ and $\rho_{DCPA} = 2.890 \text{ g.cm}^{-3}$)

2. Résultats

Dureté des comprimés :

L'évolution de la dureté des comprimés en fonction de leur teneur en caféine pour chaque pression de fabrication est présentée dans la Fig.III.1. La dureté des comprimés augmente avec la pression de fabrication (des valeurs moyennes de 75 ± 24 MPa, 130 ± 14 MPa et 228 ± 10 MPa sont respectivement observées pour les pressions de fabrication de 50 MPa, 100 MPa et 200 MPa) et également avec le pourcentage de caféine. La pression de fabrication a un impact significatif sur la dureté des comprimés CFI-DCPA. En revanche, la composition ne semble pas influencer les résultats de dureté pour ce système binaire.

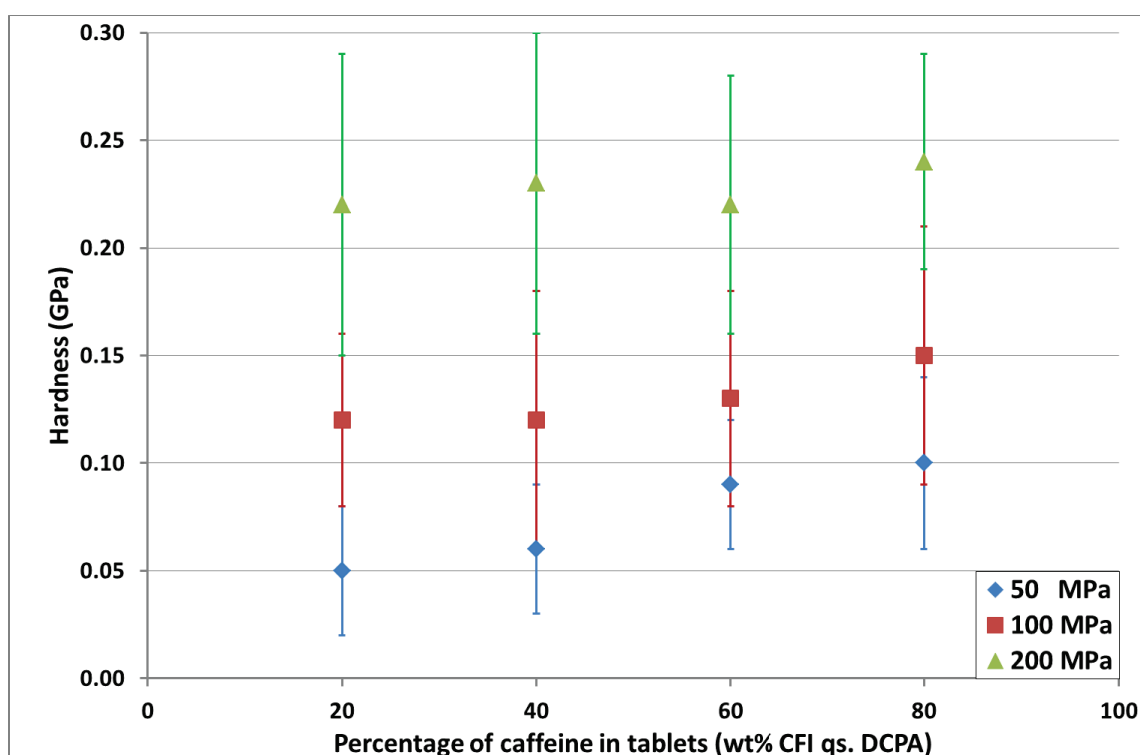


Fig.III.1 : Evolution de la dureté de surface obtenue par nanoindentation en fonction du pourcentage de caféine dans les comprimés

Test de compression diamétrale :

Les valeurs moyennes de contrainte à la rupture des comprimés sont présentées dans le Tableau III.2. Quelle que soit la composition, la contrainte à la rupture des comprimés augmente avec la pression de fabrication. Par exemple, les valeurs de contrainte à la rupture augmentent de 65% et de 81% entre 50 MPa et 200 MPa pour les mélanges 80% CFI et 20% CFI. Cet écart est d'autant plus important pour les faibles concentrations en caféine. De plus, plus le pourcentage de caféine dans les comprimés est important, plus les valeurs de contrainte à la rupture sont élevées.

Tableau III.2 : Contrainte à la rupture des comprimés en MPa (n=3)

Composition (wt% CFI)	Compression load (MPa)		
	50	100	200
20	0.30 ± 0.00	0.67 ± 0.02	1.62 ± 0.03
40	0.49 ± 0.03	1.08 ± 0.05	1.99 ± 0.06
60	0.74 ± 0.01	1.33 ± 0.07	2.52 ± 0.06
80	0.97 ± 0.04	1.69 ± 0.05	2.79 ± 0.09

Calcul des coefficients a et b du modèle développé dans la [Section B.1.2](#) :

La détermination des coefficients permettant d'appliquer le modèle de prédiction a été faite en suivant la même méthodologie que celle décrite dans la [Section III.A.2](#). Ainsi, la [Fig.III.2](#) présente l'évolution du produit de la dureté H par la densité d des comprimés, en fonction des valeurs de contrainte à la rupture des deux compositions extrêmes du système CFI-DCPA (20% et 80% CFI). Pour chaque mélange, une régression linéaire passant par l'origine a été tracée. Les coefficients de régression linéaire (R^2) sont supérieurs à 0.98. Les valeurs des pentes calculées pour ces deux compositions sont présentées dans le [Tableau III.3](#). Ces données montrent que plus la teneur en caféine est faible, plus la valeur de la pente est élevée.

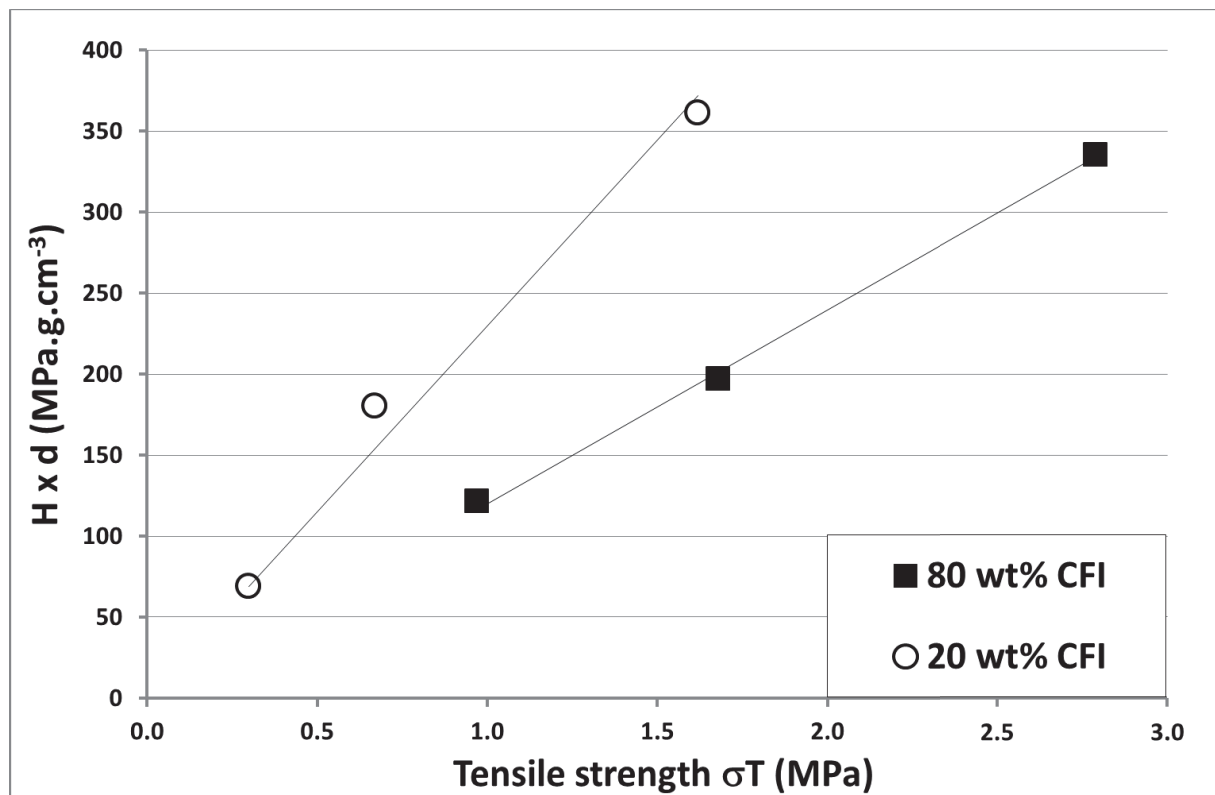
Fig.III.2 : Evolution de la dureté des comprimés multipliés par leur densité ($H \times d$) en fonction des valeurs de contrainte à la rupture pour les deux compositions extrêmes CFI-DCPA.

Tableau III.3 : Paramètres des régressions linéaires

Composition (wt% CFI)	Slope α
20	229.57
80	119.8

Les coefficients a et b du modèle de la [Section III.A.2](#) sont déterminés en supposant qu'une relation linéaire existe entre les valeurs des pentes et le pourcentage de caféine contenu dans les comprimés. Ainsi, les valeurs suivantes sont obtenues : $a = -1.8295$ et $b = 266.16$.

D'importantes différences entre ces valeurs et celles obtenus pour le système CFI-MCC ($a = 0.6672$ et $b = 24.693$) sont observées. En particulier la valeur négative du coefficient a indique un accroissement de la contrainte à la rupture avec la caféine (et inversement pour une valeur positive). Comme les valeurs du coefficient a sont respectivement positive et négative pour les systèmes CFI/MCC et CFI/DCPA, l'évolution de la contrainte à la rupture selon la teneur en caféine est opposée. Ces résultats indiquent que les coefficients a et b sont propres à chaque système binaire.

3. [Discussion](#)

L'évolution mesurée de la contrainte à la rupture des comprimés en fonction du pourcentage de caféine est regroupée dans la [Fig.III.3](#). Les données expérimentales sont comparées à celles prédites (respectivement représenté par les symboles vides et remplis) à l'aide du modèle de la [Section III.A.2](#). Les deux séries de données présentent le même profil. La contrainte à la rupture des comprimés augmente avec la pression de fabrication, ainsi qu'avec la teneur en caféine. Les valeurs prédites sont très proches des valeurs expérimentale (à l'exception du point 60% CFI à 200 MPa). L'écart relatif moyen entre les valeurs prédites et expérimentales est de 7.8%. Ces résultats montrent que le modèle de prédiction de la [Section III.A.2](#) est applicable pour le système CFI-DCPA.

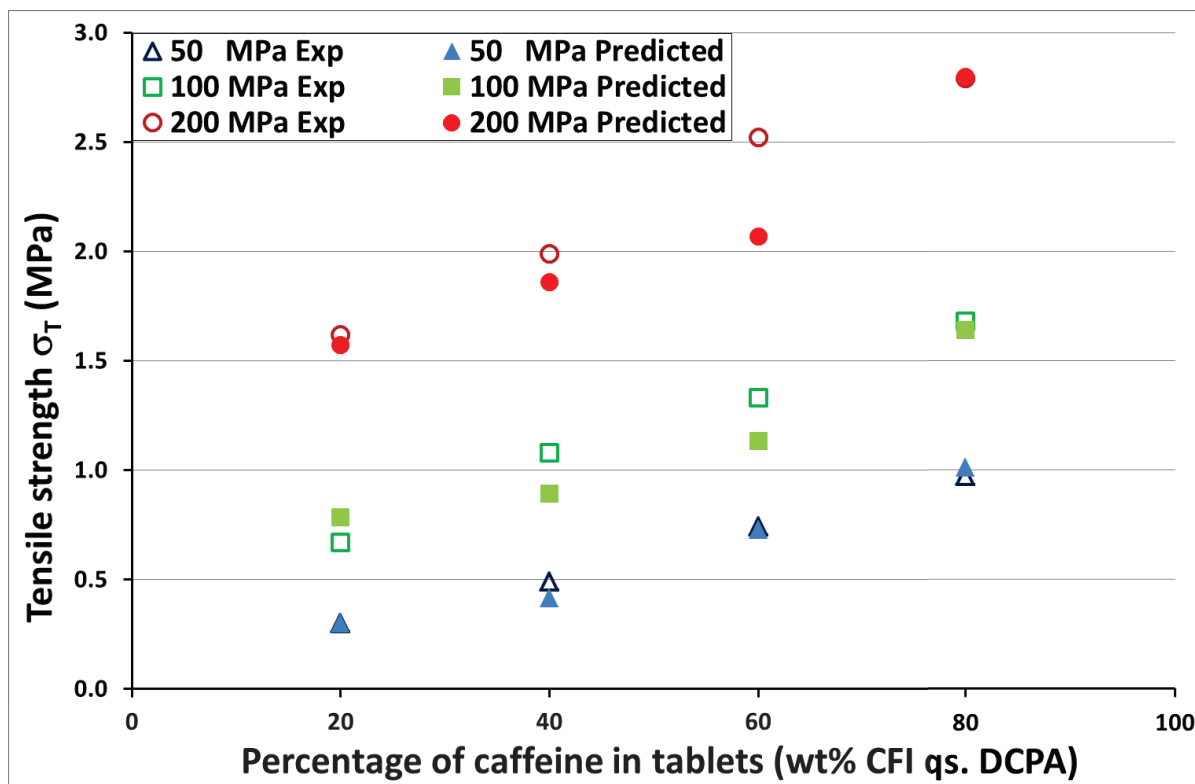


Fig. III.3 : Evolution des valeurs de contrainte à la rupture prédites et expérimentales (test de compression diamétrale réalisé à vitesse constante = 0.1 mm.min⁻¹) en fonction du pourcentage de caféine pour les mélanges CFI-DCPA.

4. Conclusion

Les résultats obtenus lors de cette étude montrent que le modèle développé dans la [Section III.A.2](#) est utilisable et pertinent pour le système binaire CFI-DCPA. Les prédictions des valeurs de contrainte à la rupture obtenues à partir des données de dureté et de densité sont meilleures avec le système contenant du DCPA qu'avec celui contenant de la MCC. En effet, les écarts relatifs moyens entre les valeurs prédites et expérimentales sont respectivement de 7.8% et de 12% pour les mélanges CFI-DCPA et CFI-MCC. Cela montre que ce modèle est aussi bien applicable pour des mélanges binaires de deux composés plastiques, mais également pour des mélanges plastique/fragmentaire.

Pour les mélanges CFI-DCPA, le modèle de prédiction développé par [Wu et al. \(2005\)](#) n'a pas pu être appliqué. En effet, il a été impossible de fabriquer des comprimés de DCPA pur, en raison d'un important phénomène de grippage rencontré lors du procédé de compression directe. Ce problème permet de mettre en évidence une limitation du modèle de [Wu et al. \(2005\)](#). En effet, de nombreuses poudres pharmaceutiques, en particulier les principes actifs, ne possèdent pas les propriétés nécessaires à la fabrication des comprimés (bon écoulement et bonnes propriétés de compression). De plus, les comprimés sont souvent constitués d'un mélange de plusieurs poudres (au minimum 2 : principe actif et diluant) ([Armstrong, 2002](#)). Ainsi, lorsque l'un des constituants du mélange n'est pas apte à la compression, le modèle de [Wu et al. \(2005\)](#) n'est plus applicable.

Au vu des résultats, le modèle développé est applicable à la fois avec des mélanges binaires de deux composés plastiques (CFI/MCC), mais également avec un mélange plastique/fragmentaire (CFI/DCPA). D'un point de vue pharmaceutique, il est préférable que la formulation présente un comportement plastique sous compression de manière à assurer de bonnes propriétés d'écoulement et de compression. Néanmoins, il serait intéressant de mener un travail supplémentaire sur ce modèle en utilisant un mélange binaire préparé à partir de deux composés fragmentaires (un mélange DCPA/Lactose, par exemple) afin d'étendre le domaine d'application de ce dernier.

III.A.3.2- Test de rupture diamétrale effectué à différentes vitesses de compression

Dans les travaux précédents, les tests de compression diamétrale ont été effectués dans le but d'évaluer l'influence de la pression de fabrication et de la composition sur la résistance des comprimés. Afin d'approfondir cette étude, ces tests ont été réalisés à cinq vitesses de rupture diamétrale différentes : 0.05, 0.1, 1, 10 et 60 mm.min⁻¹. Deux mélanges binaires de poudre ont été étudiés (CFI-MCC et CFI-DCPA). Pour chaque composition, des comprimés ont été fabriqués à trois pressions de fabrication (50 MPa, 100 MPa et 200 MPa).

Cette étude permettra d'observer et d'évaluer l'impact de la vitesse de ce test, sur la contrainte à la rupture des comprimés. Pour chaque vitesse, le modèle développé dans la [Section III.A.2](#), permettant de prédire la contrainte à la rupture à partir des données de dureté et de densité sera testé et comparé avec celui de [Wu et al. \(2005\)](#) pour le système CFI-MCC. Ces résultats permettront d'améliorer les connaissances sur le domaine d'application de chaque modèle de prédiction.

1. [Matériels et méthodes](#)

Matières premières :

Cette étude a nécessité l'utilisation de trois matières premières : caféine forme I (CFI), cellulose microcristalline (MCC) et phosphate de calcium dibasique anhydre (DCPA). Les différentes provenances de ces matières ont été présentées dans les sections précédentes.

Préparation et caractérisation des comprimés :

Le procédé de fabrication des comprimés ainsi que leurs méthodes de caractérisation sont semblables à celles de l'[Article 3 \(Section III.A.2\)](#). Des comprimés d'environ 300 mg ont été fabriqués à trois pressions de fabrication différentes (50 MPa, 100 MPa et 200 MPa). Quatorze compositions ont été étudiées : mélanges binaires de CFI-MCC et CFI-DCPA (contenant respectivement 10, 20, 30, 40, 50, 60, 78 et 90% de CFI et 20, 40, 60 et 80% de CFI), ainsi que des comprimés de CFI et de MCC purs. Les caractéristiques des comprimés CFI-MCC et CFI-DCPA sont présentées dans les [Tableau 2](#) et [Tableau III.1](#) des [Sections III.A.2](#) et [III.A.3.1](#).

Test de compression diamétrale:

Les tests de compression diamétrale ont été réalisés à l'aide une machine de fatigue (ElectroPulsTM E10000, Instron1, Élanecourt, France) équipée d'un capteur de 1 kN et de son logiciel d'acquisition des données (WaveMatrixTM, Instron®). Chaque test a été effectué sur des comprimés à température ambiante, un jour après leur fabrication. Cinq vitesses ont été étudiées : 0.05, 0.1, 1, 10 and 60 mm.min⁻¹ avec une fréquence d'acquisition des données de minimum 10 Hz. Chaque analyse a été répétée au minimum trois fois. Pour chaque comprimé, les forces maximales de rupture ont été mesurées (F en Newtons) et les contraintes à la rupture correspondantes ont été calculées avec l'Eq.III.1 (Fell and Newton, 1970), où D et t correspondent respectivement au diamètre et à l'épaisseur des comprimés :

$$\sigma_T = \frac{2.F}{\pi.D.t} \quad \text{III.1}$$

Analyses statistiques :

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (R fondation) avec une valeur seuil de 5% correspondant au risque alpha. Pour l'ensemble des traitements effectués, les données ne suivaient pas une loi de distribution normale, et l'homogénéité des variances n'était pas vérifiée. Par conséquent, les données n'ont pas pu être normalisées, entraînant l'utilisation du test non paramétrique de Kruskal-Wallis. Afin de déterminer l'existence ou non de différences significatives entre les valeurs des contraintes à la rupture obtenues pour différentes vitesses de test, des comparaisons multiples des données ont été conduites avec un test post-hoc (kruskalmc).

2. Résultats

Pour chaque test de rupture diamétrale, la rupture du comprimé a eu lieu sur le diamètre de ce dernier. Le Tableau III.4 regroupe l'ensemble des résultats de contrainte à la rupture obtenus. Les Fig.III.4 et Fig.III.5 présentent l'évolution des contraintes à la rupture calculés pour les deux vitesses extrêmes testées (0.05 mm.min⁻¹ et 60 mm.min⁻¹) en fonction du pourcentage de caféine pour les mélanges CFI-MCC et CFI-DCPA. Par soucis de clarté, seules ces deux vitesses ont été présentées. Les trois couleurs correspondent aux pressions de fabrication des comprimés (50 MPa, 100 MPa et 200 MPa). Les symboles vides et pleins représentent respectivement les résultats obtenus pour les vitesses de compression de 0.05 mm.min⁻¹ et 60 mm.min⁻¹.

Tableau III.4 : Contraintes à la rupture des comprimés pour les cinq vitesses de rupture diamétrale testées (n=3).

Diluent	Composition	Compression load (P)	Tablet tensile strength ^a (σ_r)				
			(MPa)	(MPa)	(MPa)	(MPa)	(MPa)
			s = 0.05 mm.min ⁻¹	s = 0.1 mm.min ⁻¹	s = 1 mm.min ⁻¹	s = 10 mm.min ⁻¹	s = 60 mm.min ⁻¹
(-)	(wt% CFI)	(MPa)					
		200	2.28 ± 0.04	2.39 ± 0.29	2.13 ± 0.33	1.98 ± 0.27	2.20 ± 0.25
		100	1.69 ± 0.30	1.84 ± 0.09	1.46 ± 0.04	1.47 ± 0.09	1.28 ± 0.19
		50	0.95 ± 0.06	1.08 ± 0.11	1.02 ± 0.01	0.98 ± 0.09	0.87 ± 0.08
		200	3.35 ± 0.20	3.20 ± 0.10	2.97 ± 0.18	2.91 ± 0.08	2.64 ± 0.05
		100	2.43 ± 0.12	2.36 ± 0.09	2.12 ± 0.11	2.07 ± 0.05	2.00 ± 0.07
		50	1.44 ± 0.11	1.34 ± 0.05	1.32 ± 0.09	1.11 ± 0.10	1.15 ± 0.02
		200		4.16 ± 0.11		3.82 ± 0.19	
		100		2.56 ± 0.02		2.37 ± 0.10	
		50		1.21 ± 0.03		1.10 ± 0.04	
		200	5.61 ± 0.26	5.41 ± 0.29	5.18 ± 0.11	4.95 ± 0.21	4.81 ± 0.05
		100	3.31 ± 0.08	3.34 ± 0.12	3.10 ± 0.13	3.08 ± 0.09	2.97 ± 0.07
		50	1.61 ± 0.07	1.65 ± 0.04	1.57 ± 0.06	1.43 ± 0.06	1.45 ± 0.01
		200	6.18 ± 0.04	6.06 ± 0.17	5.68 ± 0.18	5.63 ± 0.17	5.44 ± 0.37
		100	3.47 ± 0.14	3.34 ± 0.06	3.19 ± 0.13	3.23 ± 0.01	3.20 ± 0.04
		50	1.52 ± 0.03	1.54 ± 0.02	1.50 ± 0.04	1.45 ± 0.02	1.42 ± 0.01
		200	6.79 ± 0.18	6.79 ± 0.09	6.61 ± 0.19	6.46 ± 0.16	6.64 ± 0.13
		100	3.90 ± 0.01	3.79 ± 0.04	3.78 ± 0.06	3.70 ± 0.03	3.86 ± 0.05
		50	1.63 ± 0.02	1.65 ± 0.01	1.58 ± 0.04	1.61 ± 0.03	1.61 ± 0.02
		200	6.67 ± 0.08	6.48 ± 0.07	6.52 ± 0.22	6.57 ± 0.09	7.17 ± 0.03
		100	3.54 ± 0.08	3.60 ± 0.06	3.50 ± 0.02	3.74 ± 0.05	3.79 ± 0.05
		50	1.43 ± 0.01	1.50 ± 0.01	1.48 ± 0.06	1.56 ± 0.02	1.56 ± 0.04
		200	7.80 ± 0.03	7.87 ± 0.12	8.12 ± 0.05	8.27 ± 0.21	8.69 ± 0.15
		100	4.35 ± 0.08	4.27 ± 0.06	4.33 ± 0.09	4.56 ± 0.09	4.72 ± 0.05
		50	1.83 ± 0.03	1.80 ± 0.01	1.78 ± 0.01	1.89 ± 0.03	1.94 ± 0.03
		200	8.04 ± 0.13	8.16 ± 0.12	8.59 ± 0.17	9.01 ± 0.07	9.36 ± 0.16
		100	4.14 ± 0.05	4.21 ± 0.08	4.55 ± 0.05	4.77 ± 0.03	4.94 ± 0.09
		50	1.72 ± 0.06	1.69 ± 0.06	1.88 ± 0.04	1.94 ± 0.03	2.13 ± 0.06
		200	9.57 ± 0.13	9.73 ± 0.24	9.99 ± 0.15	10.75 ± 0.03	11.51 ± 0.08
		100	5.00 ± 0.07	5.04 ± 0.11	5.14 ± 0.07	5.45 ± 0.13	5.80 ± 0.03
		50	2.01 ± 0.03	2.00 ± 0.07	2.03 ± 0.05	2.22 ± 0.03	2.41 ± 0.02
		200	2.85 ± 0.09	2.79 ± 0.09	2.56 ± 0.09	2.38 ± 0.13	2.38 ± 0.11
		100	1.83 ± 0.09	1.69 ± 0.05	1.49 ± 0.05	1.55 ± 0.1	1.42 ± 0.08
		50	0.91 ± 0.06	0.97 ± 0.04	0.90 ± 0.03	0.88 ± 0.04	0.81 ± 0.04
		200	2.45 ± 0.02	2.52 ± 0.06	2.28 ± 0.08	2.39 ± 0.07	2.22 ± 0.09
		100	1.39 ± 0.14	1.33 ± 0.07	1.30 ± 0.08	1.25 ± 0.04	1.25 ± 0.05
		50	0.71 ± 0.03	0.74 ± 0.01	0.69 ± 0.08	0.66 ± 0.02	0.63 ± 0.02
		200	1.97 ± 0.09	1.99 ± 0.06	1.88 ± 0.00	1.98 ± 0.08	1.84 ± 0.09
		100	1.12 ± 0.09	1.08 ± 0.05	0.97 ± 0.07	1.03 ± 0.04	0.90 ± 0.02
		50	0.52 ± 0.03	0.49 ± 0.03	0.47 ± 0.02	0.46 ± 0.04	0.45 ± 0.04
		200	1.61 ± 0.02	1.62 ± 0.03	1.59 ± 0.01	1.55 ± 0.07	1.53 ± 0.03
		100	0.69 ± 0.03	0.67 ± 0.02	0.65 ± 0.01	0.64 ± 0.05	0.65 ± 0.01
		50	0.30 ± 0.01	0.30 ± 0.00	0.28 ± 0.00	0.29 ± 0.01	0.30 ± 0.03

^a Average calculated from a minimum of 3 tablets

Pour une pression de compression donnée, une analyse statistique démontre qu'il n'y a pas de différence significative pour les valeurs de contrainte à la rupture mesurées avec les cinq vitesses appliquées lors du test de rupture diamétrale. Ce paramètre de vitesse n'influe pas sur la résistance des comprimés étudiés. L'évolution de la contrainte à la rupture avec la teneur en caféine est toujours décroissante pour le mélange MCC-CFI et croissante pour le mélange DCPA-CFI.

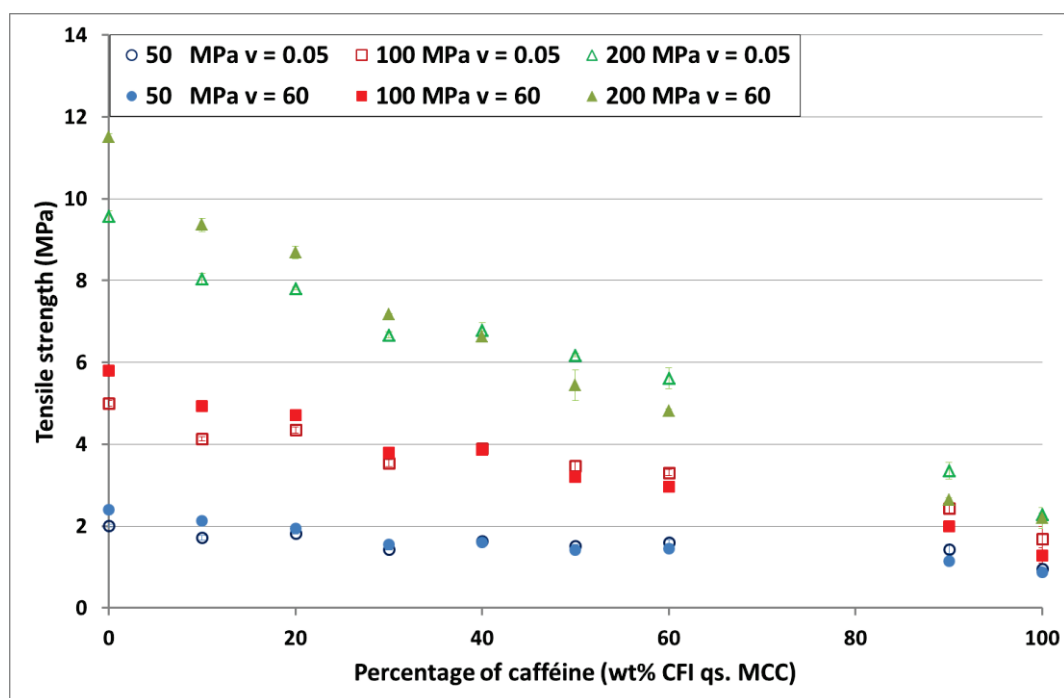


Fig. III.4 : Evolution des valeurs expérimentales de contrainte à la rupture en fonction du pourcentage de caféine pour les mélanges CFI-MCC, pour deux vitesses de rupture diamétrale représentées respectivement par des symboles vides et des symboles pleins : 0.05 mm.min^{-1} et 60 mm.min^{-1} .

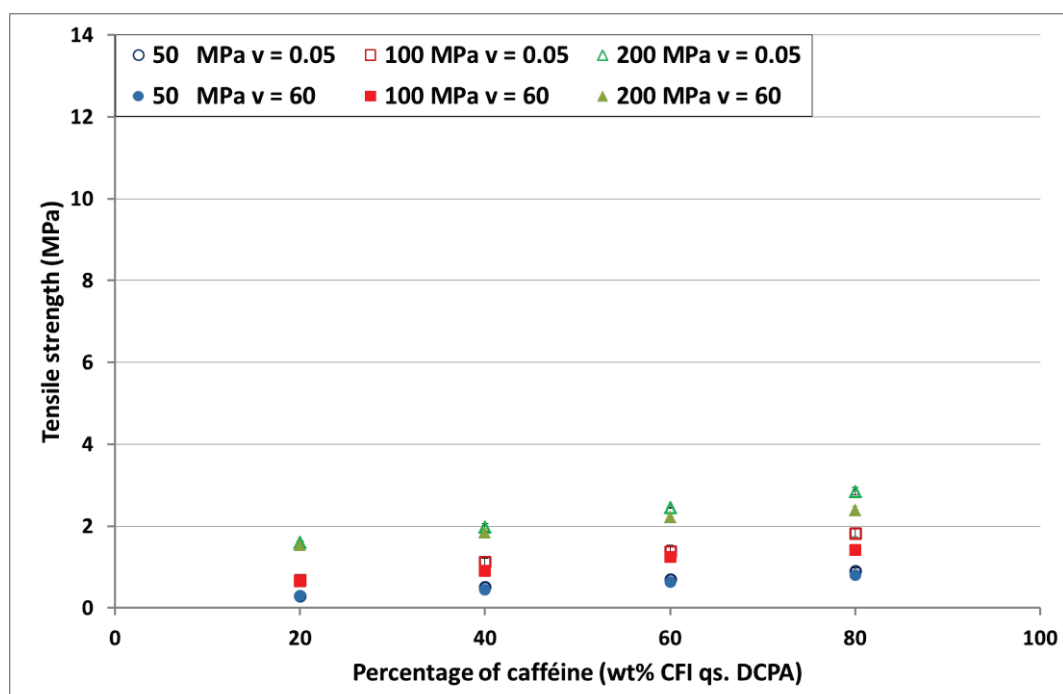


Fig. III.5 : Evolution des valeurs expérimentales de contrainte à la rupture en fonction du pourcentage de caféine pour les mélanges CFI-DCPA, pour deux vitesses de rupture diamétrale représentées respectivement par des symboles vides et des symboles pleins : 0.05 mm.min^{-1} et 60 mm.min^{-1} .

3. Application des modèles de prédiction :

Il faut rappeler que la détermination des coefficients nécessaires à l'utilisation des deux modèles requiert l'utilisation de valeurs expérimentales (section III.A.2). De ce fait, une question se pose : la vitesse appliquée lors des tests de rupture diamétrale peut-elle avoir une influence sur l'efficacité des modèles de prédiction de la contrainte à la rupture des comprimés?

Les différents coefficients calculés ont été regroupés dans le [Tableau III.5](#). Les données de dureté et de densité nécessaires à la détermination des coefficients du modèle développé dans la [Section III.A.2](#) sont les mêmes que celles présentées précédemment. Comme mentionné dans l'étude précédente ([Section III.A.3.1](#)), le modèle de [Wu et al. \(2005\)](#), n'a pu être appliqué aux mélanges CFI-DCPA.

Tableau III.5 : Coefficients calculés pour l'application des modèles de prédiction

Diluant	Vitesse du test de compression diamétrale (mm.min ⁻¹)	Modèle Article 3		Modèle Wu et al. (2005)			
		a	b	σ_{0CFI}	k_{CFI}	σ_{0MCC}	k_{MCC}
MCC	0.05	0.595	25.316	4.3793	7.0130	19.7868	6.5372
	0.1	0.667	24.693	4.3411	6.3713	20.3238	6.6277
	1	0.750	21.567	3.4834	5.7966	20.9613	6.6750
	10	0.810	19.624	3.2591	5.5875	22.1838	6.5986
	60	0.896	17.716	3.9684	7.2502	23.4818	6.5359
DCPA	0.05	-1.900	267.930				
	0.1	-1.717	268.870				
	1	-1.719	274.280				
	10	-1.681	275.470				
	60	-1.830	266.160				

La [Fig.III.6](#) compare le modèle développé dans la [Section III.A.2](#) avec celui proposé par [Wu et al. \(2005\)](#) pour la prédiction de la contrainte à la rupture des comprimés pour le système CFI-MCC. Pour chaque vitesse de rupture diamétrale étudiée, les prédictions obtenues à partir des deux modèles ont été tracées en fonction des valeurs de contrainte à la rupture mesurées expérimentalement. Chaque modèle est représenté par une couleur. Les cinq vitesses de rupture diamétrale étudiées sont représentées par les différents symboles. Pour les faibles vitesses (mesure quasi statique), l'ensemble des points sont situés très près de la première bissectrice. Pour les vitesses supérieures à 0.1 mm.min⁻¹, seuls les points correspondants au modèle de la [Section III.A.2](#) demeurent proches de cette bissectrice. En revanche, avec le modèle de [Wu et al. \(2005\)](#), les points correspondants aux fortes vitesses de rupture diamétrale présentent une dispersion plus importante. Cette observation est d'autant plus marquée que la contrainte à la rupture est importante.

Enfin, la surestimation par le modèle de [Wu et al. \(2005\)](#) et la sous-estimation par le modèle de la [Section III.A.2](#) constatée pour une vitesse de 0.1 mm.min^{-1} demeurent pour les autres vitesses étudiées.

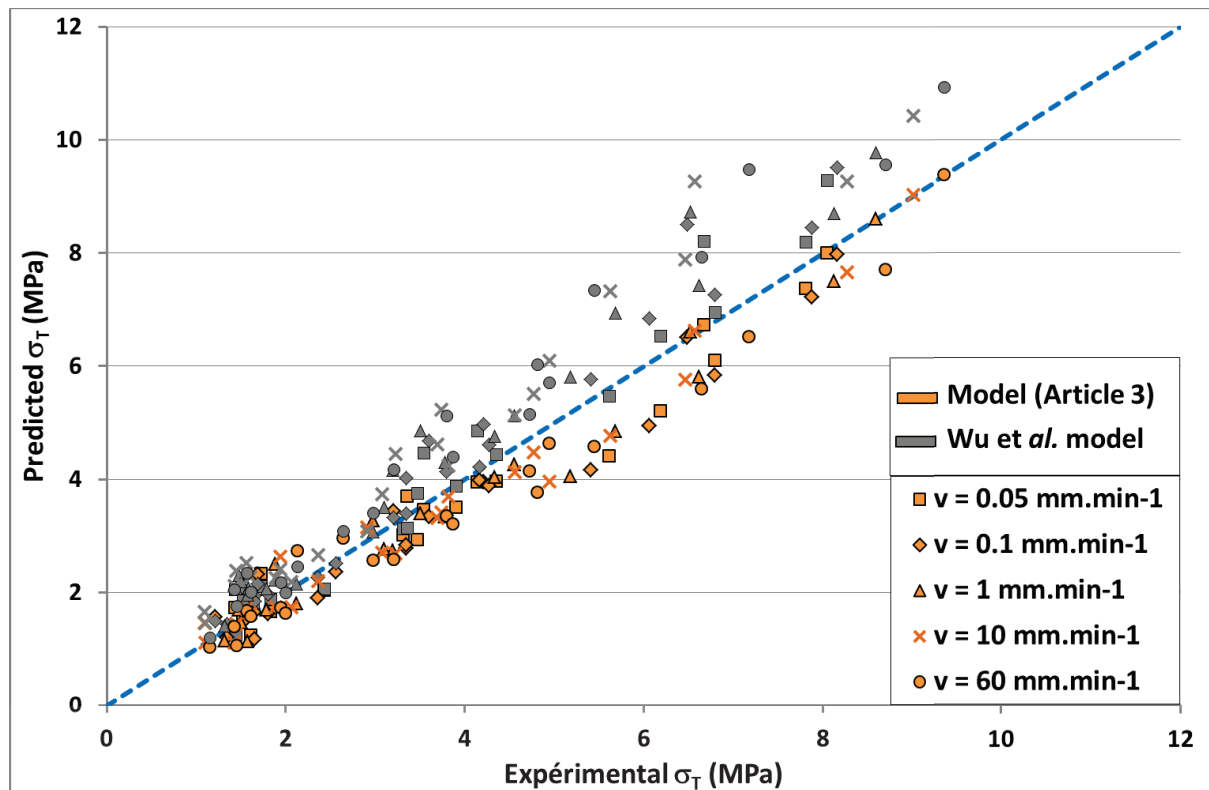


Fig. III.6 : Evolution des valeurs prédites de contrainte à la rupture à partir des deux modèles de prédiction en fonction des valeurs expérimentales obtenues pour les cinq vitesses de rupture diamétrale testées, pour les mélanges CFI-MCC.

La [Fig.III.7](#) présente l'évolution des valeurs prédites à partir du modèle de la [Section III.A.2](#) en fonction des valeurs expérimentales de contrainte à la rupture calculées, pour le système CFI-DPCA. Les cinq vitesses de rupture diamétrale étudiées sont représentées par les différents symboles. Les contraintes à la rupture obtenues avec ce système, sont plus faibles que celles des mélanges CFI-MCC. Afin de pouvoir comparer l'efficacité du modèle de prédiction développé dans la [Section III.A.2](#) entre les deux systèmes étudiés, les résultats de la [Fig.III.7](#) sont représentés avec deux échelles différentes. L'échelle étendue (correspondant à celle de la [Fig.III.6](#)) montre que l'ensemble des points avoisinent la bissectrice. Sur le zoom, les mêmes résultats sont présentés avec une échelle de valeur plus étroite, permettant ainsi de mieux évaluer la répartition des points. Quelle que soit la vitesse de rupture diamétrale testée, les valeurs de contrainte à la rupture prédites pour ce système (CFI-DPCA) sont légèrement sous-estimées. Ceci est en accord avec les résultats obtenus précédemment pour les mélanges CFI-MCC.

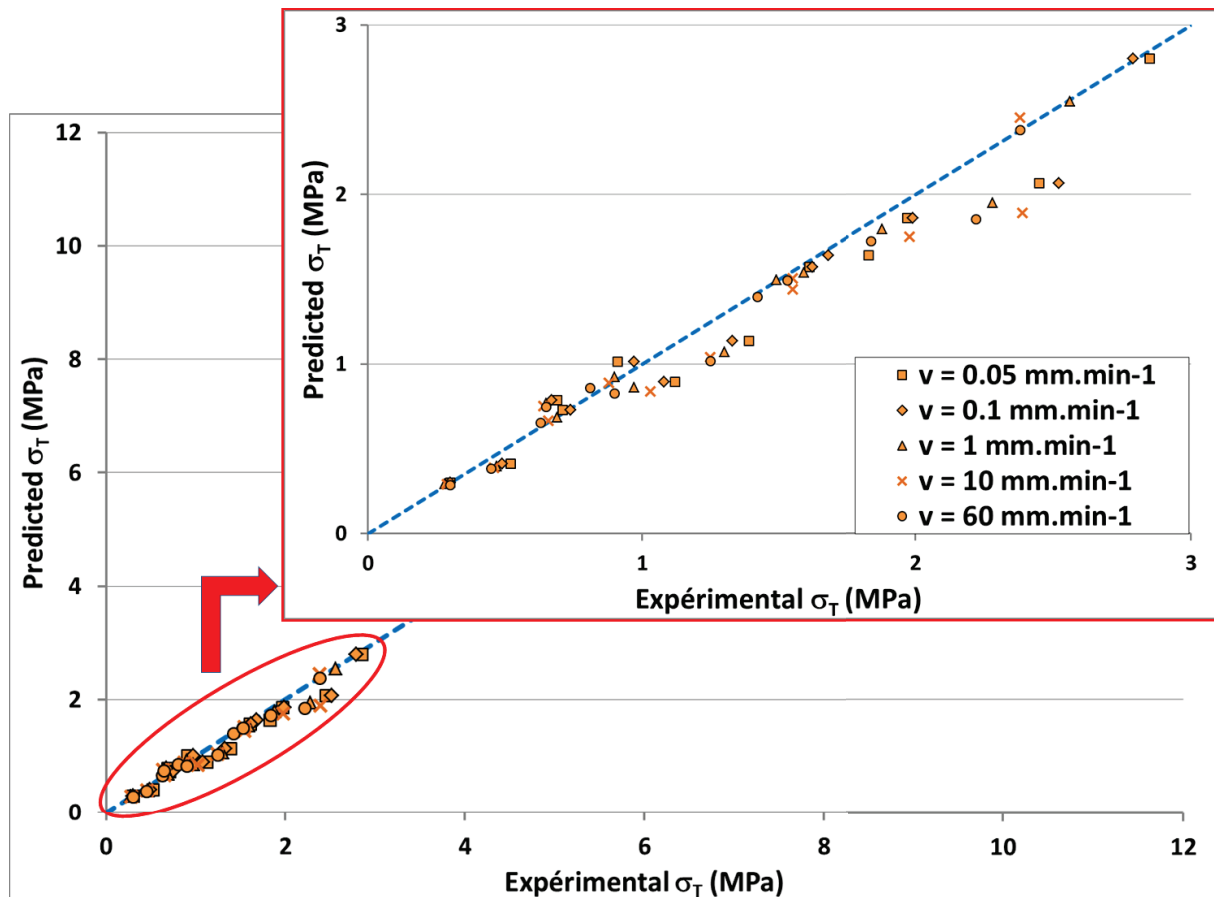


Fig.III.7 : Evolution des valeurs prédites de contrainte à la rupture à partir du modèle de l'Article 3 en fonction des valeurs expérimentales obtenues pour les cinq vitesses de rupture diamétrale testées, pour les mélanges CFI-DCPA.

Les écarts relatifs entre les valeurs des contraintes à la rupture prédites et expérimentales sont présentés dans le [Tableau III.6](#). Quelle que soit la vitesse appliquée lors du test de rupture diamétrale les performances du modèle développé dans la [Section III.A.2](#) restent constantes. En effet, des écarts relatifs moyens de 11.7% et de 8.8% pour les systèmes CFI-MCC et CFI-DCPA ont été observés avec ce modèle. En revanche, les prédictions effectuées à l'aide du modèle de [Wu et al. \(2005\)](#) ont été affectées par la vitesse du test de rupture diamétrale : plus la vitesse augmente, plus les pourcentages d'erreur sont importants. Ce modèle reste fiable pour de faibles vitesses de rupture diamétrale correspondant à des conditions quasi statique de mesure (erreurs inférieures à 15%). Cependant pour des vitesses supérieures à 0.1 mm.min^{-1} , le modèle de [Wu et al. \(2005\)](#) est de moins en moins pertinent (erreurs supérieures à 20%).

Tableau III.6 : Ecart relatif entre les valeurs de contraintes à la rupture prédites et expérimentales obtenus à partir du modèle de l'Article 3 et celui de Wu et al. (2005)

Diluant	Vitesse du test de compression diamétrale (mm.min ⁻¹)	Modèle Article 3	Modèle Wu et al. (2005)
MCC	0.05	11.4 %	12.0 %
	0.1	12.0 %	14.6 %
	1	11.2 %	20.2 %
	10	11.0 %	27.8 %
	60	12.9 %	21.4 %
DCPA	0.05	10.0 %	
	0.1	7.8 %	
	1	9.8 %	
	10	8.2 %	
	60	8.4 %	

4. Conclusion

Ce travail a permis d'évaluer l'impact de la vitesse du test de rupture diamétrale, sur la contrainte à la rupture des comprimés. Les résultats obtenus montrent de légers écarts sur les valeurs de contrainte à la rupture qui sont fonction de la vitesse de ce test. D'un point de vue statistique, ces écarts observés entre les vitesses ne sont pas significativement différents. Cela signifie que la vitesse de rupture diamétrale n'est pas un paramètre déterminant. Cependant, au vu des écarts observés et en accord avec [Fell et Newton \(1970\)](#), ce paramètre doit être fixé lorsque plusieurs résultats nécessitent d'être comparés.

Cette étude a également permis de démontrer que, quelle que soit la vitesse utilisée lors du test de rupture diamétrale, le modèle développé dans la [Section III.A.2](#) est utilisable et pertinent. En effet, les écarts relatifs moyens entre les valeurs de contrainte à la rupture prédites et expérimentales sont de 8.8% et de 11.7% pour les systèmes CFI-DCPA et CFI-MCC. En revanche, le modèle proposé par [Wu et al. \(2005\)](#) perd de la précision de prédiction pour des vitesses non quasi-statiques (supérieures à 0.1 mm.min⁻¹). Cela met en évidence une autre limitation de ce modèle.

III.A.4- Conclusion

Les travaux réalisés dans cette partie ont permis d'évaluer l'influence de plusieurs conditions opératoires sur les propriétés mécaniques des comprimés. Ainsi, un paramètre de procédé (la pression de fabrication) et deux paramètres de formulation (effet de dilution et comportement sous compression des poudres) ont pu être étudiés. Il en ressort que la pression de fabrication des comprimés est le paramètre ayant le plus d'impact sur les propriétés mécaniques de ces derniers. En effet, quelle que soit la composition, plus la pression de fabrication est importante, plus les valeurs de contrainte à la rupture et de dureté des comprimés sont élevées.

La première étude décrite dans cette section a permis de mettre en évidence un lien entre deux propriétés mécaniques des comprimés : la contrainte à la rupture (caractéristique globale) et la dureté (mesure locale). Un modèle permettant de prédire la contrainte à la rupture de comprimés binaires à partir des valeurs de dureté et de densité de ces derniers, a ainsi été développé. Sa validité a été démontrée par des résultats expérimentaux. La comparaison de ce modèle avec un modèle de la littérature ([Wu et al., 2005](#)) a permis de démontrer ses performances.

Les travaux suivants ont à la fois permis de montrer la robustesse du modèle développé dans la [Section B.1.2](#) , mais également d'approfondir les champs d'application des deux modèles de prédiction. Les résultats obtenus dans la seconde étude, ont montrés que le modèle développé dans cette étude est applicable pour des mélanges binaires de deux composés plastiques, mais également avec le mélange d'un composé plastique et d'un composé fragmentaire. Cette étude a mis en évidence une première limitation pour le modèle de [Wu et al. \(2005\)](#). En effet, lorsque l'un des constituants du mélange n'est pas apte à la compression, le modèle de [Wu et al. \(2005\)](#) n'est plus applicable.

Enfin la dernière étude a permis d'évaluer l'impact de la vitesse du test de rupture diamétrale, sur la contrainte à la rupture des comprimés. Il en ressort que pour le test de rupture diamétrale, la vitesse n'est pas un paramètre déterminant. Il est cependant nécessaire de fixer cette vitesse lorsque des comparaisons doivent être faites. Pour chaque vitesse étudiée, les deux modèles de prédictions ont été testés. Les résultats montrent que le modèle développé dans ce chapitre est utilisable et pertinent quelle que soit la vitesse de rupture diamétrale testée. En revanche, la prédiction fournie par le modèle de [Wu et al. \(2005\)](#) est meilleure pour des vitesses de compression quasi-statiques. Cela met en évidence une autre limitation de ce modèle.

Au vu de ces différents résultats, le modèle développé dans la [Section B.1.2](#) présente un domaine d'application plus étendu que celui de [Wu et al. \(2005\)](#).

III.B - Etude des paramètres du procédé de compression

III.B.1- Introduction

Dans l'industrie pharmaceutique, la mise en forme d'une poudre (ou d'un mélange de poudre) par le procédé de compression, nécessite l'utilisation d'une presse (alternative ou rotative) ou d'un simulateur de compression. Ces presses sont pour la plupart équipées de capteurs de force et de déplacement (au niveau des poinçons), permettant ainsi de récolter de nombreuses données d'acquisition. L'exploitation de ces données permet de mieux comprendre les mécanismes mis en jeu lors du procédé de compression. De nombreux auteurs se sont penchés sur l'étude des cycles de compression, et en particulier sur l'analyse des courbes force-déplacement ([Antikainen et Yliruusi, 1997](#) ; [Vachon et Chulia, 1999](#) ; [Busignies et al., 2004](#), [Mir et al., 2008](#), [Kasa et al., 2009](#)), permettant de caractériser et de différencier les mécanismes et énergies mis en jeu au cours de ce procédé (travail de friction, de compression et d'expansion par exemple). Cette seconde partie a pour objectif d'évaluer l'impact des conditions opératoires (procédé et formulation) sur les propriétés de cycle des comprimés, déterminées à partir des données acquises lors du procédé de compression direct avec le simulateur de compression Styl'One Classique ([Médel'Pharm](#)).

Une première étude a permis d'évaluer l'influence de la pression de fabrication et de la composition des comprimés sur leurs caractéristiques de cycle. Les résultats obtenus ont permis de mettre en évidence un lien entre la pression de fabrication des comprimés et leur contrainte à la rupture. Un modèle de prédiction de la contrainte à la rupture des comprimés à partir de leur pression de fabrication a ainsi été développé. Ce modèle, développé pour des comprimés contenant un mélange de CFI et de DCPA (deux matières présentant respectivement un comportement plastique et fragmentaire sous compression), a été validé avec des résultats expérimentaux.

Par la suite, des travaux complémentaires ont été menés afin de vérifier l'efficacité et la robustesse de ce nouveau modèle de prédiction. Ces études ont également permis d'approfondir le domaine d'application de ce dernier. Ainsi, le modèle de prédiction a été testé sur un second mélange de poudre composé de CFI et de MCC (présentant un comportement plastique sous compression). L'évaluation de l'impact de la vitesse du test de rupture diamétrale sur les performances du modèle a également été réalisée.

Enfin, l'efficacité de ce nouveau modèle a pu être démontrée en le comparant avec deux autres modèles de prédiction : modèle de la [Section III.A](#) et celui développé par [Wu et al. \(2005\)](#).

III.B.2- Eléments de théorie

Un bref rappel théorique sur les énergies de cycle est présenté dans cette section. Rappelons que ce travail a été réalisé à masse constante : l'ensemble des comprimés fabriqués ont une masse d'environ 300 mg.

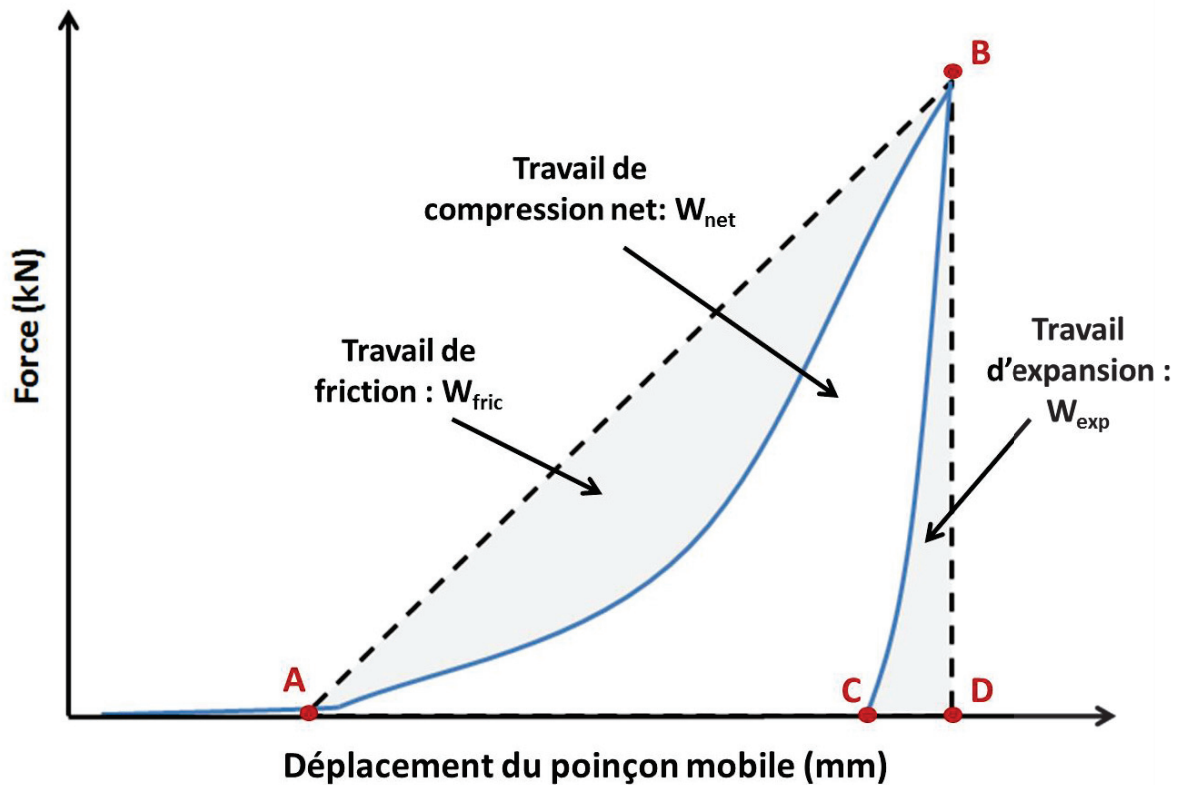


Fig. III.8 : Profil type d'une courbe force-déplacement

Les énergies de cycle sont calculées par l'intégration des courbes force-déplacement de chaque comprimé. La Fig.III.8 présente le profil type d'une courbe force déplacement obtenue à partir des données de compression acquises avec le simulateur de compression Styl'One Classic (Medel'Pharm, Beynost, France) et son logiciel d'acquisition de données (Analis, 2.03 version, Medel'Pharm). Sur ce simulateur, le poinçon mobile est le poinçon inférieur et le poinçon supérieur est fixe. Dans cette étude, les aires sous la courbe seront calculées par la méthode des trapèzes.

Travail de compression net : W_{net}

Le travail de compression net, W_{net} , représente le travail qui a contribué à la formation du comprimé. Il est exprimé en Joule et calculé par intégration de la surface ABC de la Fig.III.8.

$$W_{net} = \int_A^C f \cdot d \text{ (déplacement)} \quad \text{III.2}$$

Travail d'expansion : W_{exp}

Le travail d'expansion, W_{exp} , représente le travail restitué au cours de la décharge. Il est exprimé en Joule et calculé par intégration de la surface CBD de la Fig.III.8.

$$W_{exp} = \int_C^D f \cdot d \text{ (déplacement)} \quad \text{III.3}$$

Travail de friction : W_{fric}

Le travail de friction, W_{fric} , représente le travail requis pour surmonter les frictions particule-particule et particule-matrice. L'énergie est consommée par les réarrangements de particules, les frictions interparticulaires, les frictions particule-matrice, les déformations plastiques et les déformations élastiques. Il est calculé à partir du travail total de compression, W_{tot} (représenté par la surface du triangle ABD (Fig.III.8), il représente la somme de travail effectué par les poinçons supérieur et inférieur pour réduire le volume du lit de poudre afin de le mettre sous forme de comprimé) auquel le travail de compression net ainsi que le travail d'expansion sont soustraient. Le travail de friction est exprimé en Joule :

$$W_{fric} = W_{tot} - (W_{net} + W_{exp}) \quad \text{III.4}$$

III.B.3- Résultats

III.B.3.1. Caractérisation des comprimés

Pour chaque comprimé fabriqué (minimum dix par composition et ce pour chaque pression de fabrication), des mesures de masse, d'épaisseur et de diamètre ont été réalisées. A partir de ces mesures, plusieurs caractéristiques des comprimés ont été calculées avec les équations précédemment décrites dans les [Sections III.A.2](#) (« Tablet characterization ») et [I.D.4.1.1](#) (« Modèle de Heckel »). Les résultats obtenus sont présentés dans le [Tableau III.7](#).

Tableau III.7 : Caractéristiques des comprimés

Diluent	Composition	Compression load (P)	Tablet weight ^b (w)	Tablet thickness ^b (t)	Tablet diameter ^b (D)	Particle density calculate d (ρ_{blend})	Tablet density ^b (d)	Tablet porosity ^b (ϵ)	Heckel coefficient ^b (Py)
(-)	(wt% CFI)	(MPa)	(mg)	(mm)	(mm)	(g.cm ⁻³)	(g.cm ⁻³)	(%)	(MPa)
MCC	100	200	301.8 ± 1.7	2.27 ± 0.02	11.35 ± 0.00	1.446 ^a	1.317 ± 0.004	8.94 ± 0.29	89 ± 3
		100	298.6 ± 2.5	2.38 ± 0.02	11.34 ± 0.00		1.24 ± 0.003	14.24 ± 0.20	
		50	303.0 ± 2.3	2.64 ± 0.02	11.34 ± 0.00		1.135 ± 0.005	21.54 ± 0.37	
	90	200	301.3 ± 4.4	2.25 ± 0.03	11.35 ± 0.00	1.457	1.325 ± 0.005	9.05 ± 0.34	86 ± 0
		100	301.4 ± 2.2	2.41 ± 0.02	11.35 ± 0.00		1.237 ± 0.004	15.07 ± 0.29	
		50	302.3 ± 2.6	2.63 ± 0.02	11.35 ± 0.00		1.134 ± 0.003	22.14 ± 0.21	
	78	200	293.2 ± 4.5	2.18 ± 0.03	11.35 ± 0.01	1.470	1.328 ± 0.003	9.67 ± 0.19	79 ± 0
		100	294.0 ± 4.5	2.40 ± 0.03	11.36 ± 0.01		1.21 ± 0.006	17.70 ± 0.44	
		50	297.0 ± 2.9	2.68 ± 0.02	11.37 ± 0.01		1.09 ± 0.002	25.82 ± 0.17	
	60	200	301.2 ± 2.3	2.22 ± 0.02	11.34 ± 0.00	1.490	1.347 ± 0.002	9.63 ± 0.15	81 ± 1
		100	300.4 ± 2.3	2.42 ± 0.02	11.35 ± 0.00		1.225 ± 0.004	17.80 ± 0.29	
		50	302.4 ± 1.8	2.75 ± 0.01	11.36 ± 0.01		1.084 ± 0.003	27.27 ± 0.17	
	50	200	304.5 ± 1.4	2.21 ± 0.01	11.34 ± 0.00	1.501	1.365 ± 0.003	9.09 ± 0.20	78 ± 1
		100	305.2 ± 1.8	2.43 ± 0.02	11.35 ± 0.00		1.242 ± 0.002	17.26 ± 0.16	
		50	304.1 ± 3.5	2.76 ± 0.04	11.37 ± 0.00		1.087 ± 0.004	27.58 ± 0.27	
	40	200	301.9 ± 2.9	2.19 ± 0.02	11.35 ± 0.00	1.513	1.362 ± 0.004	10.00 ± 0.28	69 ± 1
		100	302.1 ± 2.6	2.42 ± 0.02	11.37 ± 0.00		1.231 ± 0.003	18.63 ± 0.21	
		50	300.4 ± 2.8	2.79 ± 0.03	11.38 ± 0.00		1.057 ± 0.002	30.14 ± 0.11	
	30	200	301.0 ± 2.7	2.16 ± 0.02	11.33 ± 0.00	1.525	1.385 ± 0.004	9.17 ± 0.24	78 ± 1
		100	300.2 ± 2.3	2.38 ± 0.02	11.35 ± 0.00		1.246 ± 0.004	18.29 ± 0.27	
		50	302.0 ± 1.3	2.78 ± 0.01	11.37 ± 0.00		1.069 ± 0.003	29.92 ± 0.18	
	20	200	304.3 ± 2.7	2.20 ± 0.02	11.33 ± 0.01	1.537	1.372 ± 0.002	10.73 ± 0.15	76 ± 1
		100	304.4 ± 1.9	2.45 ± 0.01	11.35 ± 0.00		1.23 ± 0.002	19.96 ± 0.15	
		50	302.9 ± 2.1	2.89 ± 0.02	11.38 ± 0.00		1.032 ± 0.002	32.86 ± 0.11	
	10	200	301.0 ± 1.5	2.15 ± 0.01	11.33 ± 0.00	1.549	1.39 ± 0.003	10.27 ± 0.20	74 ± 1
		100	298.9 ± 2.7	2.39 ± 0.02	11.35 ± 0.00		1.238 ± 0.002	20.10 ± 0.12	
		50	300.4 ± 2.5	2.84 ± 0.03	11.37 ± 0.01		1.041 ± 0.004	32.81 ± 0.27	
	0	200	300.6 ± 1.4	2.15 ± 0.01	11.33 ± 0.01	1.561 ^a	1.389 ± 0.004	11.03 ± 0.24	70 ± 0
		100	301.9 ± 2.9	2.43 ± 0.02	11.35 ± 0.01		1.23 ± 0.004	21.20 ± 0.26	
		50	301.8 ± 2.5	2.93 ± 0.03	11.37 ± 0.00		1.016 ± 0.004	34.91 ± 0.23	
DCPA	80	200	303.8 ± 3.0	2.14 ± 0.02	11.38 ± 0.00	1.607	1.398 ± 0.005	13.03 ± 0.28	85 ± 3
		100	301.1 ± 2.6	2.27 ± 0.02	11.36 ± 0.00		1.307 ± 0.003	18.70 ± 0.17	
		50	301.0 ± 2.9	2.46 ± 0.03	11.35 ± 0.01		1.212 ± 0.004	24.60 ± 0.26	
	60	200	298.7 ± 2.8	1.98 ± 0.02	11.39 ± 0.01	1.807	1.482 ± 0.004	17.98 ± 0.23	189 ± 2.4
		100	300.6 ± 2.0	2.16 ± 0.02	11.37 ± 0.00		1.369 ± 0.005	24.21 ± 0.26	
		50	301.5 ± 2.6	2.34 ± 0.02	11.35 ± 0.00		1.272 ± 0.005	29.58 ± 0.29	
	40	200	302.7 ± 2.3	1.91 ± 0.02	11.38 ± 0.00	2.065	1.557 ± 0.008	24.59 ± 0.37	202 ± 4.7
		100	302.1 ± 2.5	2.07 ± 0.02	11.36 ± 0.01		1.443 ± 0.007	30.10 ± 0.34	
		50	301.3 ± 2.0	2.24 ± 0.01	11.35 ± 0.01		1.332 ± 0.003	35.50 ± 0.12	
	20	200	302.8 ± 2.7	1.80 ± 0.02	11.39 ± 0.00	2.049	1.650 ± 0.011	31.50 ± 0.45	301 ± 3.8
		100	302.4 ± 3.1	1.98 ± 0.02	11.37 ± 0.00		1.505 ± 0.006	37.51 ± 0.25	
		50	303.3 ± 2.8	2.16 ± 0.02	11.35 ± 0.01		1.388 ± 0.010	42.39 ± 0.42	

^a Measured by helium pycnometry Hubert (2012)

^b Average calculated from 10 tablets

III.B.3.2. Propriétés mécaniques des comprimés

Le [Tableau III.8](#) regroupe l'ensemble des résultats obtenus pour les propriétés mécaniques des comprimés. Les données de contrainte à la rupture et de dureté ont été précédemment décrites dans la [Section III.A](#) de ce manuscrit.

Tableau III.8 : Propriétés mécaniques des comprimés

Diluent	Composition	Compression load (P)	Tablet tensile strength ^a (σ_T)	Tablet hardness ^a (H)
(-)	(wt% CFI)	(MPa)	(MPa)	(GPa)
MCC	100	200	2.39 ± 0.29	0.25 ± 0.04
		100	1.84 ± 0.09	0.16 ± 0.02
		50	1.08 ± 0.11	0.11 ± 0.04
	90	200	3.20 ± 0.10	0.22 ± 0.05
		100	2.36 ± 0.09	0.13 ± 0.05
		50	1.34 ± 0.05	0.09 ± 0.04
	78	200	4.16 ± 0.11	0.22 ± 0.05
		100	2.56 ± 0.02	0.15 ± 0.03
		50	1.21 ± 0.03	0.11 ± 0.04
	60	200	5.41 ± 0.29	0.20 ± 0.05
		100	3.34 ± 0.12	0.14 ± 0.05
		50	1.65 ± 0.04	0.07 ± 0.03
	50	200	6.06 ± 0.17	0.22 ± 0.05
		100	3.34 ± 0.06	0.13 ± 0.04
		50	1.54 ± 0.02	0.08 ± 0.02
	40	200	6.79 ± 0.09	0.22 ± 0.05
		100	3.79 ± 0.04	0.14 ± 0.04
		50	1.65 ± 0.01	0.08 ± 0.03
	30	200	6.48 ± 0.07	0.21 ± 0.06
		100	3.60 ± 0.06	0.12 ± 0.03
		50	1.50 ± 0.01	0.07 ± 0.03
	20	200	7.87 ± 0.12	0.20 ± 0.04
		100	4.27 ± 0.06	0.12 ± 0.03
		50	1.80 ± 0.01	0.06 ± 0.02
	10	200	8.16 ± 0.12	0.18 ± 0.04
		100	4.21 ± 0.08	0.10 ± 0.03
		50	1.69 ± 0.06	0.07 ± 0.03
	0	200	9.73 ± 0.24	0.18 ± 0.03
		100	5.04 ± 0.11	0.12 ± 0.03
		50	2.00 ± 0.07	0.07 ± 0.02
DCPA	80	200	2.79 ± 0.09	0.24 ± 0.05
		100	1.69 ± 0.05	0.15 ± 0.06
		50	0.97 ± 0.04	0.10 ± 0.04
	60	200	2.52 ± 0.06	0.22 ± 0.06
		100	1.33 ± 0.07	0.13 ± 0.05
		50	0.74 ± 0.01	0.09 ± 0.03
	40	200	1.99 ± 0.06	0.23 ± 0.07
		100	1.08 ± 0.05	0.12 ± 0.06
		50	0.49 ± 0.03	0.06 ± 0.03
	20	200	1.62 ± 0.03	0.22 ± 0.07
		100	0.67 ± 0.02	0.12 ± 0.04
		50	0.30 ± 0.00	0.05 ± 0.03

^a Average calculated from a minimum of 10 tablets

III.B.3.3. Caractéristiques des cycles de compression

Dans cette partie, seules les courbes Force-Déplacement obtenues avec le poinçon mobile (poinçon inférieur) seront analysées. L'allure de ces courbes avec le poinçon fixe (poinçon supérieur) est présentée en [Annexe 3](#). Le [Tableau III.9](#) présente les caractéristiques de cycle des comprimés, calculées à partir des données de compression acquises lors de la fabrication des comprimés. La plupart de ces propriétés reposent sur l'exploitation des courbes force-déplacement. Ces courbes sont présentées sur la [Fig.III.9](#). Par souci de clarté, seules deux compositions ont été représentées sur cette figure (100 % CFI et 100 % MCC). Les courbes des mélanges CFI-DCPA ([Fig.III.10](#)) se superposent quasiment à celle obtenue pour la caféine pure, montrant ainsi que le déplacement du poinçon mobile est identique pour ces cinq compositions. En revanche, pour les mélanges CFI-MCC ([Fig.III.11](#)), plus la teneur en CFI est faible, plus le déplacement du poinçon mobile est important.

Les triangles idéaux de compression (tracés en pointillé sur la [Fig.III.9](#)) permettent d'identifier les trois zones d'intérêts (précédemment définies dans la [section III.B.2](#)) à partir desquelles plusieurs travaux sont calculés : travail de friction (W_{fric}), travail de compression net (W_{net}) et travail d'expansion (W_{exp}).

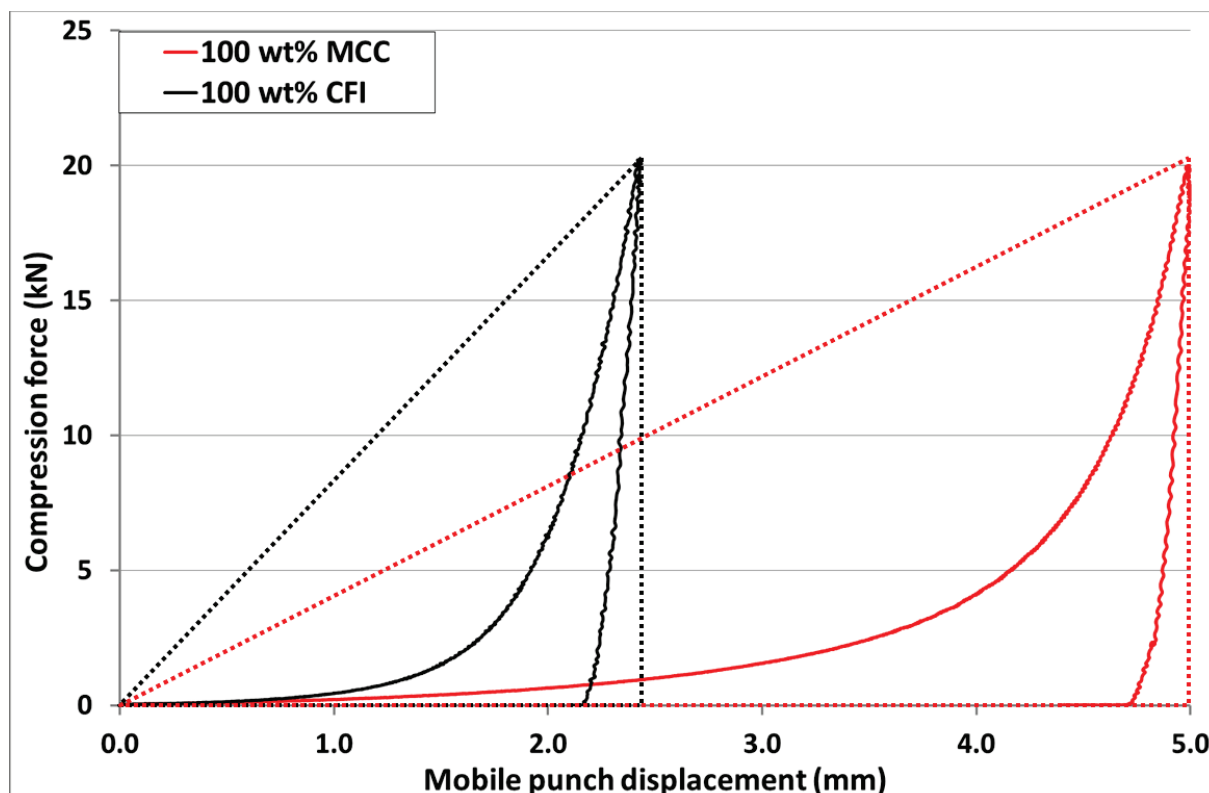


Fig. III.9 : Courbes Force-Déplacement pour les compositions 100 % CFI et 100 % MCC.

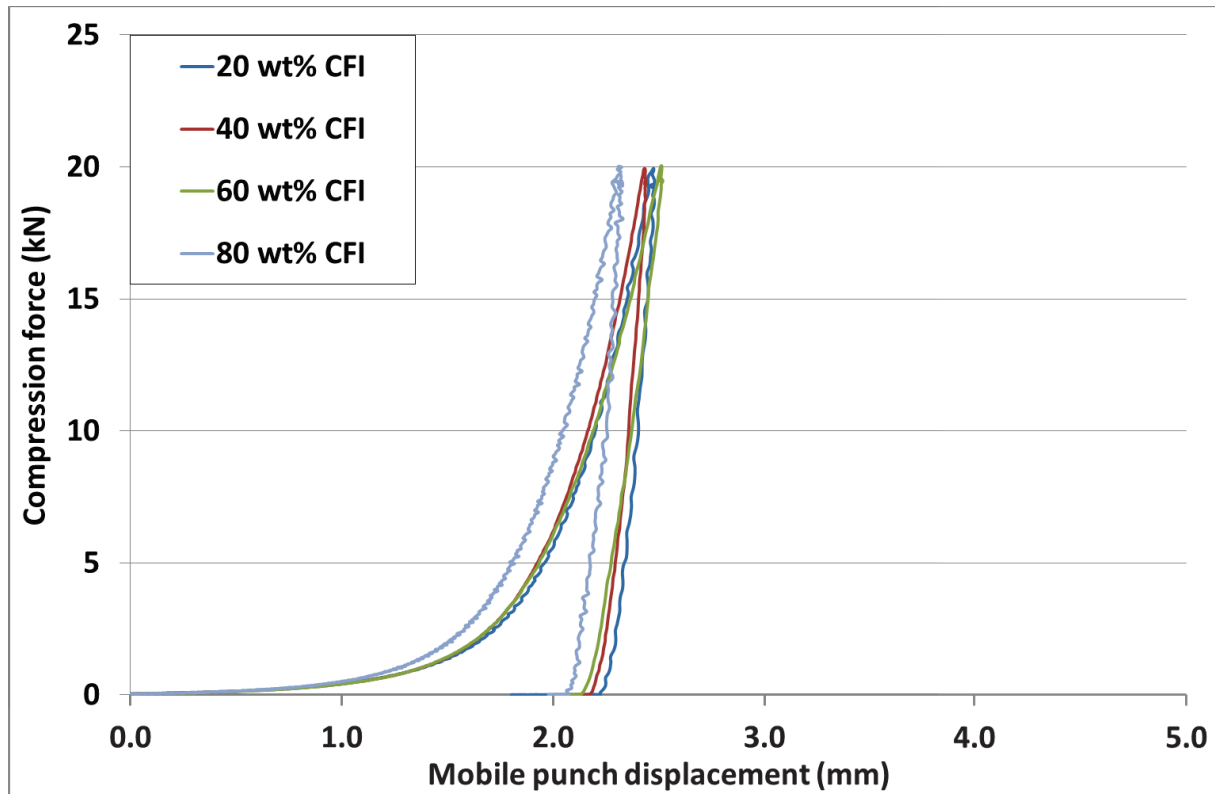


Fig. III.10 : Courbes Force-Déplacement des mélanges CFI-DCPA.

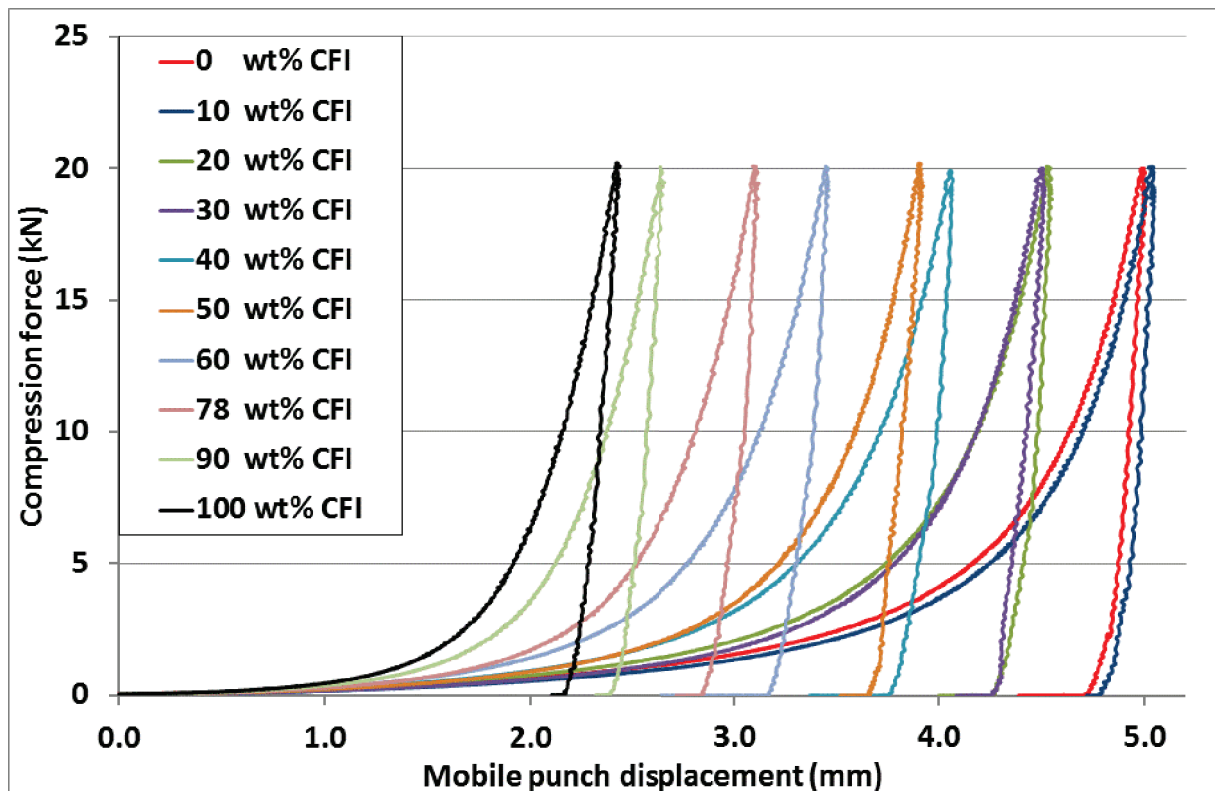


Fig. III.11 : Courbes Force-Déplacement des mélanges CFI-MCC.

Tableau III.9 : Propriétés de cycle des comprimés

Diluent	Composition	Compression load (P)	Net work of compression ^a (W _{net})	Work of expansion ^a (W _{exp})	Work of friction ^a (W _{fric})	Mobile punch displacement ^a
(-)	(wt% CFI)	(MPa)	(J)	(J)	(J)	(mm)
MCC	100	200	5.63 ± 0.05	1.84 ± 0.08	17.88 ± 0.67	2.54 ± 0.06
		100	3.14 ± 0.04	0.51 ± 0.03	7.69 ± 0.30	2.27 ± 0.06
		50	1.70 ± 0.01	0.14 ± 0.02	3.23 ± 0.15	2.03 ± 0.06
	90	200	6.24 ± 0.09	1.70 ± 0.09	19.99 ± 0.66	2.79 ± 0.07
		100	3.63 ± 0.02	0.42 ± 0.07	8.54 ± 0.29	2.52 ± 0.07
		50	1.98 ± 0.02	0.15 ± 0.03	3.52 ± 0.16	2.26 ± 0.07
	78	200	7.18 ± 0.05	1.56 ± 0.06	22.65 ± 0.40	3.14 ± 0.04
		100	4.17 ± 0.03	0.42 ± 0.05	9.69 ± 0.23	2.86 ± 0.04
		50	2.32 ± 0.02	0.14 ± 0.03	3.93 ± 0.11	2.55 ± 0.04
	60	200	8.52 ± 0.08	1.71 ± 0.05	24.37 ± 0.47	3.46 ± 0.05
		100	5.14 ± 0.04	0.48 ± 0.05	10.08 ± 0.28	3.14 ± 0.05
		50	2.84 ± 0.03	0.11 ± 0.03	3.99 ± 0.12	2.78 ± 0.05
	50	200	8.59 ± 0.06	1.86 ± 0.10	28.70 ± 0.42	3.91 ± 0.04
		100	5.55 ± 0.04	0.45 ± 0.05	12.03 ± 0.23	3.60 ± 0.04
		50	3.18 ± 0.04	0.09 ± 0.03	4.82 ± 0.12	3.24 ± 0.04
	40	200	9.72 ± 0.08	1.84 ± 0.08	29.27 ± 0.37	4.08 ± 0.04
		100	6.11 ± 0.06	0.48 ± 0.05	12.12 ± 0.22	3.74 ± 0.04
		50	3.47 ± 0.02	0.11 ± 0.03	4.74 ± 0.10	3.33 ± 0.03
	30	200	9.60 ± 0.05	1.80 ± 0.07	33.86 ± 0.51	4.53 ± 0.06
		100	6.33 ± 0.05	0.42 ± 0.03	14.30 ± 0.27	4.21 ± 0.05
		50	3.73 ± 0.06	0.08 ± 0.04	5.71 ± 0.17	3.81 ± 0.06
	20	200	10.78 ± 0.10	1.49 ± 0.08	33.36 ± 0.53	4.56 ± 0.06
		100	7.08 ± 0.04	0.35 ± 0.03	13.77 ± 0.24	4.22 ± 0.05
		50	4.08 ± 0.04	0.11 ± 0.04	5.35 ± 0.12	3.78 ± 0.05
	10	200	11.32 ± 0.09	1.39 ± 0.14	40.62 ± 4.53	5.33 ± 0.46
		100	7.50 ± 0.09	0.32 ± 0.05	17.16 ± 2.35	5.00 ± 0.46
		50	4.37 ± 0.04	0.10 ± 0.07	6.89 ± 1.15	4.55 ± 0.46
	0	200	11.85 ± 0.06	1.52 ± 0.12	38.00 ± 0.48	5.14 ± 0.05
		100	7.97 ± 0.06	0.29 ± 0.06	15.60 ± 0.35	4.77 ± 0.07
		50	4.63 ± 0.05	0.14 ± 0.07	5.97 ± 0.20	4.30 ± 0.06
DCPA	80	200	5.58 ± 0.08	1.74 ± 0.09	15.88 ± 0.14	2.32 ± 0.02
		100	3.01 ± 0.09	0.56 ± 0.10	6.73 ± 0.15	2.06 ± 0.02
		50	1.59 ± 0.02	0.14 ± 0.06	2.80 ± 0.08	1.81 ± 0.01
	60	200	5.57 ± 0.05	1.76 ± 0.11	15.57 ± 0.22	2.29 ± 0.03
		100	2.98 ± 0.02	0.56 ± 0.07	6.58 ± 0.14	2.02 ± 0.02
		50	1.59 ± 0.01	0.14 ± 0.02	2.73 ± 0.05	1.79 ± 0.02
	40	200	5.71 ± 0.05	1.90 ± 0.18	15.79 ± 0.28	2.34 ± 0.03
		100	3.02 ± 0.02	0.50 ± 0.06	6.80 ± 0.14	2.06 ± 0.03
		50	1.61 ± 0.01	0.13 ± 0.04	2.81 ± 0.09	1.82 ± 0.03
	20	200	5.90 ± 0.06	1.76 ± 0.12	16.65 ± 0.32	2.43 ± 0.04
		100	3.12 ± 0.03	0.52 ± 0.07	7.11 ± 0.19	2.15 ± 0.03
		50	1.72 ± 0.01	0.13 ± 0.04	2.92 ± 0.11	1.91 ± 0.04

^a Average calculated from a minimum of 10 tablets

Travail de compression net (W_{net}) :

Les Fig.III.12 a) et Fig.III.12 b), présentent l'évolution du travail de compression net en fonction de la teneur en caféine des comprimés pour les mélanges CFI-MCC et CFI-DCPA. Dans ces figures, les trois pressions de fabrication testées sont représentées par une couleur. Quel que soit le mélange étudié, plus la pression de fabrication est importante, plus le travail de compression net est élevé. A pression de fabrication fixée, W_{net} reste constant pour les mélanges CFI-DCPA avec des valeurs moyennes de 1.63 ± 0.06 J, 3.03 ± 0.06 J et 5.69 ± 0.15 J, respectivement obtenues pour les pressions de fabrication de 50, 100 et 200 MPa. En revanche pour les mélanges contenant de la MCC, plus la teneur en caféine est faible, plus le travail de compression net est important. En effet, entre les deux composés purs (100% CFI et 100% MCC), W_{net} varie respectivement entre 1.70 et 4.63 J, 3.14 et 7.97 J et entre 5.63 et 11.85 J pour les pressions de fabrication de 50, 100 et 200 MPa.

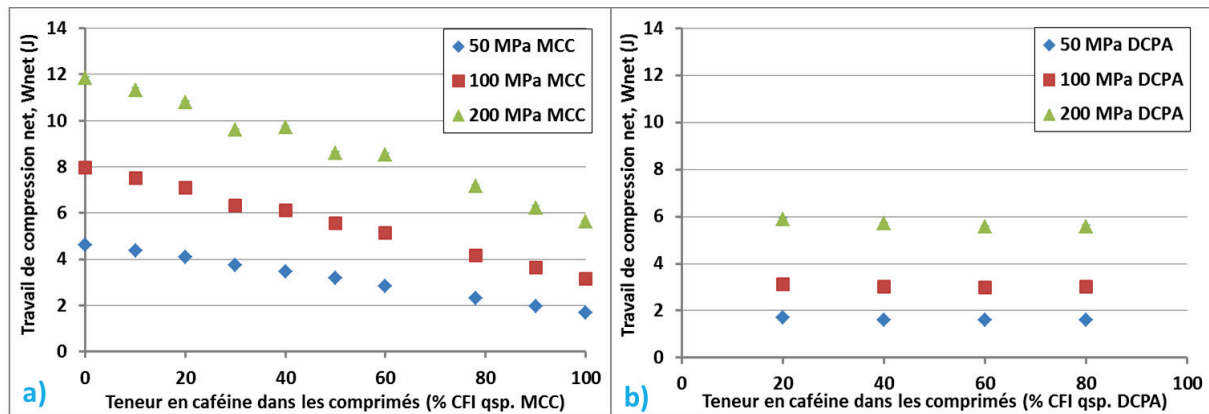


Fig.III.12 : Evolution du travail de compression net en fonction de la teneur en caféine dans les comprimés, a) Diluant MCC et b) Diluant DCPA (n=10).

Rapport des travaux de compression net :

Les Fig.III.13 a) et b) présentent l'évolution des rapports entre les travaux de compression nets calculés à différentes pressions (W_{net200}/W_{net100} , W_{net200}/W_{net50} et W_{net100}/W_{net50}) en fonction de la teneur en caféine des comprimés. Il ressort de ces figures, que le travail de compression net et la pression de fabrication des comprimés sont deux paramètres liés. En effet, quelle que soit la composition étudiée, lorsque la pression de fabrication est multipliée par deux (50 à 100 MPa, 100 à 200 MPa), les rapports entre les W_{net} correspondant (représentés par des symboles bleu et vert sur les Fig.III.13) sont quasiment superposés avec une valeur avoisinant 1.8. Ceci est d'autant plus vrai avec les mélanges contenant du DCPA.

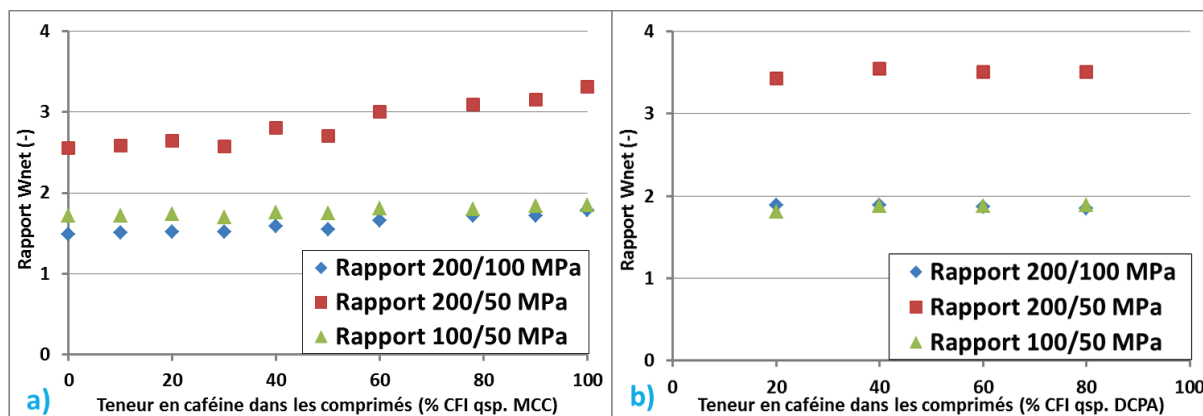


Fig.III.13 : Evolution des rapports entre les travaux de compression net en fonction de la teneur en caféine dans les comprimés, a) Diluant MCC et b) Diluant DCPA.

Travail d'expansion (W_{exp}) :

Les Fig.III.14 a) et Fig.III.14 b), montrent l'évolution du travail d'expansion en fonction de la teneur en caféine des comprimés pour les deux systèmes étudiés. Pour les faibles pressions de fabrication (50 et 100 MPa), le travail d'expansion reste constant quelle que soit la composition avec des valeurs moyennes de 0.12 ± 0.02 J et 0.45 ± 0.08 J pour des pressions de fabrication de 50 et 100 MPa. Les résultats obtenus pour une pression de 200 MPa sont plus fluctuants mais restent néanmoins compris entre 1.39 et 1.90 J. Pour les deux mélanges de poudre étudiés, le travail d'expansion des comprimés semble fortement dépendant de la pression de fabrication mais indépendant de la composition.

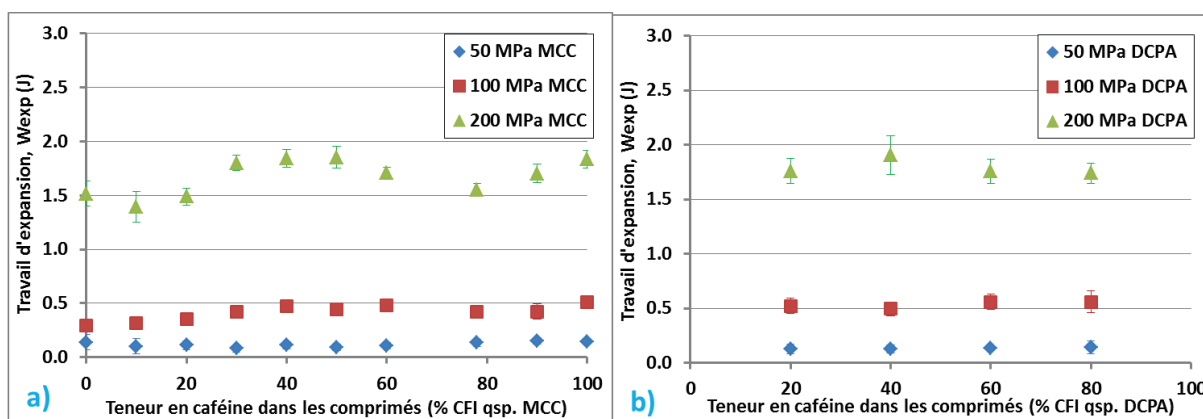


Fig.III.14 : Evolution du travail d'expansion en fonction de la teneur en caféine dans les comprimés, a) Diluant MCC et b) Diluant DCPA (n=10).

Travail de friction (W_{fric}) :

Les valeurs calculées pour le travail de friction des comprimés sont présentés dans les Fig.III.15 a) et Fig.III.15 b). Chaque pression de fabrication testée est représentée par un symbole. Le travail de friction des comprimés est fortement dépendant de la pression de fabrication de ces derniers. En effet, plus la pression appliquée sur le lit de poudre est importante, plus les forces de friction calculées sont élevées.

Cependant, pour une pression de fabrication donnée, deux comportements sont observés en fonction du mélange de poudre. Pour les mélanges CFI-MCC, Fig.III.15 a), plus la teneur en caféine est faible, plus le travail de friction est important. Ceci est d'autant plus marqué pour les fortes pressions. En effet, pour ce système, W_{fric} varie respectivement entre 3.23 et 5.97 J, 7.69 et 15.60 J et entre 17.88 et 40.62 J pour les pressions de 50, 100 et 200 MPa. En revanche, pour les mélanges contenant du DCPA, ce paramètre reste constant quelle que soit la composition avec des valeurs moyennes de 2.82 ± 0.08 J, 6.81 ± 0.22 J et 15.97 ± 0.47 J, respectivement obtenues pour les pressions de 50, 100 et 200 MPa.

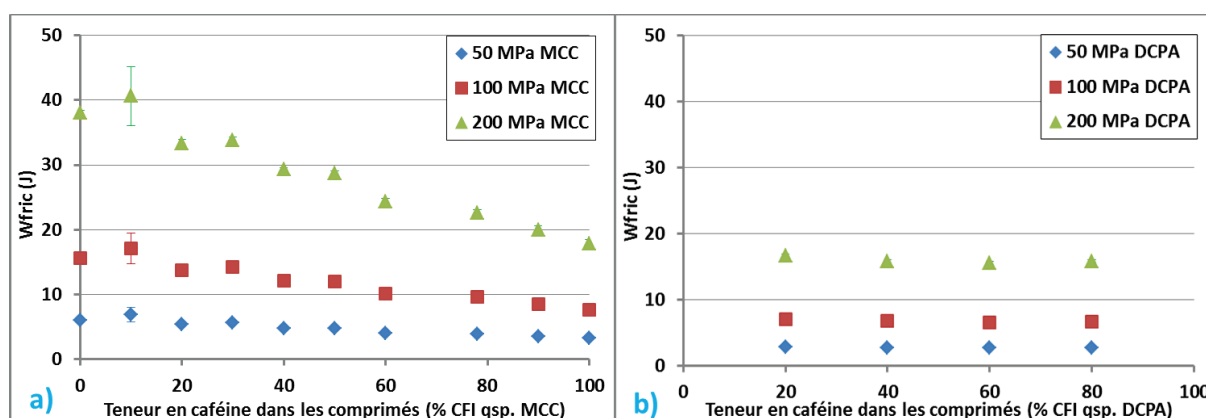


Fig.III.15 : Evolution du travail de friction en fonction de la teneur en caféine dans les comprimés, a) Diluant MCC et b) Diluant DCPA (n=10).

III.B.3.4. Création d'un modèle de prédiction de la contrainte à la rupture

L'objectif de cette sous-partie est de trouver une relation entre une propriété mécanique des comprimés (la contrainte à la rupture) et un paramètre de procédé. De ce fait, les contraintes à la rupture des comprimés ont été comparées aux résultats obtenus à partir des cycles de compression. Des similitudes ont ainsi été observées entre deux propriétés : la contrainte à la rupture et le travail de compression net, laissant supposer une relation entre ces deux paramètres. Le travail de compression net étant directement corrélé à la pression de fabrication des comprimés, la question suivante se pose : est-il possible d'utiliser directement la pression de fabrication des comprimés pour prédire leur contrainte à la rupture ?

Comme décrit précédemment dans la [Section III.A](#), les comprimés pharmaceutiques sont toujours constitués d'au minimum deux ingrédients (un principe actif et un diluant). De ce fait, pour rester en accord avec la réalité industrielle, les deux compositions binaires extrêmes des mélanges CFI-DCPA (contenant respectivement 20 et 80 % de CFI) ont été choisies pour développer un modèle permettant de prédire la contrainte à la rupture des comprimés en connaissant leur pression de fabrication.

La [Fig.III.16](#) présente l'évolution de la contrainte à la rupture en fonction de la pression de fabrication (P) pour les deux compositions extrêmes des mélanges CFI-DCPA. Pour chaque mélange, une courbe de régression linéaire a été tracée. Les coefficients de régression linéaire (R^2) étaient toujours supérieurs à 0.99. Les valeurs des pentes, et des ordonnées à l'origine sont présentées dans le [Tableau III.10](#). Ces données montrent que plus la teneur en caféine est élevée, plus les valeurs de pente sont faibles et plus les valeurs d'ordonnées à l'origine sont grandes.

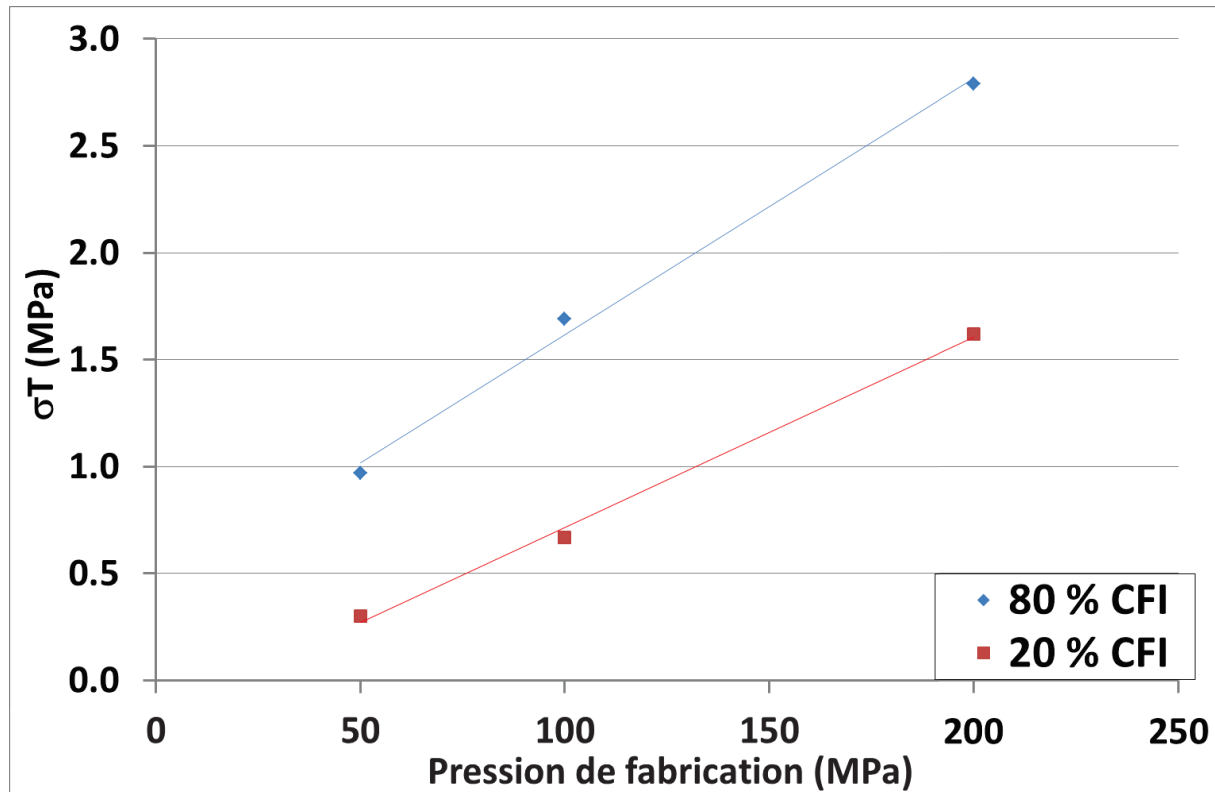


Fig.III.16 : Evolution de la contrainte à la rupture des comprimés en fonction de leur pression de fabrication pour les deux compositions binaires extrêmes du système CFI-DCPA.

Tableau III.10 : Paramètres de régression linéaire pour les mélanges CFI-DCPA

Composition (% CFI)	Pente (a)	Ordonnée à l'origine (b)
20	0.0089	-0.1750
80	0.0120	0.4200

Les équations obtenues pour ces courbes de régression linéaire sont du type :

$$\sigma_T = a \times P + b$$

III.5

Où a et b représentent respectivement la pente et l'ordonnée à l'origine de la courbe de régression linéaire. Ces résultats montrent qu'une augmentation de la teneur en caféine dans les comprimés entraîne une augmentation des valeurs de pente et d'ordonnée à l'origine.

En considérant que des relations linéaires existent entre ces deux paramètres de régression linéaire et le pourcentage en caféine des comprimés, la pente a, et l'ordonnée à l'origine b, peuvent être exprimées par les Eq.III.6 et Eq.III.7 :

$$a = I_a \times \%CFI + II_a$$

III.6

$$b = I_b \times \%CFI + II_b \quad \text{III.7}$$

Avec $I_a = 0.00005$, $II_a = 0.00787$, $I_b = 0.00992$ et $II_b = -0.37333$.

En combinant les expressions (III.5), (III.6) et (III.7), la contrainte à la rupture des comprimés peut être déterminée par l'Eq.III.8 :

$$\sigma_T = (I_a \times \%CFI + II_a) \times P + (I_b \times \%CFI + II_b) \quad \text{III.8}$$

L'Eq.III.8 permet de prédire les valeurs de contrainte à la rupture des comprimés pour un mélange de poudre donnée (mélange binaire de CFI-DCPA dans cette étude) à partir de leur pression de fabrication (P).

III.B.4- Discussion

III.B.4.1- Validation du modèle

L'évolution de la contrainte à la rupture des comprimés en fonction de leur teneur en caféine est présentée dans la Fig.III.17. Sur cette figure, les données expérimentales sont comparées à celles prédites avec l'Eq.III.8 (respectivement représentées par les symboles vides et remplis). Comme observé dans la Section III.A, la contrainte à la rupture des comprimés augmente avec la pression de fabrication mais également avec la teneur en caféine. Les deux jeux de données présentent le même profil. Les contraintes à la rupture prédites présentent une légère sous-estimation par rapport aux valeurs expérimentales, mais restent très proches avec un écart relatif moyen de 4.2%. Ces résultats permettent de valider notre modèle de prédiction. Il est ainsi possible de prédire une propriété mécanique des comprimés : la contrainte à la rupture, à partir d'un paramètre de procédé : la pression de fabrication.

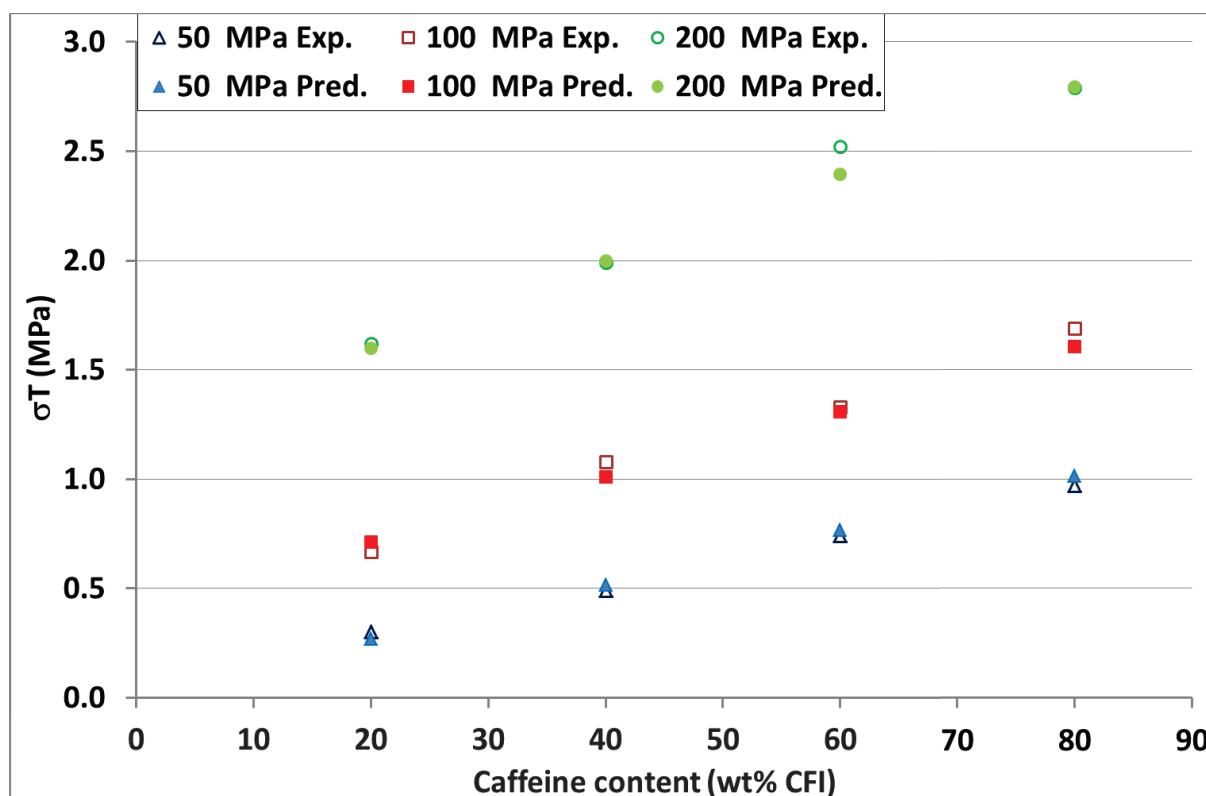


Fig.III.17 : Evolution des valeurs de contrainte à la rupture prédites et expérimentales (test de compression diamétrale réalisé à vitesse constante = $0.1 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$) en fonction du pourcentage de caféine pour les mélanges CFI-DCPA.

III.B.4.2- Pertinence du modèle de prédiction avec un second système binaire

L'objectif de cette section est de vérifier la pertinence de ce modèle avec des mélanges contenant de la MCC comme diluant, qui présente sous compression, un comportement plastique (Ilkka et Paronen, 1993). Les résultats obtenus permettront de tester la robustesse du modèle, mais également d'évaluer son domaine d'application.

Calcul des coefficients nécessaires pour l'application du modèle :

La détermination des coefficients permettant d'appliquer le modèle de prédiction a été faite en suivant la même méthodologie que celle décrite dans la section précédente (III.B.3.4). Ainsi, la Fig.III.18 présente l'évolution de la contrainte à la rupture en fonction de la pression de fabrication des comprimés pour les deux compositions extrêmes du système CFI-MCC (90% et 10% CFI). Pour chaque mélange, une régression linéaire a été tracée. Les coefficients de régression linéaire (R^2) sont supérieurs à 0.94. Les valeurs des pentes et des ordonnées à l'origine obtenus pour ces deux compositions sont présentées dans le Tableau III.11. Ces données montrent que plus la teneur en caféine est élevée, plus les valeurs de pente sont faibles et plus les valeurs d'ordonnée à l'origine sont grandes.

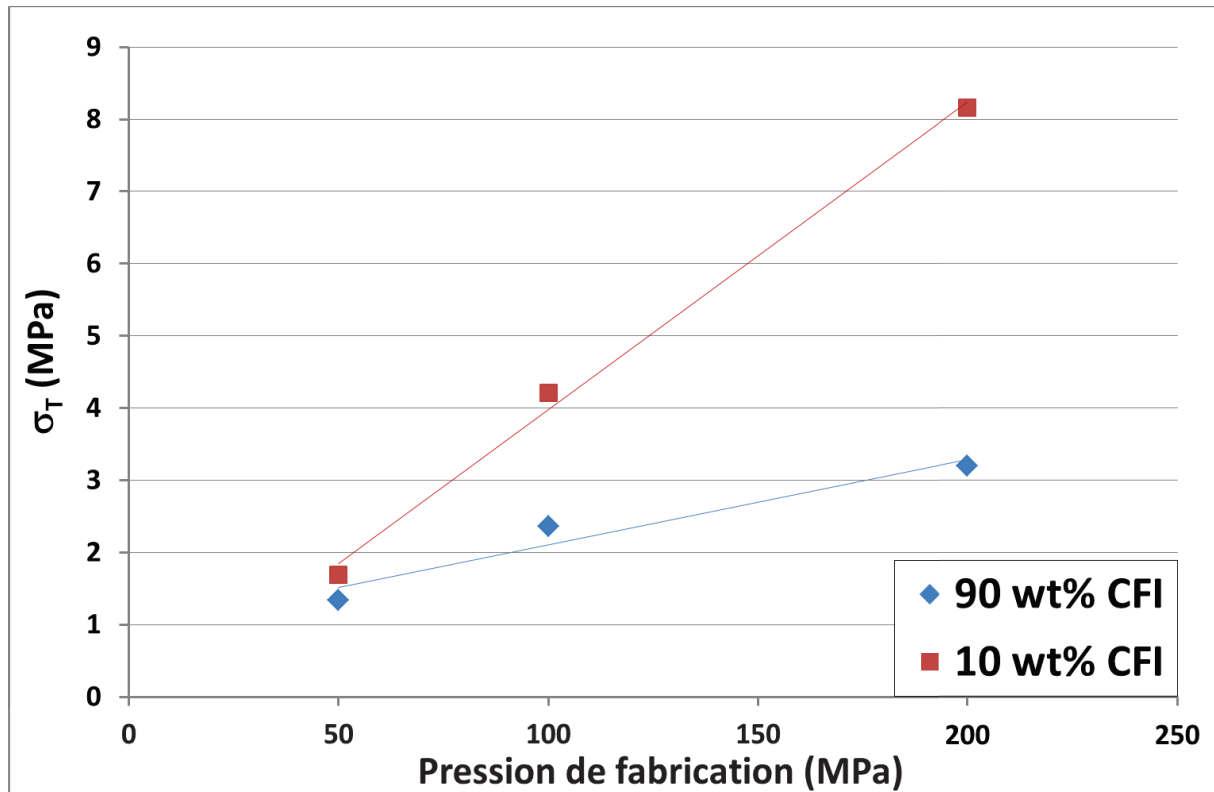


Fig.III.18 : Evolution de la contrainte à la rupture des comprimés en fonction de leur pression de fabrication pour les deux compositions binaires extrêmes du système CFI-MCC.

Tableau III.11 : Paramètres de régression linéaire pour les mélanges CFI-MCC

Composition (CFI)	Pente (a)	Ordonnée à l'origine (b)
10	0.0426	-0.2850
90	0.0118	0.9200

Les coefficients I_a , II_a , I_b et II_b nécessaires à l'application du modèle de prédiction sont déterminés en supposant qu'une relation linéaire existe entre le pourcentage de caféine contenu dans les comprimés et les valeurs des pentes et des ordonnées à l'origine. Les valeurs suivantes ont ainsi été obtenues : $I_a = -0.00039$, $II_a = 0.04645$, $I_b = 0.01506$ et $II_b = -0.43563$.

Application du modèle de prédiction de la contrainte à la rupture sur les mélanges CFI-MCC :

L'évolution des valeurs de contrainte à la rupture des comprimés en fonction du pourcentage de caféine pour les mélanges CFI-MCC est présentée dans la Fig.III.19. Les données expérimentales sont comparées à celles prédites avec l'Eq.III.8 (respectivement représenté par les symboles vides et remplis). Les mêmes profils d'évolution des valeurs de contrainte à la rupture sont observés pour les deux séries de données. En effet, la contrainte à la rupture des comprimés augmente avec la pression de fabrication mais diminue lorsque la teneur en caféine augmente. Les valeurs prédites

sont très proches des valeurs expérimentales, avec un écart relatif moyen de 8.2%. Comme pour les mélanges CFI-DCPA, une légère sous-estimation des valeurs prédites est observée.

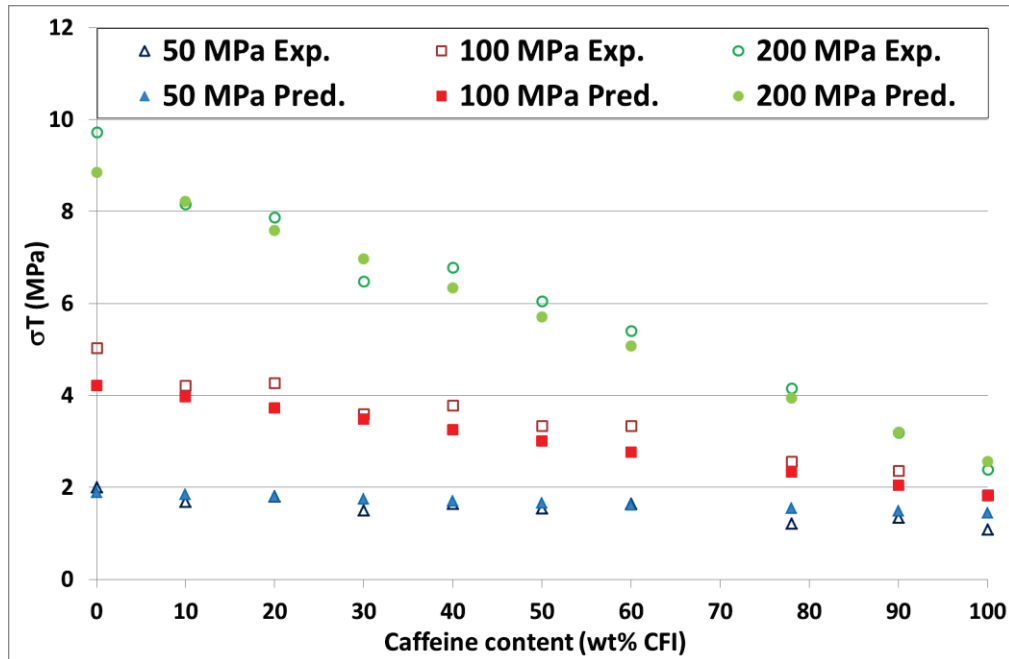


Fig.III.19 : Evolution des valeurs de contrainte à la rupture prédites et expérimentales (test de compression diamétrale réalisé à vitesse constante = 0.1 mm.min⁻¹) en fonction du pourcentage de caféine pour les mélanges CFI-MCC.

Les résultats obtenus montrent que ce nouveau modèle de prédiction est utilisable et pertinent pour les mélanges CFI-MCC. Les prédictions des valeurs de contrainte à la rupture obtenues à partir de la pression de fabrication des comprimés sont meilleures avec les mélanges contenant du DCPA, qu'avec ceux contenant de la MCC. En effet, les écarts relatifs moyens entre les valeurs prédites et expérimentales sont respectivement de 4.2% et de 8.2% pour les mélanges CFI-DCPA et CFI-MCC. Cela montre que ce modèle est aussi bien applicable pour des mélanges binaires de deux composés plastiques, mais également pour des mélanges plastique/fragmentaire.

III.B.4.3- Pertinence du modèle pour des tests de rupture diamétrale effectué à différentes vitesses de compression

L'objectif de cette étude est de tester l'efficacité du modèle de prédiction développé dans la section III.B.3.4., avec les valeurs de contrainte à la rupture calculées pour des tests de rupture diamétrale effectués à différentes vitesses. Pour chaque système binaire (CFI-MCC et CFI-DCPA), cinq vitesses de rupture diamétrale ont été testées : 0.05, 0.1, 1, 10 et 60 mm.min⁻¹. Les résultats obtenus permettront à la fois de vérifier la robustesse de ce modèle de prédiction mais également d'approfondir son domaine d'application.

Résultats des tests de rupture diamétrale effectués à différentes vitesses :

Pour les résultats de contrainte à la rupture obtenus pour les cinq vitesses de rupture diamétrale testées, se référer au [Tableau III.4](#) de la [Section III.A](#).

Application du modèle de prédiction :

Les coefficients nécessaires à l'application du modèle de prédiction (I_a , II_a , I_b et II_b) ont été déterminés en suivant la même méthodologie que celle décrite dans la [Section III.B.3.4](#). Les différents coefficients calculés ont été regroupés dans le [Tableau III.12](#).

Tableau III.12 : Coefficients nécessaires à l'application du modèle de prédiction

Diluant	Vitesse du test de compression diamétrale (mm.min ⁻¹)	I_a	II_a	I_b	II_b
MCC	0.05	-3.688E-04	0.04539	0.01513	-0.38125
	0.1	-3.850E-04	0.04645	0.01506	-0.43563
	1	-4.188E-04	0.04829	0.01294	-0.26938
	10	-4.375E-04	0.05088	0.01088	-0.28875
	60	-4.775E-04	0.05238	0.01138	-0.19375
DCPA	0.05	6.167E-05	0.00757	0.00933	-0.34667
	0.1	5.167E-05	0.00787	0.00992	-0.37333
	1	3.667E-05	0.00807	0.00925	-0.37500
	10	2.167E-05	0.00807	0.01050	-0.37500
	60	3.333E-05	0.00763	0.00783	-0.29667

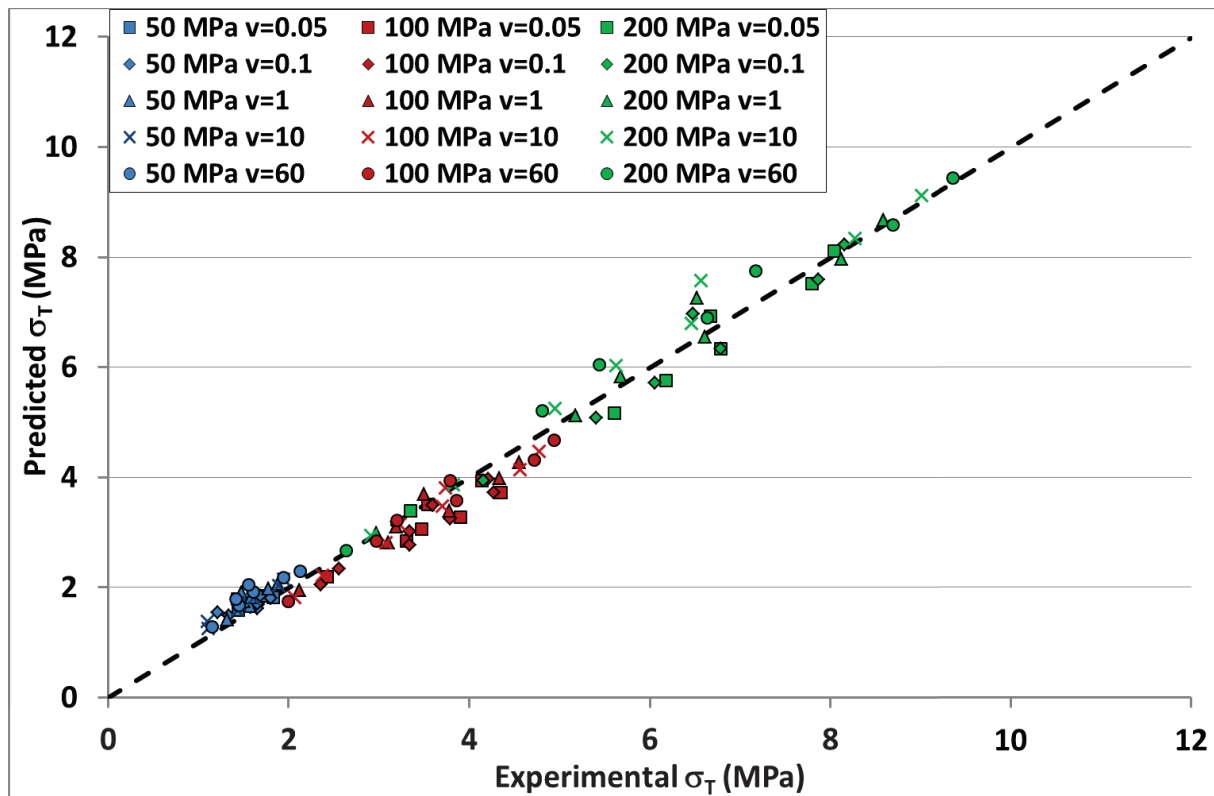


Fig.III.20 : Evolution des valeurs de contrainte à la rupture prédites en fonction des valeurs expérimentales obtenues pour les cinq vitesses de rupture diamétrale testées, pour les mélanges CFI-MCC.

La Fig.III.20 présente l'évolution des valeurs de contrainte à la rupture prédites à partir de l'Eq.III.8 en fonction des valeurs expérimentales, pour le système CFI-MCC. Les couleurs correspondent à la pression de fabrication des comprimés et les symboles représentent les cinq vitesses de rupture diamétrale étudiées. Quelle que soit la vitesse du test de rupture diamétrale, les points sont situés très près de la première bissectrice. Ceci est d'autant plus vrai pour les faibles pressions de fabrication (50 et 100 MPa). La sous-estimation des valeurs prédites constatée pour une vitesse de 0.1 mm.min^{-1} demeurent pour les autres vitesses de rupture diamétrale.

La Fig.III.21 présente l'évolution des valeurs prédites en fonction des valeurs expérimentales de contrainte à la rupture calculées, pour le système CFI-DCPA. Les cinq vitesses de rupture diamétrale et les trois pressions de fabrication des comprimés sont respectivement représentées par les différents symboles et les couleurs. Les contraintes à la rupture obtenues avec ce système, sont plus faibles que celles des mélanges CFI-MCC. Afin de pouvoir comparer l'efficacité de ce modèle de prédiction entre les deux systèmes étudiés, les résultats de la Fig.III.21 sont représentés avec deux échelles différentes. L'échelle étendue (correspondant à celle de la Fig.III.20) montre que l'ensemble des points avoisinent la bissectrice. Sur le zoom, les mêmes résultats sont présentés avec une échelle

de valeur plus étroite, permettant ainsi de mieux évaluer la répartition des points. Quelle que soit la vitesse de rupture diamétrale testée, les valeurs de contrainte à la rupture prédites pour ce système (CFI-DCPA) sont légèrement sous-estimées, en particulier pour les fortes pressions de fabrication des comprimés. Ceci est en accord avec les résultats obtenus précédemment pour les mélanges CFI-MCC.

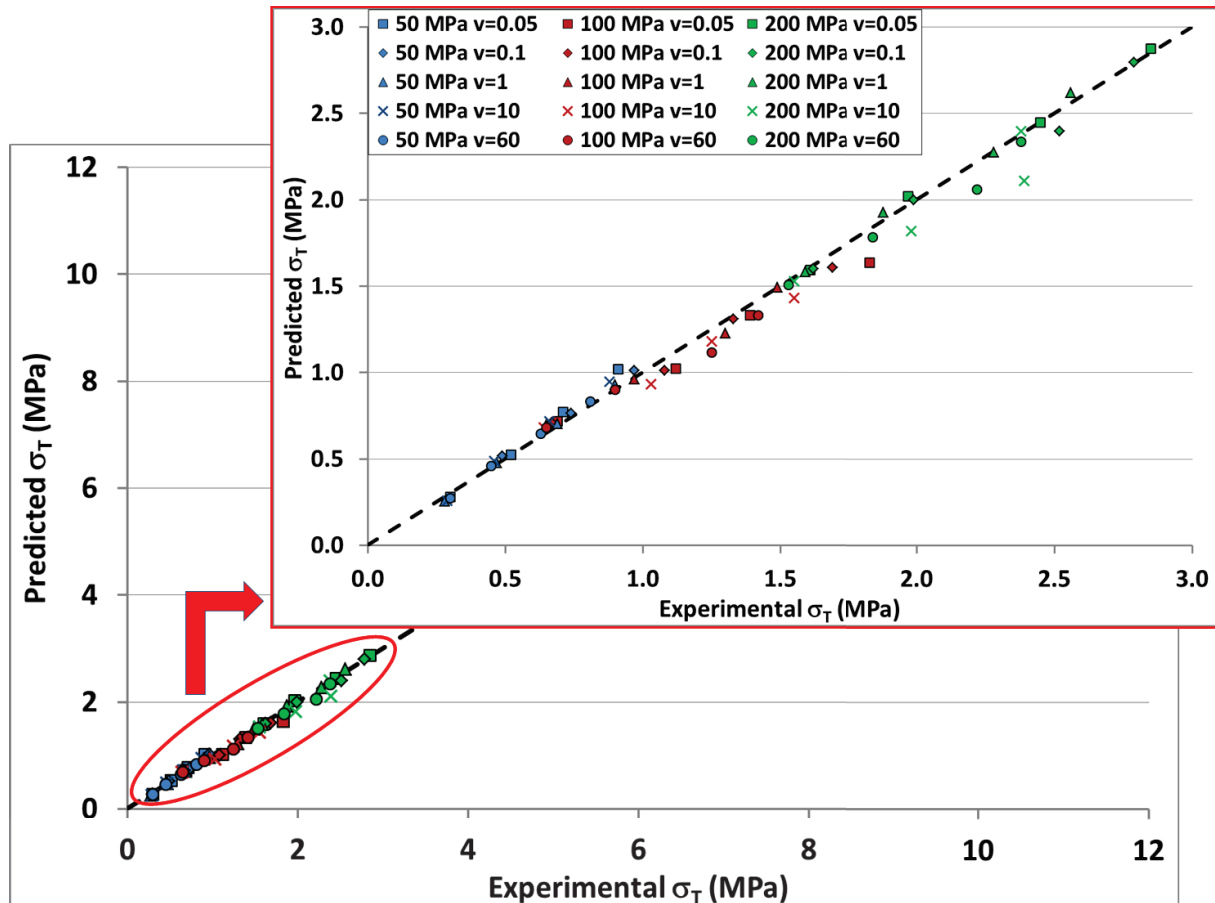


Fig.III.21 : Evolution des valeurs de contrainte à la rupture prédites en fonction des valeurs expérimentales obtenues pour les cinq vitesses de rupture diamétrale testées, pour les mélanges CFI-DCPA.

Les écarts relatifs moyens entre les valeurs des contraintes à la rupture prédites et expérimentales sont présentés dans le [Tableau III.13](#). Quelle que soit la vitesse appliquée lors du test de rupture diamétrale les performances du modèle basé sur l'[Eq.III.8](#) restent constantes. En effet, des écarts relatifs moyens de 8.5 % et de 4.7 % sont respectivement observés pour les systèmes CFI-MCC et CFI-DCPA. Ce travail a permis de démontrer la pertinence et la robustesse du modèle développé à partir de l'[Eq.III.8](#) mais également d'étendre son domaine d'application à une large gamme de vitesse de rupture diamétrale.

Tableau III.13 : Ecart relatifs moyens entre les valeurs de contraintes à la rupture prédites et expérimentales obtenus à partir du modèle basé sur l'Eq.8.

Diluant	Vitesse du test de compression diamétrale (mm.min⁻¹)	Modèle (basé sur Eq.III.8)
MCC	0.05	8.2 %
	0.1	8.2 %
	1	7.8 %
	10	8.5 %
	60	9.6 %
DCPA	0.05	5.1 %
	0.1	4.2 %
	1	3.0 %
	10	7.1 %
	60	4.3 %

III.B.4.4- Comparaison des modèles de prédiction de la contrainte à la rupture

Cette dernière étude a pour objectif de comparer les trois modèles de prédiction : ce modèle, modèle de la [Section III.A](#) et modèle de [Wu et al. \(2005\)](#).

Les [Fig.III.22](#) et [Fig.III.23](#) présentent respectivement, l'évolution des valeurs de contrainte à la rupture prédites (à partir des trois modèles) et expérimentales en fonction de la teneur en caféine des comprimés, pour les mélanges CFI-MCC et CFI-DCPA. Par souci de clarté, seuls les résultats obtenus pour une vitesse de rupture diamétrale de 0.1 mm.min⁻¹ sont présentés. Comme expliqué dans la [Section III.A.3](#), il est impossible d'appliquer le modèle de [Wu et al. \(2005\)](#) pour prédire la contrainte à la rupture des comprimés contenant du DCPA. Par conséquent, pour le système CFI-DCPA, seul le modèle basé sur l'[Eq.III.8](#) et celui développé dans la [Section III.A](#) ont pu être comparés.

Les contraintes à la rupture prédites par le modèle de la [Section III.A](#) et celui de cette étude donnent des résultats très proches. De plus, dans les deux cas une légère tendance à la sous-estimation est observée par rapport aux données expérimentales.

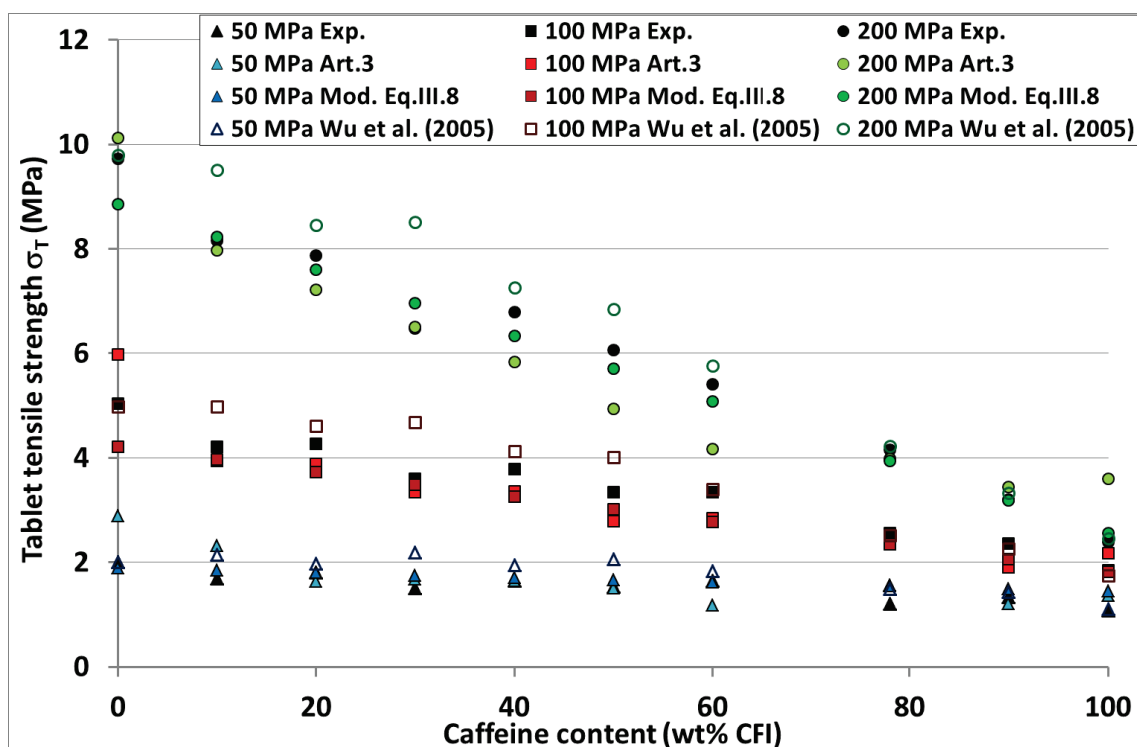


Fig.III.22 : Evolution des valeurs de contrainte à la rupture prédites et expérimentales (test de compression diamétrale réalisé à vitesse constante = $0.1 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$) en fonction du pourcentage de caféine pour les mélanges CFI-MCC.

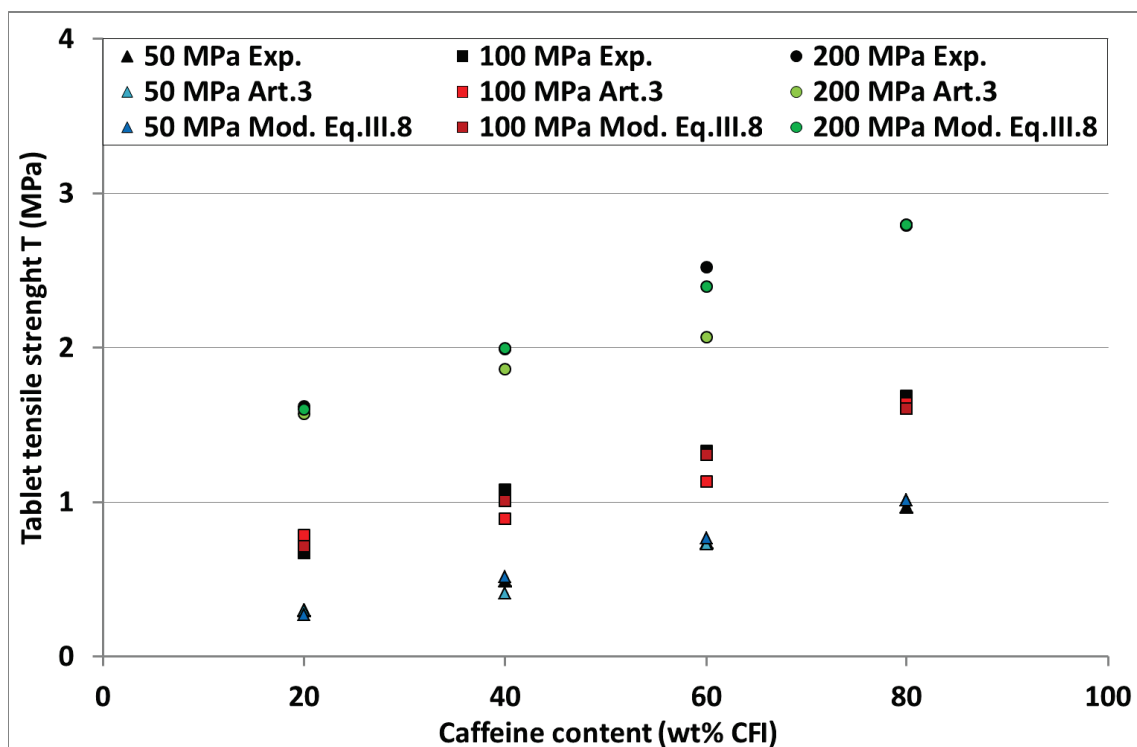


Fig.III.23 : Evolution des valeurs de contrainte à la rupture prédites et expérimentales (test de compression diamétrale réalisé à vitesse constante = $0.1 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$) en fonction du pourcentage de caféine pour les mélanges CFI-DCPA.

Les écarts relatifs moyens entre les valeurs de contrainte à la rupture expérimentales et celles prédites par les différents modèles sont présentés dans le [Tableau III.14](#). Plus la vitesse du test de rupture augmente, plus l'écart relatif moyens entre les données expérimentales et celles prédites par [Wu et al. \(2005\)](#) augmente. En revanche, pour le modèle développé dans cette étude et celui de la [Section III.A](#), cet écart reste relativement constant, quelle que soit la vitesse de rupture diamétrale testée. Ces deux modèles donnent de meilleurs résultats pour les mélanges CFI-DCPA que pour ceux contenant de la MCC.

Tableau III.14 : Comparaison des écarts relatifs entre les valeurs de contraintes à la rupture prédites et expérimentales obtenus avec les différents modèles de prédiction

Diluant	Vitesse du test de compression diamétrale (mm.min ⁻¹)	Modèle Article 3	Modèle (basé sur Eq.III.8)	Modèle Wu et al. (2005)
MCC	0.05	11.4 %	8.2 %	12.0 %
	0.1	12.0 %	8.2 %	14.6 %
	1	11.2 %	7.8 %	20.2 %
	10	11.0 %	8.5 %	27.8 %
	60	12.9 %	9.6 %	21.4 %
DCPA	0.05	10.0 %	5.1 %	
	0.1	7.8 %	4.2 %	
	1	9.8 %	3.0 %	
	10	8.2 %	7.1 %	
	60	8.4 %	4.3 %	

La principale différence entre ces modèles réside dans les données nécessaires à leurs applications. Ces dernières sont répertoriées dans la [Tableau III.15](#).

Tableau III.15 : Données requises pour l'application des différents modèles de prédiction de la contrainte à la rupture des comprimés.

Données requises	
Modèle Eq.III.8	Contrainte à la rupture : σ_T (2 compositions pour 3 pressions de fabrication)
Modèle Article 3	Dureté : H (nanoindentation)
	Densité : d (masse et volume des comprimés)
Wu et al. (2005)	Contrainte à la rupture : σ_T (2 compositions binaires pour 3 pressions de fabrication)
	Densité : d (masse et volume des comprimés)
	Densité particulaire : ρ (pycnométrie hélium sur les poudres des deux composés purs)
	Porosité : ϵ
	Contrainte à la rupture : σ_T (2 composés purs pour 3 pressions de fabrication)

Le modèle établi à partir l'Eq.III.8 présente l'avantage d'être uniquement basé sur un paramètre de procédé (facilement accessible dès lors que les comprimés sont fabriqués), et sur la mesure de la contrainte à la rupture de deux compositions.

III.B.5 - Conclusion

Les travaux réalisés dans cette partie ont permis d'évaluer l'influence de plusieurs conditions opératoires sur les propriétés de cycle des comprimés. Cette étude a permis de mettre en évidence un lien entre un paramètre de procédé et une propriété mécanique des comprimés. Un modèle permettant de prédire la contrainte à la rupture de comprimés binaires à partir de la pression de fabrication de ces derniers, a ainsi été développé. Sa validité a été démontrée par des résultats expérimentaux.

Les travaux conduits suite au développement de ce nouveau modèle de prédiction, ont à la fois permis de montrer sa robustesse, mais également d'approfondir son champ d'application. Les résultats obtenus ont montrés que le modèle développé à partir de l'Eq.III.8 est applicable à la fois pour des mélanges binaires de deux composés plastiques, mais également avec le mélange d'un composé plastique et d'un composé fragmentaire. L'évaluation de l'impact de la vitesse du test de rupture diamétrale sur les performances du modèle a également été réalisée, montrant que ce dernier est pertinent quelle que soit la vitesse de rupture diamétrale utilisée. Enfin, la comparaison de ce modèle avec celui développé dans la Section III.A et un modèle de la littérature (Wu *et al.*, 2005) a permis de démontrer son efficacité et ces performances.

L'ensemble de ces travaux ont permis de démontrer l'efficacité du modèle développé à partir de l'Eq.III.8. Quelle que soit la vitesse de rupture diamétrale utilisée, ce modèle est utilisable et pertinent, et ce pour les deux systèmes binaires testés. En effet, les écarts relatifs moyens entre les valeurs de contrainte à la rupture prédites et expérimentales sont respectivement de 4.7 % et de 8.5 % pour les mélanges CFI-DCPA et CFI-MCC.

Dans cette étude un paramètre de procédé a pu être relié à une caractéristique mécanique des comprimés, permettant la prédiction de cette dernière. Afin d'élargir le domaine d'application de ce modèle, il serait intéressant de tester ce dernier sur des comprimés contenant plus de deux matières premières, et présentant d'autres formes (oblong, biconvexe...) et tailles.

CONCLUSION

L'ensemble des études menées dans le [Chapitre III](#) a permis de mieux comprendre l'influences des conditions opératoires, à la fois sur les propriétés mécaniques des comprimés, mais également sur leurs caractéristiques de cycle de compression. Trois paramètres ont ainsi été étudiés : deux paramètres de formulation (composition et nature du diluant) et un paramètre de procédé (la pression de fabrication).

La [Section III.A](#), axé sur l'étude des propriétés mécaniques des comprimés a permis de montrer que la pression de fabrication des comprimés est le paramètre ayant le plus d'impact sur ces propriétés. En effet, quelle que soit la composition, plus la pression de fabrication des comprimés est importante, plus les valeurs de contrainte à la rupture et de dureté de ces derniers sont élevées. De plus, une relation entre ces deux propriétés mécanique a pu être mise en évidence lors de cette étude. Un modèle permettant de prédire une caractéristique globale de comprimés binaires (contrainte à la rupture) à partir des valeurs de dureté (mesure locale) et de densité de ces derniers, a ainsi été développé. Après validation de ce modèle par des résultats expérimentaux, des travaux complémentaires ont permis de démontrer ses performances et d'enrichir son domaine d'application. Les résultats obtenus ont montré que ce modèle est à la fois applicable et pertinent pour des mélanges binaires de deux composés plastiques, mais également avec le mélange d'un composé plastique et d'un composé fragmentaire. Enfin, son efficacité a été évaluée en comparant les contraintes à la rupture prédites avec ce modèle à celles calculées avec un modèle de la littérature ([Wu et al., 2005](#)). Cette comparaison aura également permis de mettre en évidence deux limitations pour le modèle de [Wu et al. \(2005\)](#).

Les travaux réalisés dans la [Section III.B](#) ont permis d'évaluer l'influence de plusieurs conditions opératoires sur les paramètres de procédé des comprimés. L'exploitation des paramètres de procédé en relation avec la contrainte à la rupture des comprimés a permis de développer un second modèle de prédiction. Ainsi, la pression de fabrication a pu être reliée à une caractéristique mécanique des comprimés. Après validation de ce nouveau modèle par des valeurs expérimentales, des études complémentaires ont permis de vérifier sa robustesse et d'élargir son domaine d'application. Enfin, l'efficacité de ce nouveau modèle a pu être évaluée en le comparant avec les deux modèles de prédiction testés dans le chapitre précédent, montrant que ce second modèle de prédiction est le plus pertinent pour les deux mélanges étudiés.

Pour la première fois, un paramètre de procédé a été relié à une caractéristique mécanique des comprimés : la contrainte à la rupture. Cela représente une avancée majeure pour le domaine pharmaceutique. Il reste néanmoins nécessaire de tester ce nouveau modèle de prédiction sur d'autres systèmes contenant plus de deux matières premières, mais également sur d'autres formes (oblong, biconvexe...) et tailles de comprimés afin d'élargir son domaine d'application.

RESUME

Le comprimé est la forme d'administration orale la plus répandue dans le monde (Wu et Seville, 2009 ; Hennigan et Ryder, 2013). Au cours de ces dernières années, le procédé de compression directe a connu un fort accroissement de son utilisation, du fait de son intérêt économique. De ce fait, une étude a été menée afin d'améliorer la compréhension de ce procédé, par l'évaluation de l'impact des conditions opératoires et des caractéristiques inhérentes au procédé de compression directe sur deux propriétés mécaniques des comprimés.

Ce chapitre est axé sur l'évaluation de l'impact de deux paramètres de formulation (composition et nature du diluant) et d'un paramètre de procédé (la pression maximale de fabrication) sur les propriétés mécaniques des comprimés (contrainte à la rupture et dureté), ainsi que sur les caractéristiques de cycle de compression. Des comprimés ont été fabriqués à partir de caféine Forme I pure et de mélanges binaires CFI/Diluant (cellulose microcristalline ou phosphate de calcium dibasique anhydre, présentant respectivement un comportement plastique et fragmentaire sous compression). Les propriétés mécaniques ont été déterminées par nanoindentation et par des tests de rupture diamétrale réalisés à cinq vitesses de rupture différentes (0.05, 0.1, 1, 10 et 60 mm.min⁻¹).

Dans un premier temps, les résultats obtenus, ont permis de mettre en évidence un lien entre ces deux propriétés mécaniques, engendrant la création d'un modèle permettant de prédire la contrainte à la rupture des comprimés (caractéristique globale) à partir des mesures locales de dureté. Par la suite, l'exploitation des cycles de compression a permis de trouver une relation entre un paramètre de procédé et une propriété mécanique des comprimés, entraînant le développement d'un second modèle de prédiction de la contrainte à la rupture des comprimés basé sur la pression de fabrication de ces derniers. Ces deux modèles de prédiction, ont été validés avec des résultats expérimentaux. Des études complémentaires menées sur un second mélange de poudres ont permis de vérifier leurs robustesses et d'élargir leurs domaines d'application. Enfin, les performances de ces modèles ont pu être évaluées en les comparant avec un modèle de la littérature (Wu et al., 2005).

CONCLUSION GENERALE

Dans l'industrie pharmaceutique, les Transformations Induites par les Procédés Industriels (TIPI) représentent un enjeu majeur. En effet, la survenue d'un tel phénomène peut avoir des conséquences dramatiques, tant en termes de biodisponibilité du produit final mais également d'un point de vue économique. C'est pourquoi, une meilleure compréhension de ces phénomènes serait un atout considérable pour les galénistes, leurs permettant ainsi d'optimiser les étapes de développement des nouveaux produits pharmaceutiques. Ce travail de thèse porte sur l'étude des transformations d'un principe actif modèle (la caféine) induites au cours du procédé de compression directe. Le choix de cette étude est justifié par le fait que les comprimés représentent la forme d'administration orale la plus répandue dans le monde. De plus, le procédé de compression directe est de plus en plus utilisé du fait de son intérêt économique et de son principe en lui-même qui se distingue par sa rapidité de fabrication (pas d'étape de granulation et de séchage).

L'ensemble des travaux présentés dans ce manuscrit a nécessité la fabrication de plus de 4000 comprimés. Une partie de ces comprimés ont dans un premier temps, servi à l'étude des transitions de phase de la caféine Forme I en Forme II survenant lors du procédé de compression directe. Il a ainsi été possible d'observer l'impact des conditions opératoires (procédé et formulation) sur cette transition polymorphique, et également d'évaluer le mécanisme de transition de la caféine Forme I. Des comprimés composés de caféine Forme I pure et de mélanges binaires CFI/Diluant (cellulose microcristalline ou phosphate de calcium dibasique anhydre, spécifiquement choisis pour leur comportement sous compression, respectivement plastique et fragmentaire), ont été fabriqués. Les taux de transition de la CFI ont été déterminés par Analyse Calorimétrique Différentielle (ACD). Des études cinétiques ont été conduites durant plusieurs mois afin d'observer l'influence de ces différents paramètres sur la transition de la caféine Forme I en Forme II. Les résultats ont montré que le procédé de compression directe a un effet déclencheur sur la transition polymorphique de la caféine : les transitions étant plus importantes dans les comprimés que dans les poudres non comprimées. Néanmoins, les profils temporels d'évolution du taux de transition de la CFI dans les poudres non comprimées et les comprimés sont identiques à température ambiante. De plus, cette transition est uniforme sur tout le volume du comprimé et dépendante des paramètres de formulation : nature du diluant et dilution du principe actif. En revanche, le taux de transition obtenu après compression n'est pas dépendant de la pression ou de la vitesse de compression (dans les gammes opératoires étudiées). Enfin, l'analyse des profils de transition au moyen d'un modèle étiré de Johnson-Melh-Avrami a montré que la transition polymorphique de la caféine Forme I $\rightarrow$ Forme II

est principalement contrôlée par le mécanisme de nucléation, probablement au sein d'une population de cristallites dont les tailles sont distribuées.

La seconde partie des comprimés fabriqués, a été utilisée pour l'analyse du procédé de compression directe en relation avec les propriétés mécaniques des comprimés. L'influence de la pression de fabrication et de la composition sur les propriétés mécaniques des comprimés (contrainte à la rupture et dureté) a pu être évaluée par l'utilisation du simulateur de compression Styl'One Classique (Médél'Pharm). Un premier modèle de prédiction de la contrainte à la rupture des comprimés selon la dureté et la densité de ces derniers a été établi, montrant qu'il ainsi est possible de relier une caractéristique globale (contrainte à la rupture) à une mesure locale (dureté de surface). Par la suite, l'analyse des caractéristiques du cycle de compression a permis de développer un second modèle de prédiction de la contrainte à la rupture, plus simple d'application, basé sur la pression de fabrication et la composition des comprimés. Ces deux modèles ont été validés avec deux systèmes binaires composé de CFI/Diluant, chaque diluant possédant un comportement différent sous compression (respectivement plastique et fragmentaire pour MCC et DCPA). De plus, ces modèles de prédiction de la contrainte à la rupture des comprimés présentent des performances équivalentes ou supérieures au modèle de Wu et al. (2005).

Les travaux menés au cours de ces trois années de thèse sur le procédé de compression direct auront permis d'apporter de nouveaux éléments de compréhension sur les transition de phase solide d'un principe actif modèle (la caféine), mais également sur le procédé en lui-même, ainsi que sur son impact sur les propriétés mécaniques des comprimés. Lors d'un rapide travail préliminaire, des comprimés purs de caféine (CFI et CFII pur) fabriqués à une pression de 200 MPa ont été étudiés pour évaluer l'impact des TIPIs sur la contrainte à la rupture des comprimés. Les résultats obtenus ([Tableau C.1](#)) ont montré que la transition des grains de CFI en CFII à l'intérieur du comprimé, n'engendre pas une dégradation de leur contrainte à la rupture. Cette absence de lien entre les transitions polymorphiques de la caféine et les propriétés mécaniques des comprimés traduit le fait que la transition de phase qui a lieu à l'échelle des cristallites (dans la maille cristalline de chaque grain) n'entraîne pas de modification de la contrainte à la rupture qui est une propriété macroscopique. En effet, cette propriété est fonction de la cohésion des grains obtenus lors de la compression (comprimabilité de la poudre), donc à l'échelle du comprimé. Ces informations indiquent que dans le cas de la caféine, une modification survenant à l'échelle microscopique (le cristallite) n'a pas d'incidence à une échelle supérieure macroscopique (tenue du comprimé). Elle l'est en revanche sur les propriétés fonctionnelles du principe actif, ce qui est rédhibitoire en termes de qualité pharmaceutique (telle que la biodisponibilité). Ces résultats seraient-ils identiques si une

transition polymorphique, une hydratation (transition pseudo-polymorphique) survenait avec un autre principe actif ou avec le diluant ?

Tableau C.1 : Evolution temporelle de la teneur en CFII et de la contrainte à la rupture des comprimés de caféine purs fabriqués à une pression de 200MPa.

Lot CFI	<u>Comprimés et poudres 100% Caféine</u>		
	% CFII avant compression (poudre)	% CFII après compression (cp fabriqué 200 MPa) (<i>n=3</i>)	σ_T (MPa) cp fabriqués à 200MPa (<i>n=3</i>)
AJ06	0	39.6 $\pm$ 1.0 (<i>J+2</i>)	2.35 $\pm$ 0.14 (<i>J+2</i>)
	0	95.6 $\pm$ 4.11 (<i>A+2 M+3</i>)	2.72 $\pm$ 0.09 (<i>A+2 M+3</i>)
<i>CFII commerciale</i>	100	100 (<i>M+7</i>)	2.83 $\pm$ 0.02 (<i>M+7</i>)

Les travaux entrepris dans ce travail de recherche peuvent entrer dans une démarche « Quality by Design » (QbD). La contrainte à la rupture des comprimés est une caractéristique essentielle en galénique. En effet, elle permet d'assurer que le comprimé possède une résistance mécanique suffisante pour éviter tout effritement et/ou rupture lors de leur manipulation. Le second modèle de prédiction de la contrainte à la rupture des comprimés, développé dans ce manuscrit, basé sur la pression de fabrication et la composition de ces derniers, correspond bien aux objectifs du concept QbD. En effet, en déterminant les limites des paramètres critiques de pression de fabrication et de composition à partir de ce modèle, le galéniste peut cibler une plage de valeur pour la contrainte à la rupture sur laquelle le comprimé possède une résistance mécanique satisfaisante aux exigences préalablement requises.

PERSPECTIVES

Les résultats présentés dans ce manuscrit, ainsi que les collaborations établies avec l'entreprise Médel'Pharm, le laboratoire de l'Ecole Centrale de Lyon, LTDS UMR5513 (Laboratoire de Tribologie et Dynamique des Systèmes), et la plateforme Equipex IVTV (Ingénierie et Vieillessement des Tissus Vivants), ouvrent de nombreuses perspectives à court terme.

Concernant les transformations polymorphiques de la caféine Forme I survenant au cours du procédé de compression directe, plusieurs études complémentaires peuvent être envisagées. Notons que la température des grains dans la matrice n'est pas maîtrisée, les industriels commencent à développer des méthodes permettant de mesurer la température à l'intérieur de la matrice lors de la compression, à l'aide d'un thermocouple. D'autres paramètres de procédé pourraient être investigués, comme l'étape de pré-compression, par exemple. Les paramètres de formulation testés ont, en revanche, eu un impact sur la transition polymorphique de la caféine Forme I, permettant ainsi d'envisager d'autres analyses :

- Observer l'impact d'autres diluants ayant des comportements sous compression intermédiaire à ceux de la MCC (plastique) et du DCPA (fragmentaire), tel que le lactose ou l'amidon.
- Evaluer l'impact des lubrifiants (incorporés en interne ou en externe) sur ces transformations.
- Faire varier les caractéristiques physiques des matières premières, telle que la granulométrie pour déterminer si la transition polymorphique est accentuée ou atténuée.
- Evaluer le profil de température dans la matrice en complément du profil de pression appliqué.

Les travaux menés dans le **Chapitre III** sur l'analyse du procédé de compression en relation avec les propriétés mécaniques des comprimés pourraient également être complétés par l'étude d'autres paramètres de procédé tels que : pré-compression, vitesse de fabrication, lubrification interne et externe. De plus, les deux modèles de prédiction de la contrainte à la rupture des comprimés ont été développés à partir de comprimés cylindriques. Sont-ils toujours pertinents pour d'autres types de comprimés ? Des analyses complémentaires, telles que celles proposées ci-dessous

permettraient de vérifier la pertinence de ces modèles et ainsi, étendre leurs domaines d'application :

- Des comprimés de tailles et de formes différentes : oblong, biconvexe, avec ou sans barre de sécabilité...
- Des comprimés contenant plus de deux matières premières.
- Des comprimés bicouches, multicouches, à noyau, enrobés.

Enfin une approche mécanique à une échelle microscopique serait souhaitable pour essayer de comprendre le(s) mécanisme(s) de fissuration qui entraînent la rupture des comprimés pharmaceutiques selon les conditions de fabrication.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Allesø, M., Tian, F., Cornett, C., Rantanen, J., 2010. Towards effective solid form screening. *J Pharm Sci* 99, 3711–3718.
- Antikainen, O.K., Yliruusi, J.K., 1997. New parameters derived from tablet compression curves. Part II. Force-displacement curve. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 23, 81-93.
- Armstrong, N.A., 2002. Tablet manufacture. In: Swarbrick J, ed. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, vol. 3. Third ed. New York: Informa Healthcare Inc., 2723.
- Avrami, M., 1939. Kinetics of Phase Change. I. General Theory. *J. Chem. Phys.*, 7, 1103–1112.
- Balbuena, P.B., Blocker, W., Dudek, R.M., Cabrales-Navarro, F.A., Hirunsit, P., 2008. Vibrational spectra of anhydrous and monohydrated caffeine and theophylline molecules and crystals. *J. Phys. Chem. A* 112, 10210–10219.
- Barbillat, J. et al., 1999. Spectrométrie Raman. *Techniques de l'ingénieur*. (www.techniques-ingenieur.fr), dossier : P2865.
- Bauer, J., Spanton, S., Henry, R., Quick, J., Dizki, W., Porter, W., Morris, J., 2001. Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharm. Res.*, 18, 859-866.
- Bauer, M., 2004, Cristallisation et polymorphisme - Description du phénomène, *Techniques de l'ingénieur* (www.techniques-ingenieur.fr), dossier: AF3640.
- Bauer, M., 2004b, Cristallisation et polymorphisme – Physico-chimie du polymorphisme, *Techniques de l'ingénieur* (www.techniques-ingenieur.fr), dossier: AF3641.
- Bauer, M., 2005. Polymorphisme - Origine et méthodes d'étude, *Techniques de l'ingénieur* (www.techniques-ingenieur.fr), dossier: P1097
- Beyer, T., Day, G.M., Price, S.L., 2001. The prediction morphology and mechanical properties of the polymorphs of paracetamol. *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 5086-5094.
- Bolhuis, G.K., Armstrong, N.A., 2006. Excipients for direct compaction – an update. *Pharmaceutical Development and Technology*, 11, 111-124.

- Brits, M. et al., 2010. Characterization of polymorph transformations that decrease the stability of tablets containing the WHO essential drug mebendazole. *J Pharm Sci.*, 3, 1138–1151.
- Brittain, H.G., 2002. Effects of mechanical processing on phase composition. *J. Pharm. Sci.* 91, 1573-1580.
- Broll, N., 1996. Caractérisation de solides cristallisés par diffraction X. *Techniques de l'ingénieur*. (www.techniques-ingénieur.fr), dossier : P1080.
- Burger, A. and Ramberger, R., 1979a, On the Polymorphism of Pharmaceuticals and Other Molecular Crystals. I, *Mikrochimica Acta*, II, 259-271.
- Burger, A. and Ramberger, R., 1979b, On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. II., *Mikrochim. Acta II*, 273-316.
- Burland, M.E., Mullarney, M.P., 2008. *Compaction Simulation in Pharmaceutical dosage forms: TABLETS. Volume 1: Unit operations and mechanical properties. Third edition, Informa healthcare.* 16, 519-553.
- Busignies, V., Tchoreloff, P., Leclerc, B., Besnard, M., Couarraze, G., 2004. Compaction of crystallographic forms of pharmaceutical granular lactoses. I. Compressibility. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 58, 569-576.
- Busignies, V., 2005. Recherche de lois de mélange sur les propriétés mécaniques de systems granulaires compactés. *Thèse de l'Université de Paris XI*.
- Busignies, V., Leclerc, B., Porion, P., Evesque, P., Couarraze, G., Tchoreloff, P., 2006, Quatitative measurements of localized density variations in cylindrical tablets using X-ray licrotomography. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 64, 38-50.
- Byrn, S.R., Xu, W., Newman, A.W., 2001. Chemical reactivity in solid-state pharmaceuticals: formulation implications. *Adv. Drug Deliv. Revs.*, 48, 115.
- Castel, B., 1996. Mise en forme des solides – Procédés et appareils. *Techniques de l'ingénieur*. J3382.
- Celik, M., 2011. Pharmaceutical powder compaction technology. *Second edition, Informa healthcare.* ISBN: 9781420089172.

Chan, H.K., Doelker, E., 1985, Polymorphic transformation of some drugs under compression, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 11 315–332.

Chemburkar, S.R., Bauer, J., Deming, K., Spiwek, H., Patel, K., Morris, J., Henry, R., Spanton, S., Dziki, W., Porter, W., Quick, J., Bauer, P., Donaubauer, J., Narayanan, B.A., Soldani, M., Riley, D., McFarland, K., 2000. Dealing with the impact of ritonavir polymorphs on the late stages of bulk drug process development. *Org. Process Res. Dev.*, 4, 413-417.

Cheng, W., Lin, S., 2008, Famotidine polymorphic transformation in the grinding process significantly depends on environmental humidity or water content . *Int. J. Pharm.*, 357, 164-168

Chieng, N. et *al.*, 2006, Effect of milling conditions on the solid-state conversion of ranitidine hydrochloride form 1, *Int. J. Pharm.* 327, 35–44.

Chieng, N., Rades, T., Aaltonen, J., 2011. An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 55, 618-644.

Coquerel, G., 2006, The ‘structural purity’ of molecular solids—An elusive concept?. *Chemical Engineering and Processing*, 45, 857-862.

Crowley Kieran J, Zografi G. 2002. Cryogenic grinding of indomethacin polymorphs and solvates: Assessment of amorphous phase formation and amorphous phase physical stability. *J Pharm Sci.* 91:492–507.

Daudon, N.L., 2001. Thermogravimétrie. *Techniques de l'ingénieur*. (www.techniques-ingenieur.fr), dossier : P1260.

Decroix, A.A, 2009. Stabilité physique de désordre orientationnel dans un cristal à usage thérapeutique : la caféine. *Thèse de l'université de Lille 1*, n°40067.

Delplace, Céline, 2008, Transformations polymorphiques induites par compression, *Thèse de Pharmacie de l'université de Lille 2*.

Descamps M., Willart J. F., Dudognon E., Caron V., 2007. Transformation of pharmaceutical compounds upon milling and comilling: The role of Tg, *J. Pharm. Sci.* 96, 1398-1407.

Descamps, M., Willart, J.F., 2016. Perspectives on the amorphization/milling relationship in pharmaceutical materials, *Advanced Drug Delivery Reviews*. Doi: 10.1016/j.addr.2016.01.011.

Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé, Cristallinité, Chapitre 5.16, *Pharmacopée Européenne*, 2014, 8ème édition, [en ligne]

Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé, Polymorphisme, Chapitre 5.9, *Pharmacopée Européenne*, 2014, 8ème édition, [en ligne]

Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé, Analyse thermique, Chapitre 2.2.34, *Pharmacopée Européenne*, 2014, 8ème édition, [en ligne]

Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé, Comprimé, *Pharmacopée Européenne*, 2014, 8ème édition, [en ligne]

Doelker, E., 2002, Modifications cristallines et transformations polymorphes au cours de opérations galéniques. *Ann. Pharm. Fr.*, 60, 161-176.

Dudognon, E., Willart, J.F., Caron, V., Capet, F., Larsson, T., Descamps, M., 2006. Formation of budesonide/alpha-lactose glass solutions by ball milling. *Solid State Comm.*, 138, 68-71.

Fitzgerald, A.J., Cole, B.E., Taday, P.F., 2005. Nondestructive analysis of tablet coating thickness using terahertz pulsed imaging. *J. Pharm. Sci.* 94, 177–183.

Giron, D., 1995. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. *Thermochimica Acta*, 248, 1-59.

Gordon, K.C., McGoverin, C.M., 2011. Raman mapping of pharmaceuticals. *Int. J. Pharm.*, 417, 151-162.

Gowen, A.A., O'Donnell, C.P., Cullen, P.J., Bell, S.E.J., 2008. Recent applications of chemicals imaging to pharmaceutical process monitoring and quality control. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 69, 10-22.

Grenet, J. et Legendre, B., 2010. Analyse calorimétrique différentielle à balayage (DSC). *Techniques de l'ingénieur*. (www.techniques-ingenieur.fr), dossier : P1205.

Grunenberg, A., Henck, J.O. and Siesler, H.W., 1996, Theoretical derivation and practical application of energy/temperature diagrams as an instrument in preformulation studies of polymorphic drug substances, *Int. J. Pharm.*, 129, 147-158

Gusseme, A.D. et al., 2008, Ordering and disordering of molecular solids upon mechanical milling: the case of fananserine, *J. Pharm. Sci.* 97 5000–5012.

Haaser, M. et al., 2013, Terahertz pulsed imaging as an advanced haracterisation tool for film coatings-A review. *International Journal of Pharmaceutics*.457, 510-520.

Heckel, R.W., 1961. Density–pressure relationship in powder compaction. *Trans. Metall. Soc. A.I.M.E.* 221, 671–675.

Hédoux A, Guinet Y, Paccou L, Danède F, Derollez P., 2013. Polymorphic transformation of anhydrous caffeine upon grinding and hydrostatic pressurizing analyzed by low-frequency raman spectroscopy. *J. Pharm Sci.* 102, 162-170.

Hennigan, M.C., Ryder, A.G., 2013. Quantitative polymorph contaminant analysis in tablets using Raman and near infra-red spectroscopies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 72, 163-171.

Herbstein FH, *Some applications of thermodynamics in crystal chemistry, J. Mol. Struct.*, 1996, 374, 111-128.

Hersey, J.A., Rees J.E., 1971. Deformation of Particles during Briquetting. *Nature Physical Science*, 230, 96.

HHY, T. et al., 2010. Process-induced phase transformation of berberine chloride hydrates. *J Pharm Sci.* 4, 1942–1954.

Ho, L., Müller, R., Römer, M., Gordon, K.C., Heinämäki, J., Kleinebudde, P., Pepper,M., Rades, T., Shen, Y.C., Strachan, C.J., Taday, P.F., Zeitler, J.A., 2007. Analysisof sustained-release tablet film coats using terahertz pulsed imaging. *J. Control.Release* 119, 253–261.

Ho, L., Müller, R., Gordon, K.C., Kleinebudde, P., Pepper, M., Rades, T., Shen, Y.C., Taday,P.F., Zeitler, J.A., 2008. Applications of terahertz pulsed imaging to sustained-release tablet film coating quality assessment and dissolution performance. *J.Control. Release* 127, 79–87.

Ho, L., Müller, R., Krüger, C., Gordon, K.C., Kleinebudde, P., Pepper, M., Rades, T., Shen,Y.C., Taday, P.F., Zeitler, J.A., 2010. Investigating dissolution performance criticalareas on coated tablets: a case study using terahertz pulsed imaging. *J. Pharm.Sci.* 99, 392–402.

Hoag, S.W., Dave, V.S., Moolchandani, V., 2008. *Compression and compaction in Pharmaceutical dosage forms: TABLETS. Volume 1: Unit operations and mechanical properties. Third edition, Informa healthcare.* 17, 555-630.

Hubert, S., 2012, Transition de phases solides induites par un procédé de compression directe: application à la caféine et à la carbamazépine. *Thèse de l'Université Claude Bernard Lyon 1*.

Jivraj, M., Martini, L.G., Thomson, C.M., 2000. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *PSTT*, Vol.3.

Kadiri, M.S., 2004. Compression de poudres pharmaceutiques et interactions avec l'outillage : analyse expérimentale et modélisation numérique. *Thèse de l'Institut National Polytechnique de Toulouse*.

Karmwar P., Graeser K., Gordon K. C., Strachan C. J., Rades T., 2011, Investigation of properties and recrystallization behaviour of amorphous indomethacin samples prepared by different methods, *Int. J. Pharm.* 417, 94-100.

Karpinski, P.H., 2006, Polymorphism of active pharmaceutical ingredients, *Chem. Eng. Technol.*, 29, No. 2

Kasa, P., Bajdik, J., Zsigmond, Z., Pintye-Hodi, K., 2009. Study of the compaction behaviour and compressibility of binary mixtures of some pharmaceutical excipients during direct compression. *Chemical Engineering and Processing*. 48, 859-863.

Kawakita, K., Lüdde, K., 1970/71. Some considerations on powder compression equations. *Powder Technol.* 4, 61–68.

Kichanov, S.E., et al., 2015. The Polymorphic Phase Transformations in the Chlorpropamide under Pressure, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 104, 81–86.

Kitamura, S., Chang, L.C., Guillory, J.K., 1994. Polymorphism of mefloquine hydrochloride. *Int. J. Pharm.*, 101, 127.

Lee, A.Y. et al., 2011, Crystal Polymorphism in Chemical Process Development. *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* 2:259-280

Leung, S.S., 1997, Solid-state characterization of two polymorphs of aspartame hemihydrates, *J. Pharm Sci*, 87, 501-507

Lin SY. 2014. An overview of famotidine polymorphs: Solid-state characteristics, thermodynamics, polymorphic transformation and quality control. *Pharm Res.*, 31(7):1619–16.

- Lin, SY. et *al.*, 2006, Thermodynamic and kinetic characterization of polymorphic transformation of famotidine during grinding. *Int. J. Pharm.*, 318, 86-91.
- Liu, Y. et *al.*, 2006, Glass Transition and Enthalpy Relaxation of Amorphous Food Saccharides : A Review. *J. Agric Food Chem*, 54, 5701-5717.
- Maincent, J., 2013, Le polymorphisme en pharmacie: aspects technologiques, biopharmaceutiques et réglementaires, *Thèse de Pharmacie de l'université de Reims Champagne-Ardenne*.
- Malaterre, V., Pedersen, M., Ogorka, J., Gurny, R., Loggia, N., Taday, P.F., 2009. Terahertz pulsed imaging, a novel process analytical tool to investigate the coat-ing characteristics of push-pull osmotic systems. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 74,21–25.
- Manduva, R., Kett, V.L., Banks, S.R., Wood, J., Reading, M., 2008, Calorimetric and spatial characterization of polymorphic transitions in caffeine using quasi-isothermal MTDSC and localized thermomechanical analysis, 97. *J. Pharm. Sci.*, 1285-1300.
- Mangal, S., Meiser, F., Morton, D., Larson I., 2015. Particle Engineering of Excipients for Direct Compression : Understanding the Role of Material Properties. *Current Pharmaceutical Design*, 21, 5877-5889.
- Matsumoto T, Kaneniwa N, Higuchi S, Otsuka M. 1991. Effects of temperature and pressure during compression on the polymorphic transformation and crushing strength of chlorpropamide tablets. *J Pharm Pharmacol*, 43:74–78.
- Michaut, F., Busignies, V., Fouquereau, C., Huet De Barochez, B., Leclerc, B., Tchoreloff, P., 2010. Evaluation of a rotary tablet press simulator as a tool for the characterization of compaction properties of pharmaceutical products. *J. Pharm. Sci.* 99, 2874–2885.
- Mir, V.G., Heinamaki, J., Antikainen, O., Revoredo, O.B., Colarte, A.I., Nieto, O.M., Yliruusi, J., 2008. Direct compression properties of chitin and chitosan. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 69, 964-968.
- Morris K.R., Griesser, U.J., Eckhardt, C.J., Stowell, J.G., 2001. Theoretical approaches to physical transformations of active pharmaceutical ingredients during manufacture processes. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 48, 91-114.
- Mounaix, P., Recur, B., 2010. Spectro-imagerie térahertz – Voir autrement. *Techniques de l'ingénieur*. (www.techniques-ingenieur.fr), dossier : RE 143.

- Mounaix, P., 2012. Tomographie à l'aide de rayons térahertz. RE 172. *Techniques de l'ingénieur*.
- Német Z, Hegedűs B, Szántay Jr C, Sztatisz J, Pokol G. Pressurization effects on the polymorphic forms of famotidine. *Thermochim Acta*. 2005;430:35–41.
- Nguyen, K.L., Day, G.M., Gladden, L.F., Jones, W., 2007. Terahertz time-domain spectroscopy and the quantitative monitoring of mechanochemical cocrystal formation. *Nat. Mater.* 6, 206–209.
- Otsuka, M., Ibe, K., Tokudome, Y., Ohshima, H., 2009. Nano- and macro- geometrical structural change of caffeine and theophylline anhydrate tablets during hydration process by using X-ray computed tomography. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 73, 351-359.
- Patterson J. E., James M. B., Forster A. H., Lancaster R. W., Butler J. M., Rades T., 2005. The influence of thermal and mechanical preparative techniques on the amorphous state of four poorly soluble compounds, *J. Pharm. Sci.* 94, 1998-2012.
- Petit, S., Coquerel, G., 2004. Transformations physiques de cristaux moléculaires induites par les procédés industriels de fabrication : approche théorique, conséquences et exemples. *Cristal 3, conférence sur la cristallisation et la précipitation industrielles, Saint-Etienne*.
- Planinšek O., Zednik J., Kunaver M., Srčič S., Godec A., 2009. Structural evolution of indomethacin particles upon milling: time-resolved quantification and localization of disordered structure studied by IGC and DSC, *J. Pharm. Sci.* 99, 1968-1981.
- Rehder, 2013. Solid-state transformations induced by pharmaceutical processes during manufacturing. Ph.D. Thesis. University of Hamburg, Germany.
- Roux MV, Dávalos JZ, Jiménez P., 2002. Effect of pressure on the polymorphic forms of famotidine. *Thermochim Acta*. 394:19–24.
- Schmidt A. G., Wartewig S., Picker K. M., 2003. Potential of carrageenans to protect drugs from polymorphic transformation, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 56, 101-110.
- Shah, J.C., Chen, J.R., Chow, D., 1999. Metastable polymorph of etoposide with higher dissolution rate. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 25, 63-67.
- Sinka, I.C., Burch, S.F., Tweed, J.H., Cunningham, J.C., 2004. Measurement of density variations in tablets using X-ray computed tomography. *Int. J. Pharm.*, 271, 215-224.

- Strachan, C.J., Rades, T., Newnham, D.A., Gordon, K.C., Pepper, M., Taday, P.F., 2004. Using terahertz pulsed spectroscopy to study crystallinity of pharmaceutical materials. *Chem. Phys. Lett.* 390, 20–24.
- Strachan, C.J., Taday, P.F., Newnham, D.A., Gordon, K.C., Zeitler, J.A., Pepper, M., Rades, T., 2005. Using terahertz pulsed spectroscopy to quantify pharmaceutical polymorphism and crystallinity. *J. Pharm. Sci.* 94, 837–846.
- Sun, C.C., Hou, H., 2008. Improving mechanical properties of caffeine and methyl gallate crystals by cocrystallization. *Cryst. Growth Des.*, 8: 1575–1579.
- Taday, P., Bradley, I., Arnone, D., Pepper, M., 2003. Using terahertz pulse spectroscopy to study the crystalline structure of a drug: a case study of the polymorphs of ranitidine hydrochloride. *J. Pharm. Sci.* 92, 831–838.
- Taday, P.F., 2004. Applications of terahertz spectroscopy to pharmaceutical sciences. *Philos. Trans. Roy. Soc. A* 362, 351–364.
- Thakral, N.K., Mohapatra, S., Stephenson, G.A., Suryanarayanan, R., 2015. Compression induced crystallization of amorphous indomethacin in tablets: characterization of spatial heterogeneity by two-dimensional X-ray diffractometry, *Mol. Pharm.* 12, 253–263.
- Thiery, C., 2013. Tomographie à rayons X. *Techniques de l'ingénieur*. (www.techniques-ingenieur.fr), dossier : P950.
- Threlfall, T.L, 1995. Analysis of Organic Polymorphs. *Analyst*, 120, 2435.
- Ticehurst, M.D., Marziano, I., 2015. Integration of active pharmaceutical ingredient solid form selection and particle engineering into drug product design. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 67, pp. 782–802.
- Tita-Goldstein, A., 2013. Mise en forme des poudres par compression : Influence du procédé et de la formulation sur la maîtrise des propriétés d'usage. *Thèse de l'Université de Nancy*.
- Vachon, M.G., Chulia, D., 1999. The use of energy indices in estimating powder compaction functionality of mixtures in pharmaceutical tableting. *Int. J. Pharm.* 177, 183–200.
- Vippagunta, S. R., et al., 2001, Crystalline Solids." *Advanced Drug Delivery Reviews* 48, no. 1, 3–26.

- Wang, J. et al., 2010. Solid-state interactions of a drug substance and excipients and their impact on tablet dissolution: a thermal-mechanical facilitated process-induced transformation or PIT. *J Pharm Sci.* 9, 3849–3862.
- Wildfong, P.L.D., et al., 2006, Towards an understanding of the structurally based potential for mechanically activated disordering of small molecule organic crystals, *J. Pharm. Sci*, Vol. 95, 2645-2656.
- Wildfong, P.L.D., et al., 2007, Demonstration of a shear-based solid-state phase transformation in small molecular organic system: chlorpropamide, *J. Pharm. Sci*, Vol. 95, N°5, 1100-1113.
- Willart, J.F., De Gusseme, A., Hemon, S., Odou, G., Danède, F., Descamps, M., 2001. Direct crystal to glass transforamtion of trehalose induced by ball milling. *Solid State Comm.*, 119, 501-505.
- Willart, J.F., Caron, V., Lefort, R., Danède, F., Prévost, D., Descamps, M., 2004. Athermal character of the solid state amorphization of lactose induced by ball milling. *Solid State Comm.*, 132, 693-696.
- Willart, J.F., Lefebvre, J., Danède, F., Comini, S., Looten, P., Descamps, M., 2005. Polymorphic transformation of the gamma-form of D-sorbitol upon milling: structural and nanostructural analyses. *Solid State Comm.*, 135, 519-524.
- Willart, J.F., Descamps, M., Caron, V., Capet, F., Danède, F., Descamps, M., 2006. Formation of lactose: Mannitol molecular alloys by solid state vitrification. *Solid State Comm.*, 138, 194-199.
- Winter, G. “chapter 7 : Polymorphs and Solvates of Molecular Solids in the pharmaceutical industry” in “Reactivity of molecular solids, Polymorphs and solvates of molecular solids in the pharmaceutical industry” Eds Boldyreva, E., Boldyrev, V., *John Wiley & Sons, Ltd*, 1999, 241-270
- Wu, C.Y., Seville, J.P.K, 2009. A comparative study of compaction properties of binary and bilayer tablets. *Powder Technol.* 189, 285-294.
- Yu, L., 2001. Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization. *Adv. Drug. Revs.*, 48, 27-42.
- Zeitler, J.A., Newnham, D.A., Taday, P.F., Strachan, C.J., Pepper, M., Gordon, K.C., Rades, T., 2005. Temperature dependent terahertz pulsed spectroscopy of car-bamazepine. *Thermochim. Acta* 436, 71–77.

Zeitler, J.A., Newnham, D.A., Taday, P.F., Threlfall, T.L., Lancaster, R.W., Berg, R.W., Strachan, C.J., Pepper, M., Gordon, K.C., Rades, T., 2006a. Characterization of temperature induced phase transitions in five polymorphic forms of sulfathiazole by terahertz pulsed spectroscopy and differential scanning calorimetry. *J. Pharm. Sci.* 95, 2486–2498.

Zeitler, J.A., Kogermann, K., Rantanen, J., Rades, T., Taday, P.F., Pepper, M., Aaltonen, J., Strachan, C.J., 2006b. Drug hydrate systems and dehydration processes studied by terahertz pulsed spectroscopy. *Int. J. Pharm.* 334, 78–84.

Zeitler, J.A., Shen, Y., Baker, C., Taday, P.F., Pepper, M., Rades, T., 2006c. Analysis of coating structures and interfaces in solid oral dosage forms by three dimensional terahertz pulsed imaging. *J. Pharm. Sci.* 96, 330–340.

Zeitler, J.A., Taday, P.F., Pepper, M., Rades, T., 2007. Relaxation and crystallization of amorphous carbamazepine studied by terahertz pulsed spectroscopy. *J. Pharm. Sci.* 96, 2703–2709.

Zhang G. G. Z., Gu C., Zell M. T., Burkhardt R. T., Munson E. J., Grant D. J. W., 2002. Crystallization and transition of sulfamerazine polymorphs. *J. Pharm. Sci.* 91, 1089-1100.

Zhang, Y., Law, Y., Chakrabarti, S., 2003. Physical properties and compact analysis of commonly used direct compression binders. *AAPS PharmSciTech*;4, article 62.

Zhang, G.G.Z., Law, D., Schmitt, E.A., Qiu, Y., 2004. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 56, 371-390.

ANNEXES

ANNEXES.....	217
ANNEXE 1 : MICRO-TOMOGRAPHIE A RAYONS X	218
1. Introduction.....	218
2. Matériels et méthodes	219
2.1. Matériels.....	219
2.2. Préparation des comprimés	220
2.3. Caractérisation des comprimés.....	220
2.4. Micro-tomographie X : appareillage et mode opératoire	220
3. Résultats et Discussion	222
3.1. Comprimés purs	222
3.2. Comprimés binaires.....	223
4. Conclusion	225
ANNEXE 2 : ANALYSE A TEMPERATURE CONTRÔLÉE (30°C)	226
1. Introduction.....	226
2. Résultats.....	226
2.1. Etude à température contrôlée 30°C	226
2.2. Analyse du mécanisme de transition de la caféine forme I en forme II.....	227
2.3. Comparaison des taux de transition obtenus sur trois études différentes.....	229
3. Conclusion	234
ANNEXE 3 : ETUDE DES CYCLES DE COMPRESSION.....	235
ANNEXE 4 : METHODES D'ETUDE DU POLYMORPHISME.....	237
ANNEXE 5 : FICHE DE DONNEES DE SECURITE CAFEINE ANHYDRE	252
ANNEXE 6 : FICHES CARACTERISTIQUES DES EXCIPIENTS	258
ANNEXE 7 : PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS ISSUS DE CE TRAVAIL	265
Publications :.....	265
Communications orales :.....	265
Communications affichées :	266

ANNEXE 1 : MICRO-TOMOGRAPHIE A RAYONS X

1. Introduction

La tomographie par absorption de rayons X (également appelé micro-tomographie X), est une technique d'analyse non destructive, permettant la reconstitution d'images d'un objet à trois dimensions sous la forme de coupes. Le principe de cette technique repose sur l'analyse multidirectionnelle de l'interaction d'un faisceau de rayons X avec la matière par enregistrement du rayon transmis à travers l'objet. Lors de la prise de mesure, les données sont collectées suivant de multiples orientations. Le nombre et le pas de ces dernières sont fonction de l'appareillage et de la méthode utilisés. A partir de ces données, un logiciel de traitement associé à l'appareil reconstruit mathématiquement une image en niveaux de gris (cas de cette étude) ou en couleur, chaque niveau de gris correspondant à un coefficient d'atténuation local du faisceau incident. Après calibration, ces niveaux de gris peuvent être traduits en échelle de densité ou de porosité. De nombreux auteurs utilisent cette technique pour l'analyse de comprimés pharmaceutiques ([Sinka et al., 2004](#) ; [Busignies et al., 2006](#) ; [Otsuka et al., 2009](#) ; [Hubert, 2012](#)), leurs permettant ainsi d'effectuer une cartographie de la densité sur l'ensemble du volume du comprimé afin de localiser avec précision la présence d'irrégularité ou de vide (fissure par exemple).

L'objectif de cette étude est de vérifier l'homogénéité et la conformité des comprimés fabriqués avec le simulateur de compression Styl'One Classique ([Médél'Pharm](#)). Pour ce faire, des comprimés fabriqués à partir de caféine Forme I (CFI) et de diluants purs, ainsi que des mélanges binaires CFI/Diluant seront analysés par micro-tomographie X. Les résultats obtenus permettront de faire des analyses qualitatives sur l'homogénéité et conformité des comprimés.

2. Matériels et méthodes

2.1. Matériels

Dans ce travail trois matières premières sont utilisées. La caféine anhydre Forme I est fabriquée à partir de caféine anhydre commerciale Forme II, en utilisant la méthode proposée par [Hubert \(2012\)](#). La caféine commerciale ([Cooper](#)) est chauffée dans une étuve à 170°C pendant 24H pour la transformer en Forme I. Dès sa sortie de l'étuve, cette dernière est refroidie par trempage dans de l'azote liquide. La conformité du lot de caféine Forme I ainsi obtenue est vérifiée par une Analyse Calorimétrique Différentielle, réalisée avec une rampe de température de 10°C/min de 20°C à 270°C. Pour chaque lot de CFI fabriqué, aucune transition de phase solide-solide de la caféine Forme II en Forme I n'est observée, confirmant ainsi conformité de ces lots. La cellulose microcristalline (MCC), Avicel® PH-102, provient de chez [FMC Biopolymer](#) et le phosphate de calcium dibasique anhydre (DCPA) de chez [JRS Pharma](#).

La distribution en taille des particules de ces trois matières a été mesurée avec un granulomètre à diffraction laser ([Mastersizer 3000](#)) en utilisant l'unité de dispersion en voie sèche AeroS ([Malvern Instruments, U.K.](#)). Le modèle de Fraunhofer a été sélectionné pour convertir les mesures de diffusion dynamique de la lumière en distribution en taille des particules. Les diamètres volumiques équivalents minimum, médian et maximum (Dv10, Dv50 et Dv90) sont calculés à partir du standard anglais BS2955.1993. Pour chacune poudre, les mesures ont été réalisées en triplicat. Les résultats obtenus sont présentés dans le [Tableau A.1](#).

Tableau A.1: Particle size distribution parameters of CFI, MCC and DCPA (n=3)

^a Average calculated from 3 measurements

Powders	D _{v10} ^a (μm)	D _{v50} ^a (μm)	D _{v90} ^a (μm)
CFI	19.7 ± 0.7	67.8 ± 2.1	160.5 ± 3.5
MCC	28.3 ± 0.1	119.0 ± 0.0	268.7 ± 1.2
DCPA	54.8 ± 5.0	182.7 ± 11.0	318.7 ± 14.0

2.2. Préparation des comprimés

Des comprimés cylindriques ont été préparés à partir de mélanges binaires de caféine Forme I (un jour après la fabrication du lot) et de cellulose microcristalline ou de phosphate de calcium dibasique anhydre, utilisé comme diluant. Des comprimés de CFI, MCC et DCPA purs ont également été fabriqués. Pour chaque diluant, des mélanges contenant différentes teneurs en caféine ont été réalisés : 20, 40 et 60% de CFI, qsp. MCC et 20, 40, 60 et 80% de CFI, qsp. DCPA. Les mélanges de poudre ont été effectués avec un mélangeur tridimensionnel ([Turbula®T2F](#)) à une vitesse de 49 rpm pendant 10 minutes. L'ensemble des comprimés ont été fabriqués à masse constante (environ 300 mg) avec le simulateur de compression Styl'One Classique ([Médél'Pharm](#)) et son logiciel d'acquisition de données ([Analis, version 2.03, Médél'Pharm](#)). Le fonctionnement de ce simulateur et des outils de compression utilisés pour la fabrication des comprimés, ont été décrits précédemment dans le manuscrit (voir dans la section Matériels et méthodes des [Articles 1 et 3](#)). Les comprimés ont été fabriqués à trois forces de compression différentes : 5, 10 et 20 kN, correspondant respectivement à une pression de compression de 50, 100 et 200 MPa (excepté pour le comprimé 100% DCPA qui n'a pu être fabriqué qu'à un exemplaire à 50 MPa, du fait de ces mauvaises propriétés de compaction).

2.3. Caractérisation des comprimés

Pour chaque comprimé fabriqué, des mesures de poids, d'épaisseur et de diamètre ont été réalisées en utilisant respectivement une balance de précision ([AX 105 DeltaRange® ± 0.0001 g, Mettler-Toledo, Greifensee, Switzerland](#)) et un comparateur micrométrique ([Absolute Digimatic ID-S Série 543-790B ± 0.003 mm, Codima Roboflux, Décines, France](#)). A partir de ces données, la masse volumique des comprimés, d , a été calculée en utilisant l'Eq. (A.1), où w est la masse et V , le volume des comprimés.

$$d = \frac{w}{V} \quad (\text{A.1})$$

Les caractéristiques des comprimés sont présentées dans le [Tableau 7](#) du [Chapitre III](#).

2.4. Micro-tomographie X : appareillage et mode opératoire

En raison du nombre important de comprimés à analyser (respectivement 15 et 17 comprimés pour les mélanges CFI/MCC et CFI/DCPA), deux séries d'acquisition de données en micro-tomographie à rayons X ont été nécessaires pour conserver une bonne résolution spatiale lors de l'analyse.

Pour chaque séquence d'acquisition, les comprimés ont été empilés et séparés par une fine couche d'adhésif (Fig.A.1). Chaque analyse a été effectuée en respectant les mêmes conditions opératoires. L'acquisition des données a été réalisée avec un micro-scanner à rayons X Nanotom[®] (General Electric, Lyon, France) avec une résolution spatiale (taille des voxels) de 20 μm . Les images projetées sur le capteur CCD ont été obtenues avec une cible en tungstène pour une source de 100 kV, avec une intensité de 100 μA et un temps d'exposition de 1000 ms. Le pas de rotation utilisé était de 0.15° entre chaque position, correspondant à un total de 2400 images pour 360°. Aucun phénomène d'atténuation du signal liée à l'épaisseur des matériaux, ni aucun anneau brillant (ring artefact) dû à la rotation des échantillons (Miguélez-Moran et al., 2009) n'ont été observés. Pour chaque tranche spatiale (XY, XZ et YZ), les données ont été stockées sur des fichiers images d'une profondeur de 16 bits. Chaque tranche (Fig.A.2), également appelée slice, est composée de pixels exprimés en niveau de gris (NG) allant de 0 (noir) à 65536 (blanc), en effet, une profondeur d'image de 16 bits correspond à 2^{16} niveaux de gris soit 65536 niveaux de gris. Sur ces slices, plus le niveau de gris est élevé, plus la porosité de l'objet analysé est faible.

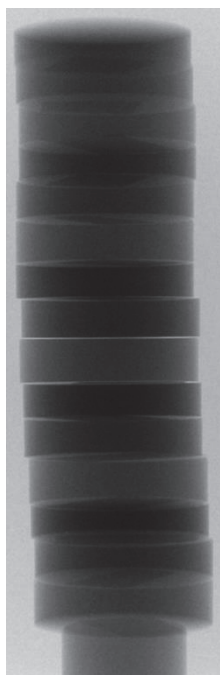


Fig.A.1 : Observation de l'empilement des 15 comprimés de la série CFI/MCC.

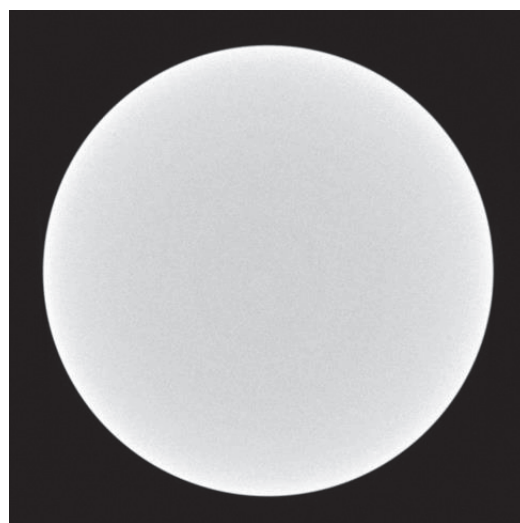


Fig.A.2 : Image en deux dimensions d'une coupe de comprimé (slice) obtenue par micro-tomographie X

Les traitements et analyses d'images ont été effectués avec le logiciel ImageJ (National Institutes of Health). Les slices correspondantes à un même comprimé ont été empilées et regroupées en une seule image 2D, pour laquelle, les niveaux de gris de chaque pixel ont été moyennés. Pour chaque image, une zone d'intérêt circulaire a été définie afin de différencier les pixels correspondant à de la matière de ceux de l'espace vide autour des comprimés.

Une analyse effectuée avec le plugin « Concentric Circles » a permis de mesurer le niveau de gris moyen pour l'ensemble du périmètre de chaque cercle. Ainsi, cinquante cercles concentriques ont été tracés sur la zone d'intérêt, la moyenne des niveaux de gris de ces cercles concentriques donnant le niveau de gris moyen du comprimé.

3. Résultats et Discussion

3.1. Comprimés purs

La Fig.A.3 présente les images en 2D et en niveaux de gris obtenus pour les comprimés purs fabriqués à une pression de 50 MPa. Sur ces images, les slices obtenues pour chaque comprimé ont été regroupées et les niveaux de gris de chaque pixel ont été moyennés. Des niveaux de gris différents sont observés pour chaque composition, correspondant à une porosité plus ou moins importante. En effet, le comprimé de CFI pur apparaît légèrement plus blanc (niveau de gris plus élevé) que celui fabriqué avec de la MCC et le comprimé de DCPA pur apparaît plus foncé (niveau de gris plus faible). De plus, chaque comprimé analysé présente un niveau de gris relativement constant sur l'ensemble de l'image, montrant une répartition homogène des grains sur le volume de ces derniers, ainsi que leur conformité (absence de fissure et de vide). Ces observations sont concordantes avec les valeurs de porosité calculées pour chacun de ces comprimés. A pression de fabrication constante (50 MPa pour la Fig.A.3), le comprimé 100 % DCPA présente une porosité de 52.7%, contre 34.9 % et 21.5 % pour les comprimés 100 % MCC et 100 % CFI.

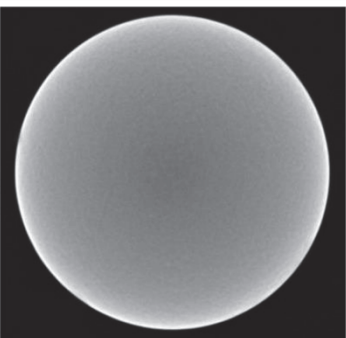
	MCC	CFI	DCPA
50 MPa			
ϵ (%)	34.9	21.5	52.7

Fig.A.3: Slices représentant le niveau de gris moyen des comprimés purs de MCC, CFI et DCPA.

3.2. Comprimés binaires

Les Fig.A.4 et Fig.A.5 présentent les images en 2D et en niveaux de gris obtenus pour les comprimés contenant respectivement 60 % et 40 % de CFI qsp. diluant (MCC ou DCPA) fabriqués à des pressions de 50, 100 et 200 MPa. De même que pour les comprimés purs (Fig.A.3), les slices ont été regroupées par comprimé et les niveaux de gris de chaque pixel moyennés. Quelle que soit la teneur en caféine et la pression de fabrication, les comprimés contenant du DCPA comme diluant présentent des niveaux de gris moyens plus faible de ceux des mélanges CFI-MCC. Ceci est une nouvelle fois en accord avec les valeurs calculées de porosité (Cf. Tableau 7 du Chapitre III). De plus, sur ces deux figures, aucune fissure n'est observée et les zones de vide (zone présentant un niveau de gris plus faible, principalement observées pour les comprimés contenant du DCPA), sont uniformément réparties spatialement.

Ces résultats peuvent être expliqués par le comportement sous compression de ces matières premières, matérialisé par le coefficient de Heckel : P_y . Plus les valeurs de P_y sont faibles, plus la matière première présente un comportement plastique sous compression. Inversement un P_y élevé traduit un comportement fragmentaire. Les comprimés de CFI et MCC purs, ainsi que les mélanges CFI-MCC présentent un comportement plastique ($70 \text{ MPa} < P_y < 88 \text{ MPa}$), signifiant que les grains se déforment sous compression, permettant une meilleur occupation de l'espace. En revanche, les comprimés contenant du DCPA présentent un comportement intermédiaire à fragmentaire ($P_y > 85 \text{ MPa}$), c'est-à-dire que les grains ont tendance à se fragmenter sous compression, ce qui peut être à l'origine de leur porosité plus importante.

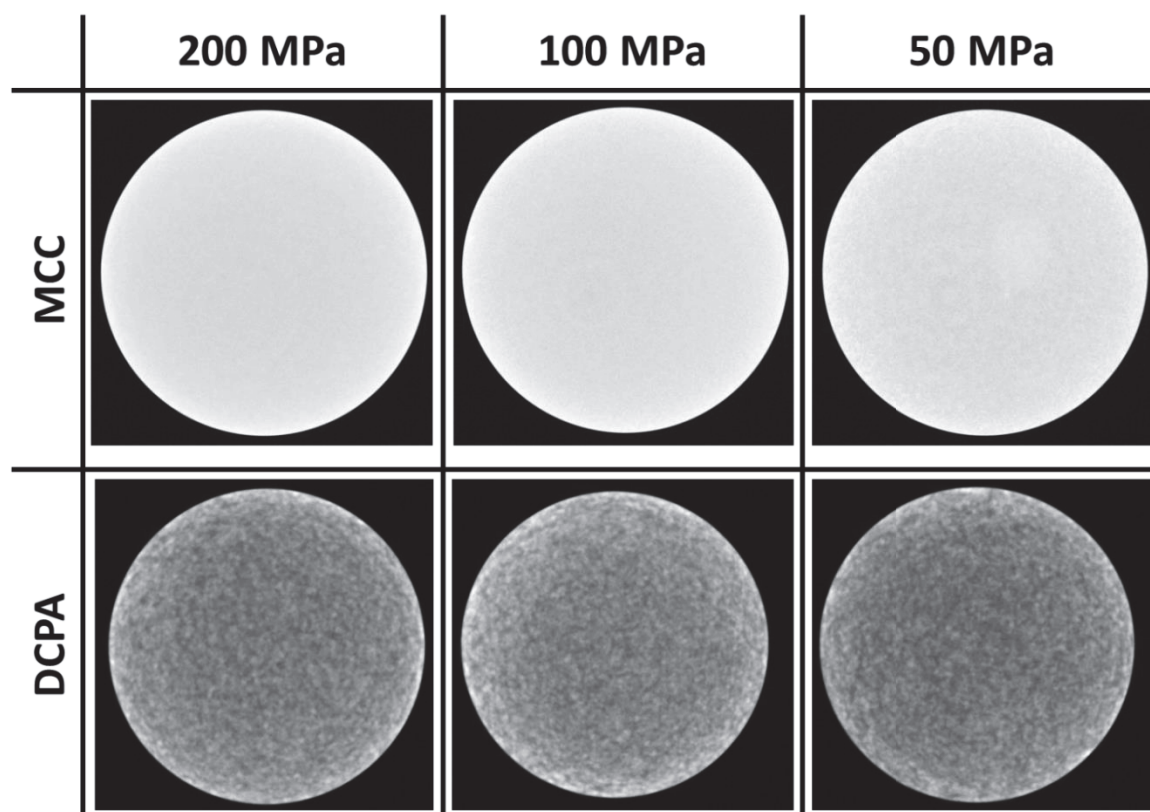


Fig.A.4: Slices représentant le niveau de gris moyen des comprimés contenant 60 % de CFI qsp. Diluant (MCC ou DCPA).

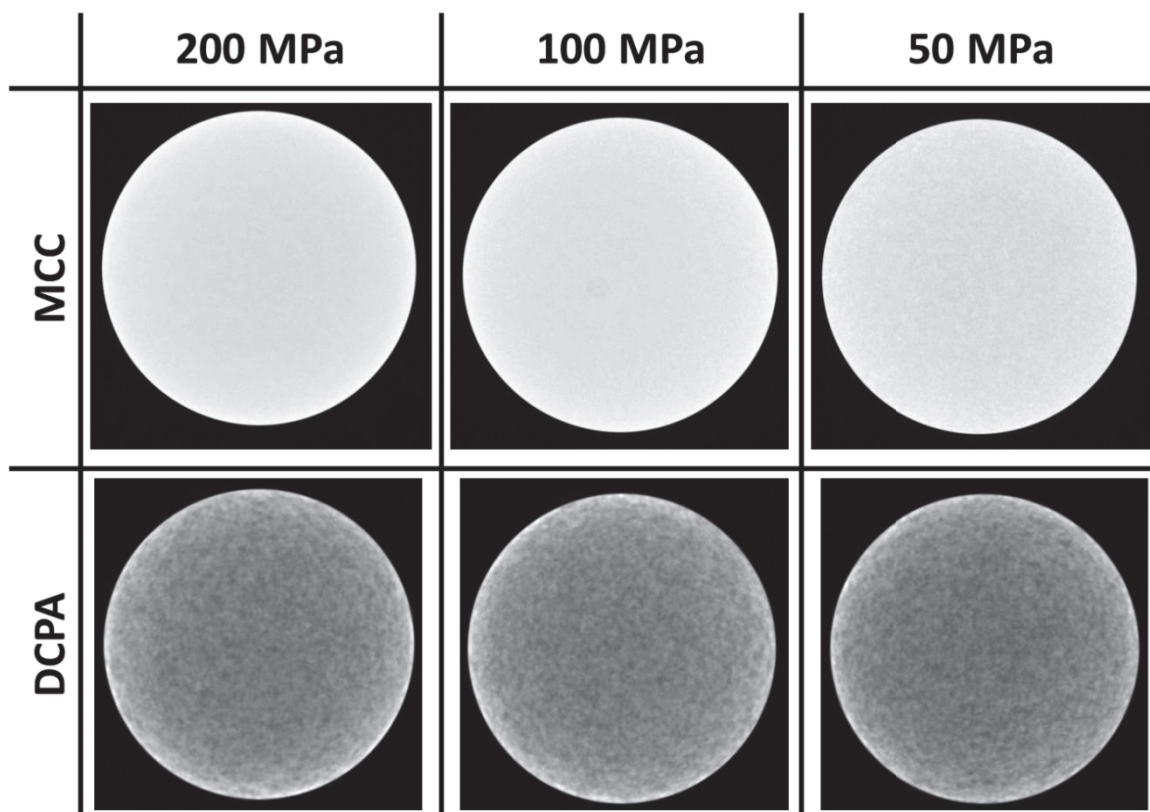


Fig.A.5: Slices représentant le niveau de gris moyen des comprimés contenant 40 % de CFI qsp. Diluant (MCC ou DCPA).

4. Conclusion

Les observations effectuées suite au traitement des données d'acquisition obtenues lors de l'analyse par micro-tomographie à rayons X ont permis de vérifier la conformité de fabrication des comprimés. En effet, aucun défaut de fabrication n'a été observé (fissure ou importante zone de vide). Les analyses qualitatives effectuées sur les images en 2D dont les niveaux de gris ont été moyenné pour chaque pixel ont permis d'observer la répartition de la poudre (ou du mélange de poudre) sur l'ensemble du volume des comprimés. Ces observations ont montrées une porosité constante sur tout le volume du comprimé, et ce quelle que soit la composition observée.

ANNEXE 2 : ANALYSE A TEMPERATURE CONTRÔLÉE (30°C)

1. Introduction

Dans cette seconde annexe, l'objectif est d'essayer de déterminer si les variations de température lors du stockage des comprimés ont un impact sur la transition polymorphique de la caféine anhydre Forme I en Forme II. Ainsi, une nouvelle étude cinétique de ce taux de transition a été menée en stockant les comprimés dans une enceinte climatique à une température contrôlée de 30°C.

Les compositions étudiées dans ce travail seront réalisées à partir du même lot de caféine Forme I (AJ33), afin d'éviter que les résultats soient influencés par le lot de CFI utilisé. Quatre compositions seront analysées : 100 %, 90 %, 78 % et 60% CFI qsp. MCC. Les comprimés seront fabriqués avec le simulateur de compression Styl'one Classique (Médél'Pharm), en utilisant les mêmes paramètres que ceux présentés dans le [Chapitre II](#). L'étude, précédemment menée sur l'impact de la composition et de la pression de fabrication sur la transition de phase de la caféine Forme I ([Chapitre II.A](#)), a montré que la pression de fabrication et la zone d'analyse du comprimé n'ont pas d'impact sur les taux de transition de la CFI. De ce fait, seule une pression de fabrication (200 MPa) et une zone du comprimé (centre) seront analysées lors de cette étude.

L'analyse cinétique du taux de transition de la CFI → II sera faite sur les poudres non comprimées et les comprimés au temps suivants : J+1, J+2, J+15, J+30, J+45, J+60 et J+90. Les résultats ainsi obtenus seront ensuite comparés à ceux présentées dans le [Chapitre II](#) : impact de la composition et de la pression de fabrication ([II.A](#)) et impact de la vitesse de fabrication ([II.B](#)).

2. Résultats

2.1. Etude à température contrôlée 30°C

La [Fig.A.6](#) présente l'évolution au cours du temps du taux de transition de la CFI pour la caféine pure et les trois mélanges binaires CFI/MCC. Les poudres non comprimées sont représentées par les symboles vides et les comprimés par les symboles pleins. Les résultats obtenus pour les poudres non comprimées sont très proches, en effet, aucune différence n'est observée entre les différentes compositions. En revanche, pour les comprimés, un effet de dilution est observé : plus la teneur en caféine est importante, plus les taux de transition sont élevés. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus dans le [Chapitre II.A](#).

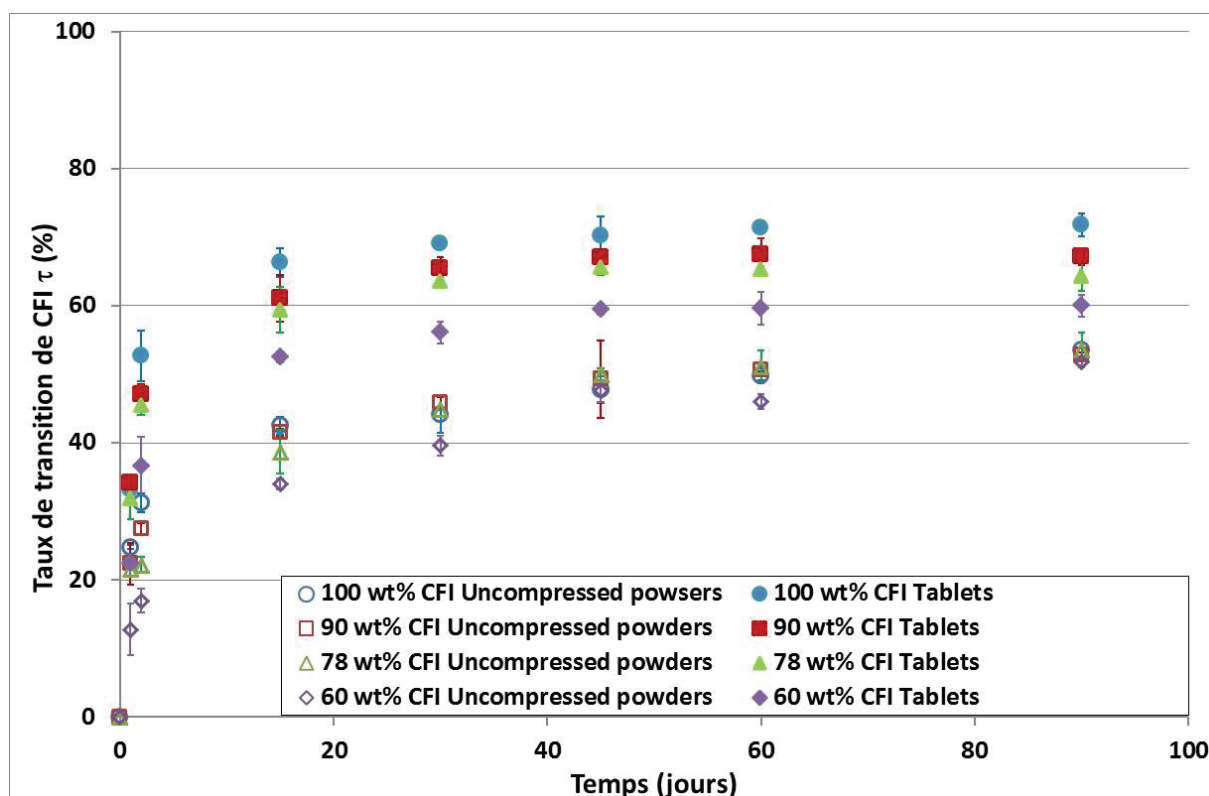


Fig.A.6: Cinétique d'évolution du taux de transition de la CFI dans les poudres non comprimées et les comprimés (stockés dans une enceinte climatique à une température contrôlée de 30°C), n=3.

2.2. Analyse du mécanisme de transition de la caféine forme I en forme II

Cette analyse a été réalisée pour décrire le mécanisme de transition de la caféine, en utilisant une loi exponentielle étirée de l'expression de Johnson-Mehl-Avrami :

$$X(t) = 1 - e^{\left[-\left(\frac{t}{\tau_N}\right)^n\right]} \quad (\text{A.2})$$

Avec t , le temps en jour, τ_N , le temps cinétique caractéristique, contrôlé uniquement par nucléation et fortement dépendant de la taille des cristallites. L'exposant n , inférieur à 1, indique que les cristallites présentent des tailles différentes.

Les valeurs de n et de τ_N , présentées dans le [Tableau A.2](#), sont déterminées à partir de l'Eq.A.2. Les profils calculés sont présentés dans la [Fig.A.7](#) et comparés avec les points expérimentaux. L'écart relatif entre les fractions volumiques expérimentales et celles calculées est de 2.5% pour les poudres non comprimées et les comprimés. Cela confirme que le taux de transition cinétique mesuré dans cette étude peut être correctement représenté par la loi exponentielle étirée. Les valeurs de n sont comprises entre 0.14 et 0.36, indiquant que le mécanisme de transition de la caféine forme I en forme II est contrôlé uniquement par nucléation dans une population de

cristallites dont les tailles sont distribuées. Ces valeurs sont en accord avec celles présentées dans la littérature.

Il y a un facteur de 5 à 10 entre les temps cinétiques τ_N des poudres et des comprimés. Ceci traduit l'effet déclencheur de la transition par la compression. On remarque aussi que les valeurs de l'exposant n sont très semblables pour les comprimés et ont tendance à augmenter avec la teneur en diluant pour les poudres. L'impact de la dilution sur le taux de transition est significatif en mélange de poudres non comprimées, mais ne l'est pas si une compression est appliquée sur ces poudres.

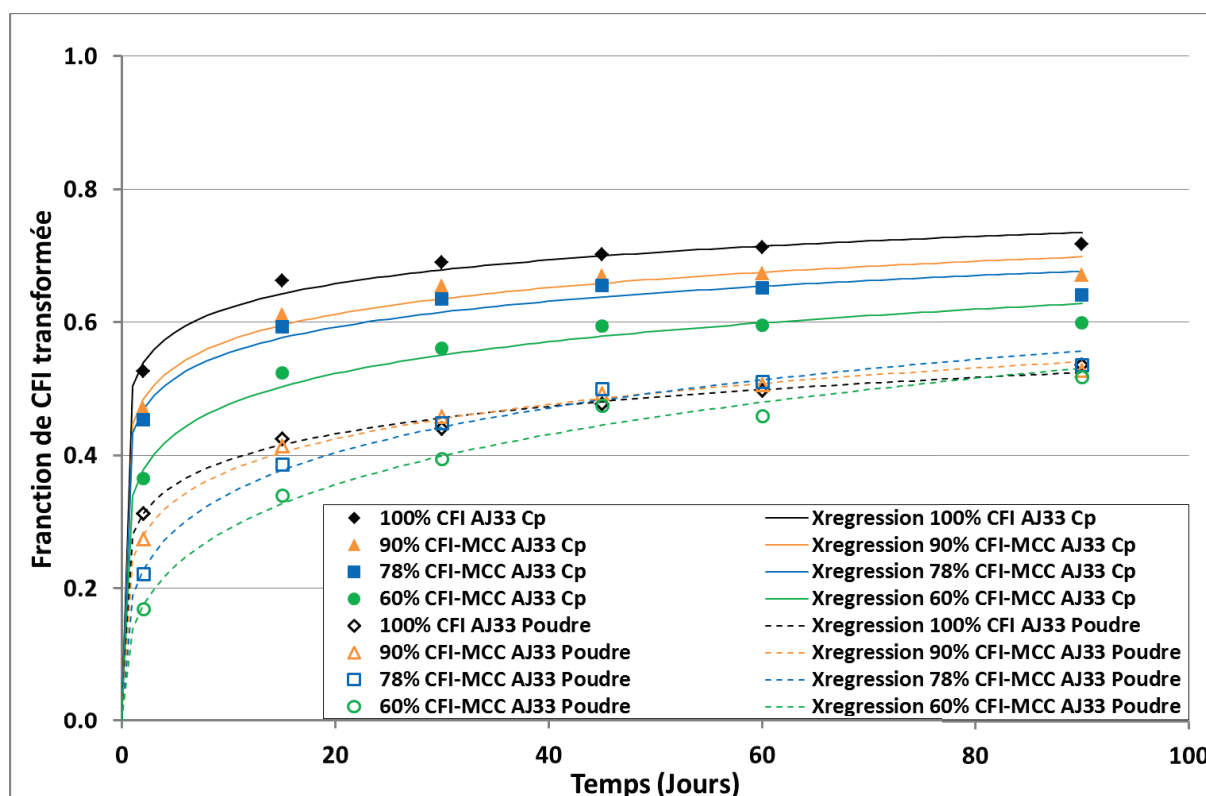


Fig.A.7 : Evolution au cours du temps de la fraction de CFI transformée. Comparaison entre les données expérimentales and celles calculées à partir de l'Eq.3 pour les poudres non comprimées et les comprimés.

Tableau A.2 : Valeurs de τ_N et n calculées avec l'Eq.A.2 pour les poudres non comprimés et les comprimés.

Diluant	% CFI	Poudres non comprimées		Comprimés	
		n	τ_N	n	τ_N
-	100	0.18	646	0.14	12
MCC	90	0.23	271	0.16	28
	78	0.30	177	0.15	40
	60	0.36	195	0.19	95

2.3. Comparaison des taux de transition obtenus sur trois études différentes

Les trois études cinétiques menées sur l'évolution des taux de transition de la caféine forme I en forme II ont été comparées : [Chapitre II.A](#), [Chapitre II.B](#) et cette étude à températures contrôlé.

Les figures suivantes ([Fig.A.8](#), [A.9](#), [A.10](#) et [A.11](#)) présente respectivement les résultats obtenus lors de ces trois études pour les compositions 100 %, 90 %, 78 % et 60 % CFI qsp. MCC (à l'exception de 60% CFI qsp. MCC, où seul 2 études ont pu être comparées). Sur ces figures, les poudres non comprimées sont représentés par les symboles pleins et les comprimés par les symboles vides. Les études du [Chapitre II.A](#), [Chapitre II.B](#) et température contrôlée (T) sont respectivement représentées par des losanges, carrées et triangles.

La [Fig.A.8](#) compare les taux de transition de la CFI des trois études menées sur la caféine pure. Les résultats obtenus pour les études II.A et température contrôlée sont proches. Un écart de 20% sur le taux de transition est observé entre les taux de transition mesurés sur les comprimés et les poudres non comprimés. En revanche, les mesures DSC faite lors de l'analyse II.B nous donne des valeurs de taux beaucoup plus faible que lors des deux autres études (environ 20% plus faible à la fois pour la poudre non comprimé et les comprimé).

Les poudres non comprimées sont utilisés comme témoin, ainsi les résultats de ces trois études devraient se superposer, ce qui n'est pas le cas pour cette composition. Cet écart est très certainement dû au lot de CFI utilisé. En effet, le facteur « température de stockage » n'est pas le principal responsable de cet écart du fait que les résultats obtenus dans le [Chapitre II.A](#) et ceux de cette annexe sont proches. Un problème à du survenir lors de la fabrication du lot de caféine ayant servi pour faire l'étude II.B sur les comprimés de caféine Forme I pur. Pour être plus correcte, les résultats obtenus lors de l'étude de l'impact la vitesse de fabrication sur le taux de transition de la CFI ([Chapitre II.B](#)) pour les comprimés de caféine pur devraient être corrigés et augmentés de 20%.

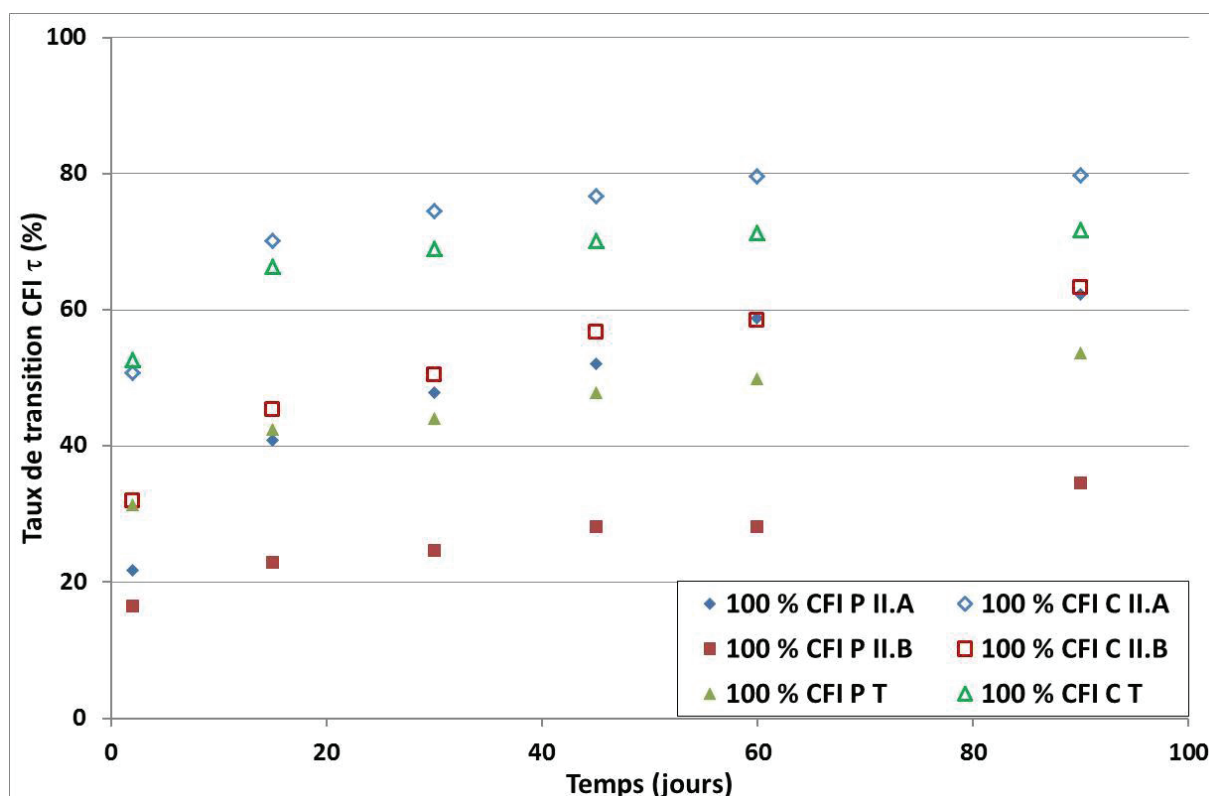


Fig.A.8 : Evolution au cours du temps du taux de transition de la caféine Forme I dans les poudres non comprimées et les comprimés de CFI purs. P : poudre, C : comprimé.

La [Fig.A.9](#) présente les taux de transition de CFI obtenus avec les trois études menées sur la composition 90% CFI qsp. MCC. Les résultats présentent une certaine dispersion. En effet, les valeurs de taux de transition calculées pour les comprimés dans les études II.B et température contrôlée sont proches alors que celles de l'étude II.A ont des valeurs plus importantes (environ 10% supérieur aux deux autres études). Les poudres non comprimées, utilisées comme témoins, présentent des résultats relativement similaires (en particulier pour les études II.A et Température).

Un écart d'environ 20% est observé entre les taux de transition mesurés sur les comprimés et les poudres non comprimées. Ceci est en accord avec les observations faites dans les [Sections II.A](#) et [II.B](#).

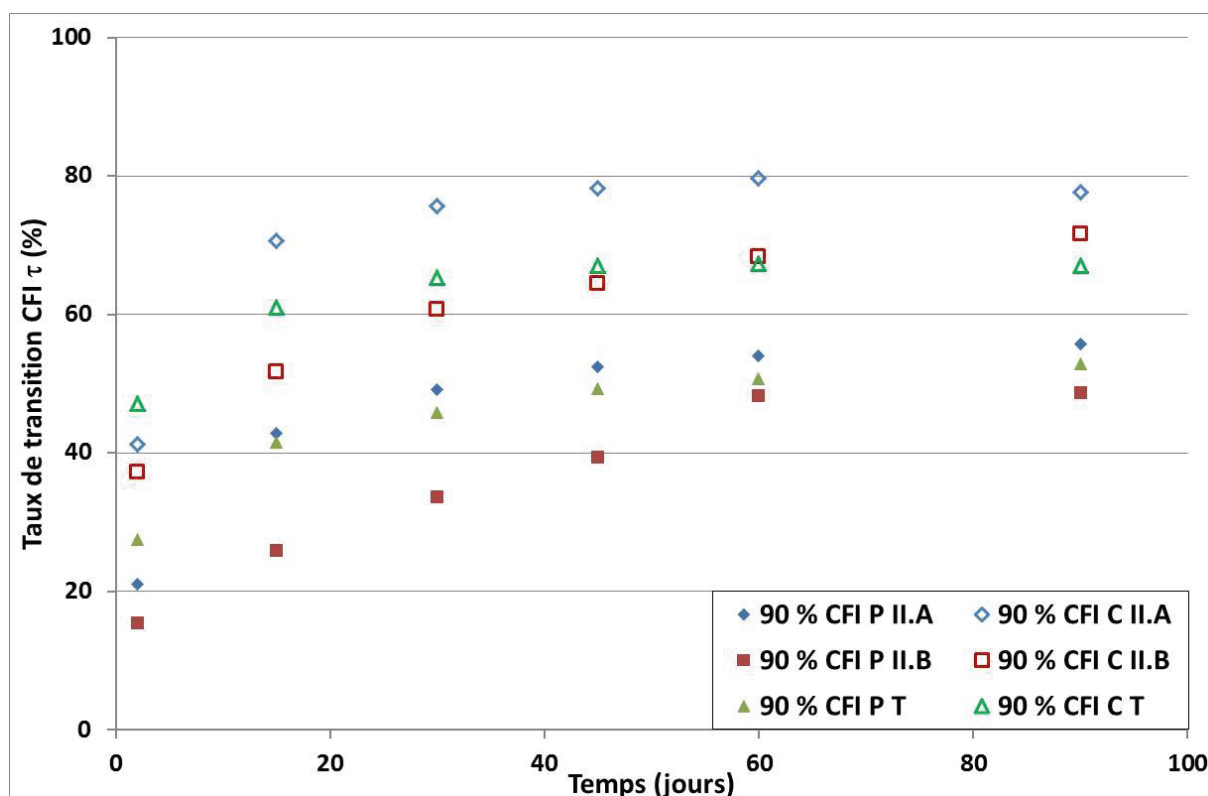


Fig.A.9 : Evolution au cours du temps du taux de transition de la caféine Forme I dans les poudres non comprimées et les comprimés 90 % CFI qsp. MCC. P : poudre, C : comprimé.

La [Fig.A.10](#) présente l'évolution des taux de transition de la CFI obtenus lors des trois études menées avec la composition 78% CFI qsp. MCC.

Pour cette composition, les résultats obtenus pour les poudres non comprimées et les comprimés se superposent bien. Il n'y a pas de problème avec cette composition, la température de stockage ne semble pas impacter le taux de transition de la CFI.

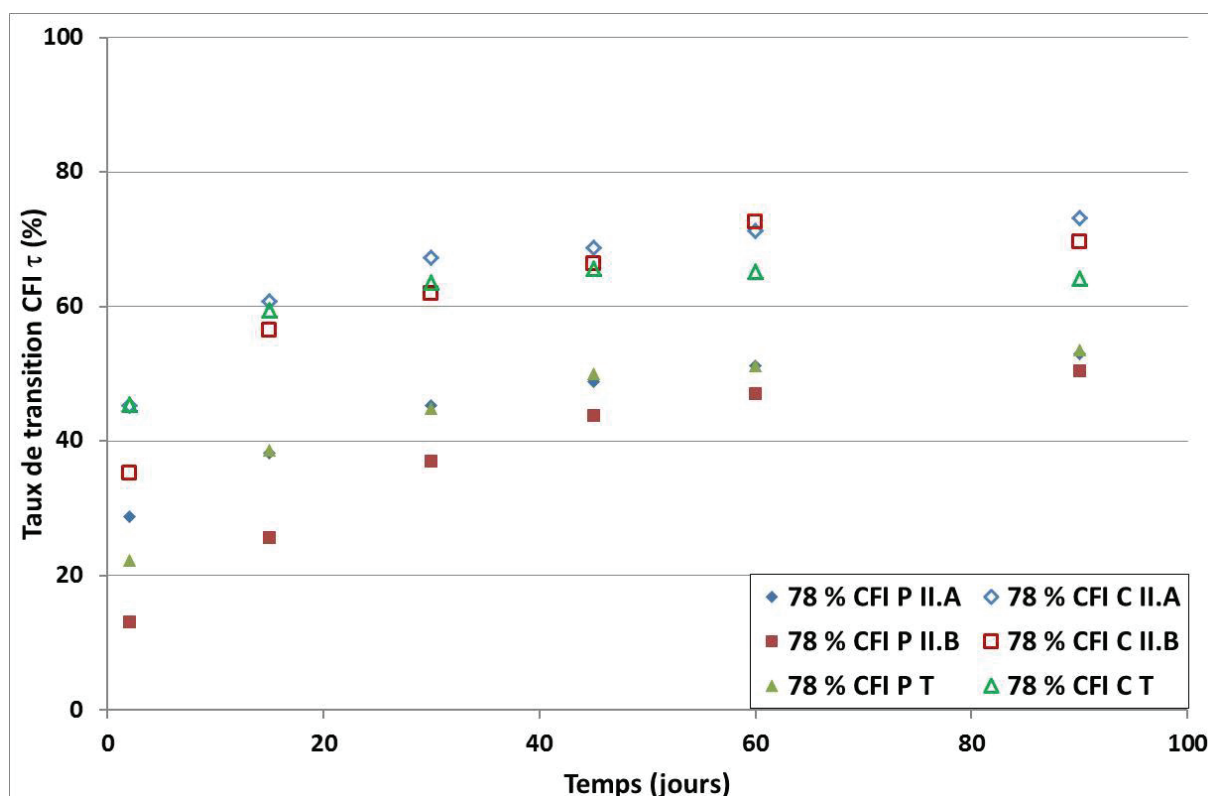


Fig.A.10 : Evolution au cours du temps du taux de transition de la caféine Forme I dans les poudres non comprimées et les comprimés 78 % CFI qsp. MCC. P : poudre, C : comprimé.

Enfin, la [Fig.A.11](#) présente les résultats obtenus avec la composition 60% CFI qsp. MCC. Ici, seules deux études ont pu être comparées. Ici encore, les valeurs calculées pour les taux de transition se superposent bien, indiquant que la température de stockage ne semble pas avoir d'influence sur la transition polymorphique de la caféine.

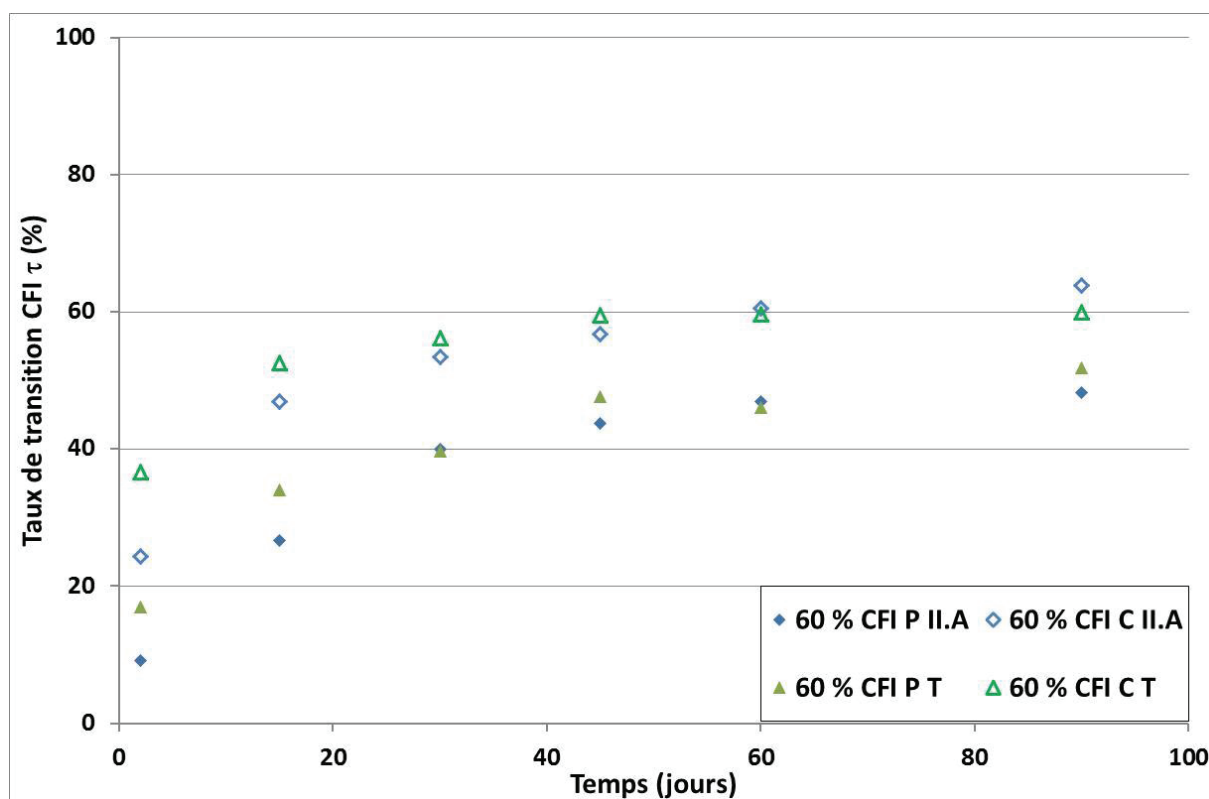


Fig.A.11 : Evolution au cours du temps du taux de transition de la caféine Forme I dans les poudres non comprimées et les comprimés 60 % CFI qsp. MCC. P : poudre, C : comprimé.

3. Conclusion

Au vu des résultats obtenus, la température de stockage ne semble pas être le facteur principal responsable des écarts observés lors des différentes études du taux de transition de la caféine Forme I en Forme II. Il semblerait que les écarts observés soient dus aux lots de CFI. Cependant, les analyses DSC faites juste après la fabrication de chaque lot de CFI, afin de valider leur conformité, ne présente pas de différence importante au niveau des valeurs des ΔH de fusion (Fig.A.12). De plus, les thermogrammes montraient bien l'absence de pic de transition solide-solide, donc l'absence de CFII.

A ce jour, les analyses effectuées ne permettent pas de comprendre les écarts de taux de transition observés entre ces trois études.

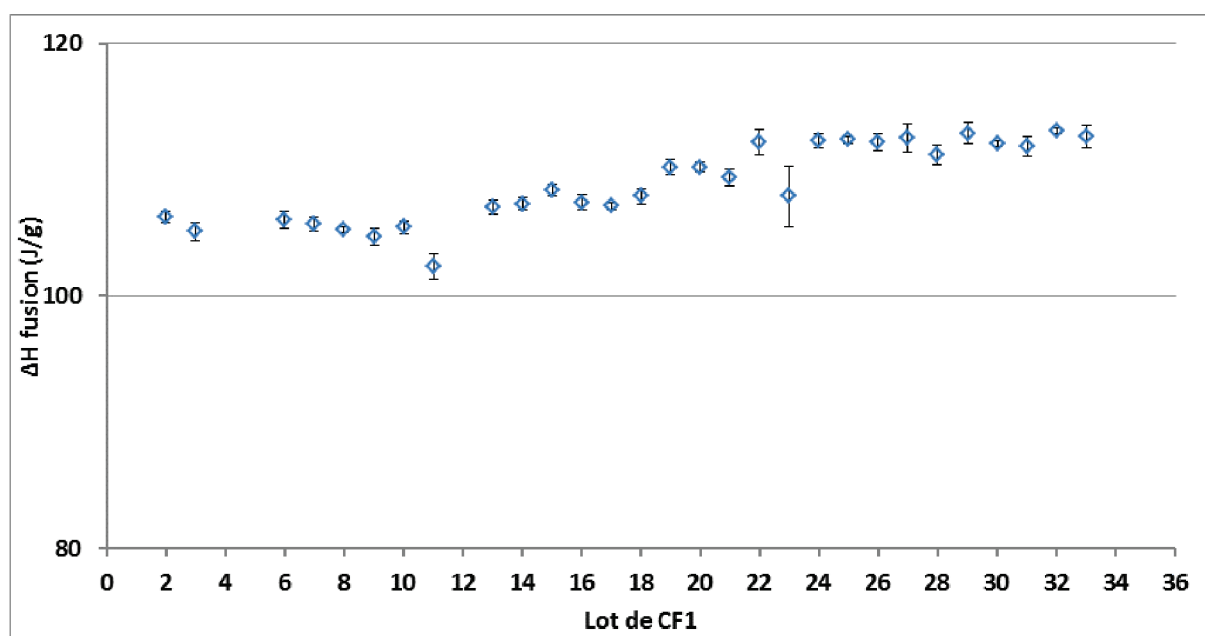


Fig.A.12 : ΔH de fusion de tous les lots de CFI fabriqués pour ce travail de thèse (n=3).

ANNEXE 3 : ETUDE DES CYCLES DE COMPRESSION

Cette annexe regroupe sous forme de tableau (Tableau A.3), l'ensemble des résultats obtenus pour les analyses effectuées à partir des données d'acquisition des cycles de compression.

Tableau A.3 : Propriétés des comprimés calculées à partir de leurs cycles de compression

Diluent	Composition	Compression load (P)	Friction forces ^a (Fd)	Elastic Recovery ^a (ER)	Net work of compression ^a (Wnet)	Work of expansion ^a (Wexp)	Work of friction ^a (Wfric)	Wexp/Wnet ^a (-)	Mobile punch displacement ^a (mm)	Plasticity ^a (Pl)	Compressibility (Pr)
(-)	(wt% CfI)	(MPa)	(kN)	(%)	(J)	(J)	(J)	(-)	(mm)	(%)	(MPa/J.mg)
MCC	100	200	2.30 ± 0.03	6.02 ± 0.29	5.63 ± 0.05	1.84 ± 0.08	17.88 ± 0.67	0.326 ± 0.016	2.54 ± 0.06	75.43 ± 0.90	128
		100	1.26 ± 0.05	5.10 ± 0.38	3.14 ± 0.04	0.51 ± 0.03	7.69 ± 0.30	0.162 ± 0.009	2.27 ± 0.06	86.03 ± 0.66	175
		50	0.52 ± 0.04	4.38 ± 0.75	1.70 ± 0.01	0.14 ± 0.02	3.23 ± 0.15	0.084 ± 0.013	2.03 ± 0.06	92.25 ± 1.13	192
	90	200	2.66 ± 0.05	6.18 ± 0.52	6.24 ± 0.09	1.70 ± 0.09	19.99 ± 0.66	0.273 ± 0.014	2.79 ± 0.07	78.56 ± 0.84	155
		100	1.61 ± 0.02	5.15 ± 0.47	3.63 ± 0.02	0.42 ± 0.07	8.54 ± 0.29	0.116 ± 0.020	2.52 ± 0.07	89.60 ± 1.56	196
		50	0.87 ± 0.02	4.03 ± 0.46	1.98 ± 0.02	0.15 ± 0.03	3.52 ± 0.16	0.077 ± 0.015	2.26 ± 0.07	92.83 ± 1.31	205
	78	200	2.45 ± 0.05	4.67 ± 0.37	7.18 ± 0.05	1.56 ± 0.06	22.65 ± 0.40	0.216 ± 0.008	3.14 ± 0.04	82.22 ± 0.54	170
		100	1.34 ± 0.04	4.50 ± 0.27	4.17 ± 0.03	0.42 ± 0.05	9.69 ± 0.23	0.101 ± 0.012	2.86 ± 0.04	90.81 ± 0.99	180
		50	0.59 ± 0.06	4.15 ± 0.36	2.32 ± 0.02	0.14 ± 0.03	3.93 ± 0.11	0.058 ± 0.015	2.55 ± 0.04	94.50 ± 1.35	155
	60	200	3.22 ± 0.02	6.27 ± 0.20	8.52 ± 0.08	1.71 ± 0.05	24.37 ± 0.47	0.200 ± 0.005	3.46 ± 0.05	83.32 ± 0.38	191
		100	2.16 ± 0.01	5.99 ± 0.51	5.14 ± 0.04	0.48 ± 0.05	10.08 ± 0.28	0.093 ± 0.010	3.14 ± 0.05	91.50 ± 0.81	196
		50	1.25 ± 0.02	5.85 ± 0.39	2.84 ± 0.03	0.11 ± 0.03	3.99 ± 0.12	0.037 ± 0.010	2.78 ± 0.05	96.40 ± 0.91	176
	50	200	2.92 ± 0.01	5.71 ± 0.49	8.59 ± 0.06	1.86 ± 0.10	28.70 ± 0.42	0.216 ± 0.012	3.91 ± 0.04	82.26 ± 0.83	215
		100	1.72 ± 0.02	5.33 ± 0.40	5.55 ± 0.04	0.45 ± 0.05	12.03 ± 0.23	0.080 ± 0.010	3.60 ± 0.04	92.58 ± 0.87	184
		50	0.95 ± 0.05	5.12 ± 0.44	3.18 ± 0.04	0.09 ± 0.03	4.82 ± 0.12	0.029 ± 0.009	3.24 ± 0.04	97.21 ± 0.82	147
	40	200	3.57 ± 0.05	9.09 ± 0.32	9.72 ± 0.08	1.84 ± 0.08	29.27 ± 0.37	0.190 ± 0.008	4.08 ± 0.04	84.06 ± 0.57	211
		100	2.29 ± 0.02	7.02 ± 0.41	6.11 ± 0.06	0.48 ± 0.05	12.12 ± 0.22	0.078 ± 0.008	3.74 ± 0.04	92.78 ± 0.72	187
		50	1.27 ± 0.01	6.81 ± 0.44	3.47 ± 0.02	0.11 ± 0.03	4.74 ± 0.10	0.032 ± 0.009	3.33 ± 0.03	96.88 ± 0.87	143
DCPA	30	200	3.07 ± 0.04	4.73 ± 0.37	9.60 ± 0.05	1.80 ± 0.07	33.86 ± 0.51	0.187 ± 0.007	4.53 ± 0.06	84.22 ± 0.49	203
		100	1.66 ± 0.04	4.70 ± 0.56	6.33 ± 0.05	0.42 ± 0.03	14.30 ± 0.27	0.066 ± 0.005	4.21 ± 0.05	93.78 ± 0.44	171
		50	0.83 ± 0.04	5.69 ± 0.34	3.73 ± 0.06	0.08 ± 0.04	5.71 ± 0.17	0.022 ± 0.010	3.81 ± 0.06	97.86 ± 0.92	121
	20	200	4.01 ± 0.06	7.30 ± 0.43	10.78 ± 0.10	1.49 ± 0.08	33.36 ± 0.53	0.138 ± 0.008	4.56 ± 0.06	87.88 ± 0.62	222
		100	2.57 ± 0.04	6.76 ± 0.29	7.08 ± 0.04	0.35 ± 0.03	13.77 ± 0.24	0.050 ± 0.005	4.22 ± 0.05	95.24 ± 0.42	184
		50	1.44 ± 0.05	7.89 ± 0.40	4.08 ± 0.04	0.11 ± 0.04	5.35 ± 0.12	0.028 ± 0.011	3.78 ± 0.05	97.31 ± 1.01	134
	10	200	3.64 ± 0.03	6.46 ± 0.53	11.32 ± 0.09	1.39 ± 0.14	40.62 ± 4.53	0.123 ± 0.012	5.33 ± 0.46	89.05 ± 0.97	217
		100	1.89 ± 0.11	6.14 ± 0.39	7.50 ± 0.09	0.32 ± 0.05	17.16 ± 2.35	0.043 ± 0.006	5.00 ± 0.46	95.91 ± 0.57	168
		50	0.73 ± 0.07	7.55 ± 0.85	4.37 ± 0.04	0.10 ± 0.07	6.89 ± 1.15	0.023 ± 0.016	4.55 ± 0.46	97.74 ± 1.53	116
	0	200	4.39 ± 0.04	8.91 ± 0.43	11.85 ± 0.06	1.52 ± 0.12	38.00 ± 0.48	0.128 ± 0.010	5.14 ± 0.05	88.66 ± 0.78	247
		100	2.57 ± 0.02	7.42 ± 0.48	7.97 ± 0.06	0.29 ± 0.06	15.60 ± 0.35	0.037 ± 0.007	4.77 ± 0.07	96.47 ± 0.68	191
		50	0.83 ± 0.08	8.22 ± 0.93	4.63 ± 0.05	0.14 ± 0.07	5.97 ± 0.20	0.030 ± 0.016	4.30 ± 0.06	97.09 ± 1.47	130
	80	200	2.24 ± 0.04	13.24 ± 4.46	5.58 ± 0.08	1.74 ± 0.09	15.88 ± 0.14	0.312 ± 0.017	2.32 ± 0.02	76.24 ± 1.03	156
		100	1.41 ± 0.02	9.34 ± 4.50	3.01 ± 0.09	0.56 ± 0.10	6.73 ± 0.15	0.186 ± 0.035	2.06 ± 0.02	84.41 ± 2.50	165
		50	0.85 ± 0.06	2.60 ± 0.87	1.59 ± 0.02	0.14 ± 0.06	2.80 ± 0.08	0.088 ± 0.038	1.81 ± 0.01	92.01 ± 3.24	174
	60	200	2.06 ± 0.04	4.70 ± 0.48	5.57 ± 0.05	1.76 ± 0.11	15.57 ± 0.22	0.316 ± 0.019	2.29 ± 0.03	76.01 ± 1.09	140
		100	1.32 ± 0.02	4.71 ± 0.59	2.98 ± 0.02	0.56 ± 0.07	6.58 ± 0.14	0.188 ± 0.024	2.02 ± 0.02	84.18 ± 1.72	134
		50	0.84 ± 0.01	4.86 ± 0.36	1.59 ± 0.01	0.14 ± 0.02	2.73 ± 0.05	0.086 ± 0.009	1.79 ± 0.02	92.06 ± 0.79	131
	40	200	1.92 ± 0.05	11.28 ± 0.72	5.71 ± 0.05	1.90 ± 0.18	15.79 ± 0.28	0.333 ± 0.033	2.34 ± 0.03	75.04 ± 1.84	105
		100	1.25 ± 0.02	10.29 ± 0.50	3.02 ± 0.02	0.50 ± 0.06	6.80 ± 0.14	0.164 ± 0.020	2.06 ± 0.03	85.94 ± 1.51	106
		50	0.81 ± 0.01	16.52 ± 3.91	1.61 ± 0.01	0.13 ± 0.04	2.81 ± 0.09	0.079 ± 0.023	1.82 ± 0.03	92.74 ± 1.93	87
	20	200	1.80 ± 0.04	8.24 ± 0.72	5.90 ± 0.06	1.76 ± 0.12	16.65 ± 0.32	0.230 ± 0.020	2.43 ± 0.04	77.05 ± 1.18	51
		100	1.24 ± 0.04	8.23 ± 0.83	3.12 ± 0.03	0.52 ± 0.07	7.11 ± 0.19	0.168 ± 0.023	2.15 ± 0.03	85.66 ± 1.67	63
		50	0.82 ± 0.03	6.78 ± 0.52	1.72 ± 0.01	0.13 ± 0.04	2.92 ± 0.11	0.076 ± 0.025	1.91 ± 0.04	92.95 ± 2.13	82

^a Average calculated from a minimum of 10 tablets

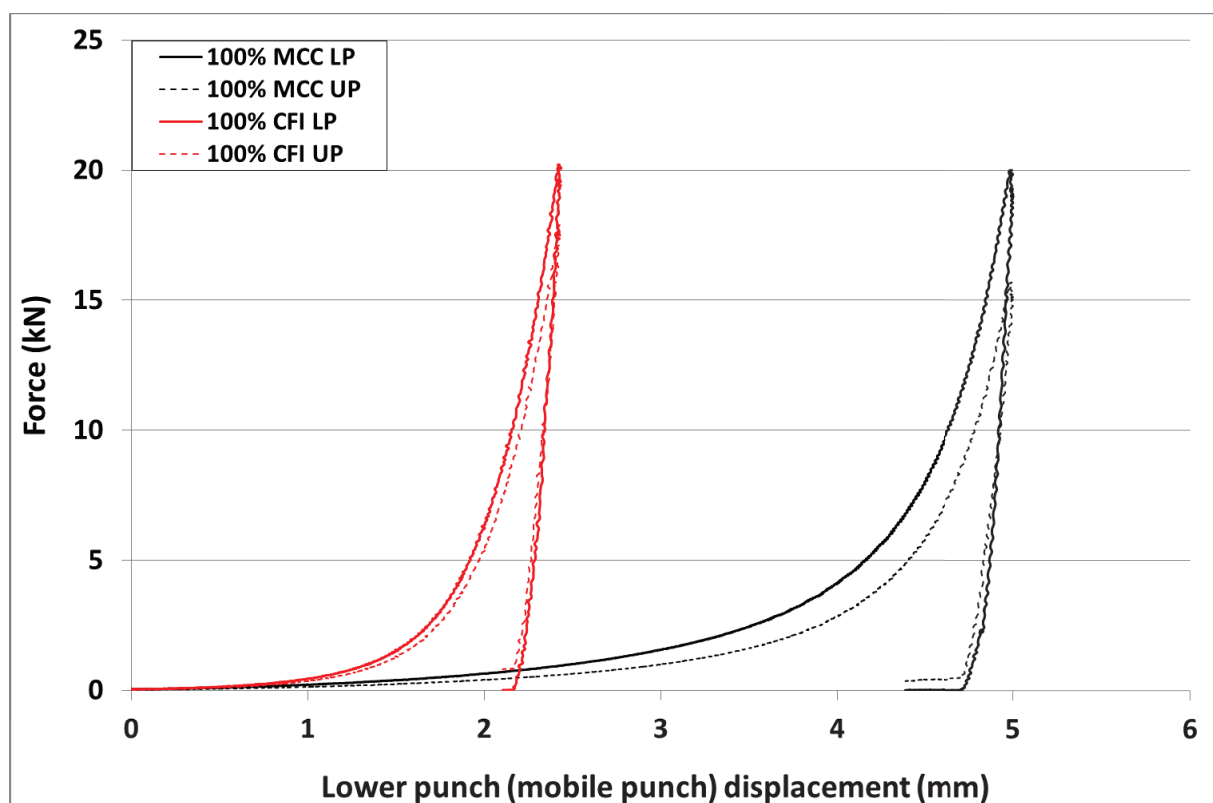


Fig.A.13 : Courbe force-déplacement pour les comprimés de CFI et MCC purs fabriqués à 200 MPa. LP = Lower punch (poinçon mobile), UP = upper punch (poinçon fixe).

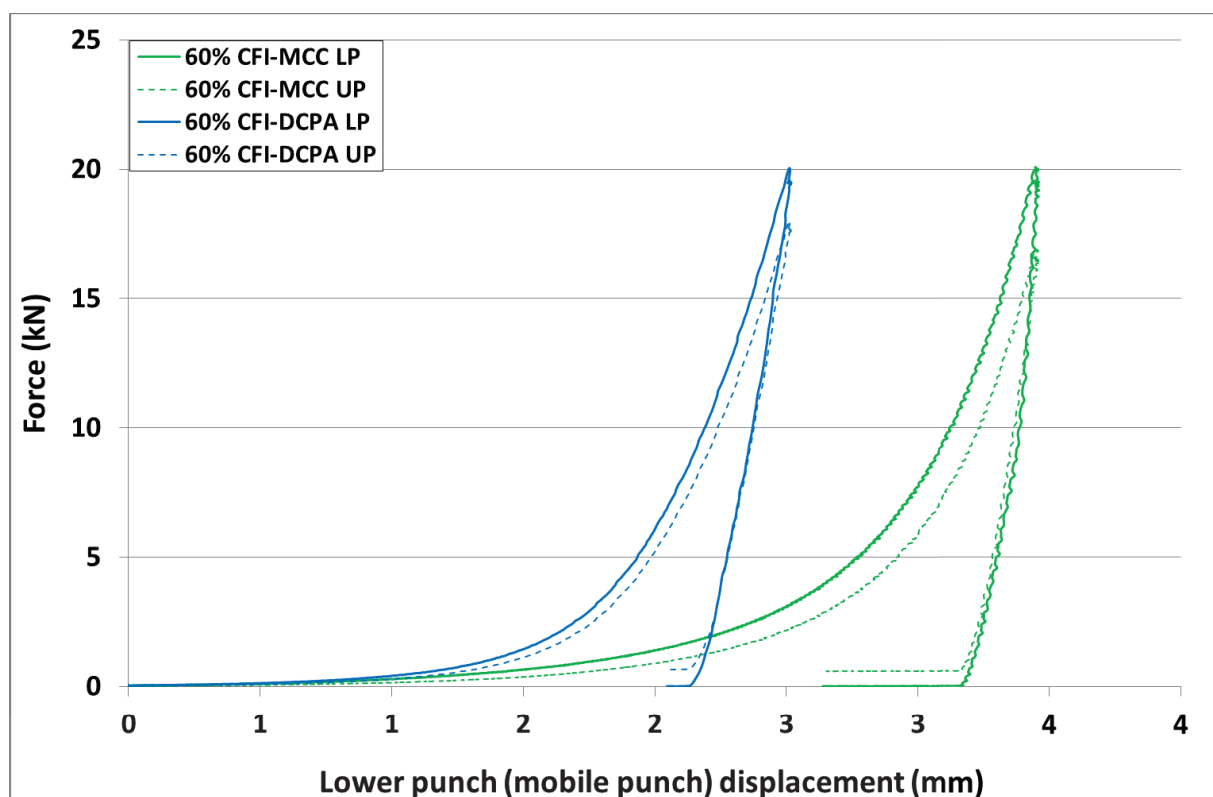


Fig.A.14 : Courbe force-déplacement pour les comprimés 60 % CFI/MCC et 60% CFI/DCPA fabriqués à 200 MPa. LP = Lower punch (poinçon mobile), UP = upper punch (poinçon fixe).

ANNEXE 4 : METHODES D'ETUDE DU POLYMORPHISME

1. Diffraction des rayons X sur poudre (DRX)

La diffraction des rayons X est une technique d'analyse non destructive couramment employée pour déterminer la structure cristalline. En effet, chaque phase cristalline présente dans une substance donnée produit une « image » de diffraction X caractéristique (un diffractogramme unique pour chaque phase cristalline). Par conséquent, chaque substance ou phase peut être identifiée par son « empreinte » caractéristique ; sauf exception très rare, deux phases distinctes ont des diffractogrammes différents.

Théorie de la diffraction des rayons X

L'interaction d'un faisceau de rayons X avec la matière donne naissance à une émission dans toutes les directions d'un rayonnement de même longueur d'onde et de phase cohérente. Ce phénomène de diffusion conduit à des ondes de très faible amplitude dans le cas de la diffusion par un électron ou un atome. En revanche, la diffusion par la matière (un ensemble d'atome), entraîne une interférence des ondes cohérentes diffusées par chaque atome. Cette onde, dite diffractée, dépend de la structure atomique de la matière. Les directions pour lesquelles les ondes émises sont en phase sont régies par les conditions de Laue.

Identification des phases

L'identification de phases consiste à comparer le diagramme de l'échantillon inconnu à ceux des matériaux de référence répertoriés jusqu'à présent. Pour cela, on dresse, sous forme d'une liste, les raies affectées de leurs distances interréticulaires par ordre décroissant et de leurs intensités relatives, soit les couples $d - I$. La partie caractéristique du diagramme est limitée aux 20 à 30 premières raies.

Le diffractogramme d'une poudre fournit essentiellement 3 types d'informations :

- la position angulaire des raies de diffraction, qui est fonction de la géométrie et de la taille de la maille cristalline
- l'intensité des raies de diffraction, qui dépend principalement de la nature et de l'arrangement des atomes ainsi que de l'orientation des particules dans l'échantillon
- la forme des raies de diffraction, qui est fonction de la résolution de l'instrument, de la taille des cristallites, des contraintes et de l'épaisseur d'échantillon.

L'étude de la position angulaire et de l'intensité des raies de diffraction peut servir à des applications telles que l'analyse qualitative des phases (par exemple, identification des phases cristallines) et l'analyse quantitative des phases d'un matériau cristallin. Une estimation des fractions amorphe et cristalline peut également être effectuée.

Limite des méthodes de recherche de phase

Il est difficile, voire impossible, d'identifier les phases dans les cas suivants :

- Substances non cristallisées ou amorphes
- Composants présents à moins de 5 % car, les raies de diffraction sont d'intensité trop faible pour être mesurées et exploitées
- Phase non répertoriée dans le fichier JCPDS
- Echantillon présentant des orientations préférentielles trop prononcées
- Apparition de structures en désordre, transformant la maille élémentaire
- Déformation du réseau cristallin par des contaminants
- Présence de composés non stœchiométriques, présentant des déplacements des positions de raies ([Pharmacopée Européenne, 8^{ème} édition, chapitre 2.9.33, 2014](#) ; [Broll, 1996](#)).

La DRX sur poudre peut être un moyen efficace de comparaison mais sa mise en application nécessite également de manipuler l'échantillon. Le réel point faible de cette méthode est le broyage du produit afin d'améliorer la qualité du signal. Cependant, il reste possible d'analyser par DRX sur poudre des échantillons sans les manipuler, mais la résolution spatiale n'égale pas celle des microscopies IR et Raman.

2. Analyses thermiques

L'analyse thermique désigne un ensemble de techniques qui permettent de mesurer la variation d'une propriété physique d'une substance en fonction de la température. Les techniques les plus habituellement utilisées sont celles qui mesurent les changements d'énergie ou de masse d'un échantillon de substance ([Pharmacopée Européenne, 8^{ème} édition, chapitre 2.2.34, 2014](#)).

2.1. Analyse thermogravimétrique (ATG)

L'analyse thermogravimétrique a pour objectif la caractérisation des matériaux par mesure directe de leur masse en fonction de la température et (ou) du temps. Cette technique peut être couplée avec d'autres méthodes d'analyse dont les plus utilisées sont :

- la calorimétrie différentielle à balayage ou analyse calorimétrique différentielle (ACD);
- l'analyse thermique différentielle (ATD) ;
- des techniques dites de séparation : spectrométrie de masse, chromatographie.

Définition ([Daudon, 2001](#))

Analyse thermogravimétrique est une mesure de la variation de masse d'un échantillon lorsqu'il est soumis à un profil de température.

Cette masse est déduite de l'indication de poids de l'échantillon fournie par l'organe de mesure. La thermogravimétrie est une technique orientée sur la mesure de variations de masse. La notion de régime de température est volontairement large pour inclure les programmations linéaires, modulées ou autres.

Principe

Le système de mesure est composé d'une thermobalance munie d'un dispositif permettant de chauffer ou de refroidir la substance suivant un programme de température déterminé. Une courbe thermogravimétrique en fonction du temps peut ainsi être enregistrée. La perte de masse est exprimée par la différence entre les paliers initial et final de la courbe masse/température, ou masse/temps, qui représente la perte de masse, exprimée en pourcentage ([Pharmacopée Européenne, 8^{ème} édition, chapitre 2.2.34, 2014](#)).

Cette technique est surtout utilisée pour les solvates (dont les hydrates).

2.2. Analyse Calorimétrique Différentielle (ACD)

L'ACD est une technique permettant de mettre en évidence les phénomènes énergétiques qui se produisent au cours du chauffage (ou du refroidissement) d'une substance (ou d'un mélange de substances) et d'en déterminer les variations d'enthalpie, les changements de chaleur spécifique et la température à laquelle ils apparaissent. Cette technique permet de mesurer le flux de chaleur différentielle (par rapport à la température), émis ou absorbé par l'échantillon analysé comparativement à la cellule de référence en fonction de la température.

Il existe trois types d'ACD, l'ACD à compensation de puissance, l'ACD fluxmétrique à capteur plan et l'ACD fluxmétrique à capteur enveloppant.

L'appareil utilisé dans notre laboratoire est un calorimètre ACD fluxmétrique à capteur plan dont le fonctionnement se rapproche d'un système ATD (Analyse Thermique Différentielle) conventionnel. Le calcul du flux de chaleur s'effectue par l'intermédiaire de la mesure de la différence de température entre l'échantillon et la référence. La température est celle du disque situé sous les creusets et elle est mesurée par des thermocouples (Hubert, 2012).

Principe (Grenet et Legendre, 2010)

La Fig.A.15 présente le montage d'un appareil DSC. La tête de mesure, partie essentielle de l'appareillage, est constituée de façon schématique d'une enceinte E dans laquelle la température T_E , la plus homogène possible, peut varier de façon programmée (croissante, décroissante, constante et maintenant modulée). Un creuset (ou capsule) fermé ou non selon les cas, contient l'échantillon à étudier. Un second creuset, vide, sert de référence. Enfin, un dispositif (thermocouple, résistance de platine...) permet d'enregistrer les températures T_e et T_r (ou leur différence) en fonction du temps ou de la température du four. L'ensemble du montage doit être parfaitement symétrique pour que l'échantillon et la référence reçoivent la même quantité d'énergie thermique.

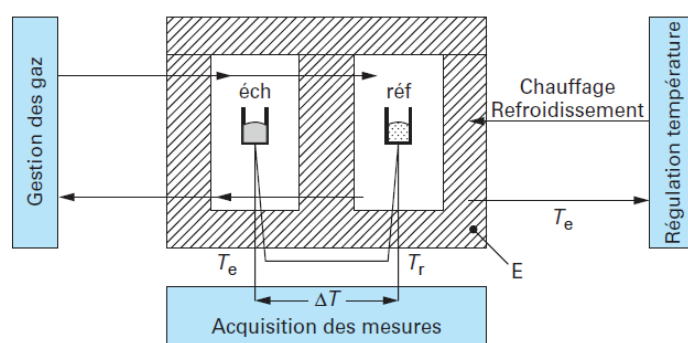


Figure A.15 : Montage d'un appareil d'ACD (Grenet et Legendre, 2010)

Thermogramme

La Fig.A.16, représente une partie d'un thermogramme ACD:

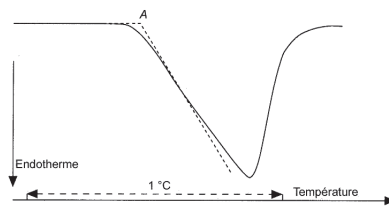


Figure A.16 : Thermogramme ACD (Pharmacopée Européenne, 8^{ème} édition, chapitre 2.2.34, 2014)

Le point d'intersection (A) du prolongement de la ligne de base avec la tangente au point de plus grande pente (point d'inflexion) de la courbe correspondant au changement de phase, marque la température à laquelle survient le phénomène. La fin du phénomène thermique est marquée par le sommet de la courbe.

L'enthalpie du phénomène est proportionnelle à l'aire sous la courbe limitée par la ligne de base, le facteur de proportionnalité étant déterminé à partir de la mesure de l'enthalpie de fusion d'une substance connue (de l'indium, par exemple) dans les mêmes conditions opératoires.

Utilisation pour la caractérisation des transitions de phases solides

L'étude du polymorphisme cristallin par ACD est très répandue (Manduva et al., 2008) et a conduit les auteurs à utiliser différentes techniques ACD permettant plus de précision dans les mesures. La plus grande partie des études thermiques sur le polymorphisme effectuées avant 1995 sont référencées par Giron (Giron, 1995). Par la suite, d'autres contributions ont complété cette base de données (Vippagunta et al., 2001 ; Chieng et al., 2011 ; Threlfall, 1995).

Il est possible de mesurer la capacité calorifique d'un échantillon et distinguer des phénomènes dits « réversibles » (thermodynamiques) et « non réversibles » (cinétiques). Les flux réversibles sont liés à la capacité calorifique alors que les flux non réversibles sont en rapport avec les événements cinétiques.

Les transitions de phases solides sont accompagnées d'un événement thermodynamique exothermique ou endothermique donc elles sont observables par ACD. Cette technique est particulièrement indiquée pour la recherche de transitions polymorphiques liées à la température car elle permet d'obtenir une mesure de la température de transition ainsi que l'enthalpie associée. Il est, en effet, intéressant de remarquer que la quasi-totalité des polymorphes référencés ont été caractérisés par ACD. Cependant il n'existe pas de banque de données rassemblant tous ces thermogrammes. L'analyse ACD permet de détecter et quantifier des transitions de phases solides (Hubert, 2012).

3. Spectrométrie Raman

La spectrométrie Raman est une méthode d'analyse fondée sur la diffusion de la lumière par une substance soumise à un rayonnement lumineux monochromatique de grande intensité (généralement fourni par une source laser) et sur l'analyse des déplacements de fréquence dans le spectre de diffusé (principe de la diffusion lumineuse inélastique).

La spectrométrie Raman est complémentaire de la spectrométrie infrarouge en ce sens que les deux techniques reposent sur l'étude des vibrations moléculaires au sein d'un matériau ; elles diffèrent par contre quant à leur sensibilité relative vis-à-vis des divers groupes fonctionnels. La spectrométrie Raman est une technique particulièrement sensible pour les liaisons non polaires (par exemple les liaisons C-C simples ou multiples), mais moins sensible pour les liaisons polaires. L'eau, qui possède un puissant spectre d'absorption dans l'infrarouge, est un médiocre diffuseur Raman et constitue de ce fait un solvant bien adapté pour cette technique ([Pharmacopée Européenne, 8^{ème} édition, chapitre 2.2.48, 2014](#)).

3.1. Principe

L'effet Raman fut découvert simultanément en 1928 par Raman et Krishnan lors de l'étude de la diffusion de la lumière par les liquides et par Landsberg et Mandelstam dans des travaux sur les solides. Cet effet consiste en l'existence d'un spectre décalé en fréquence dans la lumière diffusée par un échantillon soumis à une illumination monochromatique. Ce spectre est caractéristique de l'échantillon étudié et lié aux vibrations des édifices atomiques constituant l'échantillon observé. La spectroscopie Raman permet la caractérisation d'échantillons et des applications en analyse qualitative ou quantitative ([Barbillat et al., 1999](#)).

3.2. Caractéristiques

Ces applications sont basées sur quelques caractéristiques importantes de la spectrométrie Raman qu'il est utile de résumer.

- Le spectre caractéristique de l'échantillon peut en général être obtenu à partir de n'importe quel état de l'échantillon : gazeux, liquide ou solide (cristallin ou amorphe).
- Technique optique non destructive qui ne nécessite qu'une très faible quantité d'échantillons (de l'ordre du micromètre cube) et qui peut être utilisée à distance par l'intermédiaire de fibres optiques.

- La gamme actuelle des rayonnements d'excitation permet le plus souvent de s'affranchir du problème de la fluorescence et il est souvent possible de travailler sans préparation particulière de l'échantillon.

La résolution spatiale de l'ordre du μm (lorsque cette technique est couplé à la microscopie optique) permet des analyses topologiques ou cartographiques d'excellente qualité et plus détaillées que celles obtenues en infrarouge, où la résolution est moins bonne. Par contre, les applications en analyse quantitative sont moins nombreuses qu'en infrarouge du fait de l'effort expérimental nécessaire pour la mesure et l'étalonnage des intensités des bandes Raman (Barbillat *et al.*, 1999).

3.3. Etat de l'art sur la cartographie Raman des produits pharmaceutiques

Lorsque l'on souhaite déterminer les transformations de molécules organiques dans des formes galéniques, la résolution spatiale devient un paramètre essentiel (Gordon et McGoverin, 2011).

La combinaison de la spectroscopie Raman et de la microscopie optique offre une approche locale de l'analyse des solides. Il est ainsi possible de diminuer la zone analysée, ou spot, à $1\mu\text{m}$. Cette dernière dépend du grossissement de l'objectif, de l'ouverture du trou confocal, et de la longueur d'onde d'excitation. La profondeur d'analyse dépend de ces paramètres ainsi que de l'indice de réfraction du matériau traversé. En règle générale, la résolution en profondeur est fortement dépendante du matériau.

La cartographie Raman implique de collecter des spectres à des positions spatiales définies dans un volume donné. En utilisant les propriétés de la microscopie confocale, ces positions peuvent être choisies selon les trois axes principaux (x,y,z).

3.4. Acquisition de données Raman (Hubert, 2012)

L'acquisition de données Raman, afin de cartographier les espèces chimiques dans un volume défini, peut être réalisée de trois façons différentes en fonction du type d'appareillage et du type d'utilisation que l'on souhaite en faire.

Extrapolation point par point (figure A.17.a)

Cette méthode nécessite de préprogrammer l'acquisition de spectres à des positions spatiales définies. Les paramètres d'acquisition sont généralement les mêmes pour tous les points. L'ensemble des données est enregistrée informatiquement et les spectres peuvent être traités dans leur totalité ou bien séparément.

Avantage: méthode robuste qui ne nécessite pas de changer d'équipement (tous les microscopes Raman peuvent fonctionner dans ce mode d'acquisition).

Inconvénient: durée d'acquisition qui peut être très longue en fonction des produits et du nombre de points à réaliser. La qualité des spectres est la même que pour un fonctionnement standard sans cartographie. Cela permet d'obtenir une résolution et une intensité de bonne qualité en fonction des réglages du spectromètre.

Acquisition simultanée de plusieurs spectres sur une même ligne (figure A.17.b)

Avantage: gain de temps qui optimise l'utilisation du capteur CCD. Cette technique semble la plus favorable pour un développement de l'imagerie par spectrométrie Raman.

Méthode d'image globale (figure A.17.c)

Utilisation du capteur CCD comme une surface et non comme un détecteur de multiples longueurs d'ondes. Dans cette configuration, chaque pixel correspond à une zone définie sur l'objet à analyser. Un filtre placé avant le capteur CCD permet d'isoler une unique longueur d'onde et d'enregistrer son intensité pour chaque position spatiale sur le capteur.

Avantages:

- analyse rapide et en temps réel de toute la zone à analyser
- ne déplace pas l'échantillon à analyser
- peut être appliquée sur des chaînes de fabrications industrielles par exemple)

Cette analyse semble appropriée pour réaliser des cartographies en intensité avec peu de composés différents.

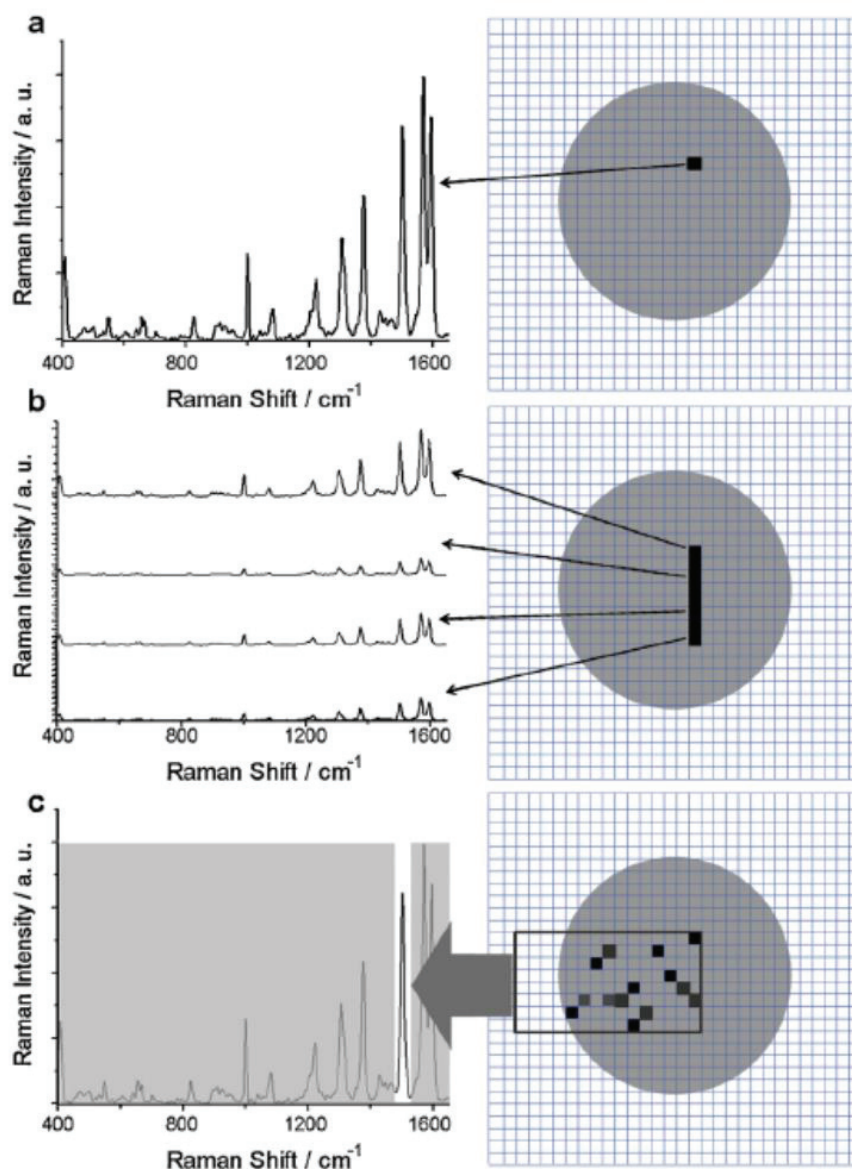


Figure A.17 : Représentations schématiques de cartographies Raman. (a) méthode point par point. (b) méthode d'acquisition simultanée sur une ligne. (c) acquisition de l'intensité d'un pic sur une région (Gordon et McGoverin, 2011).

3.5. Limites de la technique

La micro-spectroscopie Raman combine un grand nombre d'avantages mais la durée d'acquisition est le principal facteur limitant qui s'oppose à la généralisation de cette technique dans l'industrie pharmaceutique (Gowen *et al.*, 2008).

La durée d'acquisition peut varier de quelques minutes à une journée en fonction de l'étude. L'enregistrement des données et leur traitement dépendent essentiellement du logiciel et de la puissance de l'ordinateur utilisé. Mais l'évolution rapide dans le domaine informatique, et celui des nouvelles technologies, laisse penser que ces limites seront repoussées et que le temps d'acquisition sera réduit et permettra des analyses complexes en temps réel.

4. Tomographie à rayon X

La Tomographie par absorption de rayons X est une technique non destructive qui permet la reconstruction d'images « en coupe » d'un objet à trois dimensions et permet d'accéder au cœur de la matière pour en apprécier les variations d'absorptions radiologiques et les différences de composition.

4.1. Définition

La tomographie consiste en une technique d'imagerie utilisée pour reconstruire le volume d'un objet à partir d'une série de mesures (projections) acquises depuis l'extérieur de celui-ci.

4.2. Principe

Son principe repose sur l'analyse multidirectionnelle de l'interaction d'un faisceau de rayons X avec la matière, par enregistrement avec des détecteurs du rayonnement transmis après traversée d'un objet. Les données acquises lors de la prise de mesure sont collectées suivant des orientations multiples dont le nombre et le pas sont fonction du type d'appareil et de la finesse de résolution.

À l'aide de ces données, une image numérique est calculée et reconstruite mathématiquement en niveaux de gris ou de couleurs dont chacun traduit point par point le coefficient d'atténuation local du faisceau incident. Celui-ci, après étalonnage, peut être traduit en échelle de densité (Sinka *et al.*, 2004 ; Busignies *et al.*, 2006 ; Otsuka *et al.*, 2009 ; Hubert, 2012).

Elle permet également de localiser très finement toute hétérogénéité, singularité, vide ou inclusion présents dans un objet (Thiery, 2013).

4.3. Composition

Un tomographe est composé (Fig.A.18) d'une source à rayons X. Elle peut générer de 40 à 100 keV pour les applications médicales, et jusqu'à 350 keV pour les applications industrielles. Le faisceau émis est polychromatique et donc constitué de raies caractéristiques. La source est posée sur un axe qui lui permet de translater pour effectuer des mesures sur plusieurs couches.

L'échantillon se situe entre l'émetteur et le récepteur. Il est traversé par le faisceau de photons X, dont une partie est absorbée par la matière. Pour les applications médicales, l'émetteur et le récepteur tournent autour de la zone à analyser. Il est également possible de rencontrer des systèmes industriels où l'échantillon tourne avec le reste de l'installation fixe.

L'ensemble de détection est en général en forme d'éventail et est composé d'un réseau de détecteurs. La résolution maximale de l'appareil dépend ainsi du nombre de ses détecteurs. L'ensemble peut également se déplacer verticalement afin d'analyser un grand nombre de couches de l'échantillon.

Un ordinateur est connecté au tomographe afin de piloter, d'enregistrer et de traiter les données provenant des détecteurs. Le résultat obtenu après ce traitement informatique est une série d'images en deux dimensions qui représentent les niveaux d'absorption de l'échantillon pour chaque voxel analysé (pixel à trois dimensions) (Hubert, 2012).

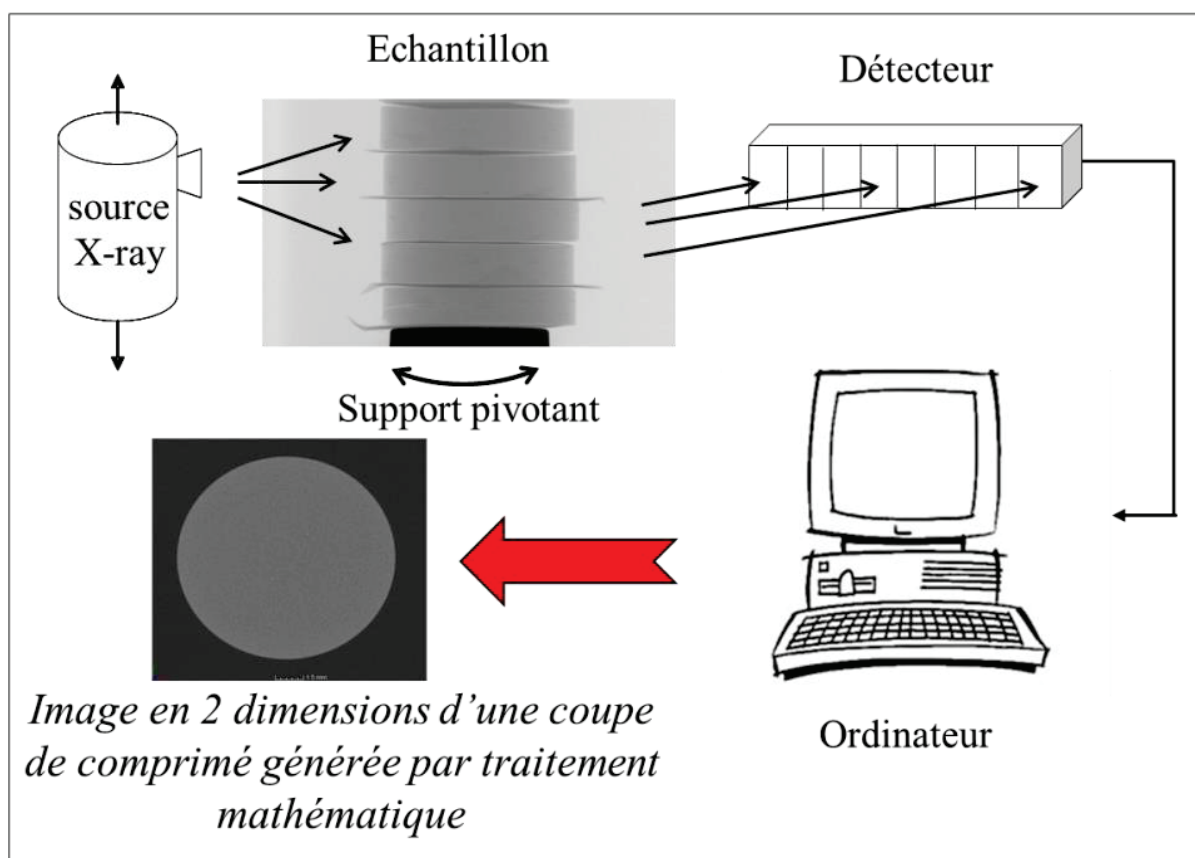


Figure A.18 : Principaux éléments d'un micro-scanner de tomographie à rayons X (Hubert, 2012)

4.4. Application à l'analyse des comprimés

Les principaux intérêts pour l'analyse des comprimés sont:

- mesure non destructive (dont possibilité de réutiliser les comprimés pour d'autres analyses)
- mesure précise de la densité dans la totalité du volume de ce dernier
- visualisation des mesures effectuées en trois dimensions
- possibilité d'analyser plusieurs comprimés simultanément en les superposant (Busignies et al., 2006 ; Hubert, 2012).

La Fig.A.19 représente la photographie d'un comprimé dans un tomographe (Hubert, 2012):



Figure A.19 : Photographie d'un comprimé dans un tomographe (Hubert, 2012)

5. Spectroscopie Terahertz

Au cours des dernières décennies, avec les développements technologiques et les progrès de la technologie laser ultrarapide (lasers femto secondes) l'intervalle térahertz du spectre électromagnétique est devenu accessible à température ambiante. Cela a permis le développement de la spectroscopie à impulsions térahertz commercialement utilisable (TPS, aussi connu comme la spectroscopie térahertz dans le domaine temporel), et du système d'imagerie pulsé térahertz (TPI). Les instruments actuellement utilisés pour l'analyse pharmaceutique couvrent une plage spectrale de $2\text{-}130\text{ cm}^{-1}$ (60 GHz-4 THz) (Haaser et al., 2013).

5.1. Caractérisyiques

Les ondes térahertz sont des ondes submillimétriques (300GHz – 3 THz) situées entre les micro-ondes et l'infrarouge comme le montre la **figure A.20**. Ces ondes combinent les avantages des ondes optiques et des ondes électromagnétiques radiofréquences.

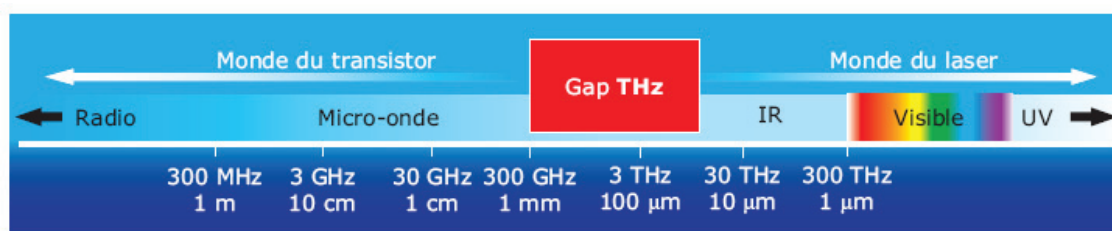


Figure A.20: Illustration du spectre électromagnétique et positionnement du « gap » térahertz [45]

Les rayons T offrent un très grand intérêt pour caractériser finement sans contact les composants d'un matériau solide ou d'une solution liquide, même les gaz.

Propriété intrinsèque du rayonnement térahertz (Mounaix, 2012 ; Mounaix et Recur, 2010) :

Comme en optique classique, les systèmes d'imagerie THz se décomposent en 2 familles :

- L'imagerie passive, qui consiste à former une image THz d'un objet ou d'une scène en exploitant son rayonnement thermique naturel.
- L'imagerie active, pour laquelle on illumine la scène avec une source THz continue ou impulsionnelle et l'on récupère le signal réfléchi pour former une image.

Ses avantages :

- Technique Non destructive.
- Mesure quantitative des propriétés diélectriques entre 0,1 et 4 THz sans contact et quasiment en temps réel.
- Rayonnement non ionisant donc sans danger pour le corps humain.
- Distinction physico-chimique grâce à l'acquisition d'un très grand nombre de propriété sur une grande plage de fréquences en une seule séquence expérimentale.
- Fort pouvoir pénétrant et visualisation possible à travers (ou dans) des objets optiquement opaques.
- Spectre accessible important qui permet de mettre en place une technique d'imagerie hyperspectrale. Une telle mesure fournit de nombreuses informations sur les propriétés physiques des objets observés.

Son inconvénient :

- Faible résolution spatiale.

En effet, le pouvoir de résolution d'un système optique désigne sa capacité à distinguer des détails fins. Il est défini comme la distance angulaire minimale entre deux éléments d'un objet qui permet d'en obtenir deux images séparées (pouvoir séparateur).

On dit alors que l'objet est « résolu ». Ce pouvoir est en partie induit par le phénomène de diffraction. Si deux détails d'un objet sont trop proches, les tâches de diffraction se chevauchent et il devient alors impossible de les distinguer. À titre d'exemple, une résolution spéciale en limite de diffraction est de l'ordre de 250 μm pour une longueur d'onde de 150 μm (2 THz).

5.2. Application dans les sciences pharmaceutiques

En plus des sciences pharmaceutiques, la spectroscopie térahertz présente également un intérêt pour de nombreux autres domaines d'application : astrophysique, météorologie, imagerie médicale, sciences biomédicales, chimie pour la reconnaissance des substances chimiques, domaine de la défense et des organisations militaires... (Haaser et al., 2013).

Les applications de cette technologie dans les sciences pharmaceutiques comprennent la différenciation et la caractérisation des polymorphes (Taday et al., 2003 ; Strachan et al., 2004 ; Zeitler et al., 2006), la différenciation des différentes formes d'hydrates des principes actifs pharmaceutique (Balbuena et al., 2008 ; Zeitler et al., 2006b), la quantification des principes actifs et polymorphes dans les produits pharmaceutiques (Strachan et al., 2005 ; Taday, 2004), ainsi que la détection et la quantification des transitions de phase dans les échantillons solides (Zeitler et al., 2005 ; Zeitler et al., 2007 ; Nguyen et al., 2007).

5.3. Application à l'analyse des comprimés

Le système TPI permet d'analyser les films d'enrobage des comprimés en termes d'épaisseur et d'uniformité, de morphologie de surface et de densité, mais permet également de voir les défauts d'enrobage (Haaser et al., 2013).

Dans le travail de pionnier de Fitzgerald et al. (2005), le système TPI a été présenté comme un outil puissant pour déterminer l'épaisseur de l'enrobage des comprimés simples et multicouches sans détruire ou endommager ces derniers. Les interfaces d'enrobage en sucre dans des comprimés d'ibuprofène commerciaux ont été déterminées, par balayage avec le faisceau térahertz à travers une section de 1 mm x 1 mm. Il a été montré que le système TPI est non seulement capable de d'analyser les multiples couches de revêtement, mais également de déterminer l'épaisseur du revêtement de ces couches.

Par la suite, une étude menée par Zeither et al. (2006c) avec un système TPI automatisé à permis pour la première fois d'analyser différents comprimés pelliculés ainsi que des capsules de gélatine molle dans leur intégralité. Selon la taille de l'échantillon, l'analyse complète (par mesure de point multiple) des deux côtés du comprimé biconvexe et de la bande centrale à pris environ 20-50 min.

En utilisant les données acquises par l'analyse térahertz sur la surface du comprimé, un profil en trois dimensions de la profondeur et de la répartition spatiale des différentes interfaces peuvent être générés (**figure A.21**).

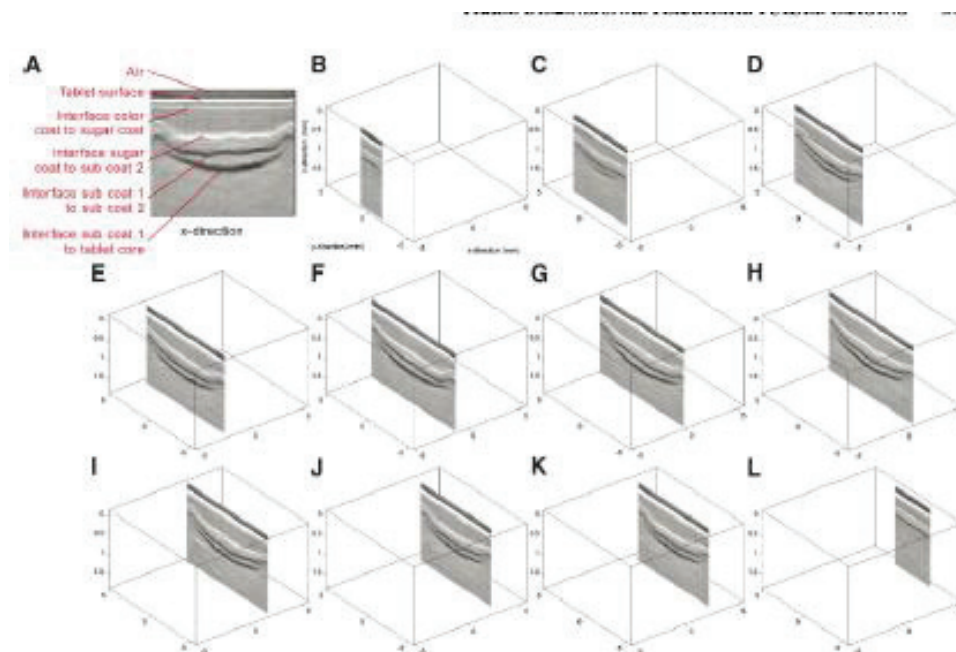


Figure A.21 : Images térahertz des sections transversales à travers un comprimé dans la direction x. La surface du comprimé est projetée dans un plan plat. (Zeitlet et al., 2006c)

Sur cette figure, la surface courbée du comprimé est projetée dans un plan pour faciliter l'analyse. Le contraste de l'image est généré directement à partir de l'intensité du champ électrique térahertz. Les sections transversales révèlent que la couche de sucre sur le bord du noyau du comprimé est plus mince par rapport à l'épaisseur de la couche dans le centre du comprimé. Cela est dû à la différence entre la forme du noyau du comprimé initial et le comprimé enrobé finis.

D'autres études sur des comprimés enrobés de même forme ont également révélé des variations d'épaisseur de l'enrobage (Ho et al., 2007 ; Ho et al., 2008 ; Malaterre et al., 2009 ; Ho et al., 2010). De plus, ces résultats ont pu être confirmés par microscopie électronique à balayage (MEB) avec les comprimés ayant servi à l'analyse térahertz.

La spectro-imagerie térahertz apporte une potentialité de contraste optique novateur, sensible aux niveaux vibrationnels et rotationnels des matériaux. Le très fort pouvoir pénétrant (plusieurs cm) de ces ondes permet d'envisager une visualisation d'objets invisible en surface, en volume ou opaque dans le visible. Le principal facteur limitant de cette technique est sa faible résolution spatiale. Néanmoins cette technique donne des perspectives extrêmement prometteuses (Mounaix et Recur, 2010 ; Mounaix, 2012).

ANNEXE 5 : FICHE DE DONNEES DE SECURITE CAFEINE ANHYDRE



FICHE DE DONNEES DE SECURITE

Conformément aux règlements REACH 1907/2006/CE et CLP 1272/2008/CE

1- IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE / DU MELANGE ET DE LA SOCIETE / DE L'ENTREPRISE

1.1- Identificateur de produit

Désignation : CAFEINE ANHYDRE
Nom chimique usuel : Caféine anhydre
Nature : Substance
N° CE : 200-362-1
N° CAS : 58-08-2
N° Index : 613-086-00-5
N° enregistrement REACH : Non disponible

1.2- Utilisations identifiées pertinentes de la substance ou du mélange et utilisations déconseillées

Usage pharmaceutique.

1.3- Renseignements concernant le fournisseur de la fiche de données de sécurité

Fournisseur : COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE
Adresse : Place Lucien Auvert
 F-77020 MELUN Cedex
Téléphone : +33 (0)1.64.87.20.00
Fax : +33 (0)1.64.87.20.70
Service à contacter : Affaires Réglementaires Matières Premières
E-mail : Contact_fds@cooper.fr

1.4- Numéro d'appel d'urgence

INRS / ORFILA : +33 (0)1 45 42 59 59

2- IDENTIFICATION DES DANGERS

2.1- Classification de la substance ou du mélange

Suivant le règlement 1272/2008/CE :



Toxicité aiguë – voie orale, catégorie 4

ATTENTION

H302

Nocif en cas d'ingestion.

Suivant la directive 67/548/CEE :



Nocif

R22

Nocif en cas d'ingestion.

2.2- Eléments d'étiquetage

Pictogramme(s) de danger :



Mention d'avertissement : ATTENTION

Mention(s) de danger : Nocif en cas d'ingestion.

Conseil(s) de prudence : Se laver les mains soigneusement après manipulation.



FICHE DE DONNEES DE SECURITE

Conformément aux règlements REACH 1907/2006/CE et CLP 1272/2008/CE

Ne pas manger, boire ou fumer en manipulant le produit.
 EN CAS D'INGESTION: appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin. Rincer la bouche.
 Appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin en cas de malaise.
 Eliminer le contenu / récipient conformément à la réglementation locale.

2.3- Autres dangers

Non disponible

3- COMPOSITION / INFORMATION SUR LES COMPOSANTS

3.1- Substances

Nom chimique : Caféine anhydre
 N° CE : 200-362-1
 N° CAS : 58-08-2
 N° Index : 613-086-00-5
 Formule brute : $C_8H_{10}N_4O_2$
 Masse molaire : 194,20 g/mol
 Teneur : $\geq 98,5\%$
 Impuretés présentant un danger : Non disponible

3.2- Mélanges

Non applicable

4- PREMIERS SECOURS

4.1- Description des premiers secours

Inhalation : Faire respirer de l'air frais.
 Contact avec la peau : Retirer les vêtements souillés et laver abondamment avec de l'eau.
 Contact avec les yeux : Rincer abondamment à l'eau en maintenant les paupières écartées pendant au minimum 15 minutes. Consulter un ophtalmologiste.
 Ingestion : Rincer la bouche à l'eau. Ne pas faire vomir. Consulter immédiatement un médecin.

4.2- Principaux symptômes et effets, aigus et différés

Migraine, insomnie, troubles gastro-intestinaux, crampes, tachycardie.

4.3- Indication des éventuels soins médicaux immédiats et traitements particuliers nécessaires

Aucun antidote spécifique connu.
 Traitement symptomatique. Faire vomir si le sujet est conscient. Pratiquer un lavage d'estomac additionné de charbon actif.

5- MESURES DE LUTTE CONTRE L'INCENDIE

5.1- Moyens d'extinction

Appropriés : eau pulvérisée, dioxyde de carbone, poudre, mousse.
 Inappropriés : jet d'eau à grand débit

5.2- Dangers particuliers résultant de la substance ou du mélange

Risque de formation de vapeurs toxiques : monoxyde de carbone, dioxyde de carbone, oxydes d'azote.



FICHE DE DONNEES DE SECURITE

Conformément aux règlements REACH 1907/2006/CE et CLP 1272/2008/CE

5.3- Conseils aux pompiers

Porter une tenue de protection chimique et un équipement de protection respiratoire autonome.
Eviter la pénétration des eaux d'extinction dans les eaux superficielles ou la nappe phréatique.

6- MESURES A PRENDRE EN CAS DE DEVERSEMENT ACCIDENTEL

6.1- Précautions individuelles, équipement de protection et procédures d'urgence

Assurer une ventilation adéquate. Eviter l'inhalation de poussières.
Tenir à l'écart des sources d'inflammation.

6.2- Précautions pour la protection de l'environnement

Ne pas évacuer dans les égouts.

6.3- Méthodes et matériels de confinement et de nettoyage

Récupérer à l'état sec. Acheminer vers l'élimination. Nettoyer la zone souillée à l'eau.
Eviter la formation de poussières.

6.4- Référence à d'autres sections de la FDS

Consulter la section 8 pour la protection individuelle.
Consulter la section 13 pour les conditions d'élimination.

7- MANIPULATION ET STOCKAGE

7.1- Précautions à prendre pour une manipulation sans danger

Manipuler dans des zones bien ventilées.
Eviter la formation de poussières. Ne pas inhaler les poussières.
La poussière peut former un mélange explosif avec l'air. Tenir à l'écart des sources d'inflammation.
Ne pas fumer. Prendre des mesures contre les décharges électrostatiques.

7.2- Conditions d'un stockage sûr, y compris d'éventuelles incompatibilités

Stocker à l'abri de la lumière et de l'humidité.

7.3- Utilisation(s) finale(s) particulière(s)

Non disponible

8- CONTROLE DE L'EXPOSITION / PROTECTION INDIVIDUELLE

8.1- Paramètres de contrôle

Non disponible

8.2- Contrôles de l'exposition

Protection respiratoire : Nécessaire en cas d'apparition de poussières. Masque avec filtre type P3.

Protection des mains : Gants de protection en caoutchouc.

Protection des yeux : Lunettes de protection.

Protection du corps : Vêtements de protection appropriés.

Mesures d'hygiène : Se laver soigneusement les mains après manipulation. Laver les vêtements et les équipements de protection individuelle avant réutilisation.
Ne pas manger, fumer ou boire à proximité.

9- PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES

9.1- Information sur les propriétés physiques et chimiques essentielles

Aspect Poudre blanche



FICHE DE DONNEES DE SECURITE

Conformément aux règlements REACH 1907/2006/CE et CLP 1272/2008/CE

Odeur	Inodore
Seuil olfactif	Donnée non disponible
pH à 20°C	5,5 – 6,5 en solution aqueuse à 10 g/l
Point de fusion	234 – 239°C
Point de congélation	Donnée non disponible
Point initial d'ébullition et intervalle d'ébullition	Non applicable
Point éclair	Non applicable
Taux d'évaporation	Donnée non disponible
Inflammabilité	Non applicable
Limites d'explosivité	Donnée non disponible
Pression de vapeur	Donnée non disponible
Densité de vapeur	Donnée non disponible
Densité	Donnée non disponible
Solubilité	Assez soluble dans l'eau (20 g/l à 20°C) Peu soluble dans l'éthanol 96°vol.
Coefficient de partage n-octanol/eau	Log Pow = -0,091
Température d'auto-inflammabilité	> 600°C
Température de décomposition	Donnée non disponible
Viscosité	Non applicable
Propriétés explosives	Donnée non disponible
Propriétés comburantes	Donnée non disponible

9.2- Autres informations

Non disponible

10- STABILITE ET REACTIVITE

10.1- Réactivité

Non disponible

10.2- Stabilité chimique

Le produit est stable aux conditions de manipulation et de stockage décrites dans la section 7.

10.3- Possibilité de réactions dangereuses

Non disponible

10.4- Conditions à éviter

Fort réchauffement, humidité.

10.5- Matières incompatibles

Non disponible

10.6- Produits de décomposition dangereux

Risque de formation de vapeurs toxiques par décomposition thermique : monoxyde de carbone, dioxyde de carbone, oxydes d'azote.



FICHE DE DONNEES DE SECURITE

Conformément aux règlements REACH 1907/2006/CE et CLP 1272/2008/CE

11- INFORMATIONS TOXICOLOGIQUES

11.1- Informations sur les effets toxicologiques

Toxicité aiguë – voie orale :	DL ₅₀ (oral, rat) : 367 mg/kg
Toxicité aiguë – inhalation :	CL ₅₀ (inhalation, rat) : 4,94 mg/l – 4h
Toxicité aiguë – voie cutanée :	DL ₅₀ (dermal, rat) : > 2.000 mg/kg
Toxicité aiguë – voie orale :	DL ₅₀ (oral, rat) : 247 mg/kg
Irritation de la peau :	Pas d'effet irritant
Irritation des yeux :	Pas d'effet irritant
Sensibilisation :	Pas d'effet sensibilisant

12- INFORMATIONS ECOLOGIQUES

12.1- Toxicité

Poissons (<i>Leuciscus idus</i>)	CL ₅₀ : 87 mg/l – 96h
Daphnies (<i>Daphnia magna</i>)	CE ₅₀ : 182 mg/l – 48h
Algues (<i>Scenedesmus subspicatus</i>)	CE ₅₀ : > 100 mg/l – 72h

12.2- Persistance et biodégradabilité

Facilement biodégradable.

12.3- Potentiel de bioaccumulation

Non disponible

12.4- Mobilité dans le sol

Non disponible

12.5- Résultats des évaluations PBT et vPvB

Non disponible

12.6- Autres effets néfastes

Non disponible

13- CONSIDERATIONS RELATIVES A L'ELIMINATION

13.1- Méthodes de traitement des déchets

Les produits chimiques doivent être éliminés en accord avec les réglementations en vigueur.
Les emballages des produits chimiques doivent être éliminés en accord avec les réglementations en vigueur.

14- INFORMATIONS RELATIVES AU TRANSPORT

14.1- Numéro ONU

Produit non réglementé au sens des réglementations pour le transport ADR, IMDG et IATA.

14.2- Nom d'expédition des Nations Unies

Non applicable

14.3- Classe(s) de danger pour le transport

Non applicable



FICHE DE DONNEES DE SECURITE

Conformément aux règlements REACH 1907/2006/CE et CLP 1272/2008/CE

14.4- Groupe d'emballage

Non applicable

14.5- Dangers pour l'environnement

Non applicable

14.6- Précautions particulières à prendre par l'utilisateur

Non applicable

14.7- Transport en vrac conformément à l'annexe II de la convention MARPOL 73/78 et au recueil IBC

Non applicable

15- INFORMATIONS REGLEMENTAIRES

15.1- Réglementations/législations particulières à la substance ou au mélange en matière de sécurité, de santé et d'environnement

Conforme au règlement (CE) n° 1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006.

Conforme au règlement (CE) n° 1907/2006 du parlement européen et du conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH).

15.2- Evaluation de la sécurité chimique

Non disponible

16- AUTRES INFORMATIONS

Modifications successives	Version 1 du 07/10/2004 : création. Version 2 du 18/11/2009 : remaniement général. Version 3 du 18/04/2011 : mise au format CLP 1272/2008/CE.
Abréviations	DL ₅₀ : Dose Létale 50 % CL ₅₀ : Concentration Létale 50 % CE ₅₀ : Concentration Efficace 50 % PBT : Persistant, Bioaccumulable, Toxique pour l'environnement vPvB : Très Persistant, très Bioaccumulable (very Persistent and very Bioaccumulative)
Autres informations	Cette fiche complète la notice d'utilisation mais ne la remplace pas. Les renseignements qu'elle contient sont basés sur l'état de nos connaissances relatives au produit concerné à la date de mise à jour. L'attention des utilisateurs est attirée sur les risques éventuellement encourus lorsqu'un produit est utilisé à d'autres usages que ceux pour lesquels il est destiné. Cette fiche ne doit être utilisée et reproduit qu'à des fins de préventions et de sécurité.

Fin du document.

ANNEXE 6 : FICHES CARACTERISTIQUES DES EXCIPIENTS

Cellulose, Microcrystalline

1 Nonproprietary Names

BP: Microcrystalline cellulose
 JP: Microcrystalline cellulose
 PhEur: Cellulosum microcristallinum
 USPNF: Microcrystalline cellulose

2 Synonyms

Avicel PH; Cellex; cellulose gel; Celphere; Ceolus KG; crystalline cellulose; E460; Emcocel; Ethispheres; Fibrocel; Pharmacel; Tabulose; Vivapur.

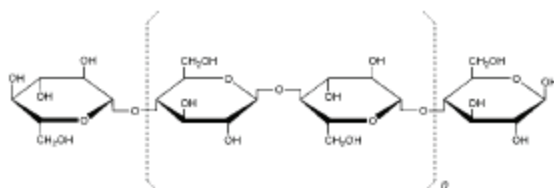
3 Chemical Name and CAS Registry Number

Cellulose [9004-34-6]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

$(C_6H_{10}O_5)_n$ $\approx 36\,000$
 where $n \approx 220$.

5 Structural Formula



6 Functional Category

Adsorbent; suspending agent; tablet and capsule diluent; tablet disintegrant.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Microcrystalline cellulose is widely used in pharmaceuticals, primarily as a binder/diluent in oral tablet and capsule formulations where it is used in both wet-granulation and direct-compression processes.⁽¹⁻⁷⁾ In addition to its use as a binder/diluent, microcrystalline cellulose also has some lubricant⁽⁸⁾ and disintegrant properties that make it useful in tableting.

Microcrystalline cellulose is also used in cosmetics and food products; see Table I.

8 Description

Microcrystalline cellulose is a purified, partially depolymerized cellulose that occurs as a white, odorless, tasteless, crystalline powder composed of porous particles. It is commercially available in different particle sizes and moisture grades that have different properties and applications.

Table I: Uses of microcrystalline cellulose.

Use	Concentration (%)
Adsorbent	20–90
Antiadherent	5–20
Capsule binder/diluent	20–90
Tablet disintegrant	5–15
Tablet binder/diluent	20–90

9 Pharmacopeial Specifications

See Table II.

Table II: Pharmacopeial specifications for microcrystalline cellulose.

Test	JP 2001	PhEur 2005 (Suppl 5.1)	USPNF 23
Identification	+	+	+
Characters	+	+	—
pH	5.0–7.0	5.0–7.5	5.0–7.5
Bulk density	—	—	+
Loss on drying	$\leq 7.0\%$	$\leq 7.0\%$	$\leq 7.0\%$
Residue on ignition	$\leq 0.05\%$	—	$\leq 0.1\%$
Conductivity	+	+	+
Sulfated ash	—	$\leq 0.1\%$	—
Ether-soluble substances	$\leq 0.05\%$	$\leq 0.05\%$	$\leq 0.05\%$
Water-soluble substances	+	$\leq 0.25\%$	$\leq 0.25\%$
Heavy metals	≤ 10 ppm	≤ 10 ppm	$\leq 0.001\%$
Organic volatile impurities	—	—	+
Microbial limits	+	+	+
Aerobic	—	$\leq 10^3/g$	≤ 1000 cfu/g
Molds and yeasts	—	$\leq 10^2/g$	≤ 100 cfu/g
Solubility	—	+	—
Particle size distribution	—	—	+

10 Typical Properties

Angle of repose:

49° for *Ceolus KG*;
 34.4° for *Emcocel 90M*.⁽⁹⁾

Density (bulk):

0.337 g/cm³;
 0.32 g/cm³ for *Avicel PH-101*;⁽¹⁰⁾
 0.29 g/cm³ for *Emcocel 90M*;⁽⁹⁾
 0.29 g/cm³ for *VivaPur 101*.

Density (tapped):

0.478 g/cm³;
 0.45 g/cm³ for *Avicel PH-101*;
 0.35 g/cm³ for *Emcocel 90M*.⁽⁹⁾

Density (true): 1.512–1.668 g/cm³

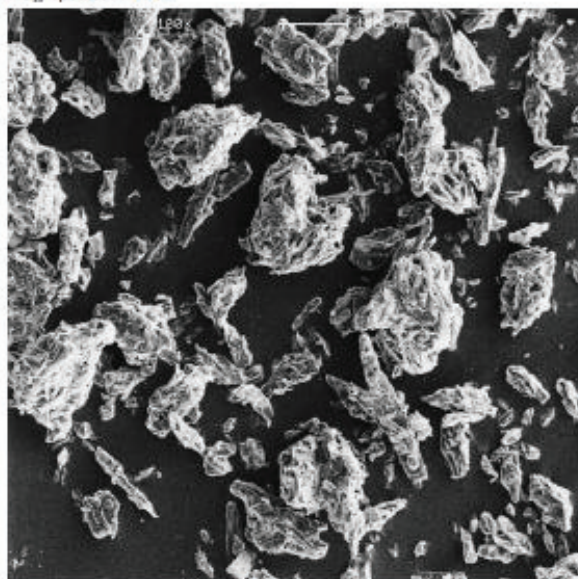
Flowability: 1.41 g/s for *Emcocel 90M*.⁽⁹⁾

Melting point: chars at 260–270°C.

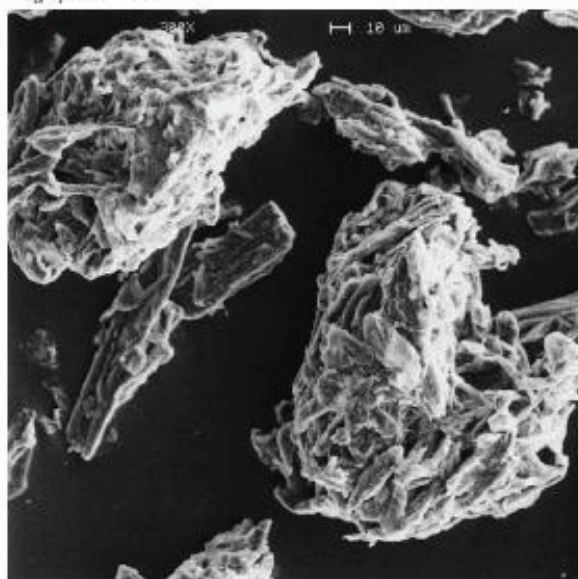
Moisture content: typically less than 5% w/w. However, different grades may contain varying amounts of water. Microcrystalline cellulose is hygroscopic.⁽¹¹⁾ See Table III.

SEM: 1

Excipient: Microcrystalline cellulose
 Manufacturer: JRS Pharma LP.
 Lot No.: 98662
 Magnification: 100×

**SEM: 2**

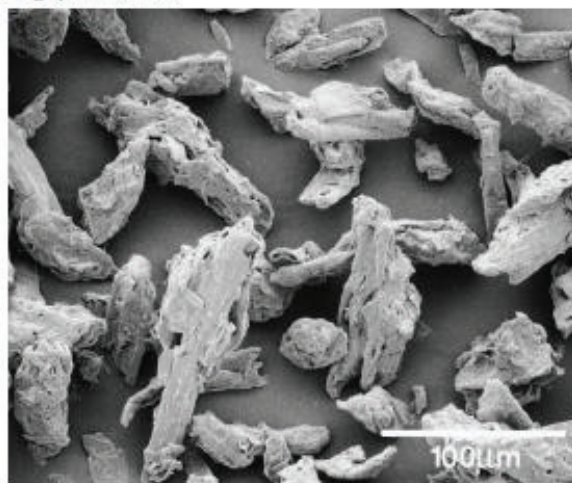
Excipient: Microcrystalline cellulose
 Manufacturer: JRS Pharma LP.
 Lot No.: 98662
 Magnification: 300×



Particle size distribution: typical mean particle size is 20–200 μm. Different grades may have a different nominal mean particle size; see Table III.

SEM: 3

Excipient: Microcrystalline cellulose
 Manufacturer: FMC Biopolymer
 Magnification: 100×



Solubility: slightly soluble in 5% w/v sodium hydroxide solution; practically insoluble in water, dilute acids, and most organic solvents.

Specific surface area:

1.06–1.12 m²/g for *Avicel PH-101*;
 1.21–1.30 m²/g for *Avicel PH-102*;
 0.78–1.18 m²/g for *Avicel PH-200*.

11 Stability and Storage Conditions

Microcrystalline cellulose is a stable though hygroscopic material. The bulk material should be stored in a well-closed container in a cool, dry place.

12 Incompatibilities

Microcrystalline cellulose is incompatible with strong oxidizing agents.

13 Method of Manufacture

Microcrystalline cellulose is manufactured by controlled hydrolysis with dilute mineral acid solutions of α-cellulose, obtained as a pulp from fibrous plant materials. Following hydrolysis, the hydrocellulose is purified by filtration and the aqueous slurry is spray-dried to form dry, porous particles of a broad size distribution.

14 Safety

Microcrystalline cellulose is widely used in oral pharmaceutical formulations and food products and is generally regarded as a relatively nontoxic and nonirritant material.

Microcrystalline cellulose is not absorbed systemically following oral administration and thus has little toxic potential. Consumption of large quantities of cellulose may have a laxative effect, although this is unlikely to be a problem when cellulose is used as an excipient in pharmaceutical formulations.

Table III: Properties of selected commercially available grades of microcrystalline cellulose.

Grade	Nominal mean particle size (µm)	Particle size analysis		Moisture content (%)
		Mesh size	Amount retained (%)	
<i>Avicel PH-101</i> ^(a)	50	60	≤ 1.0	≤ 5.0
		200	≤ 30.0	
<i>Avicel PH-102</i> ^(a)	100	60	≤ 8.0	≤ 5.0
		200	≥ 45.0	
<i>Avicel PH-103</i> ^(a)	50	60	≤ 1.0	≤ 3.0
		200	≤ 30.0	
<i>Avicel PH-105</i> ^(a)	20	400	≤ 1.0	≤ 5.0
<i>Avicel PH-112</i> ^(a)	100	60	≤ 8.0	≤ 1.5
<i>Avicel PH-113</i> ^(a)	50	60	≤ 1.0	≤ 1.5
		200	≤ 30.0	
<i>Avicel PH-200</i> ^(a)	180	60	≥ 10.0	≤ 5.0
		100	≥ 50.0	
<i>Avicel PH-301</i> ^(a)	50	60	≤ 1.0	≤ 5.0
		200	≤ 30.0	
<i>Avicel PH-302</i> ^(a)	100	60	≤ 8.0	≤ 5.0
		200	≥ 45.0	
<i>Cellex 101</i> ^(b)	75	60	≤ 1.0	≤ 5.0
		200	≥ 30.0	
<i>Ceolus KG-802</i> ^(c)	50	60	≤ 0.5	≤ 6.0
		200	≤ 30.0	
<i>Emcocel 50M</i> ^(d)	50	60	≤ 0.25	≤ 5.0
		200	≤ 30.0	
<i>Emcocel 90M</i> ^(d)	91	60	≤ 8.0	≤ 5.0
		200	≥ 45.0	
<i>Vivapur 101</i> ^(e)	50	60	≤ 1.0	≤ 5.0
		200	≤ 30.0	
<i>Vivapur 102</i> ^(e)	90	60	≤ 8.0	≤ 5.0
		200	≥ 45.0	
<i>Vivapur 12</i> ^(e)	160	38	≤ 1.0	≤ 5.0
		94	≤ 50.0	

Suppliers:

^(a)FMC Biopolymer^(b)International Specialty Products^(c)Aashi Kasei Corporation^(d)Rüttenmaier & Söhne GmbH

Deliberate abuse of formulations containing cellulose, either by inhalation or by injection, has resulted in the formation of cellulose granulomas.⁽¹²⁾

15 Handling Precautions

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantity of material handled. Microcrystalline cellulose may be irritant to the eyes. Gloves, eye protection, and a dust mask are recommended. In the UK, the occupational exposure limits for cellulose have been set at 10 mg/m³ long-term (8-hour TWA) for total inhalable dust and 4 mg/m³ for respirable dust; the short-term limit for total inhalable dust has been set at 20 mg/m³.⁽¹³⁾

16 Regulatory Status

GRAS listed. Accepted for use as a food additive in Europe. Included in the FDA Inactive Ingredients Guide (inhalations; oral capsules, powders, suspensions, syrups, and tablets; topical and vaginal preparations). Included in nonparenteral

medicines licensed in the UK. Included in the Canadian List of Acceptable Non-medicinal Ingredients.

17 Related Substances

Microcrystalline cellulose and carrageenan; microcrystalline cellulose and carboxymethylcellulose sodium; microcrystalline cellulose and guar gum; powdered cellulose; silicified microcrystalline cellulose.

Microcrystalline cellulose and carrageenan

Synonyms: *Lustre Clear*.

Comments: *Lustre Clear* (FMC Biopolymer) is an aqueous film coating combining microcrystalline cellulose and carrageenan.

Microcrystalline cellulose and carboxymethylcellulose sodium

Synonyms: *Avicel CL-611*; *Avicel RC-581*; *Avicel RC-591*; colloidal cellulose; dispersible cellulose.

Appearance: white, odorless and tasteless, hygroscopic powder. Acidity/alkalinity: pH = 6–8 for a 1.2% w/v aqueous dispersion.

Moisture content: not more than 6.0% w/w.

Particle size distribution:

Avicel CL-611: ≤ 0.1% retained on a #60 mesh and ≤ 50% retained on a #325 mesh;

Avicel RC-581: ≤ 0.1% retained on a #60 mesh and ≤ 35% retained on a #200 mesh;

Avicel RC-591: ≤ 0.1% retained on a #60 mesh and ≤ 45% retained on a #325 mesh.

Solubility: practically insoluble in dilute acids and organic solvents. Partially soluble in dilute alkali and water (carboxymethylcellulose sodium fraction).

Viscosity (dynamic):

5–20 mPa s (5–20 cP) for a 1.2% w/v aqueous dispersion of *Avicel CL-611*;

72–168 mPa s (72–168 cP) for *Avicel RC-581* at the same concentration;

39–91 mPa s (39–91 cP) for *Avicel RC-591* at the same concentration.

Comments: mixtures of microcrystalline cellulose and carboxymethylcellulose sodium that are dispersible in water and produce thixotropic gels are suitable as suspending vehicles in pharmaceutical formulations. The amount of carboxymethylcellulose present can vary between 8.3% and 18.8% w/w depending upon the grade of material.

Microcrystalline cellulose and guar gum

Synonyms: *Avicel CE-15*.

Comments: *Avicel CE-15* (FMC Biopolymer) is a coprocessed mixture of microcrystalline cellulose and guar gum used in chewable tablet formulations.

18 Comments

Several different grades of microcrystalline cellulose are commercially available that differ in their method of manufacture,^(14,15) particle size, moisture, flow, and other physical properties.^(16–28) The larger-particle-size grades generally provide better flow properties in pharmaceutical machinery. Low-moisture grades are used with moisture-sensitive materials. Higher-density grades have improved flowability.

Several coprocessed mixtures of microcrystalline cellulose with other excipients such as carrageenan, carboxymethylcellulose sodium, and guar gum are commercially available; see Section 17.

Celphere (Asahi Kasei Corporation) is a pure spheronized microcrystalline cellulose available in several different particle size ranges.

A specification for microcrystalline cellulose is contained in the Food Chemicals Codex (FCC).

19 Specific References

- Enérian GM. Direct compression of tablets using microcrystalline cellulose [in French]. *Pharm Acta Helv* 1972; 47: 321–363.
- Lerk CF, Bolhuis GK. Comparative evaluation of excipients for direct compression I. *Pharm Weekbl* 1973; 108: 469–481.
- Lerk CF, Bolhuis GK, de Boer AH. Comparative evaluation of excipients for direct compression II. *Pharm Weekbl* 1974; 109: 945–955.
- Lamberson RE, Raynor GE. Tableting properties of microcrystalline cellulose. *Manuf Chem Aerosol News* 1976; 47(6): 55–61.
- Lerk CF, Bolhuis GK, de Boer AH. Effect of microcrystalline cellulose on liquid penetration in and disintegration of directly compressed tablets. *J Pharm Sci* 1979; 68: 205–211.
- Chilamkurti RN, Rhodes CT, Schwartz JB. Some studies on compression properties of tablet matrices using a computerized instrumented press. *Drug Dev Ind Pharm* 1982; 8: 63–86.
- Wallace JW, Capozzi JT, Shangraw RF. Performance of pharmaceutical filler/binders as related to methods of powder characterization. *Pharm Technol* 1983; 7(9): 94–104.
- Orray A, Orray P. Evaluation of microcrystalline cellulose as a glidant. *Indian J Pharm Sci* 1986; 48: 20–22.
- Celik M, Okutgen E. A feasibility study for the development of a prospective compaction functionality test and the establishment of a compaction data bank. *Drug Dev Ind Pharm* 1993; 19: 2309–2334.
- Parker MD, York P, Rowe RC. Binder–substrate interactions in wet granulation 3: the effect of excipient source variation. *Int J Pharm* 1992; 80: 179–190.
- Callahan JC, Cleary GW, Elefant M, et al. Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients. *Drug Dev Ind Pharm* 1982; 8: 355–369.
- Cooper CB, Bai TR, Heydemann E, Corrin B. Cellulose granules in the lungs of a cocaine sniffer. *Br Med J* 1983; 286: 2021–2022.
- Health and Safety Executive. *EH40/2002: Occupational Exposure Limits* 2002. Sudbury: Health and Safety Executive, 2002.
- Jain JK, Dixit VK, Varma KC. Preparation of microcrystalline cellulose from cereal straw and its evaluation as a tablet excipient. *Indian J Pharm Sci* 1983; 45: 83–85.
- Singla AK, Sakhuja A, Malik A. Evaluation of microcrystalline cellulose prepared from absorbent cotton as a direct compression carrier. *Drug Dev Ind Pharm* 1988; 14: 1131–1136.
- Doelker E, Mordier D, Iten H, Humbert-Droz P. Comparative tableting properties of sixteen microcrystalline celluloses. *Drug Dev Ind Pharm* 1987; 13: 1847–1875.
- Bassam F, York P, Rowe RC, Roberts RJ. Effect of particle size and source on variability of Young's modulus of microcrystalline cellulose powders. *J Pharm Pharmacol* 1988; 40: 68P.
- Dittgen M, Fricke S, Gerecke H. Microcrystalline cellulose in direct tableting. *Manuf Chem* 1993; 64(7): 17, 19, 21.
- Landin M, Martinez-Pacheco R, Gómez-Amoza JL, et al. Effect of country of origin on the properties of microcrystalline cellulose. *Int J Pharm* 1993; 91: 123–131.

- Landin M, Martinez-Pacheco R, Gómez-Amoza JL, et al. Effect of batch variation and source of pulp on the properties of microcrystalline cellulose. *Int J Pharm* 1993; 91: 133–141.
- Landin M, Martinez-Pacheco R, Gómez-Amoza JL, et al. Influence of microcrystalline cellulose source and batch variation on tableting behavior and stability of prednisone formulations. *Int J Pharm* 1993; 91: 143–149.
- Podczek F, Révész P. Evaluation of the properties of microcrystalline and microfine cellulose powders. *Int J Pharm* 1993; 91: 183–193.
- Rowe RC, McKillop AG, Bray D. The effect of batch and source variation on the crystallinity of microcrystalline cellulose. *Int J Pharm* 1994; 101: 169–172.
- Hasegawa M. Direct compression: microcrystalline cellulose grade 12 versus classic grade 102. *Pharm Technol* 2002; 26(5): 50, 52, 54, 56, 58, 60.
- Kothari SH, Kumar V, Banker GS. Comparative evaluations of powder and mechanical properties of low crystallinity celluloses, microcrystalline celluloses, and powdered celluloses. *Int J Pharm* 2002; 232: 69–80.
- Levis SR, Deasy PB. Production and evaluation of size-reduced grades of microcrystalline cellulose. *Int J Pharm* 2001; 213: 13–24.
- Wu JS, Ho HO, Sheu MT. A statistical design to evaluate the influence of manufacturing factors on the material properties and functionalities of microcrystalline cellulose. *Eur J Pharm Sci* 2001; 12: 417–425.
- Suzuki T, Nakagami H. Effect of crystallinity of microcrystalline cellulose on the compactability and dissolution of tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 1999; 47: 225–230.

20 General References

- Asahi Kasei Corporation. Technical literature: *Geolus KG microcrystalline cellulose*, 2001.
- Asahi Kasei Corporation. Technical literature: *Celphere microcrystalline cellulose spheres*, 2001.
- DMV Pharma. Technical literature: *Pharmacel microcrystalline cellulose*, 1998.
- Doelker E. Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products. *Drug Dev Ind Pharm* 1993; 19: 2399–2471.
- FMC Biopolymer. Technical literature: *Avicel PH microcrystalline cellulose*, 1998.
- International Specialty Products. Technical literature: *Celex 101 microcrystalline cellulose*, 1997.
- JRS Pharma LP. Technical literature: *Emcocel microcrystalline cellulose*, 2003.
- Smolinske SC. *Handbook of Food, Drug, and Cosmetic Excipients*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1992: 71–74.
- Staniforth JN, Baichwal AR, Hart JP, Heng PWS. Effect of addition of water on the rheological and mechanical properties of microcrystalline celluloses. *Int J Pharm* 1988; 41: 231–236.

21 Authors

LY Galichet.

22 Date of Revision

20 August 2005.

Calcium Phosphate, Dibasic Anhydrous

1 Nonproprietary Names

BP: Anhydrous calcium hydrogen phosphate

JP: Anhydrous dibasic calcium phosphate

PhEur: Calcii hydrogenophosphas anhydricus

USP: Dibasic calcium phosphate

2 Synonyms

A-TAB; calcium monohydrogen phosphate; calcium orthophosphate; *Di-Cafos AN*; dicalcium orthophosphate; E341; *Emcompress Anhydrous*; *Fujicalin*; phosphoric acid calcium salt (1 : 1); secondary calcium phosphate.

3 Chemical Name and CAS Registry Number

Dibasic calcium phosphate [7757-93-9]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

CaHPO_4 136.06

5 Structural Formula

CaHPO_4

6 Functional Category

Tablet and capsule diluent.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Anhydrous dibasic calcium phosphate is used both as an excipient and as a source of calcium in nutritional supplements. It is used particularly in the nutritional/health food sectors. It is also used in pharmaceutical products because of its compaction properties, and the good flow properties of the coarse-grade material.⁽¹⁻⁵⁾ The predominant deformation mechanism of anhydrous dibasic calcium phosphate coarse-grade is brittle fracture and this reduces the strain-rate sensitivity of the material, thus allowing easier transition from the laboratory to production scale. However, unlike the dihydrate, anhydrous dibasic calcium phosphate when compacted at higher pressures can exhibit lamination and capping. This phenomenon can be observed when the material represents a substantial proportion of the formulation and is exacerbated by the use of deep concave tooling. This phenomenon also appears to be independent of rate of compaction.

Anhydrous dibasic calcium phosphate is abrasive and a lubricant is required for tableting, for example 1% w/w magnesium stearate or 1% w/w sodium stearyl fumarate.

Two particle-size grades of anhydrous dibasic calcium phosphate are used in the pharmaceutical industry. Milled material is typically used in wet-granulated or roller-compacted formulations. The 'unmilled' or coarse-grade material is typically used in direct-compression formulations.

Anhydrous dibasic calcium phosphate is nonhygroscopic and stable at room temperature. It does not hydrate to form the dihydrate.

Anhydrous dibasic calcium phosphate is used in toothpaste and dentifrice formulations for its abrasive properties.

8 Description

Anhydrous dibasic calcium phosphate is a white, odorless, tasteless powder or crystalline solid. It occurs as triclinic crystals.

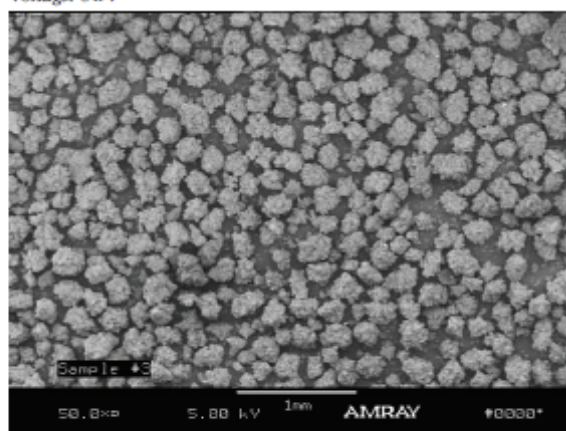
SEM: 1

Excipient: *Emcompress Anhydrous*

Manufacturer: JRS Pharma LP

Magnification: 50×

Voltage: 5kV



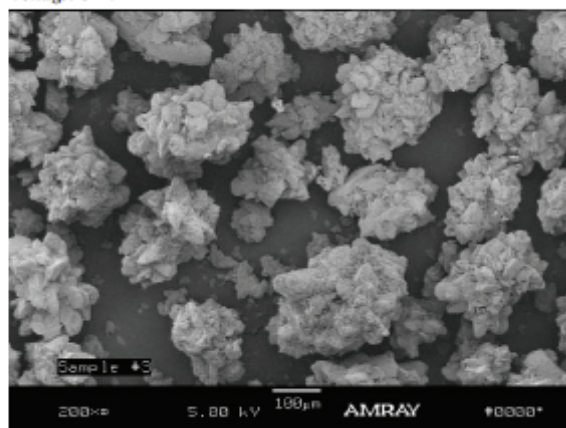
SEM: 2

Excipient: *Emcompress Anhydrous*

Manufacturer: JRS Pharma LP

Magnification: 200×

Voltage: 5kV



9 Pharmacopeial Specifications

See Table I.

Table I: Pharmacopeial specifications for calcium phosphate, dibasic anhydrous.

Test	JP 2001	PhEur 2005	USP 28
Identification	+	+	+
Characters	+	+	—
Loss on ignition	—	—	6.6–8.5%
Loss on drying	≤1.0%	≤2.0%	—
Acid insoluble substance	≤0.05%	—	≤0.2%
Heavy metals	≤31 ppm	≤40 ppm	≤0.003%
Chloride	≤0.248%	≤330 ppm	≤0.25%
Fluoride	—	≤100 ppm	≤0.005%
Sulfate	≤0.200%	≤0.5%	≤0.5%
Carbonate	+	+	+
Barium	+	+	+
Arsenic	≤2 ppm	≤10 ppm	≤3 µg/g
Organic volatile impurities	—	—	+
Iron	—	≤400 ppm	—
Assay (dried basis)	≥98.0%	98.0–101.0%	98.0–105.0%

10 Typical properties

Acidity/alkalinity:

- pH = 7.3 (20% slurry);
- pH = 5.1 (20% slurry of *A-TAB*);
- pH = 6.1–7.2 (5% slurry of *Fujicalin*).

Angle of repose: 32° (for *Fujicalin*)

Density: 2.89 g/cm³

Density (bulk):

- 0.78 g/cm³ for *A-TAB*;
- 0.45 g/cm³ for *Fujicalin*.

Density (tapped):

- 0.82 g/cm³ for *A-TAB*;
- 0.46 g/cm³ for *Fujicalin*.

Melting point: does not melt; decomposes at ≈425°C to form calcium pyrophosphate.

Moisture content: 0.1–0.2%. The anhydrous material contains only surface-adsorbed moisture and cannot be rehydrated to form the dihydrate.

Particle size distribution:

- A-TAB*: average particle diameter 180 µm;
- Emcompress Anhydrous*: average particle diameter 136 µm;
- Fujicalin*: average particle diameter 94 µm;
- Powder: average particle diameter: 15 µm.

Solubility: practically insoluble in ether, ethanol, and water; soluble in dilute acids.

Specific surface area:

- 20–30 m²/g for *A-TAB*;
- 35 m²/g for *Fujicalin*.

11 Stability and Storage Conditions

Dibasic calcium phosphate anhydrous is a nonhygroscopic, relatively stable material. Under conditions of high humidity it does not hydrate to form the dihydrate.

The bulk material should be stored in a well-closed container in a dry place.

12 Incompatibilities

Dibasic calcium phosphate should not be used to formulate tetracycline antibiotics.⁽⁶⁾

The surface of milled anhydrous dibasic calcium phosphate is alkaline⁽²⁾ and consequently it should not be used with drugs that are sensitive to alkaline pH. However, reports^(7,8) suggest there are differences in the surface alkalinity/acidity between the milled and unmilled grades of anhydrous dibasic calcium phosphate; the unmilled form has an acidic surface environment. This difference has important implications for drug stability, particularly when reformulating from, e.g. roller compaction to direct compression, when the particle size of the anhydrous dibasic calcium phosphate might be expected to change.

Dibasic calcium phosphate dihydrate has been reported to be incompatible with a number of drugs and excipients and many of these incompatibilities are expected to occur with dibasic calcium phosphate, anhydrous; see Calcium phosphate, dibasic dihydrate.

13 Method of Manufacture

Calcium phosphates are usually prepared by reacting very pure phosphoric acid with calcium hydroxide, Ca(OH)₂ obtained from limestone, in stoichiometric ratio in aqueous suspension⁽²⁾ followed by drying at a temperature that will allow the correct hydration state to be achieved. After drying, the coarse-grade material is obtained by means of a classification unit; the fine particle-size material is obtained by milling. Dibasic calcium phosphate, anhydrous, may also be prepared by spray-drying.^(9,10)

14 Safety

Dibasic calcium phosphate anhydrous is widely used in oral pharmaceutical products, food products, and toothpastes and is generally regarded as a relatively nontoxic and nonirritant material.

15 Handling Precautions

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantity of material handled. The fine-milled grades can generate nuisance dusts and the use of a respirator or dust mask may be necessary.

16 Regulatory Status

GRAS listed. Accepted as a food additive in Europe. Included in the FDA Inactive Ingredients Guide (oral capsules and tablets). Included in nonparenteral medicines licensed in Europe. Included in the Canadian List of Acceptable Non-medicinal Ingredients.

17 Related Substances

Calcium phosphate, dibasic dihydrate; calcium phosphate, tribasic; calcium sulfate.

18 Comments

Grades of anhydrous dibasic calcium phosphate available for direct compression include *A-TAB* (Rhodia), *Di-Cafos AN* (Chemische Fabrik Budenheim), *Emcompress Anhydrous* (JRS Pharma LP), and *Fujicalin* (Fuji Chemical Industry Co. Ltd.).

The EINECS number for calcium phosphate is 231-837-1.

19 Specific References

- 1 Fischer E. Calcium phosphate as a pharmaceutical excipient. *Manuf Chem* 1992; 64(6): 25–27.
- 2 Schmidt PC, Herzog R. Calcium phosphates in pharmaceutical tableting 1: physico-pharmaceutical properties. *Pharm World Sci* 1993; 15(3): 105–115.
- 3 Schmidt PC, Herzog R. Calcium phosphates in pharmaceutical tableting 2: comparison of tableting properties. *Pharm World Sci* 1993; 15(3): 116–122.
- 4 Hwang R-C, Peck GR. A systematic evaluation of the compression and tablet characteristics of various types of lactose and dibasic calcium phosphate. *Pharm Technol* 2001; 25(6): 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68.
- 5 Schlack H, Bauer-Brandl A, Schubert R, Becker D. Properties of Fujicalin, a new modified anhydrous dibasic calcium phosphate for direct compression: comparison with dicalcium phosphate dihydrate. *Drug Dev Ind Pharm* 2001; 27(8): 789–801.
- 6 Weiner M, Bernstein IL. *Adverse Reactions to Drug Formulation Agents: A Handbook of Excipients*. New York: Marcel Dekker, 1989: 93–94.
- 7 Dulin WA. Degradation of bisoprolol fumarate in tablets formulated with dicalcium phosphate. *Drug Dev Ind Pharm* 1995; 21(4): 393–409.
- 8 Glombitza BW, Oelkrug D, Schmidt PC. Surface acidity of solid pharmaceutical excipients I. Determination of the surface acidity. *Eur J Pharm Biopharm* 1994; 40(5): 289–293.
- 9 Takami K, Machimura H, Takado K, Inagaki M, Kawashima Y. Novel preparation of free-flowing spherically granulated dibasic calcium phosphate anhydrous for direct tableting. *Chem Pharm Bull* 1996; 44(4): 868–870.
- 10 Schlack H, Bauer-Brandl A, Schubert R, Becker D. Properties of Fujicalin, a new modified anhydrous dibasic calcium phosphate dihydrate. *Drug Dev Ind Pharm* 2001; 27(9): 789–801.

20 General References

- Bryan JW, McCallister JD. Matrix forming capabilities of three calcium diluents. *Drug Dev Ind Pharm* 1992; 18(19): 2029–2047.
- Carstensen JT, Ertell C. Physical and chemical properties of calcium phosphates for solid state pharmaceutical formulations. *Drug Dev Ind Pharm* 1990; 16(7): 1121–1133.
- Fuji Chemical Industry Co. Ltd. Technical literature: *Fujicalin*, 1998.
- Rhodia. Technical literature: *Calcium phosphate excipients*, 1999.

21 Authors

R.C. Moreton.

22 Date of Revision

30 August 2005.

ANNEXE 7 : PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS ISSUS DE CE TRAVAIL

A ce jour, ces travaux ont donné lieu à 3 publications dans des journaux internationaux et à six communications orales et affichées dans des congrès internationaux et nationaux. Les publications sont jointes à la fin de cette annexe.

Publications :

Juban, A., Nougulier-Lehon, C., Briançon, S., Hoc, T., Puel, F., 2015. Predictive model for tensile strength of pharmaceutical tablets based on local hardness measurements. *Int. J. Pharm.* 490, 438-445.

Juban, A., Briançon, S., Puel, F., 2016. Processing-induced-transformations (PITs) during direct compression: Impact of tablet composition and compression load on phase transition of caffeine. *Int. J. Pharm.* 501, 253-264

Juban, A., Briançon, S., Puel, F., 2016. Processing-induced-transformations (PITs) during direct compression: Impact of compression speeds on phase transition of caffeine. *Drug Dev. and Industrial Pharm.* DOI: 10.1080/03639045.2016.1179753

Communications orales :

Juban, A., Briançon, S., Puel, F., 2015. Process Induced Transformations (PITs) during tablet manufacturing: investigations of a polymorphic transition of a model pharmaceutical active ingredients (caffeine). Annual meeting ED. Chimie, Lyon, mai 2015.

Juban, A., Nougulier-Lehon, C., Briançon, S., Hoc, T., Puel, F., 2015. Predictive model for tensile strength of pharmaceutical tablets based on local hardness measurements. Journée Jeunes Chercheurs Equipex IVTV, Saint Etienne, mars 2016.

Communications affichées :

Juban, A., Cazes, R., Briançon, S., Puel, F., 2014. Process Induced Transformations (PITs) during tablet manufacturing: investigations of a polymorphic transition of a model pharmaceutical active ingredients (caffeine). Compaction Simulation Forum, Philadelphie, juin 2014.

Juban, A., Nougulier-Lehon, C., Briançon, S., Hoc, T., Fessi, H., Puel, F., 2014. Etudes des propriétés mécaniques de comprimés pharmaceutiques. Journée Jeunes Chercheurs Equipex IVTV, Lyon, juin 2014.

Juban, A., Nougulier-Lehon, C., Briançon, S., Hoc, T., Puel, F., 2015. Simple model to predict the tablet tensile strength from local measurements. Compaction Simulation Forum, Coppenhague, juin 2015.

Juban, A., Briançon, S., Puel, F., 2015 Process Induced Transformations (PITs) during tablet manufacturing: investigations of a polymorphic transition of a model pharmaceutical active ingredients (caffeine). Compaction Simulation Forum, Coppenhague, juin 2015.



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Pharmaceutics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijpharm

Predictive model for tensile strength of pharmaceutical tablets based on local hardness measurements



Audrey Juban^{a,b}, Cécile Nougier-Lehon^c, Stéphanie Briancon^{a,b}, Thierry Hoc^c, François Puel^{a,b,d,*}

^a Université de Lyon, F-69622 Lyon, France

^b Université Lyon 1, Villeurbanne, CNRS, UMR5007, Laboratoire d'Automatique et de Génie des Procédés (LAGEP), CPE-Lyon, 43 bd du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex, France

^c Université de Lyon, LTDS UMR CNRS 5513, Ecole Centrale de Lyon, 36 avenue Guy de Collongue, 69134 ECULLY cedex, France

^d Université Paris Saclay, CentraleSupélec, Laboratoire de Génie des Procédés et Matériaux (LGPM), EA 4038, Grande Voie des Vignes, 92295 Châtenay-Malabry, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 March 2015

Received in revised form 27 May 2015

Accepted 30 May 2015

Available online 1 June 2015

Keywords:

Caffeine (PubChem CID: 2519)

Microcrystalline cellulose (PubChem CID: 14055602)

Keywords:

Tablet tensile strength

Powder mixture

Predictive model

Direct compression

Nanoindentation

Diametral compression test

ABSTRACT

In the pharmaceutical field, tablets are the most common dosage forms for oral administration. During the manufacture of tablets, measures are taken to assure that they possess a suitable mechanical strength to avoid crumbling or breaking when handling while ensuring disintegration after administration. Accordingly, the tensile strength is an essential parameter to consider. In the present study, microscopic hardness and macroscopic tensile strength of binary tablets made from microcrystalline cellulose and caffeine in various proportions were measured. A relationship between these two mechanical properties was found for binary mixture. The proposed model was based on two physical measurements easily reachable: hardness and tablet density. Constants were determined from the two extreme compositions of this given system. This model was validated with experimental results, and a comparison was made with the one developed by Wu et al. (2005). Both models are relevant for this studied system. Nonetheless, with this model, the tablet tensile strength can be connected with a tablet characteristic at microscopic scale in which porosity is not needed.

©2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

In the pharmaceutical field, tablets are the most common dosage form for oral administration and these forms occupy two thirds of the global drug market (Wu and Seville, 2009). Tablets are composed of numerous particulate materials that are bound together under pressure in order to be delivered as a unit. The nature of these compounds (physical and chemical) as well as the processing conditions are crucial for the properties of the blend and, consequently, the tablet ones (Tejedor et al., 2015). For example, it is well known that the macroscopic dissolution of tablets depends on the physicochemical properties of the micro-metric powders such as contact angle, surface area and particle

size (Tran et al., 2015; Leonardi and Salomon, 2013). In the same way, recent studies have been conducted on mechanical properties (Tejedor et al., 2015; Al-Khattawi et al., 2014; Sun, 2011; Narayan and Hancock, 2003). However, the relationship between mechanical properties at different scale is not yet fully understood. Concerning the processing conditions for the tablets manufacturing, the use of direct compression has rapidly increased in the past few years due to its economic interest and its process which avoids the steps of the wet granulation and drying processes.

During tablet manufacturing, measures are taken to ensure that tablets possess a suitable mechanical strength to avoid crumbling or breaking when handling. According to the European Pharmacopoeia (2014) two mandatory tests are proposed to determine mechanical strength of tablets: friability of uncoated tablets and resistance to crushing of tablets based on diametral compression test (Sections 2.9.7 and 2.9.8, respectively). The latter one, using a tablet tester, determines the force, usually expressed in Newton (N), needed to disrupt tablets by crushing. The literature has

* Corresponding author at: Université Paris Saclay, CentraleSupélec, Laboratoire de Génie des Procédés et Matériaux (LGPM), EA 4038, Grande Voie des Vignes, 92295 Châtenay-Malabry, France. Tel.: +33 (0)1411 311 09.

E-mail address: francois.puel@centralesupelec.fr (F. Puel).

suggested other tests for the practical determination of the mechanical strength of tablets like the three-point bending test, biaxial compression test, etc. (see Podczeczek (2012) for a complete review). Nevertheless, the diametral compression test is the easiest to implement.

A more thorough study of tablets requires the knowledge of other characteristics. Density and porosity, were generally used to study the compression behaviour of the powder mixture corresponding to powder compactability and powder compressibility (ability to reduce their volume under pressure). In the literature, several studies dealt with the understanding of the compressibility according to the properties of the pure components. These studies were based on global models commonly used in the pharmaceutical field such as Heckel model (Heckel, 1961; Ilkka and Paronen, 1993; Van Veen et al., 2000) or Kawakita model (Kawakita and Lüdde, 1970; Frenning et al., 2009; Mazel et al., 2011; Busignies et al., 2012). However, Denny (2002) made a comparison between these two equations and finally concluded that Kawakita equation is a specific case of the modified Heckel equation. In addition, there is no proven relationship between the powder compressibility and the physical and mechanical properties of tablets.

Many authors have been interested in the study of tablet tensile strength of binary mixtures, using the relative proportion of the two pure components (Chan et al., 1983; Kuentz and Leuenberger, 2000; Ramirez et al., 2004; Michrafy et al., 2007). In all these studies, several unknown parameters were needed. These parameters are not easily accessible such as characteristic parameters describing intrinsic interaction between particles (Chan et al., 1983) or critical relative density for models using percolation theory (Kuentz and Leuenberger, 2000; Ramirez et al., 2004; Michrafy et al., 2007).

In the same way, a simple model predicting the tensile strength of binary mixtures was developed by Wu et al. (2005). These authors have adapted the Ryshkewitch–Duckworth equation (Duckworth, 1953) in which tensile strength of tablets made from a single compound depended on their porosity, irrespective of the tablet dimensions. Using this approach two mixtures were studied: microcrystalline cellulose (MCC)/hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) and MCC/Starch, each for three compositions (90, 50 and 10 wt% of MCC and 80, 50 and 20 wt% of MCC, respectively). Tablets were produced using an Instron universal testing machine and 800 mg powder samples were compressed into a 13 mm die to a specified compression force ranging from 3 kN to 18 kN (corresponding to a compression load ranging from 22 MPa to 135 MPa). A good estimation of the tablet tensile strength was obtained for the two studied systems with an overestimation of the tensile strength for high relative densities (≥ 0.85).

The purpose of the present study was to develop a simplified model in order to predict the tensile strength of binary tablets from a local mechanical measurement performed at the surface of the tablet (i.e. hardness) and the tablet density. The performance of the present model was compared to the one developed by Wu et al. (2005). The binary mixture contained anhydrous caffeine as the active pharmaceutical ingredient (API) and microcrystalline cellulose (Avicel[®] PH-102, FMC Biopolymer) as diluent. This model will be applied to predict the tablet tensile strength of a given system, for all compositions and within a wide range of compression loads.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Two anhydrous caffeine crystalline forms exhibiting an enantiotropic relationship are known and called Form I, stable

from about 145 °C to its melting point 236 °C (Pinto and Diogo, 2006) and Form II, stable from room temperature to 145 °C. The material used in this study was caffeine Form I (CFI). It was obtained using the same method than Hubert et al. (2011) (based on the one suggested by Derollez et al. (2005) and Griesser et al. (1999)) as follows. Commercial anhydrous caffeine Form II (purchased from Cooper) was heated to 170 °C in an oven for 24 hours in order to anneal the Form II. Freshly Form I was quickly cooled in liquid nitrogen until room temperature. On each batch a differential scanning calorimetry (DSC) analysis was performed at a heating rate of 10 °C/min from 20 °C to 270 °C and no trace of the transition II → I was found. Microcrystalline cellulose (MCC), Avicel[®] PH-102, was obtained from FMC Biopolymer. For each pure component the true particle density (ρ) was determined using a helium pycnometer (Hubert, 2012).

The particle size distribution for these two materials was measured with AeroS dry dispersion unit (Malvern Instruments, U. K.). Three measurements of the particle size distribution were performed on each powder. The resulting volume density distribution was averaged. Their minimum, mean and maximum diameters (respectively d_{10} , d_{50} , d_{90}) were calculated. Their values with their standard deviations are listed in Table 1.

2.2. Tablet preparation

Cylindrical tablets were prepared with a binary mixture of anhydrous caffeine Form I (one day after its manufacture) and MCC as a diluent. These two materials were mixed in various proportions with caffeine content of 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 78, 90 and 100 wt%. The blending was performed with a tridimensional mixer (Turbula[®] T2F) at a rotational rate of 49 rpm for 10 min. The homogeneity of the blend was assessed by measuring the caffeine content after mixing by DSC. The measurements were realized in triplicate for each composition (three sampling performed in three positions in the mixing vial). The relative difference between the measure and the theoretical caffeine content was less than 5%. All tablets were made at constant mass (about 300 mg) by using a compaction simulator Styl'One Classic (Medelpharm, Beynost, France) and its data acquisition software (Analys, 2.03 versions, Medelpharm). This tableting press was a single station press where compression was made by the lower punch. The compression forces were measured with an accuracy of 0.5% of full scale, and the displacements of the punches were monitored using Linear Variable Differential Transformers (LVDTs) with an accuracy of 50 μ m for the lower punch. Standard Euro D tools with flat-faces and 11.28 mm of diameter were fitted on the simulator. The device deformation (including punch deformation) was taken into consideration and measured before each experiment to correct the values of the displacement. In the present study, tablets were produced with one main compression under three different compression forces (5 kN, 10 kN, 20 kN) corresponding to a pressure of 50 MPa, 100 MPa and 200 MPa, respectively. In the following of this study, these three pressures will be called compression loads.

Table 1
Particle size distribution parameters of CFI and MCC ($n=3$).

Powders	d_{10}^a (μ m)	d_{50}^a (μ m)	d_{90}^a (μ m)
CFI	19.7 $\pm$ 0.7	67.8 $\pm$ 2.1	160.5 $\pm$ 3.5
MCC	28.3 $\pm$ 0.1	119.0 $\pm$ 0.0	268.7 $\pm$ 1.2

^a Average calculated from 3 measurements.

2.3. Tablet characterization

Twenty tablets per composition at each compression load were made. The tablet weight, thickness and diameter were measured using respectively a scale (AX 105 DeltaRange[®] ± 0.0001 g, Mettler-Toledo, Greifensee, Switzerland) and a Mitutoyo micrometer (Absolute Digimatic ID-S Série 543–790B ± 0.003 mm, Codima Roboflux, Décines, France) just after compression according to the European Pharmacopoeia methods Section 2.09.05 (European Pharmacopoeia, 2014).

The tablet density d was calculated using Eq. (1); where w is the weight and V the volume of tablet.

$$d = \frac{w}{V} \quad (1)$$

The tablet porosity was calculated as follows (Eq. (2)):

$$\varepsilon = 1 - \left(\frac{d}{\rho_{\text{blend}}} \right) \quad (2)$$

where ρ_{blend} is the particle density of the blend (i.e. mixture with no porosity), calculated using Eq. (3):

$$\frac{1}{\rho_{\text{blend}}} = \frac{X_{\text{CFI}}}{\rho_{\text{CFI}}} + \frac{1 - X_{\text{CFI}}}{\rho_{\text{MCC}}} \quad (3)$$

where ρ_{CFI} and ρ_{MCC} are the particle density of anhydrous caffeine Form I and microcrystalline cellulose particles, respectively, and X_{CFI} is the mass fraction of anhydrous caffeine Form I in the mixture.

Table 2 shows the tablet characteristics.

2.4. Nanoindentation

Nanoindentation tests were performed on tablets two days after their fabrication at ambient temperature using a commercial nanoindenter (Agilent Nanoindenter G200, ScienTec, Les Ulis, France). The Berkovich diamond tip had a pyramidal shape. Fused silica was used for calibration of the contact surface area. Indentation tests were performed on the surface of the tablets. Ninety indents (divided in ten areas) have been performed on the diametral line of the tablets (Fig. 1) with a minimum spacing of 400 μm of the borders and a minimum spacing of 200 μm between each indentation print.

A constant strain rate of 0.05 s^{-1} and a maximum depth of 1.1 μm were imposed. The Continuous Stiffness Measurement

(CSM) method allows a determination of the Young's modulus and the hardness as functions of the displacement into the surface. In the present study, Oliver and Pharr's method was used (Oliver and Pharr, 1992) with the assumptions that apply to linear elastic isotropic materials. The elastic properties of the diamond indenter were $\nu_i = 0.07$ and $E_i = 1131$ GPa. The hardness for each point was measured on the plateau between 3 and 9 μm . One measurement corresponded to 240 s. Indentations resulting in poor curves were not included in the analysis.

2.5. Diametral compression test

Diametral compression tests were performed on tablets one day after their fabrication at the ambient temperature using a tensile test device (ElectroPulsTM E10000, Instron[®], Élanecourt, France) and its data acquisition software (WaveMatrixTM, Instron[®]). A sensor of 1 kN was used. Diametral compression tests were performed at a constant displacement rate of 0.01 mm min^{-1} (to ensure a quasi-static test) with an acquisition rate of 10 Hz. For each compression load (50 MPa, 100 MPa and 200 MPa), a minimum of three tablets per composition were tested. The maximal diametral crushing force (F in Newtons) was measured for each tablet and the tensile strength (σ_T in MPa) was calculated with Eq. (4) (Fell and Newton, 1970), where D and t were the diameter and the thickness of the tablet, respectively:

$$\sigma_T = \frac{2 \times F}{\pi \times D \times t} \quad (4)$$

2.6. Statistical analysis

Statistical analyses were conducted using the R (The R foundation) with a threshold of 5% corresponding to the alpha risk. As all data were not normally distributed and variances were not equal, consequently, data could not be normalized, a non-parametric Kruskal–Wallis test was performed. In order to determine significant differences between mechanical properties of tablets and their compositions and compression pressures, a multiple comparison post hoc test (kruskalmc) was conducted.

3. Results

3.1. Tablet density

Table 2 reports the tablet density for different caffeine contents at the three compression loads. A minimum of twenty tablets per composition, and per compression load were used to calculate the mean tablet density (using Eq. (1)) and the standard deviations. As expected the tablet density increased with the compression load ($1.094 \pm 0.039 \text{ g cm}^{-3}$, $1.251 \pm 0.008 \text{ g cm}^{-3}$ and $1.375 \pm 0.027 \text{ g cm}^{-3}$ for 50 MPa, 100 MPa and 200 MPa, respectively).

3.2. Tablet hardness

Hardness evolution with the caffeine content for each compression loads is given in Fig. 2. The hardness increased with the compression load (mean values of 83 ± 18 MPa, 135 ± 15 MPa and 212 ± 19 MPa for 50 MPa, 100 MPa and 200 MPa, respectively) and also with the percentage of CFI. The effect of the compression load on the hardness was more important than the caffeine content.

For each pressure, statistical analyses of hardness in function of composition were performed and showed a significant difference between the two pure components; consequently, CFI was harder than MCC.

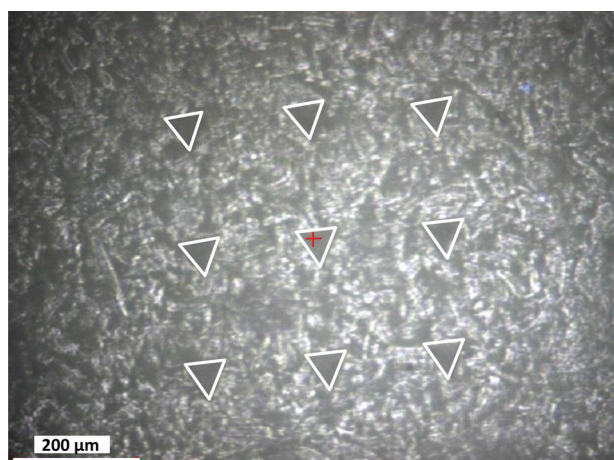
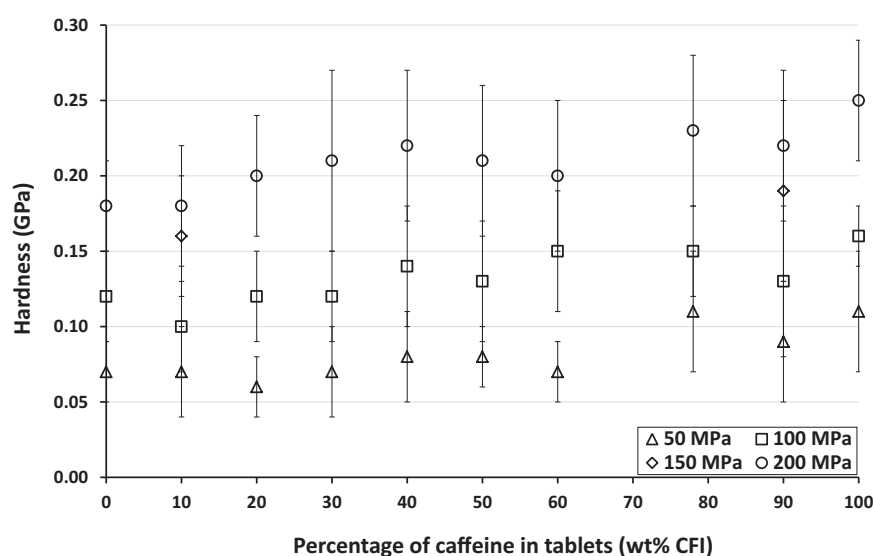


Fig. 1. Microscopic observation showing the indent prints made by nanoindentation with a Berkovich tip (tablet 100 wt% excipient (MCC), compression load = 200 MPa).

Table 2
Tablet characteristics.

Composition (wt% CFI)	Compression load (P) (MPa)	Tablet weight ^b (w) (mg)	Tablet thickness ^b (t) (mm)	Particle density calculated (ρ_{blend}) (g cm^{-3})	Tablet density ^b (d) (g cm^{-3})	Tablet diameter ^b (D) (mm)
100	200	301.8 ± 1.7	2.27 ± 0.02	1.446 ^a	1.317 ± 0.004	11.35 ± 0.00
	100	298.6 ± 2.5	2.38 ± 0.02		1.240 ± 0.003	11.34 ± 0.00
	50	303.0 ± 2.3	2.64 ± 0.02		1.135 ± 0.005	11.34 ± 0.00
90	200	301.3 ± 4.4	2.25 ± 0.03	1.457	1.325 ± 0.005	11.35 ± 0.00
	150	300.4 ± 1.6	2.31 ± 0.01		1.300 ± 0.004	11.34 ± 0.00
	100	301.4 ± 2.2	2.41 ± 0.02		1.237 ± 0.004	11.35 ± 0.00
	50	302.3 ± 2.6	2.63 ± 0.02		1.134 ± 0.003	11.35 ± 0.00
78	200	293.2 ± 4.5	2.18 ± 0.03	1.470	1.328 ± 0.003	11.35 ± 0.01
	100	294.0 ± 4.5	2.40 ± 0.03		1.210 ± 0.006	11.36 ± 0.01
	50	297.0 ± 2.9	2.68 ± 0.02		1.090 ± 0.002	11.37 ± 0.01
60	200	301.2 ± 2.3	2.22 ± 0.02	1.490	1.347 ± 0.002	11.34 ± 0.00
	100	300.4 ± 2.3	2.42 ± 0.02		1.225 ± 0.004	11.35 ± 0.00
	50	302.4 ± 1.8	2.75 ± 0.01		1.084 ± 0.003	11.36 ± 0.01
50	200	304.5 ± 1.4	2.21 ± 0.01	1.501	1.365 ± 0.003	11.34 ± 0.00
	100	305.2 ± 1.8	2.43 ± 0.02		1.242 ± 0.002	11.35 ± 0.00
	50	304.1 ± 3.5	2.76 ± 0.04		1.087 ± 0.004	11.37 ± 0.00
40	200	301.9 ± 2.9	2.19 ± 0.02	1.513	1.362 ± 0.004	11.35 ± 0.00
	100	302.1 ± 2.6	2.42 ± 0.02		1.231 ± 0.003	11.37 ± 0.00
	50	300.4 ± 2.8	2.79 ± 0.03		1.057 ± 0.002	11.38 ± 0.00
30	200	301.0 ± 2.7	2.16 ± 0.02	1.525	1.385 ± 0.004	11.33 ± 0.00
	100	300.2 ± 2.3	2.38 ± 0.02		1.246 ± 0.004	11.35 ± 0.00
	50	302.0 ± 1.3	2.78 ± 0.01		1.069 ± 0.003	11.37 ± 0.00
20	200	304.3 ± 2.7	2.20 ± 0.02	1.537	1.372 ± 0.002	11.33 ± 0.01
	100	304.4 ± 1.9	2.45 ± 0.01		1.230 ± 0.002	11.35 ± 0.00
	50	302.9 ± 2.1	2.89 ± 0.02		1.032 ± 0.002	11.38 ± 0.00
10	200	301.0 ± 1.5	2.15 ± 0.01	1.549	1.390 ± 0.003	11.33 ± 0.00
	150	303.9 ± 2.0	2.26 ± 0.01		1.324 ± 0.003	11.32 ± 0.00
	100	298.9 ± 2.7	2.39 ± 0.02		1.238 ± 0.002	11.35 ± 0.00
	50	300.4 ± 2.5	2.84 ± 0.03		1.041 ± 0.004	11.37 ± 0.01
0	200	300.6 ± 1.4	2.15 ± 0.01	1.561 ^a	1.389 ± 0.004	11.33 ± 0.01
	100	301.9 ± 2.9	2.43 ± 0.02		1.230 ± 0.004	11.35 ± 0.01
	50	301.8 ± 2.5	2.93 ± 0.03		1.016 ± 0.004	11.37 ± 0.00

^a Measured by helium pycnometry Hubert (2012).^b Average calculated from 20 tablets.**Fig. 2.** Evolution of surface hardness obtained by nanoindentation versus the percentage of CFI in tablets.

3.3. Tablet tensile strength

The diametral compression test was performed to assess the influence of compression pressure and composition on the tablet resistance. All the tablets failed along a diametral line, parallel to the loading axis. The average tablet tensile strength obtained on a minimum of three tablets is given in Table 3.

It can be observed in this table that the tensile strength increases with the increase in compaction pressure, whatever the composition. For example, the tensile strength measured for the two extremes compression pressure, increased of 55% and 79% for 100 wt% and 0 wt% of CFI, respectively. The relative variation in the tensile strength, between compression loads, was even more important for lower CFI percentages.

The values varied between 1.08 MPa and 2.02 MPa, 1.85 MPa and 5.06 MPa and 2.40 MPa and 9.76 MPa for a compression load of 50 MPa, 100 MPa and 200 MPa, respectively. All results between 50 MPa and 200 MPa were significantly different. Whatever the compression pressure, tensile strengths for the two pure compositions were significantly different. A higher CFI amount in the powder mixture led to a lower tensile strength.

3.4. Creation of a forecasting model of the tablet tensile strength

The objective was to determine a link between the macroscopic tensile strength and the microscopic hardness in order to be able to predict a global characteristic of the tablets from the results obtained by a local measurement (nanoindentation test). The tablet density, which is an essential tablet characteristic, will be taken into account in the following of this study.

In the pharmaceutical field, the basis of direct compression is to add a key component (generally a diluent) in the formulation which has the necessary degree of fluidity and compressibility. Other ingredients could be included, such as lubricant, binder, glidant and/or disintegrating agent (Armstrong, 2002). Hence, at minimum two ingredients (API and diluent) are required in the formulation. To be consistent with the reality, binary mixtures (the two extreme compositions: 10 and 90 wt% of CFI) were chosen in order to develop a simple model for predicting a mechanical property of tablets produced from powder mixtures. Fig. 3 displays the tablet hardness multiplied by the density ($H \times d$) according to the tensile strength of the tablets made at four compression loads. For each mixture, a linear regression through the origin was plotted (slopes of the equations and correlation coefficients are given in Table 4). The linear regression coefficient (R^2) was always greater than 0.93.

The equations obtained for these two linear regressions are of the type:

$$H \times d = \alpha \times \sigma_T \quad (5)$$

where α is the slope of the linear regression. An increase of the slope α with the weight percentage of CFI (wt% CFI) was observed.

Then, assuming a linear relationship between these two quantities, the slope α can be expressed as:

$$\alpha = a \times \text{wt\%CFI} + b \quad (6)$$

with $a = 0.6672$ and $b = 24.693$. By combining expressions (5) and (6), the tablet tensile strength was given by:

$$\sigma_T = \frac{H \times d}{a \times \text{wt\%CFI} + b} \quad (7)$$

Eq. (7) allowed predicting the value of a tablet tensile strength for a chosen system (binary mixture of CFI and MCC), H and d being known.

4. Discussion

The variation of the tensile strength according to the percentage of CFI was given in Fig. 4. In this figure, experimental data were compared with the predicted ones calculated from Eq. (7).

The two sets of data presented the same profile. Tablet tensile strength increased with the compression load and decreased when the CFI amount increased. These results were consistent with the ones shown by Sinka et al. (2009) where the aspirin tablet tensile strength increased with the compression pressure.

Predicted data were very close to the experimental ones especially for the two lower compression loads (50 MPa and 100 MPa). For the highest compression load the differences between experimental and predicted data was slightly higher for several compositions.

In the literature, a simplified model predicting the tensile strength was developed by Wu et al. (2005). The authors adapted the Ryshkewitch–Duckworth equation for binary mixtures. Ryshkewitch (1953) found that the logarithm of the tensile strength of single compounds was inversely proportional to the porosity by plotting the tensile strength as a function of the porosity. In a discussion of Ryshkewitch's results, Duckworth (1953) developed the following equation (Eq. (8)) to correlate the tensile strength with the porosity for tablets made from a single component:

$$\sigma_t = \sigma_{t0} \times e^{-k\varepsilon} \quad (8)$$

where ε is the tablet porosity, σ_{t0} is the tensile strength at zero porosity and k is a constant representing the bonding capacity. This latter parameter was fixed at 7 to reproduce all experimental data obtained by these authors on several materials. Wu et al. (2005) adapted this model for binary tablets and proposed the following equation (Eq. (9)):

$$\sigma_{tm} = \sigma_{m0} \times e^{-k_m\varepsilon} \quad (9)$$

where σ_{m0} and k_m are the tensile strength at zero porosity and a constant representing the bonding capacity of the mixture, respectively. These two parameters were calculated by using the mixing rule and data obtained for pure components. In this model, a mixing rule was also used to calculate the true density of binary mixtures and therefore to calculate the tablet porosity ε .

Fig. 5 compares our model with the one proposed by Wu et al. (2005) for the prediction of tablet tensile strength. Predicted data obtained with our model (based on Eq. (7)) and the ones calculated from Wu et al.'s model (2005) were plotted according to the experimental values of tensile strength measured in the present study. For both models, all points lie very close to the first bisector. The main difference between these models was observed for higher experimental values of tensile strength. Indeed, predicted values of tensile strength were underestimated with the newly

Table 3
Tablet tensile strength.

Composition (wt% CFI)	Compression load (MPa)			
	50	100	150	200
0	2.00 ± 0.07	5.04 ± 0.11	–	9.73 ± 0.24
10 ^a	1.69 ± 0.06	4.21 ± 0.08	6.34 ± 0.11	8.16 ± 0.12
20	1.80 ± 0.01	4.27 ± 0.06	–	7.87 ± 0.12
30	1.50 ± 0.01	3.60 ± 0.06	–	6.48 ± 0.07
40	1.65 ± 0.01	3.79 ± 0.04	–	6.79 ± 0.09
50	1.54 ± 0.02	3.34 ± 0.06	–	6.06 ± 0.17
60	1.65 ± 0.04	3.34 ± 0.12	–	5.41 ± 0.29
78	1.21 ± 0.03	2.56 ± 0.02	–	4.16 ± 0.11
90 ^a	1.34 ± 0.05	2.36 ± 0.09	2.73 ± 0.12	3.20 ± 0.10
100	1.08 ± 0.11	1.84 ± 0.09	–	2.39 ± 0.29

^a Average calculated from 10 tablets.

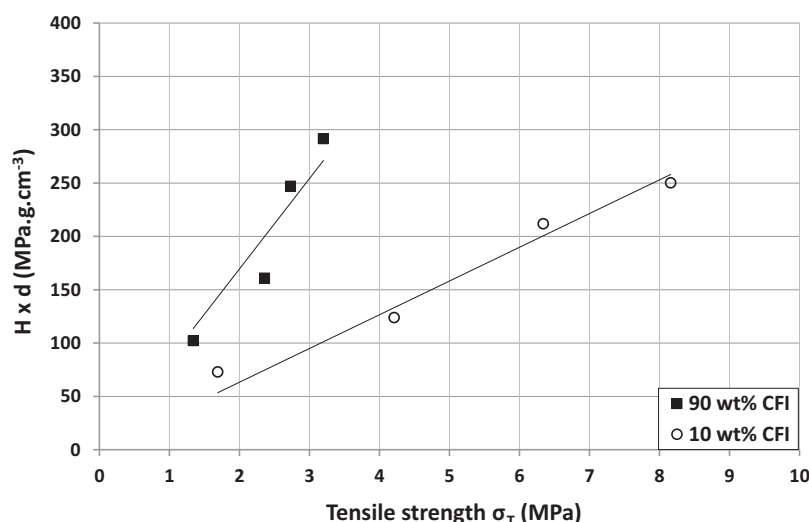


Fig. 3. Evolution of tablet hardness multiplied by the tablet density ($H \times d$) versus the tensile strength of the tablets.

Table 4

Linear regression parameters.

Composition (wt% CFI)	Slope α
10	31.635
90	84.738

developed model and overestimated with the one made by Wu et al.'s (2005). Thus, both models are relevant for the studied binary system (MCC/CFI). The mean relative deviation between predicted and experimental tensile strength is 12% for the developed model and 14.5% for the one proposed by Wu et al. (2005). In the present study, the proposed model has been derived from two physical measurements that are easily accessible (hardness and tablet density), while the Wu et al. model was mainly based on mixing rules for several parameters. It is worth to note that porosity (or tablet relative density) is not needed in our model. This parameter, measured on pure component powder, requires the use of a mixing rule to be approximated in the case of

powder mixtures, and is often required in literature models. Moreover, the multiscale approach proposed in the present study showed that macroscopic tensile strength can be predicted using a local mechanical property (hardness obtained by nanoindentation technique) and tablet density. Most significantly, a good estimation of tensile strengths of binary tablets can be obtained from the proposed model, on a wide range of composition and compression loads (from 50 MPa to 200 MPa) for the studied system. Furthermore, this model can also be extrapolated to estimate the tensile strengths for pure components.

5. Conclusion

In this work, hardness and tensile strength of binary tablets made from MCC and CFI in various proportions were measured. A relationship between these two mechanical properties has been established through an equation including tablet density and a simplified model was proposed.

The validity of this model was demonstrated with experimental data both for a wide range of compositions (from 10 wt% to 90 wt%

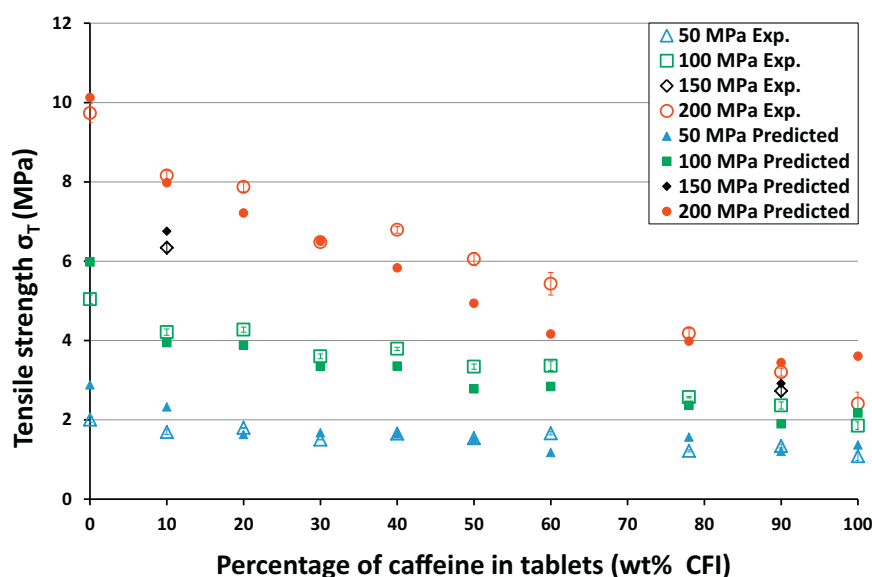


Fig. 4. Evolution of predicted and experimental tensile strength obtained by diametral compression test (constant velocity of 0.1 mm min⁻¹) versus the percentage of CFI in tablets.

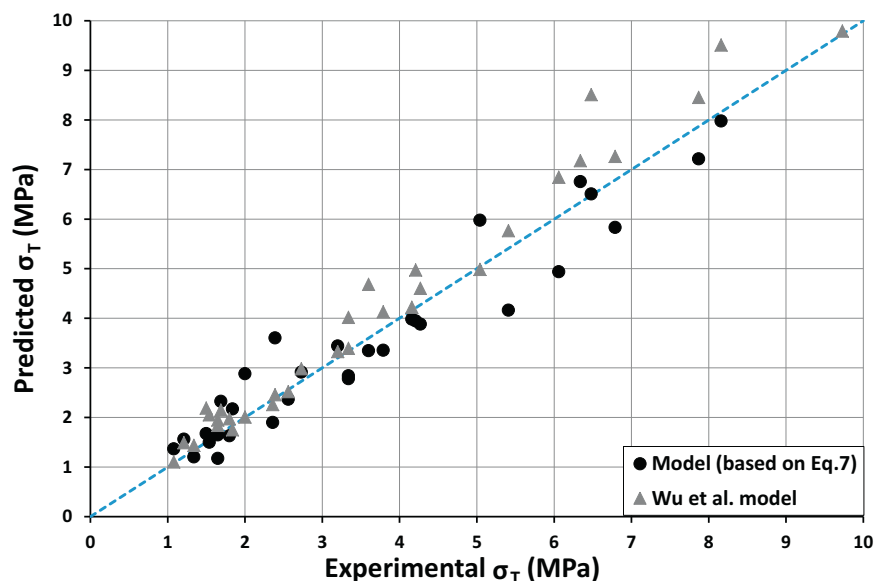


Fig. 5. Evolution of predicted tablet tensile strength versus the experimental data for our model (based on Eq. (7)) and the one made by Wu et al. (2005).

of CFI) and a compression load from 50 MPa to 200 MPa. Unlike existing models to predict tablet tensile strength (models based on Ryshkewitch–Duckworth equation or on the percolation theory), porosity is not needed. A comparison between our equation and the one reported by Wu et al. (2005) for the prediction of tablet tensile strength showed that both are applicable for the present studied system.

In this study, the tablet tensile strength can be connected with a tablet characteristic other than porosity. Indeed, tablet tensile strength (global characteristic) can be predicted from a local measurement on the tablets (tablet hardness).

Acknowledgements

The support of the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche is gratefully acknowledged. We would like to thank Medelpharm especially T. Ménard, G. Tardy and B. Villa as well as the engineers and technicians G. Conod-Nardi, B. Ponsard, O. Pollot and J.P. Valour for their technical support. We also wish to thank the IVTV platform (ANR-10-EQPX-06-01).

References

- Al-Khattawi, A., Alyami, H., Townsend, B., Ma, X., Mohammed, A.R., 2014. Evidence-based nanoscopic and molecular frameworks for excipient functionality in compressed orally disintegrating tablets. *PLoS One* 9, e101369.
- Armstrong, N.A., 2002. Tablet manufacture, 3rd ed. In: Swarbrick, J. (Ed.), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 3. Informa Healthcare Inc., New York, pp. 2723.
- Busignies, V., Mazel, V., Diarra, H., Tchoreloff, P., 2012. Prediction of the compressibility of complex mixtures of pharmaceutical powders. *Int. J. Pharm.* 436, 862–868.
- Chan, S.Y., Pilpel, N., Cheng, D.C.-H., 1983. The tensile strengths of single powders and binary mixtures. *Powder Technol.* 34, 173–189.
- Denny, P.J., 2002. Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations. *Powder Technol.* 127, 162–172.
- Derollez, P., Correia, N.T., Danede, F., Capet, F., Affouard, F., Lefebvre, J., Descamps, M., 2005. Ab initio structure determination of the high-temperature phase of anhydrous caffeine by X-ray powder diffraction. *Acta Crystallogr. B* 61, 329–334.
- Duckworth, W., 1953. Discussion of Ryshkewitch paper. *J. Am. Ceram. Soc.* 36, 68.
- European Pharmacopoeia, 2014. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), eighth ed., Strasbourg, France.
- Fell, J.T., Newton, J.M., 1970. Determination of tablet strength by the diametrical compression test. *J. Pharm. Sci.* 59, 688–691.
- Frenning, G., Nordstrom, J., Alderborn, G., 2009. Effective Kawakita parameters for binary mixtures. *Powder Technol.* 189, 270–275.
- Griesser, U.J., Szelagiewicz, M., Hofmeir, U., Pitt, C., Cianferani, S., 1999. Vapor pressure and heat of sublimation of crystal polymorphs. *J. Therm. Anal. Calorim.* 57, 45–60.
- Heckel, R.W., 1961. Density–pressure relationship in powder compaction. *Trans. Metall. Soc. AIME* 221, 671–675.
- Hubert, S., 2012. Transitions de phases solides induites par un procédé de compression directe: application à la caféine et à la carbamazépine. Ph.D. Thesis. University of Lyon 1, France.
- Hubert, S., Briancon, S., Hédoux, A., Guinet, Y., Paccou, L., Fessi, H., Puel, F., 2011. Process induced transformations during tablet manufacturing: phase transition analysis of caffeine using DSC and low frequency micro-Raman spectroscopy. *Int. J. Pharm.* 420, 76–83.
- Ilkka, J., Paronen, P., 1993. Prediction of the compression behaviour of powder mixtures by the Heckel equation. *Int. J. Pharm.* 94, 181–187.
- Kawakita, K., Lüdde, K., 1970. Some considerations on powder compression equations. *Powder Technol.* 4, 61–68.
- Kuentz, M., Leuenberger, H., 2000. A new theoretical approach to tablet strength of a binary mixture consisting of a well and a poorly compactable substance. *J. Pharm. Biopharm.* 49, 151–159.
- Leonardi, D., Salomon, C.J., 2013. Comparison of different mathematical models for the tensile strength–relative density profiles of binary tablets. *J. Pharm. Sci.* 102, 1016–1023.
- Mazel, V., Busignies, V., Duca, S., Leclerc, B., Tchoreloff, P., 2011. Original predictive approach to the compressibility of pharmaceutical powder mixtures based on the Kawakita equation. *Int. J. Pharm.* 410, 92–98.
- Michrafy, A., Michrafy, M., Kadiri, M.S., Dodds, J.A., 2007. Predictions of tensile strength of binary tablets using linear and power law mixing rules. *Int. J. Pharm.* 333, 118–126.
- Narayan, P., Hancock, B.C., 2003. The relationship between the particle properties, mechanical behavior, and surface roughness of some pharmaceutical excipient compacts. *Mater. Sci. Eng. A* 355, 24–36.
- Oliver, W.C., Pharr, G.M., 1992. An improved technique for determining hardness and elastic modulus using load and displacement sensing indentation experiments. *J. Mater. Res.* 7 (6), 1564–1583.
- Pinto, S.S., Diogo, P., 2006. Thermochemical study of two anhydrous polymorphs of caffeine. *J. Chem. Thermodyn.* 38, 1515–1522.
- Podczek, F., 2012. Methods for the practical determination of the mechanical strength of tablets—from empiricism to science. *Int. J. Pharm.* 436, 214–232.
- Ramirez, N., Melgoza, L.M., Kuentz, M., Sandoval, H., Caraballo, I., 2004. Comparison of different mathematical models for the tensile strength–relative density profiles of binary tablets. *Eur. J. Pharm. Sci.* 22, 19–23.
- Ryshkewitch, E., 1953. Compression strength of porous sintered alumina and zirconia. *J. Am. Ceram. Soc.* 36, 65–68.
- Sinka, I.C., Motazedian, F., Cocks, A.C.F., Pitt, K.G., 2009. The effect of processing parameters on pharmaceutical tablet properties. *Powder Technol.* 189, 276–284.
- Sun, C.C., 2011. Decoding powder tableability: roles of particle adhesion and plasticity. *J. Adhes. Sci. Technol.* 25, 483–499.
- Tejedor, M.B., Nordgren, N., Schuleit, M., Rutland, M.W., 2015. Tablet mechanics depend on nano and micro scale adhesion, lubrication and structure. *Int. J. Pharm.* 486, 315–323.

- Tran, T.H., Park, C., Kang, T., Park, Y.J., Oh, E., Lee, B.J., 2015. Micromeritic properties and instrumental analysis of physical mixtures and solid dispersions with adsorbent containing losartan: comparison of dissolution-differentiating factors. *Powder Technol.* 272, 269–275.
- Van Veen, B., Maarschalk, K.V.D.V., Bolhuis, G.K., Zuurman, K., Frijlink, H.W., 2000. Tensile strength of tablets containing two materials with a different compaction behavior. *Int. J. Pharm.* 203, 71–79.
- Wu, C.Y., Best, S.M., Bentham, A.C., Hancock, B.C., Bonfird, W., 2005. A simple predictive model for the tensile strength of binary tablets. *Eur. J. Pharm. Sci.* 25, 331–336.
- Wu, C.Y., Seville, J.P.K., 2009. A comparative study of compaction properties of binary and bilayer tablets. *Powder Technol.* 189, 285–294.



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Pharmaceutics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijpharm

Processing-induced-transformations (PITs) during direct compression: Impact of tablet composition and compression load on phase transition of caffeine

Audrey Juban^a, Stéphanie Briançon^a, François Puel^{a,b,*}^a Univ Lyon, Université Lyon 1, CNRS, UMR5007, LAGEP, 43 bd du 11 Novembre 1918, F-69622 Lyon, France^b LGPM, Laboratoire de Génie des Procédés et Matériaux, CentraleSupélec, Université Paris-Saclay, Grande Voie des Vignes, 92295 Châtenay-Malabry, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 December 2015

Received in revised form 29 January 2016

Accepted 30 January 2016

Available online 4 February 2016

Chemical compounds studied in this article:

Caffeine (PubChem CID: 2519)

Microcrystalline cellulose (PubChem CID: 14055602)

Anhydrous dicalcium phosphate (PubChem CID: 24441)

Keywords:

Polymorphic transformation

Processing induced transition (PITs)

Tabletting

Direct compression

DSC

Johnson-Mehl-Avrami model

ABSTRACT

In the pharmaceutical field, solid-state transitions that may occur during manufacturing of pharmaceuticals are of great importance. The phase transition of a model API, caffeine Form I (CFI), was studied during direct compression process by analysing the impacts of the operating conditions (process and formulation). This work is focused on two formulation parameters: nature of the diluent and impact of the caffeine dilution, and one process parameter: the compression pressure that may impact the phase transition of CFI. Tablets were made from pure CFI and from binary mixture of CFI/diluent (microcrystalline cellulose or anhydrous dicalcium phosphate). A kinetic study performed during six months helped to highlight the influence of these parameters on the CFI transition degree. Results showed a triggering effect of the direct compression process, transformation was higher in tablets than in uncompressed powders. Whatever the pressure applied, CFI transition degree was almost constant and uniformly occurring throughout the tablet volume. Nevertheless, several differences on the evolution of the CFI transition degree were observed between binary mixtures of CFI/diluent. An analysis of the transition mechanism with a stretched exponential law of the Johnson-Mehl-Avrami model shows that tableting accelerates the polymorphic transition without modifying its mechanism controlled by nucleation only.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Solid-state transitions during manufacturing of pharmaceuticals are of great importance for pharmaceutical industry. For several years, processing-induced-transformations (PITs) in pharmaceutical manufacturing have been reported. Many authors (Morris et al., 2001; Brittain, 2002; Zhang et al., 2004; Descamps et al., 2007) have started to set up theoretical and experimental approaches of these transformations. The PITs includes all the physical or chemical transformations of molecular crystals caused

by one or more steps of preparation and shaping processes. In the pharmaceutical field, these transformations have both an economic and health impact. These changes can affect the quality of products produced and it is possible that non-compliant consignments are not released on the market for this reason (Bauer et al., 2001). Today, manufacturers have no control over these phenomena. The theoretical approach of the PITs (Morris et al., 2001; Petit and Coquerel, 2004) is recent and proposes kinetics and thermodynamics consideration of these transformations. This theory assumes that each step of a process can generate a stress (thermal, mechanical, or chemical) for the product which cause a shift in the thermodynamic equilibrium of the system. In the literature, the more documented PITs are the ones observed during milling, granulation and compression.

Tablets are the most common dosage form for oral administration in the world (Wu and Seville, 2009). The use of direct

* Corresponding author at: LGPM, Laboratoire de Génie des Procédés et Matériaux, CentraleSupélec, Université Paris-Saclay, Grande Voie des Vignes, 92295 Châtenay-Malabry, France.

E-mail address: francois.puel@centralesupelec.fr (F. Puel).

compression has rapidly increased (Zhang et al., 2003) in the past few years because of its economic interest and its process which removes the steps of wet granulation and drying processes. The basis of the direct compression is to add a key component (generally a diluent) in the formulation which possesses the necessary degree of fluidity and compressibility. If it necessary, other ingredients could be included, such lubricant, a glidant and/or a disintegrating agent (Armstrong, 2002). However, active pharmaceutical ingredients (APIs) and excipients may exist under different crystalline forms or amorphous phase depending on the nature of the treatment that they received. Many parameters in the process itself could have an impact on the average transformation in final tablets like pressure, temperature and mechanical stress. It is not uncommon to observe phase transition as polymorphic transformation during the compression process (Chan and Doelker, 1985; Lefebvre et al., 1986; Boldyreva et al., 2006; Otsuka et al., 2009; Hubert et al., 2011). The consequences of this phenomenon are an unpredictable solid phase composition and may induce a modification of bioavailability (Doelker, 2002; Ticehurst and Marziano, 2015).

In this study, caffeine ($C_8H_{10}N_4O_2$) was used as an API model. Caffeine is one of the most widely used psychoactive drug in the world and it is cheap and readily available (Sahoo, 2015). This common molecule is well known for polymorphism studies (Pirttimakki et al., 1993; Lehto and Laine, 1998; Manduva et al., 2008; Mazel et al., 2011) which presents a simple enantiotropic behaviour.

Two polymorphic forms of caffeine is known, the Form II is the stable polymorph at room temperature until 145 °C and the Form I is stable at ambient pressure from the transition temperature (145 °C) to its melting point 236 °C (Pinto and Diogo, 2006). The kinetics of the phase transformation of caffeine Form I into Form II at solid state was studied at 363 K using time-resolved dielectric relaxation spectroscopy (Decroix et al., 2008) and low frequency Raman spectroscopy (Hédoux et al., 2011b). Hédoux et al. (2013)

have thoroughly investigated the transition of the caffeine Form I to Form II by hydrostatic pressurizing and grinding. They have shown that an intermediate metastable form may exist under pressure or stabilize during the grinding, but disappear as soon as the application of pressure or the milling process is stopped.

The purpose of this study was to improve the understanding of the PITs in a direct compression process. This work is focused on two formulation parameters: nature of the diluent and the impact of the caffeine dilution, and one process parameter: the compression pressure that may impact the phase transition of the caffeine Form I. Tablets were made at three different compression pressures. Two diluents exhibiting different behaviours under compression (plastic: microcrystalline cellulose and fragmentary: anhydrous dicalcium phosphate (Ilkka and Paronen, 1993)) and their mixtures with caffeine form I were studied. The determination of the transition degree of caffeine was performed by thermal analysis.

2. Materials and methods

2.1. Materials

The material used in this study is caffeine Form I (CFI). It was obtained by using the same method than Hubert et al. (2011) which based on these suggested by Derollez et al. (2005) and Griesser et al. (1999) as follows. Commercial anhydrous caffeine Form II (CFII), purchased from Cooper, was heated to 170 °C in an oven for 24 h in order to anneal the Form II. Freshly Form I was quickly cooled in liquid nitrogen until room temperature. On each batch a Differential Scanning Calorimetry (DSC) analysis was performed at a heating rate of 10 °C/min from 20 °C to 270 °C and no trace of the transition II → I was found (Fig. 1). Microcrystalline cellulose (MCC), Avicel[®] PH-102, was obtained from FMC Biopolymer and anhydrous dicalcium phosphate (DCPA) from JRS Pharma.

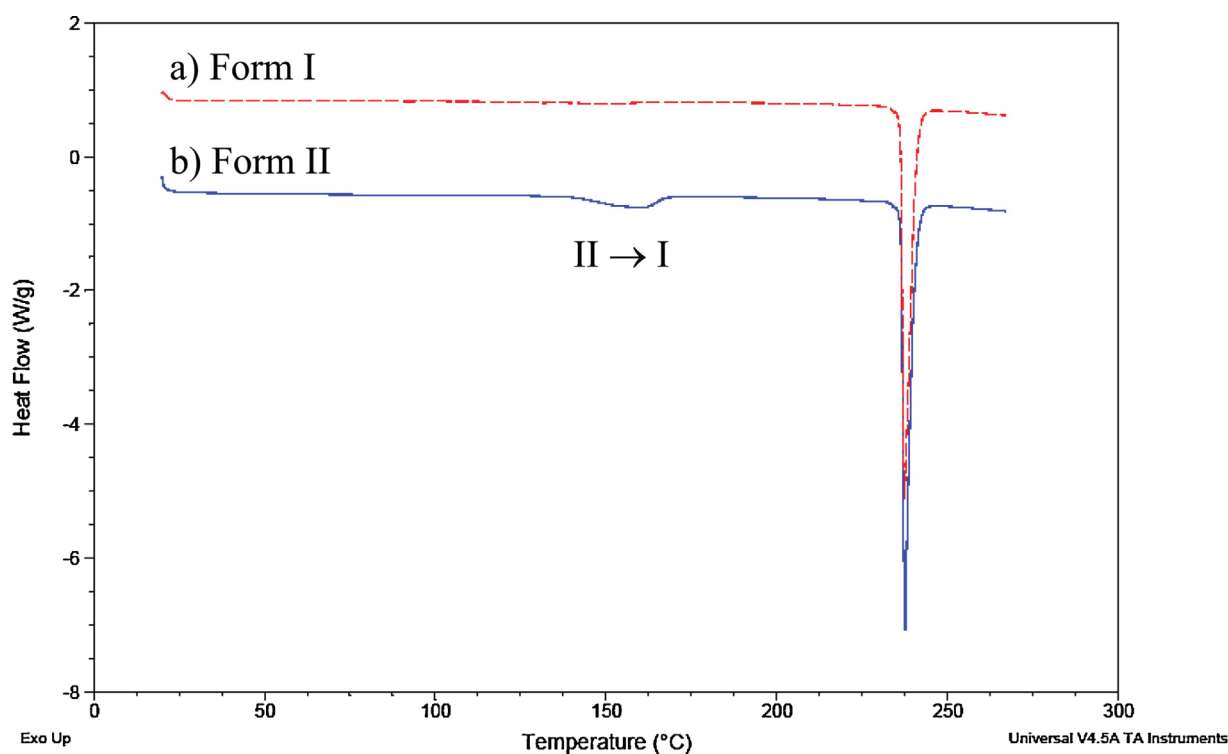


Fig. 1. (a) DSC curve of caffeine Form I. (b) DSC curve of caffeine Form II with a Y-axis offset for comparison.

The particle size distribution for these two materials was measured with a Mastersizer 3000 using an AeroS dry dispersion unit (Malvern Instruments, U.K.). Three measurements of the particle size distribution were performed on each powder. The Fraunhofer model was selected in order to transform the dynamic light scattering measurements in a particle size distribution. The resulting volume density function was averaged. The calculation of the different standard percentile (D_{v10} , D_{v50} and D_{v90}) is performed following the British standard BS2955:1993. Their values with their standard deviations are listed in Table 1.

2.2. Tablet preparation

Cylindrical tablets were prepared with a binary mixture of anhydrous caffeine Form I (a day after its manufacture) and MCC or DCPA as a binder/diluent. Each diluent was mixed in various proportions with caffeine content of 60, 78, 90 wt% of CFI for MCC, and 40, 60 and 80 wt% of CFI for DCPA. The blending was performed with a tridimensional mixer (Turbula® T2F) at a rotational rate of 49 rpm (for 10 min). A series of pure CFI tablets (100 wt%) was also made. All compacts were made at constant mass (about 300 mg) by using a compaction simulator Styl'One Classic (Medelpharm, Beynost, France) and its data acquisition software (Analisis, 2.03 versions, Medelpharm). This tableting press is a single station press. Compression was made by the lower punch. The compression forces were measured with strain gauges located on the upper and lower punch holders with an accuracy of 0.5% of full scale, and the displacements of the punches were monitored using Linear Variable Differential Transformers (LVDTs) with an accuracy of 20 μm for upper punch and 50 μm for lower punch. Standard Euro D tools with flat-punches 11.28 mm of diameter (corresponding to an area of about 1 cm^2) were fitted on the simulator.

The deformation of the machine (including punch deformation) was taken into consideration and measured before experiments to correct the values of the displacement. In this work, tablets were produced (without lubricant) with one main compression driven by force under three different compression forces (5 kn, 10 kn, 20 kn) corresponding at 50 MPa, 100 MPa and 200 MPa in compression pressure, respectively. The tablet weights and thicknesses (shown in Table 2) were measured just after compression according to the European Pharmacopoeia method section 2.09.05 (European Pharmacopoeia, 2014). The storage was made at room temperature during six months (over one year the temperature may vary in a range of from 18 to 30 °C).

2.3. Thermal analysis

The Differential Scanning Calorimetry (DSC) apparatus used for the calorimetric measurements was a Q200® from TA Instruments. For all measurements, a nitrogen purge of 50 mL/min was employed. Aluminium crucibles with perforated caps were used and the heating rate was 10 °C min⁻¹ from 20 °C to 270 °C. It was not possible to increase the MCC content in the powder mixture since the endotherm of evaporation hid the transition endotherm from CFII to CFI. Analysis were made in triplicate (i.e., for one batch of caffeine form I, and thus for one composition studied, three tablets were analysed in the same conditions (storage, compression pressure) in order to ensure the reliability of data and the reproducibility of the measurements). DSC takes into account a macroscopic fraction (about 10 mg) of the tablet and was applied in order to estimate transition degree in tablet parts (core and border) as shown in Fig. 2. For the studies of CFI transition degree, a kinetic analysis has been performed for each mixture, at the following specific times: 2, 15, 30, 45, 60, 90 and 180 days after tablets fabrication.

2.4. Validation of the analytical DSC method to quantify caffeine in tablets

In this work, the transition temperature II $\rightarrow$ I of caffeine was measured in triplicate for the commercial anhydrous caffeine Form II. The transition temperature considered $T_{\text{trans(II} \rightarrow \text{I)}}$ was 140.63 ± 0.22 °C and the associated enthalpy of transition Δ_{transH} was 17.42 ± 0.76 J/g. These data are in accordance with the ones found in the literature (collected by Hubert et al. (2011)). In order to quantify caffeine in tablets, the three following equations, described by Hubert et al. (2011); are needed. Eq. (1) allows correlating between the amount of caffeine Form II in a sample and the enthalpy of transition (Δ_{transH}) of pure Form II:

$$\% \text{ of caffeine Form II} = \frac{\Delta_{\text{transH(II} \rightarrow \text{I)}} \text{ of the sample}}{\Delta_{\text{transH(II} \rightarrow \text{I)}} \text{ of pure form II}} \times 100 \quad (1)$$

For tablets made from binary mixtures of CFI and MCC, the dilution impact of the excipient must be taken into account for the calculation of the transition degree of Form I. The total amount of caffeine in the sample is given below by the Eq. (2):

$$\% \text{ of anhydrous caffeine} = \frac{\Delta_{\text{fusH(I)}} \text{ of the sample}}{\Delta_{\text{fusH(I)}} \text{ of pure form I}} \times 100 \quad (2)$$

The relative amount of caffeine Form II in the tablet corresponds to the transition degree of caffeine Form I into Form II during the compression process. By combining Expressions (1) and (2), the transition degree (τ) after compaction was obtained with Eq. (3):

$$\tau = \frac{\Delta_{\text{transH(II} \rightarrow \text{I)}} \text{ of the sample}}{\Delta_{\text{transH(II} \rightarrow \text{I)}} \text{ of pure form II}} \times \frac{\Delta_{\text{fusH(I)}} \text{ of pure form I}}{\Delta_{\text{fusH(I)}} \text{ of the sample}} \quad (3)$$

The experimental validation of this method (shown in Figs. 3 and 4) was performed, for each composition studied, in order to confirm the Expression (3). According to the tablet formulations, samples of 5 g were prepared with different ratios of caffeine Form I and Form II. The ratios were 0 wt%, 20 wt%, 40 wt%, 60 wt%, 80 wt% and 100 wt% of caffeine Form II compared to the Form I. Three samples were analysed for each ratio. Whatever the diluent used, the maximal relative deviation increased with the caffeine dilution from 3% to 9%. In the case of 40 wt% of caffeine with DCPA, this relative deviation goes up to 15%. This explains why a higher dilution of caffeine in the blend containing DCPA as diluent was not studied.

2.5. Statistical analysis

Statistical analyses were conducted using the R software (The R foundation) with a threshold of 5% corresponding to the alpha risk. As all data were not normally distributed and variances were not equal, consequently, data could not be normalized, a non-parametric Kruskal-Wallis test was performed. In order to determine significant differences between two parameters, a multiple comparison post hoc test (kruskalmc) was conducted.

Table 1
Particle size distribution parameters of CFI, MCC and DCPA (n = 3).

Powders	D_{v10}^a (μm)	D_{v50}^a (μm)	D_{v90}^a (μm)
CFI	19.7 ± 0.7	67.8 ± 2.1	160.5 ± 3.5
MCC	28.3 ± 0.1	119.0 ± 0.0	268.7 ± 1.2
DCPA	54.8 ± 5.0	182.7 ± 11.0	318.7 ± 14.0

^a Average calculated from 3 measurements.

Table 2
Tablet characteristics.

Diluent	Composition	Compression load (P)	Tablet weight ^b (w)	Tablet thickness ^b (t)	Particle density (ρ_{blend})	Tablet Density ^b (d)
(–)	(wt% CFI)	(MPa)	(mg)	(mm)	(g.cm ⁻³)	(g.cm ⁻³)
MCC	100	200	301.8 ± 1.7	2.27 ± 0.02	1.446 ^a	1.333 ± 0.004
		100	298.6 ± 2.5	2.38 ± 0.02		1.253 ± 0.003
		50	303.3 ± 2.3	2.64 ± 0.02		1.147 ± 0.005
	90	200	302.5 ± 1.2	2.25 ± 0.01	1.457 ^c	1.343 ± 0.006
		100	301.4 ± 2.2	2.41 ± 0.01		1.253 ± 0.004
		50	302.4 ± 2.5	2.63 ± 0.00		1.149 ± 0.003
	78	200	293.2 ± 4.5	2.18 ± 0.03	1.470 ^c	1.344 ± 0.003
		100	294.0 ± 4.5	2.40 ± 0.03		1.227 ± 0.007
		50	297.0 ± 2.9	2.68 ± 0.02		1.108 ± 0.003
	60	200	301.2 ± 2.3	2.22 ± 0.02	1.490 ^c	1.361 ± 0.002
		100	300.4 ± 2.3	2.42 ± 0.02		1.240 ± 0.004
		50	302.4 ± 1.8	2.75 ± 0.01		1.099 ± 0.003
DCPA	80	200	300.3 ± 3.0	2.12 ± 0.02	1.607 ^c	1.397 ± 0.005
		100	301.4 ± 2.0	2.27 ± 0.02		1.311 ± 0.003
		50	298.5 ± 3.2	2.44 ± 0.04		1.212 ± 0.006
	60	200	301.9 ± 2.7	2.02 ± 0.02	1.807 ^c	1.469 ± 0.007
		100	300.7 ± 3.2	2.18 ± 0.02		1.365 ± 0.005
		50	299.6 ± 2.5	2.34 ± 0.02		1.264 ± 0.004
	40	200	301.4 ± 2.0	1.90 ± 0.01	2.065 ^c	1.561 ± 0.006
		100	301.7 ± 2.4	2.07 ± 0.02		1.435 ± 0.005
		50	303.9 ± 1.5	2.27 ± 0.01		1.326 ± 0.004

^a Measured by helium pycnometry [Hubert et al. \(2011\)](#).^b Average calculated from 20 tablets.^c Calculated from true density of pure MCC or pure DCPA and CFI by using a mixing rules ($\rho_{MCC} = 1.561 \text{ g cm}^{-3}$ and $\rho_{DCPA} = 2.890 \text{ g cm}^{-3}$).

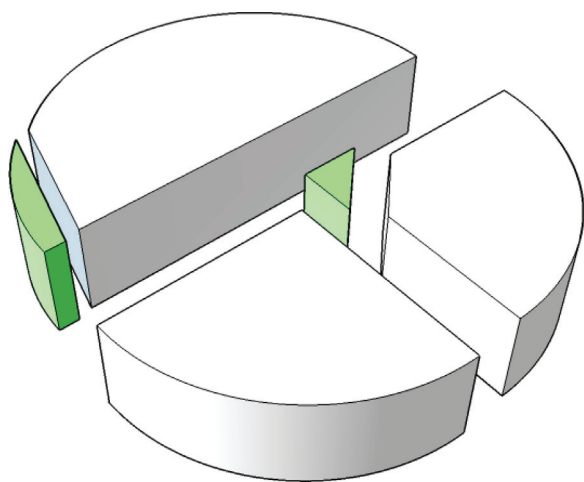
3. Results

3.1. Pure CFI and binary mixtures with MCC as diluent

3.1.1. Evolution of the CFI transition degree (τ) in uncompressed powders

In uncompressed powders, a kinetic study was conducted during six months in order to observe the evolution over time of the CFI transition degree (see [Fig. 5](#)). Each curve represents one of the four compositions studied: pure CFI and mixtures CFI/MCC: 90, 78 and 60 wt% of CFI.

Whatever the composition, the transition profile showed a first rapid growth stage over the first 50 days until reaching a plateau from the fiftieth day. For the transition degree values, very small differences appeared between the compositions over the first 50 days, after that, no significant difference was observed. In uncompressed powders, the transition of the caffeine Form I into Form II seems not be influenced by the dilution of the caffeine with MCC.

**Fig. 2.** Core and border sample fraction (coloured parts) of tablet for DSC Analysis.

3.1.2. Evolution of the CFI transition degree in tablets

3.1.2.1. Is the transition uniform throughout the volume of the tablet? The evolution of the CFI transition degree in tablets two days after their fabrication is given in [Fig. 6](#). In order to observe the effects of direct compression process on τ , pure caffeine and the three binary mixtures of CFI/MCC were analysed. Results observed for tablets were compared to those obtained for uncompressed powders. Analyses were made in triplicate ($n=3$). Three parameters that may influence τ were analysed on [Fig. 6](#): compression pressure (symbol type), dilution/composition (x-axis) and tablet parts (full or empty symbol corresponding to the borders and the core of tablets, respectively).

Two days after tablet fabrication, the transition of metastable caffeine into its stable form was observed both in tablets and in uncompressed powders. Furthermore, τ values were higher in tablets than in uncompressed powders. This indicated that CFI transition degree was more important after compression.

For all the compositions, no significant difference on the transition degree was observed between the three compression loads. CFI transition degree was also the same between the core and the border of tablets. The transformation of the caffeine form I into form II could be considered uniform throughout the volume of the tablet. Consequently, for the rest of our study, these results will be combined.

Nonetheless in tablets, significant differences of the transition degree were observed with the compositions. This indicates that unlike uncompressed powders, after compression the transition of the caffeine form I into form II seems to be influenced by the dilution of the caffeine with MCC.

3.1.2.2. Influence of the compression pressure. Like previously for uncompressed powders, a kinetic study of the CFI transition degree occurring in tablets was also conducted during six months. For each composition, results obtained for tablets were compared to the ones obtained in uncompressed powders. For clarity reasons, [Fig. 7](#) presents the kinetic study of the CFI transition degree for one composition (78 wt% of CFI). However, the same results were observed for the other compositions.

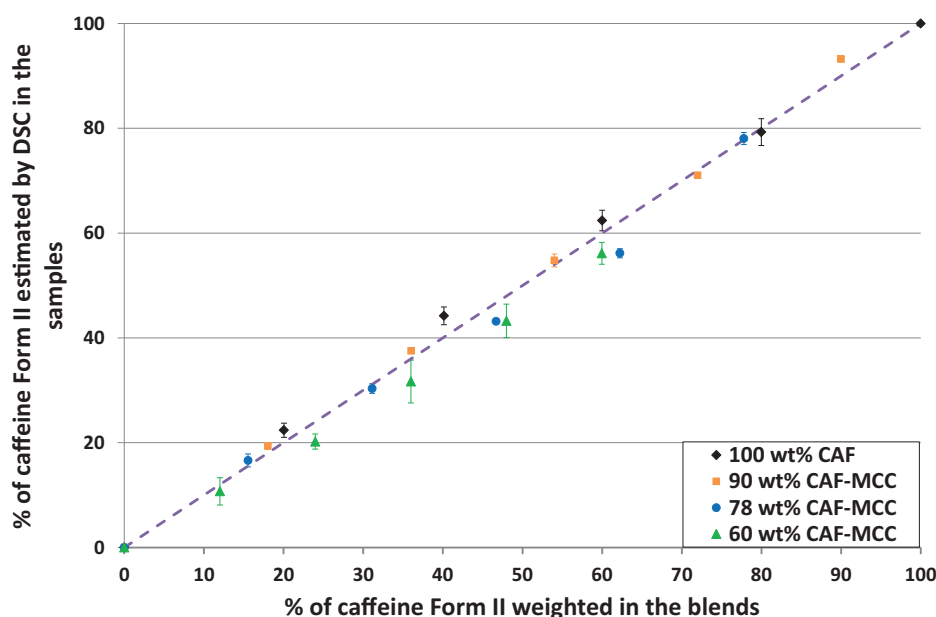


Fig. 3. Validation of the quantification method of caffeine Form II in the powder mixture for the pure caffeine and the three blends containing MCC as diluent.

Uncompressed powder and tablets made at three different compression loads (50, 100 and 200 MPa) were represented by the black and colour symbols, respectively. In tablets, the τ profile was similar to the one of uncompressed powder: a first rapid growth stage over the first 50 days until reaching a plateau. All along the kinetic study of the CFI transition degree for pure caffeine and binary mixtures of CFI/MCC, a constant gap of around 20% was observed between uncompressed powders and the tablets. The plateau value was more important in tablets than in uncompressed powders. Whatever the composition, no significant difference was observed between the three compression loads. These results mean that the compression pressure doesn't alter the transition of the caffeine Form I into Form II after compression, but the content of form II was initially more important in tablets than in uncompressed powder.

3.1.2.3. Influence of the dilution. In order to observe the dilution impact on τ , Fig. 8 presents the evolution over time of the CFI transition degree in tablets for pure caffeine and the three binary mixtures of CFI/MCC. As seen before, compression pressure had not an influence on τ , consequently results obtained for tablets made at different compression pressures were regrouped. This means that each dot on Fig. 8 corresponds to the mean value of eighteen DSC analyses made on tablets. Significant differences between the compositions were observed over time for the τ values. These results indicate that in tablets, the dilution of caffeine with MCC had an impact on the CFI transition degree: τ increased with the caffeine content in the blend. These results match up well with the ones obtained two days after tablet fabrication.

Furthermore, the plateau value of the transition degree increased with caffeine content in the blend. In addition, the

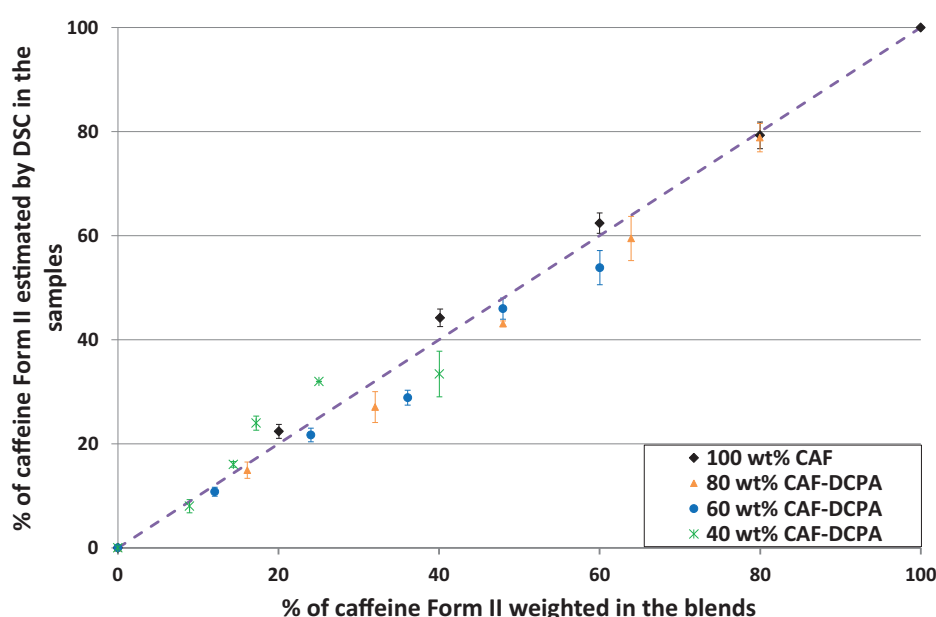


Fig. 4. Validation of the quantification method of caffeine Form II in the powder mixture for the pure caffeine and the three blends containing DCPA as diluent.

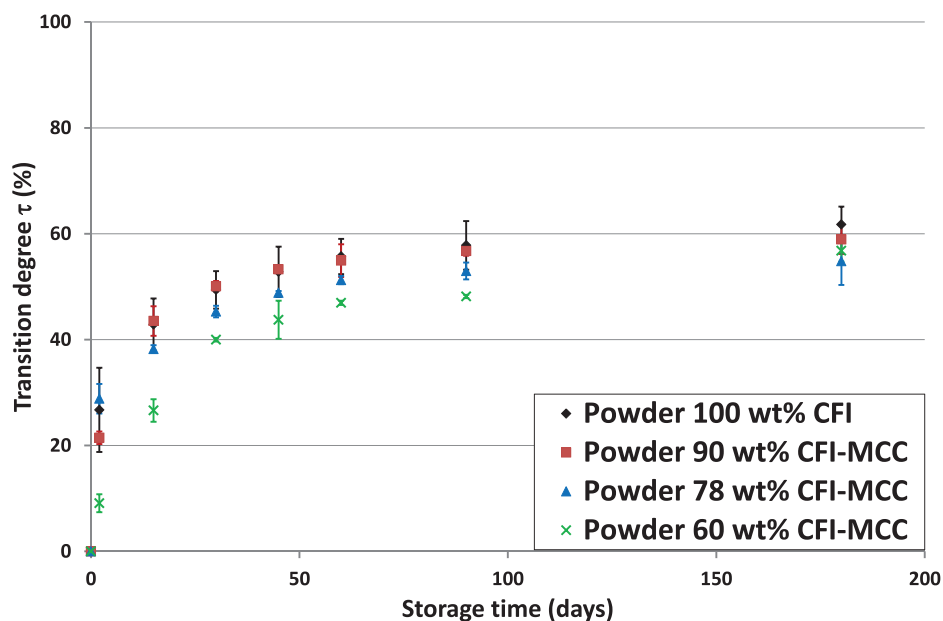


Fig. 5. Evolution over time of the CFI transition degree in uncompressed powders for the four binary mixtures (CFI/MCC), $n = 3$.

higher caffeine content in the blend, the faster the plateau value was reached.

The plateau values for τ in tablets and in uncompressed powders are given in Table 3. Whatever the composition, the plateau value was higher in tablets than in uncompressed powders. Moreover, the plateau was more quickly reached for tablets than for uncompressed powders.

3.2. Binary mixtures with DCPA as diluent

As indicate in “Tablet preparation” (Section 2.2), the storage of uncompressed powders and tablets was made at room temperature and during one year the temperature varies in a range from 18 to 30 °C. Unfortunately, the study of the CFI transition degree of pure CFI, CFI/MCC and CFI/DCPA were not carried out at the same time. Consequently, for tablets it is not possible to compare the pure caffeine with the binary mixtures of CFI/DCPA, neither

compare CFI/MCC with CFI/DCPA. Nevertheless, it's still interesting to observe the evolution of CFI transition degree for mixtures containing DCPA as diluent.

3.2.1. Evolution of the CFI transition degree (τ) in uncompressed powders

As well as MCC, a kinetic study was performed during six months in order to observe the evolution over time of the CFI transition degree for binary mixtures composed of CFI and DCPA. In uncompressed powders, evolution over time of the transition of caffeine Form I into Form II is given in Fig. 9. Analyses were made in triplicate. All along the kinetic study, no significant difference was observed whatever the compositions. These profiles are similar with the ones obtained for uncompressed binary mixture of CFI/MCC.

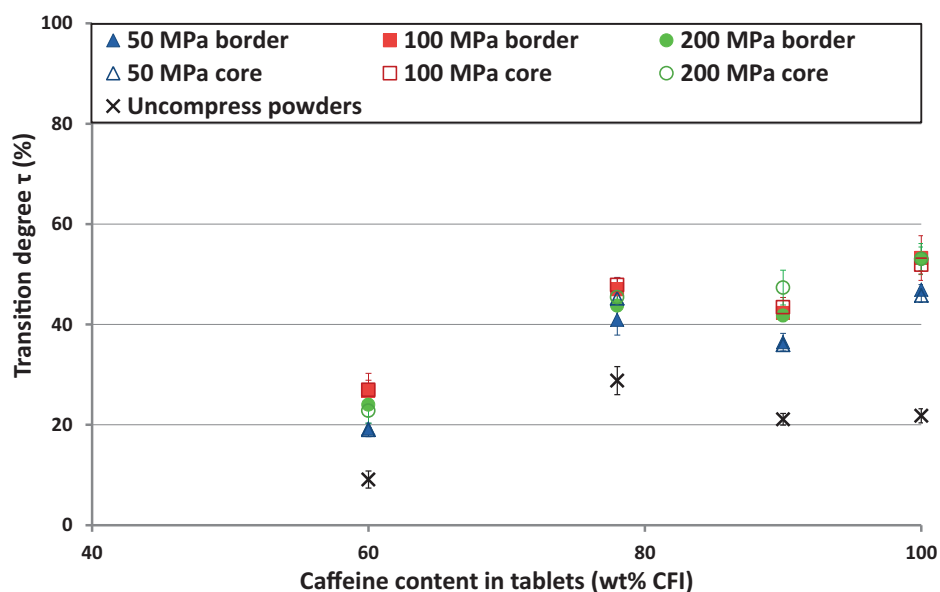


Fig. 6. Evolution of the CFI transition degree in tablets two days after their fabrication, $n = 3$.

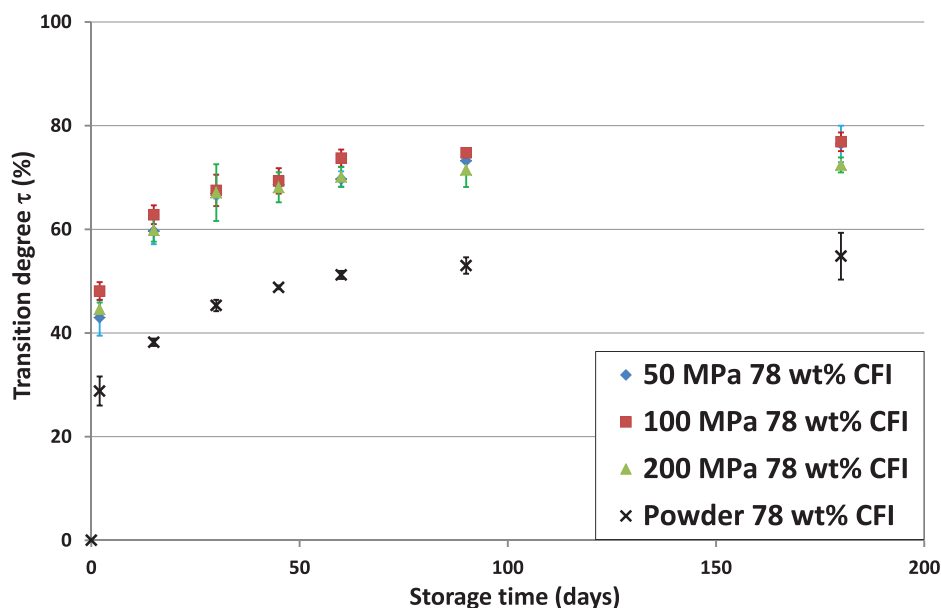


Fig. 7. Evolution over time of the CFI transition degree for the composition 78 wt% of CFI. (powders: $n=3$; tablets: $n=6$).

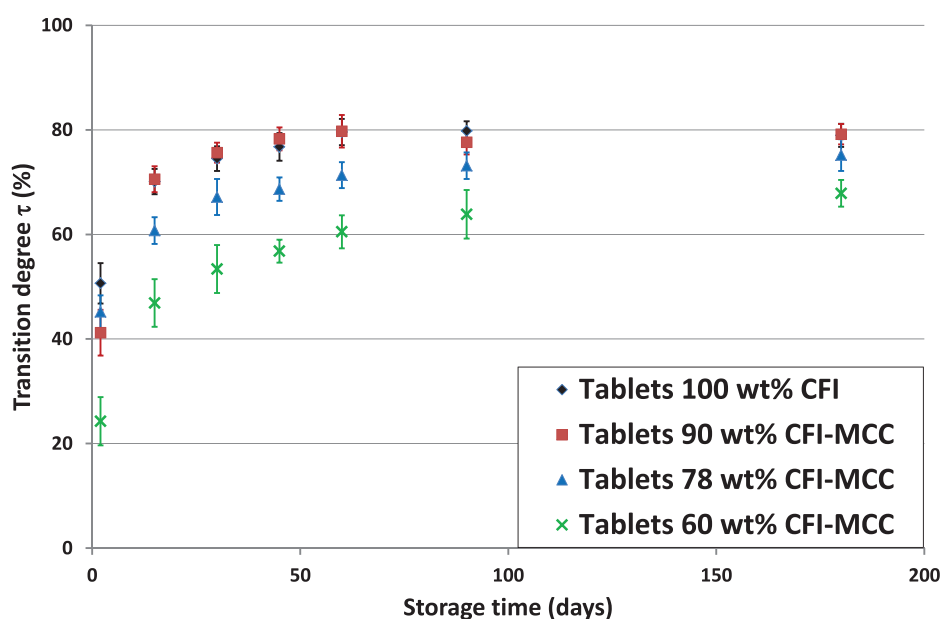


Fig. 8. Evolution over time of the CFI transition degree in tablets (mean value of the three compression loads) for the four binary mixtures of CFI/MCC ($n=18$).

3.2.2. Evolution of the CFI transition degree in tablets

3.2.2.1. Is the transition uniform throughout the volume of the tablet? For this study three compositions were analysed: 80, 60 and 40 wt% of CFI qs. DCPA. The evolution of the CFI transition

Table 3

Transition degree τ at long storage (plateau value) in the cases of uncompressed powder and tablet for several caffeine content blends. Tp: Time plateau.

Uncompressed powders			Tablets	
wt% CFI	τ (%)	Tp (days)	τ (%)	Tp (days)
100	62	90	80	60
90	57	90	80	60
78	55	90	75	90
60	55	110	70	90

degree in tablets two days after their fabrication is given in Fig. 10. In this figure, three parameters that can influence τ could be analysed: compression pressure (symbol type), dilution/composition (x-axis) and tablet areas (full or empty symbols corresponding to the borders and the core of tablets, respectively).

Two days after tablets fabrication, the transition of the caffeine Form I into form II was observed both in tablets and in uncompressed powders. The τ values in tablets were more important than those observed in uncompressed powders, these mean that CFI transition degree was more important after compression.

Furthermore, for all the compositions, no significant difference on the transition degree was observed between the three compression loads. The transformation of the caffeine Form I into Form II uniformly occurred throughout the different parts of the

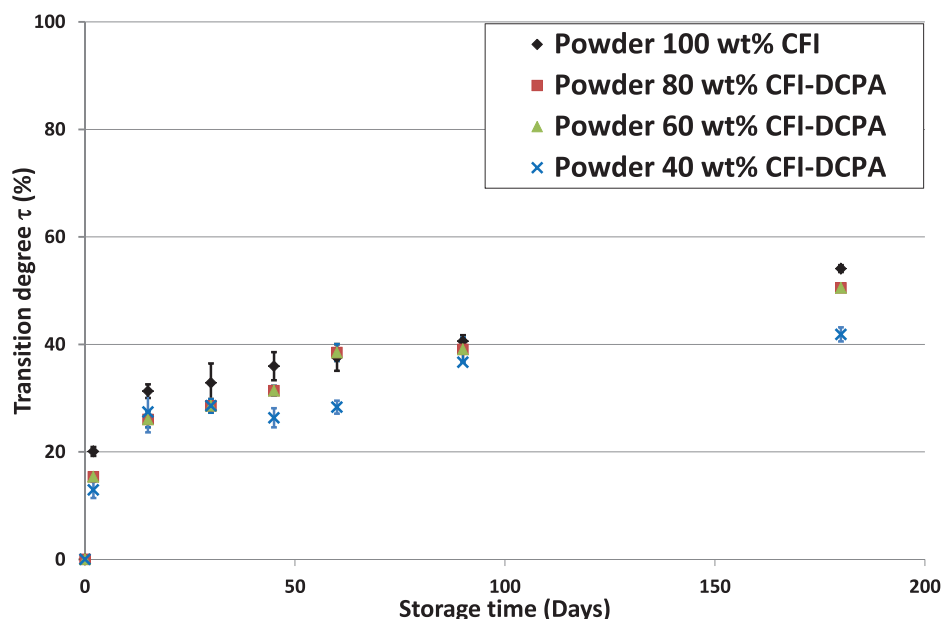


Fig. 9. Evolution over time of the CFI transition degree in uncompressed powders for the four binary mixtures (CFI/DCPA), $n=3$.

tablet (core and border). Therefore, results obtained for the core and the border of tablets will be combined. Contrary to CFI/MCC, a small impact of the composition was observed in tablets.

3.2.2.2. Influence of the compression pressure. For the three binary mixtures containing DCPA as diluent, tablets made from three compression loads (50, 100 and 200 MPa) were studied in order to evaluate the influence of this parameter on τ . For each composition, a comparison between uncompressed powder and tablets was made. For clarity purposes, Fig. 11 presents only the kinetic study of the CFI transition degree for one composition: 80 wt% of CFI (the same results were observed for the other ones). Uncompressed powder and tablets made at three different compression loads were represented by the black and colour symbols, respectively.

The transition degree profile was similar both in uncompressed powder and in tablets. All along the kinetic study of the CFI transition degree for binary mixtures of CFI/DCPA, a constant gap of around 30% was observed between uncompressed powder and tablets. The transition degree of the caffeine Form I into Form II continued to increase with time, no threshold level was observed for τ . Different values of the transition degree appeared according to the compression pressure applied over the first 50 days, after that, no significant difference was observed. For binary mixtures of CFI/DCPA, the transition of the caffeine Form I into Form II did not seem to be influenced by the compression loads.

3.2.2.3. Influence of the dilution. The time evolution of τ in tablets for the three compositions (CFI/DCPA) is given in Fig. 12. Considering that compression pressure had not an impact on

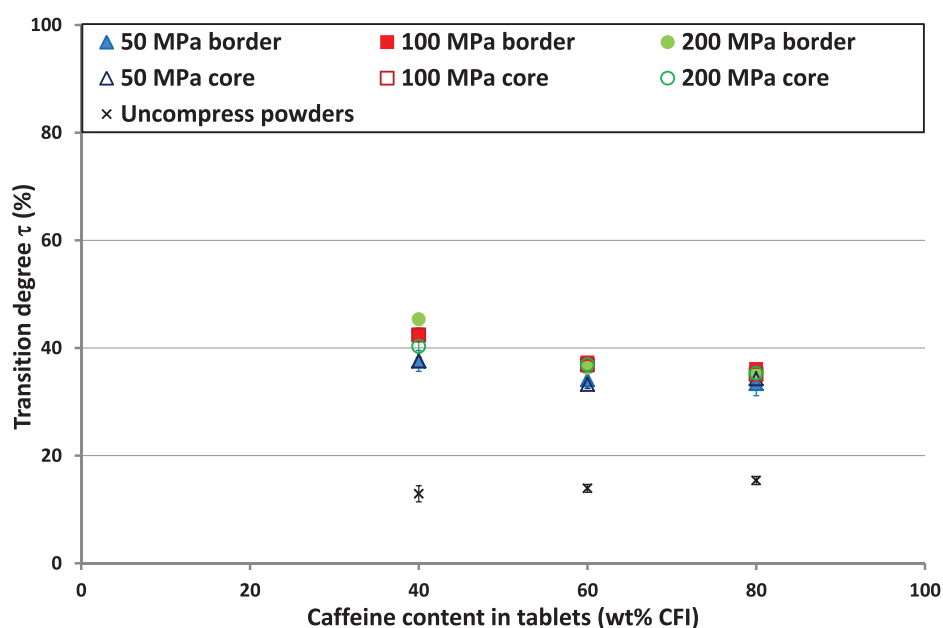


Fig. 10. Evolution of the CFI transition degree two days after compression versus the caffeine content in tablets (CFI/DCPA).

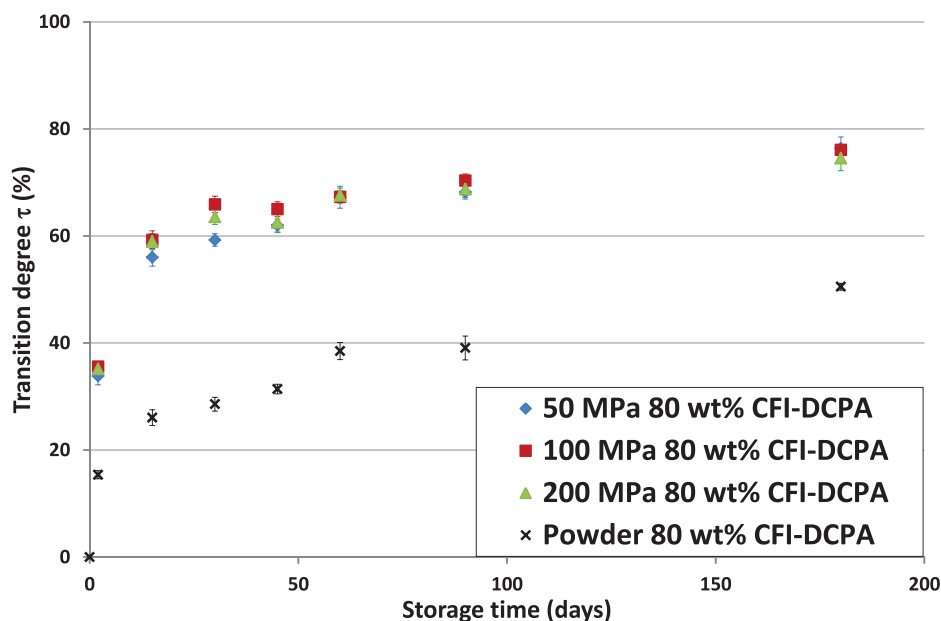


Fig. 11. Evolution over time of the CFI transition degree for the composition 78 wt% of CFI. (powders: $n=3$; tablets: $n=6$).

the CFI transition degree, the results obtained for tablets made at different compression loads were regrouped. Little differences on the transition ratio appeared according to the compositions over the first 50 days, after that, no significant difference was observed. The transition degree of the caffeine Form I continued to increase with time. In tablets, the dilution of caffeine with DCPA did not influence the CFI transition degree. These results are similar with the ones obtained with the uncompressed powders.

4. Discussion

4.1. Evolution of the CFI transition degree (τ) in uncompressed powders

Whatever the diluent used, the transition of pure caffeine Form I into Form II was rapidly observed in uncompressed powders (two

days after the batch production of CFI). These results are consistent with those found in the literature by Mazel et al. (2011) and Hédoux et al. (2011a,b) and confirm that the metastable Form I of the caffeine tends spontaneously to move towards its stable Form II. At long time storage, the transition kinetic rate is slowed down for two possible reasons: (i) the converted parts in the particle stop their expansion when they are in contact each other (ii) the inner volume fraction of Form I available for nucleation of Form II decreases.

However, the τ profiles of mixtures containing MCC shows a first rapid growth stage over the first 50 days until reaching a plateau from the fiftieth day. By contrast, for mixtures containing DCPA, none plateau was reached, CFI transition degree profile presents a first rapid growth stage only over the first 15 days, after that, τ continues to increase progressively over the time. This difference cannot be explained by the nature of the diluent, but

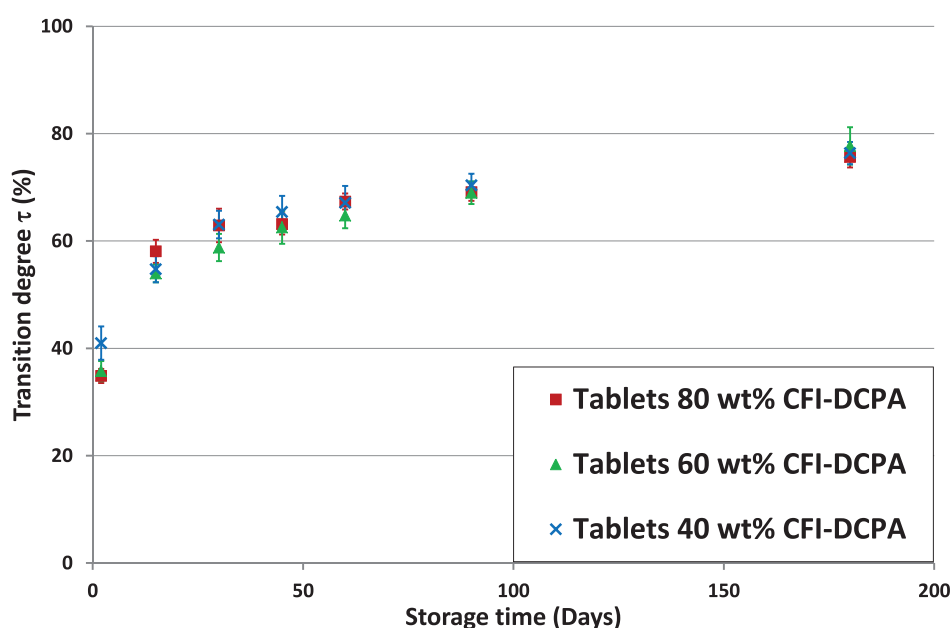


Fig. 12. Evolution over time of the CFI transition degree in tablets (mean value of the three compression loads) for the three binary mixtures of CFI/DCPA ($n=18$).

may be due to the batch of caffeine Form I and/or to the storage temperature changes (as mentioned previously).

4.2. Evolution of the CFI transition degree in tablets

These kinetic studies help to highlight the influence of the diluent on the CFI transition degree. Whatever the diluent used, CFI transition degree was higher in tablets than in uncompressed powders. This means that a part of the transformation was induced by the direct compression process. These results are in accordance with those reported in the literature in compression (Pirttimakki et al., 1993; Mazel et al., 2011) and in hydrostatic pressurizing (Hédoux et al., 2013). Moreover, the compression pressures did not have an impact on τ . In accordance with Hubert et al. (2011), the compression load did not alter the transition degree of the caffeine Form I into Form II. For CFI, whatever the values of the compression pressure applied in this study, the transition degrees just after compression were similar. One could assume that the compression pressure has just a triggering effect when a sufficient compression pressure is applied in tableting.

It is known that the stress applied during tableting is not uniformly distributed in compact, but the stress and density in compressed powders are localized (Moe and Rippie, 1997). Nonetheless, in agreement with observations made by Hubert et al. (2011), no difference on the transition of the caffeine Form I into Form II was observed between regions considered (core and border). These observations mean that even if the stress was not uniformly distributed in all parts of the tablet, the transition of CFI is occurring throughout the tablet volume. This is in accordance with previous results which showed that transition degree of the caffeine form I into Form II was not affected by the compression level.

The nature of the diluent has an impact on the transition degree occurring during the compression process. Concerning the impact of the API dilution, two situations were observed in function of the diluent used. With MCC, the API dilution had an impact on τ : CFI transition degree increased with the caffeine content in the blend. Conversely, the effect of the diluent content was not significant for CFI/DCPA mixtures. These differences observed between mixtures containing MCC and those with DCPA could be due to the different behaviour of the diluent under compression. In addition to their different mechanical properties, MCC exhibits a plastic deformation and DCPA a fragmentary behaviour under compression (Ilkka and Paronen, 1993). Indeed, diluents are well known to be able to affect the solid-state transition kinetics of APIs during various unit operations (Allesø et al., 2009). Schmidt et al. (2003, 2004) have studied the potential of some diluents for minimizing polymorphic or pseudopolymorphic transitions of API, which are induced by the tableting process. They have indicated that some diluent could have the ability to partially prevent the transformation of the drug. This difference can be attributed to the different behaviour of the diluent under compression.

The τ profile in tablet is similar than in uncompressed powder: a first rapid growth step followed by a plateau or a small increasing rate. A constant gap between the two profiles was observed for both diluent. The values of these gaps were not dependent on the caffeine content in mixtures, but differ according to the diluent: a 20% gap for MCC mixtures and 30% gap for DCPA mixtures. It means that the transition mechanism is the same, the only difference is due to the higher initial transition value in tablet due to the initial compression load. However, the plateau value was more quickly reached in tablets than with uncompressed powders. Consequently the compression has not only triggered the transition, but the transition mechanism after compression is afterwards more intense.

Table 4

Values of τ_N and n calculated with the kinetic laws (5) for uncompressed powder and tablets, respectively.

Diluent	wt% CFI	Uncompressed powders		Tablets	
		n	τ_N	n	τ_N
DCPA	100	0.25	934	–	–
	80	0.31	776	0.26	40
	60	0.30	1321	0.26	45
	40	0.28	1796	0.22	36
MCC	100	0.33	114	0.19	8
	90	0.30	147	0.25	13
	78	0.20	398	0.19	23
	60	0.50	174	0.32	84

4.3. Analysis of the transformation kinetic rate and mechanism of the caffeine Form I into Form II

The solid-state transformations are usually controlled by the nucleation and growth processes of the new phase, which is described with a first-order transition kinetic rate. The Johnson-Mehl Avrami (JMA) approach is widely used in studies dedicated to transformation kinetics of powders at solid state (Duan et al., 2015; Jiang et al., 2014). The JMA equation is expressed as follows:

$$X(t) = 1 - e^{-\left(\frac{t}{\tau_A}\right)^{n_A}} \quad (4)$$

where X is the volume fraction of the transformed phase (caffeine Form II in this study), τ_A is the overall rate constant that generally depends on the germination rate and its type, as well as growth rate, n_A is usually known as Avrami's exponent which is characteristic of the growth mode and t represents time. An initial induction time is a general feature of a first order transition, and this induction time increases with the value of n (n from 1 to 4). Consequently the transition profile is sigmoidal. This sigmoidal Avrami law becomes questionable when the transformation occurs in constrained geometry (Delcourt et al., 1991) like the profile measured in this study. The particle volume could be infinitely subdivided into crystallites so small enough that they are immediately converted once nucleated. The transformed fraction $X(t)$ coincides with the nucleation fraction (Decroix et al., 2008). When the transformation proceeds only by nucleation, without growth process, a stretched exponential law is then used:

$$X(t) = 1 - e^{-\left(\frac{t}{\tau_N}\right)^n} \quad (5)$$

where τ_N , the characteristic kinetic time, is controlled by nucleation only and becomes highly dependent on the cell size. The exponent n is then equal or lower than 1 ($n=1$ indicate that the crystallites exhibit the same size) By contrast, when crystallites are distributed in size, n is lower than 1, meaning that nuclei will appear in the largest ones and were converted first, and therefore, the smallest ones are transformed later (or hardly ever) since the nucleation probability is infinitesimal. Modelling the transition kinetic rate of uncompressed caffeine Form I into Form II followed at different temperature between 45–90 °C with several techniques like X-ray diffraction and microcalorimetry (Letho and Laine, 1998), dielectric relaxation (Decroix et al., 2008; Decroix, 2009), Raman spectroscopy (Hédoux et al., 2011b) has been already published in the literature. The stretched exponential law is in good agreement with the experimental data, the value of n seems to depend on the technique used. With X-ray diffraction measurement, the reported values of n are 0.24, 0.33 and 0.37 at 45 °C, 60 °C and 80 °C, respectively. With microcalorimetry, n varies between 0.37 and 0.47 and with the dielectric relaxation technique n is about 0.5.

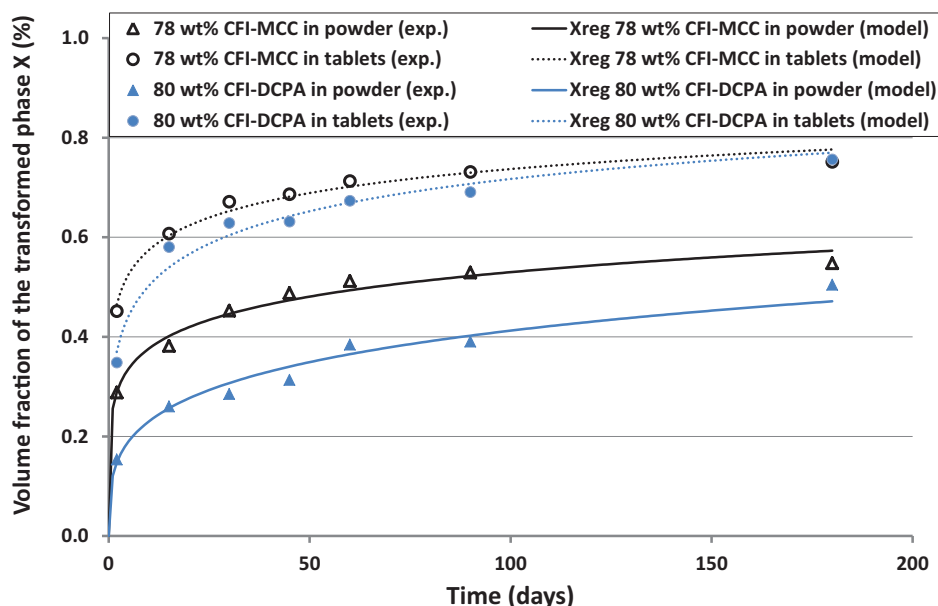


Fig. 13. Evolution over time of the volume fraction of the transformed phase. Comparison between experimental data and calculated values obtained from the kinetic laws (5) for uncompressed powder and tablets, respectively.

For this study on uncompressed powders and tablets, the values of n and τ_N were determined according to the Expression (5). Results are present in Table 4. The calculated profiles are shown in Fig. 13 and compared with the experimental points. The mean relative difference between the experimental and the calculated volume fractions is 6% and 3% for uncompressed powders and tablets, respectively. This indicates that the transition kinetic rate measured in this study could be represented correctly with this stretched exponential law. The values of n are in a close range from 0.22 to 0.31 with DCPA as the diluent, and more scattered from 0.19 up to 0.50 with the MCC mixture. These values are in accordance with the ones previously reported in the literature. The presence of the diluent has not a decisive impact on the transformation mechanism, and the exponent value lower than 1 confirms the presence of a distribution of small crystallites, probably a majority of them exhibiting a lower size dimension than the natural length scale (Decroix et al., 2008). A comparison of the values of n and τ_N obtained between tablets and uncompressed powders bring two indications. First, the values of n are close. Considering the assumptions of this model, the compression load during tableting had neither reduced the size of the crystallites nor their size distribution. This means that for both situations, the transition mechanism is similar, i.e., controlled by the nucleation rate, until a plateau value for which the nucleation frequency is negligible. Secondly, the value of τ_N is several times lower for tablets than for uncompressed powders. The reduction of τ_N is the result of the triggering of the transition during the tableting. At least these considerations are the same whatever the diluent and the caffeine content.

5. Conclusion

In this work, the polymorphic transitions of the caffeine Form I into Form II that occur during the direct compression process were studied in order to improve the understanding of the PITs. Three parameters that could impact the phase transition of the caffeine Form I were analysed: nature of the diluent, dilution of the API and compression pressures. Results shown that the transition degree of the caffeine Form I into Form II, was higher in tablets than in uncompressed powders. This means that direct compression

process has a triggering effect on the polymorphic transition of the caffeine Form I $\rightarrow$ II. Like for uncompressed powders, the transition of the caffeine Form I into Form II in tablets continue after compression, but starting at a higher value. Moreover, the CFI transition degree in tablets depends on the formulation parameters (diluent used and API dilution). The dilution impact is only observed for mixtures containing MCC. Nevertheless, the processing parameter (compression load) has not an impact on the CFI transition degree.

This study allowed improving the understanding of the transformation of the metastable Form of the caffeine (Form I) into its stable form (Form II) during the direct compression process. A stretched exponential law of the Johnson-Mehl-Avrami model well describes the kinetics transition of the caffeine Form I into Form II at room temperature in both uncompressed powders and tablets. The tableting accelerates the polymorphic transition without modifying its mechanism (controlled by nucleation only). Certainly, the protocols reported here should provide referenced methods for investigating solid phase transformations occurred in other oral solid dosage forms such as three-dimensional printing tablets (Yu et al., 2009) and electrospun medicated nanofibers (Yu et al., 2015, 2016).

Acknowledgements

The support of the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche is gratefully acknowledged. We would like to thank Medelpharm especially T. Ménard, G. Tardy and B. Villa as well as the technician G. Conod-Nardi for her technical support. The authors are also grateful to Pr. Alain Hédoux for stimulating discussions.

References

- Allesø, M., Tian, F., Cornett, C., Rantanen, J., 2009. Towards effective solid form screening. *J. Pharm. Sci.* 99, 3711–3718.
- Armstrong, N.A., 2002. Tablet manufacture, 3rd ed. In: Swarbrick, J. (Ed.), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 3. Informa Healthcare Inc., New York, pp. 2723.
- Bauer, J., Spanton, S., Henry, R., Quick, J., Dziki, W., Porter, W., Morris, J., 2001. Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharm. Res.* 18, 859–866.

- Boldyreva, E.V., Dmitriev, V., Hancock, B.C., 2006. Effect of pressure up to 5.5 GPa on dry powder samples of chlorpropamide form—A. *Int. J. Pharm.* 327, 51–57.
- Brittain, H.G., 2002. Effects of mechanical processing on phase composition. *J. Pharm. Sci.* 91, 1573–1580.
- Chan, H.K., Doelker, E., 1985. Polymorphic transformation of some drugs under compression. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 11, 315–332.
- Decroix, A.A., Carpentire, L., Descamps, M., 2008. Time-resolved dielectric investigation of relaxation kinetics in metastable caffeine. *Philos. Mag.* 88, 3925–3930.
- Decroix, A.A., 2009. Stabilité physique et désordre orientationnel dans un cristal à usage thérapeutique: la caféine. Ph.D. Thesis. University of Lille 1, France.
- Delcourt, O., Descamps, M., Hilhorst, H.J., 1991. Size effect in a nucleation and growth transformation. *Ferroelectrics* 124, 109–114.
- Derollez, P., Correia, N.T., Danede, F., Capet, F., Affouard, F., Lefebvre, J., Descamps, M., 2005. Ab initio structure determination of the high-temperature phase of anhydrous caffeine by X-ray powder diffraction. *Acta Crystallogr. Sect. B* 61, 329–334.
- Descamps, M., Willart, J.F., Dudognon, E., Caron, V., 2007. Transformation of pharmaceutical compounds upon milling and comilling: the role of Tg. *J. Pharm. Sci.* 96, 1398–1407.
- Doelker, E., 2002. Modifications cristallines et transformations polymorphes au cours des opérations galéniques. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 60, 161–176.
- Duan, C.W., Hu, L.X., Sun, Y., Zhou, H.P., Yu, H., 2015. Reaction kinetics for the solid state synthesis of the $\text{AlH}_3/\text{MgCl}_2$ nano-composite by mechanical milling. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 17, 22152–22159.
- European Pharmacopoeia, 2014. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), eighth ed. European Pharmacopoeia, Strasbourg, France.
- Griesser, U.J., Szelagiewicz, M., Hofmeier, U., Pitt, C., Cianferani, S., 1999. Vapor pressure and heat of sublimation of crystal polymorphs. *J. Therm. Anal. Calorim.* 57, 45–60.
- Hédoux, A., Guinet, Y., Descamps, M., 2011a. The contribution of Raman spectroscopy to the analysis of phase transformations in pharmaceutical compounds. *Int. J. Pharm.* 417, 17–31.
- Hédoux, A., Decroix, A.A., Guinet, Y., Paccou, L., Derollez, P., Descamps, M., 2011b. Low- and high-Frequency Raman investigations on caffeine: polymorphism, disorder and phase transformation. *J. Phys. Chem. B* 115, 5746–5753.
- Hédoux, A., Guinet, Y., Paccou, L., Danède, F., Derollez, P., 2013. Polymorphic transformation of anhydrous caffeine upon grinding and hydrostatic pressuring analyzed by low-frequency Raman spectroscopy. *J. Pharm. Sci.* 102, 162–170.
- Hubert, S., Briancon, S., Hédoux, A., Guinet, Y., Paccou, L., Fessi, H., Puel, F., 2011. Process induced transformations during tablet manufacturing: phase transition analysis of caffeine using DSC and low frequency micro-Raman spectroscopy. *Int. J. Pharm.* 420, 76–83.
- Ilkka, J., Paronen, P., 1993. Prediction of the compression behaviour of powder mixtures by the Heckel equation. *Int. J. Pharm.* 94, 181–187.
- Jiang, Y.-H., Liu, F., Wang, J.-C., Zhang, Z.-H., 2014. Solid-state phase transformation kinetics in the near-equilibrium regime. *J. Mater. Sci.* 50, 662–677.
- Lefebvre, C., Guyot-Hermann, A.M., Dragnet-Brughmans, M., Bouche, R., Guyot, J.C., 1986. Polymorphic transitions of carbamazepine under grinding and compression. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 12, 1913–1927.
- Lehto, V.P., Laine, E., 1998. A kinetic study of polymorphic transition of anhydrous caffeine with microcalorimeter. *Thermochim. Acta* 317, 47–58.
- Manduva, R., Kett, V.L., Banks, S.R., Wood, J., Reading, M., 2008. Calorimetric and spatial characterization of polymorphic transitions in caffeine using quasi-isothermal MTDSC and localized thermomechanical analysis. *J. Pharm. Sci.* 97, 1285–1300.
- Mazel, V., Delpace, C., Busignies, V., Faivre, V., Tchoreloff, P., Yagoubi, N., 2011. Polymorphic transformation of anhydrous caffeine under compression and grinding: a re-evaluation. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 37, 832–840.
- Moe, D.V., Rippie, E.G., 1997. Non-destructive viscoelastic analysis of anisotropy in compressed tablets. *J. Pharm. Sci.* 86, 26–32.
- Morris, K.R., Griesser, U.J., Eckhardt, C.J., Stowell, J.G., 2001. Theoretical approaches to physical transformations of active pharmaceutical ingredients during manufacture processes. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 48, 91–114.
- Otsuka, M., Ibe, K., Tokudome, Y., Ohshima, H., 2009. Nano- and macro- geometrical structural change of caffeine and theophylline anhydrate tablets during hydration process by using X-ray computed tomography. *Colloids Surf. B Biointerfaces* 73, 351–359.
- Petit, S., Coquerel, G., 2004. Transformations physiques de cristaux moléculaires induites par les procédés industriels de fabrication : approche théorique, conséquences et exemples. Cristal 3, conférence sur la cristallisation et la précipitation industrielles, Saint-Etienne.
- Pinto, S.S., Diogo, P., 2006. Thermochemical study of two anhydrous polymorphs of caffeine. *J. Chem. Thermodyn.* 38, 1515–1522.
- Pirttimakki, J., Laine, E., Ketolainen, J., Paronen, P., 1993. Effects of grinding and compression on crystal structure of anhydrous caffeine. *Int. J. Pharm.* 95, 93–99.
- Sahoo, P., 2015. Molecular recognition of caffeine in solution and solid state. *Bioorg. Chem. Rev.* 58, 26–47.
- Schmidt, A.G., Wartewig, S., Picker, K.M., 2003. Potential of carrageenans to protect drugs from polymorphic transformation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 56, 101–110.
- Schmidt, A.G., Wartewig, S., Picker, K.M., 2004. Polyethylene oxides: protection potential against polymorphic transitions of drugs? *J. Raman Spectrosc.* 35, 360–367.
- Ticehurst, M.D., Marziano, I., 2015. Integration of active pharmaceutical ingredient solid form selection and particle engineering into drug product design. *J. Pharm. Pharmacol.* 67, 782–802.
- Wu, C.Y., Seville, J.P.K., 2009. A comparative study of compaction properties of binary and bilayer tablets. *Powder Technol.* 189, 285–294.
- Yu, D.G., Branford-White, C., Ma, Z.H., Zhu, L.M., Li, X.Y., Yang, X.L., 2009. Novel drug delivery devices for providing linear release profiles fabricated by 3DP. *Int. J. Pharm.* 370, 160–166.
- Yu, D.G., Li, X.Y., Wang, X., Yang, J.H., Bligh, S.W.A., Williams, G.R., 2015. Nanofibers fabricated using triaxial electrospinning as zero order drug delivery systems. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 7, 18891–18897.
- Yu, D.G., Yang, C., Jin, M., Williams, G.R., Zou, H., Wang, X., Bligh, S.W.A., 2016. Medicated janus fibers fabricated using a Teflon-coated side-by-side spinneret. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 138, 110–116.
- Zhang, Y., Law, Y., Chakrabarti, S., 2003. Physical properties and compact analysis of commonly used direct compression binders. *AAPS PharmSciTech* 4 (Article 62).
- Zhang, G.G.Z., Law, D., Schmitt, E.A., Qiu, Y., 2004. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 56, 371–390.



Processing-induced-transformations (PITs) during direct compression: impact of compression speeds on phase transition of caffeine

Audrey Juban, Stephanie Briancon & François Puel

To cite this article: Audrey Juban, Stephanie Briancon & François Puel (2016): Processing-induced-transformations (PITs) during direct compression: impact of compression speeds on phase transition of caffeine, Drug Development and Industrial Pharmacy, DOI: [10.1080/03639045.2016.1179753](https://doi.org/10.1080/03639045.2016.1179753)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/03639045.2016.1179753>



Accepted author version posted online: 24 Apr 2016.
Published online: 10 May 2016.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 5



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

ORIGINAL ARTICLE

Processing-induced-transformations (PITs) during direct compression: impact of compression speeds on phase transition of caffeine

Audrey Juban^a, Stephanie Briancon^a and François Puel^{a,b}

^aUniv Lyon, Université Lyon 1, CNRS, UMR5007, LAGEP, 43 bd du 11 Novembre 1918, Lyon, France; ^bLGPM, Laboratoire de Génie des Procédés et Matériaux, CentraleSupélec, Université Paris-Saclay, Grande Voie des Vignes, Châtenay-Malabry, France

ABSTRACT

For pharmaceutical industry, understanding solid-phase transition of the active pharmaceutical ingredient (API) induced by the manufacturing process is a key issue. Caffeine was chosen as a model API since it exhibits a polymorphic transformation during tableting. This study investigated the impact of the compression speed on the phase transition of anhydrous Form I (CFI) into Form II. Tablets were made from pure CFI and binary mixtures of CFI/microcrystalline cellulose, with an electric press well instrumented at three different compression speeds (50, 500 and 4500 mm min⁻¹). For each velocity of the mobile punch studied, tablets made from three compression pressures (50, 100 and 200 MPa) were analyzed. The determination of the CFI transition degree was performed using a Differential Scanning Calorimetry (DSC). The CFI transition degree was monitored during three months in order to obtain the transformation profile of the API in tablets and in uncompressed powder. The modeling of the profile with a stretched exponential kinetic law (Johnson–Mehl–Avrami model) was used for the identification of the transition mechanism. The direct compression process triggered the polymorphic transformation in tablet when a sufficient compression pressure is applied. The velocity of the punch did neither impact the transition degree just after compression nor the transformation profile. The transition mechanism remained driven by nucleation for several operating conditions. Consequently, the punch velocity is not a decisive process parameter for avoiding such phase transition in tableting. As already observed, the compression pressure did not influence the transition whatever the compression speed and the velocity.

ARTICLE HISTORY

Received 15 March 2016
Revised 11 April 2016
Accepted 13 April 2016
Published online 11 May 2016

KEYWORDS

Caffeine; direct compression; polymorphic transformation; process parameters; processing induced transition; tableting

Introduction

For pharmaceutical industry, processing-induced-transformations (PITs) in drug products manufacturing are of great importance. Several authors have worked on these transformations^{1–4}. Solid-state transitions that may occur during manufacturing processes can affect the quality of the final dosage form⁵. Even now, manufacturers have no control over these phenomena. A recent theoretical approach of the PITs assumes that each step of a process can generate a stress (thermal, mechanical or chemical) which could cause a modification in the thermodynamic equilibrium of the system and lead to a phase transformation of the product^{6,7}.

Nowadays, tablets are the most popular pharmaceutical dosage forms in production^{8,9}. In the past few years, the use of direct compression has rapidly increased¹⁰ due to its economic interest and its process which avoids the steps of wet granulation and drying processes. In the pharmaceutical field, it is well known that active pharmaceutical ingredients (APIs) and excipients may exist under different crystalline forms depending on the treatment they receive^{11,12}. For solid dosage form development, the stable form of the API is recommended as the starting material¹³. However, as each polymorphic form has its own physico-chemical properties (such as solubility, dissolution rate, and bioavailability), metastable forms may be used in pharmaceutical development because of the desired properties for the final product. Many parameters in the manufacturing process itself could have an impact on these phase transitions. In the literature, several authors have observed polymorphic transformations occurring during the compression process^{14–18}.

In this work, caffeine (C₈H₁₀N₄O₂) was used as a model API. Two polymorphic forms of caffeine are known and called Form I and Form II. The commercial anhydrous caffeine Form II is stable at room temperature until 145 °C and the Form I is stable at ambient pressure from the transition temperature (145 °C) until its melting point 236 °C¹⁹. This common molecule, which presents simple enantiotropic behavior and a reversible transformation at solid state, is well known for polymorphic studies^{18,20–22}.

In a previous work⁴, three parameters that could impact the phase transition of the caffeine Form I (CFI) into Form II (CFII) have been analyzed: nature of the diluent, dilution of the API and compression pressure. The first two formulation parameters have an impact on the CFI transition degree. By contrast, for the two binary systems studied, the authors have shown that the transition degree induced by the compression was not dependent on the compression pressure.

This study, complementary to the previous work, focused on the evaluation of the impact of another process parameter on the phase transition of caffeine Form I: the compression speed (i.e. velocity of the mobile punch) during tableting. Indeed, it is well known that compression speed, applied during tableting, can have significant effects on the compaction properties of pharmaceutical powder^{8,23–26}. Garr and Rubinstein²³ have showed that the capping pressures decrease with increasing speed of compression. Moreover, Larhrib et al.²⁵ displayed an increase in the mean yield pressure with the compression speed. Consequently, the compression speed during tableting may also have an impact on the

Table 1. Particle size distribution parameters of CFI and MCC ($n = 3$).

Powders	Dv10 ^a (μm)	Dv50 ^a (μm)	Dv90 ^a (μm)
CFI	19.7 ± 0.7	67.8 ± 2.1	160.5 ± 3.5
MCC	28.3 ± 0.1	119.0 ± 0.0	268.7 ± 1.2

^aAverage calculated from 3 measurements.

polymorphic transition of the caffeine Form I into Form II. To the best of our knowledge, this point has not yet been investigated in the literature. In this study, tablets were made at three different compression speeds. During tableting, the compression speed was constant until the maximum defined compression pressure was reached. The control of this parameter was possible with the compression technique used (electric press), which was not the case in the previous study (compression driven by force). In addition, for each velocity of the mobile punch studied, tablets made from three compression pressures were analyzed. The determination of the solid–solid phase transition of caffeine Form I was performed by thermal analysis.

Material and methods

Materials

The caffeine Form I (CFI) was used as a model API. It was obtained using the method described by Juban et al.⁴. In order to ensure that the particles exhibit a 100% polymorphic purity (Form I), a Differential Scanning Calorimetry (DSC) analysis was performed for each batch of CFI (results not shown). Microcrystalline cellulose (MCC), Avicel® PH-102, was obtained from FMC Health and Nutrition (PA).

The particle size distribution for these two materials was measured with a Mastersizer® 3000 using an AeroS dry dispersion unit (Malvern Instruments, Worcestershire, United Kingdom). The Fraunhofer model was selected to transform the dynamic light scattering measurements into a particle size distribution. The resulting volume density function was averaged. The calculation of the different standard percentile (Dv10, Dv50 and Dv90) was performed following the British standard BS2955.1993. Measurements were performed in triplicate on each powder. Their values with their standard deviations are listed in Table 1.

Tablets preparation

Cylindrical tablets were prepared with a binary mixture of anhydrous caffeine Form I (a day after its manufacture) and MCC as a diluent. Diluent was mixed in various proportions with caffeine content of 78 and 90 wt% of CFI. The blending was performed with a tridimensional mixer (Turbula® T2F, Glen Mills Inc., NJ) at a rotational rate of 49 rpm (for 10 minutes). A series of pure CFI tablets (100 wt% of CFI) was also made. All compacts were made at constant mass (about 150 mg) using a tensile test system (ElectroPuls™ E10000, Instron®, Élancourt, France), and its data acquisition software (WaveMatrix™, Instron®, Élancourt, France). A sensor of 10 kN was used. Compressions were performed with an electric press. The compression is driven by displacement until reaching the required force. This technology allows obtaining a constant compression speed. The acquisition of the position of the punch and the pressure is made with a frequency of 10 Hz. The mean relative deviation of the compression speed during tableting is of 5%. Specific tools with flat-punches 6.50 mm of diameter, and die set, were fitted on the device. Compression was made by the upper punch. The compression forces were measured with the sensor located on the upper punch. In this work, tablets were

produced without lubricant. Three different compression speeds were studied: 50, 500, 4500 mm min⁻¹ for three different compression forces (1.66 kN, 3.32 kN, 6.64 kN) corresponding at 50 MPa, 100 MPa and 200 MPa in compression pressure, respectively. The tablet weight and thickness (shown in Table 2) were measured just after compression according to the European Pharmacopeia method section 2.09.05²⁷. The product was stored at room temperature during three months.

Transition kinetic study by thermal analysis

The DSC device used for the calorimetric measurements was a Q200® from TA Instruments (DE). Calibration was performed with indium. Aluminum crucibles with perforated caps were used and the heating rate was 10 °C min⁻¹ from 20 °C to 270 °C under a nitrogen purge of 50 mL/min. MCC releases water when heated above 40 °C. Thus, to avoid an increase of pressure in the crucible, a hole was made in the lids for DSC measuring instruments. This method ensured a good reliability of the experiments. Analyses were made in triplicate. DSC takes into account a macroscopic fraction (about 10 mg) of the tablet that was applied in order to estimate the transition degree in the core of tablet. For the study of CFI transition degree, a kinetic analysis has been performed for each mixture (uncompressed powders and tablets) at the following specific times: 2, 15, 30, 45, 60 and 90 days after tablets fabrication. Uncompressed powders were considered as the references, in order to investigate the tableting impact by comparing the transition kinetic profiles between tablets and uncompressed powders.

Concerning crucibles preparation, two methods were used depending on the type of the sample: powder or tablet. For powders, around 10 mg of sample was put in the crucible. For a correct and reproducible DSC analysis, the bottom of each crucible must be completely covered by the sample. Indeed, this method allows ensuring a homogeneous temperature distribution throughout the sample. Consequently, a special tool was designed for these thermal analyses: a flat punch with a diameter slightly lower than the crucible one. This tool allows to pack the powder on the bottom of the cap. For tablet, a similar method was used. As describe by Figure 1, the core of tablet was cut by using a cutter blade. Then, this part was put in the crucible, without grinding step, and flattened using the special tool to entirely cover the bottom of the cap. These methods of preparation, without grinding step, allow ensuring that no mechanical stress was applied on samples. Consequently, the crucible preparation did not induce the polymorphic transformation of the caffeine Form I.

As described by Juban et al.⁴, the transition degree (τ) of the caffeine Form I into Form II was obtained using the following equation:

$$\tau = \frac{\Delta_{\text{trans}}H_{(\text{II} \rightarrow \text{I})} \text{ of the sample}}{\Delta_{\text{trans}}H_{(\text{II} \rightarrow \text{I})} \text{ of pure Form II}} \times \frac{\Delta_{\text{fus}}H_{(\text{I})} \text{ of pure Form I}}{\Delta_{\text{fus}}H_{(\text{I})} \text{ of the sample}} \quad (1)$$

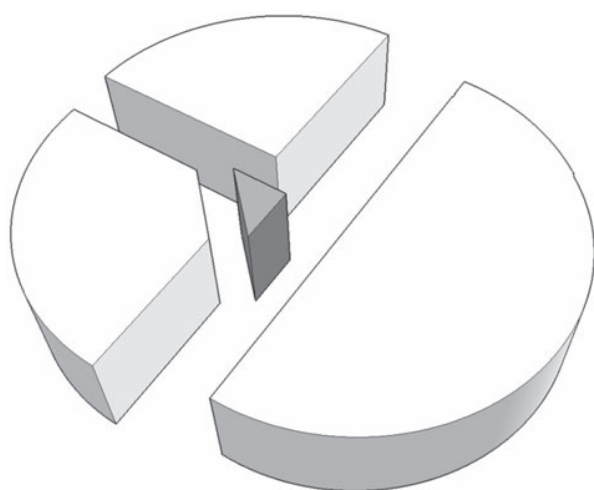
The experimental validation of this method (results shown in Juban et al.⁴) was performed, for each composition studied, to confirm Expression (1).

Statistical analysis

In this work, statistical analyses were performed using the R software (R Development Core Team, Vienna, Austria) with a threshold of 5% corresponding to the alpha risk. As all data were not normally distributed and variances were not equal, consequently, data could not be normalized and a non-parametric Kruskal–Wallis test

Table 2. Tablet characteristics.

Diluent	Composition	Compression speed (v)	Compression load ^b (P)	Tablet weight ^b (w)	Tablet thickness ^b (t)	Tablet diameter ^b (D)	Particle density (P _{blend})	Tablet Density ^b (d)	Tablet Porosity ^b (e)
(-)	(wt% CFI)	(mm. min ⁻¹)	(MPa)	(mg)	(mm)	(mm)	(g. cm ⁻³)	(g. cm ⁻³)	(%)
MCC	100	50	198.8 ± 0.2	148.1 ± 1.3	3.35 ± 0.04	6.51 ± 0.00	1.446 ^a	1.326 ± 0.010	8.30 ± 0.69
			99.2 ± 0.3	147.8 ± 1.4	3.55 ± 0.03	6.52 ± 0.01		1.251 ± 0.005	13.49 ± 0.33
			49.5 ± 0.2	146.5 ± 2.7	3.77 ± 0.06	6.52 ± 0.01		1.168 ± 0.003	19.19 ± 0.22
		500	195.2 ± 0.6	146.1 ± 2.0	3.31 ± 0.05	6.52 ± 0.01		1.321 ± 0.006	8.64 ± 0.42
			95.9 ± 0.5	146.0 ± 1.7	3.50 ± 0.04	6.52 ± 0.01		1.250 ± 0.008	13.55 ± 0.54
			47.6 ± 1.0	146.5 ± 1.5	3.75 ± 0.04	6.52 ± 0.01		1.170 ± 0.005	19.07 ± 0.36
		4500	201.6 ± 0.8	148.3 ± 2.3	3.37 ± 0.06	6.51 ± 0.00		1.315 ± 0.008	9.05 ± 0.544
			104.1 ± 0.9	147.2 ± 1.8	3.50 ± 0.05	6.52 ± 0.01		1.260 ± 0.004	12.84 ± 0.30
			48.6 ± 0.6	148.2 ± 1.1	3.79 ± 0.03	6.53 ± 0.00		1.175 ± 0.002	18.76 ± 0.15
	90	50	198.5 ± 0.3	149.0 ± 1.0	3.36 ± 0.03	6.52 ± 0.01	1.457 ^c	1.326 ± 0.011	9.00 ± 0.77
			99.1 ± 0.2	146.8 ± 3.0	3.56 ± 0.07	6.52 ± 0.01		1.234 ± 0.003	15.29 ± 0.23
			49.5 ± 0.1	148.1 ± 1.4	3.90 ± 0.03	6.52 ± 0.00		1.137 ± 0.002	21.94 ± 0.15
		500	193.7 ± 0.8	147.5 ± 1.4	3.34 ± 0.05	6.52 ± 0.00		1.322 ± 0.010	9.28 ± 0.67
			96.2 ± 0.5	148.7 ± 1.8	3.60 ± 0.04	6.52 ± 0.01		1.236 ± 0.009	15.16 ± 0.64
			47.9 ± 0.3	148.6 ± 2.1	3.88 ± 0.06	6.53 ± 0.01		1.147 ± 0.003	21.30 ± 0.18
		4500	198.5 ± 0.6	147.5 ± 2.3	3.28 ± 0.04	6.52 ± 0.00		1.350 ± 0.024	7.31 ± 1.62
			104.0 ± 1.3	145.9 ± 0.9	3.51 ± 0.02	6.52 ± 0.01		1.248 ± 0.010	14.31 ± 0.71
			50.4 ± 0.6	147.4 ± 2.3	3.84 ± 0.04	6.51 ± 0.00		1.151 ± 0.023	21.02 ± 1.60
	78	50	200.2 ± 0.2	148.6 ± 1.8	3.34 ± 0.03	6.52 ± 0.00	1.470 ^c	1.331 ± 0.004	9.44 ± 0.25
			100.4 ± 0.4	148.4 ± 0.6	3.61 ± 0.02	6.52 ± 0.01		1.233 ± 0.004	16.11 ± 0.26
			50.4 ± 0.4	149.3 ± 1.0	4.01 ± 0.04	6.52 ± 0.01		1.114 ± 0.005	24.19 ± 0.32
		500	200 ± 1.1	149.1 ± 2.0	3.37 ± 0.05	6.51 ± 0.01		1.326 ± 0.016	9.83 ± 1.10
			99.6 ± 0.4	148.5 ± 2.3	3.63 ± 0.06	6.52 ± 0.01		1.227 ± 0.004	16.54 ± 0.27
			49.4 ± 0.5	147.6 ± 2.2	3.98 ± 0.06	6.52 ± 0.01		1.113 ± 0.004	24.29 ± 0.24
		4500	200.4 ± 0.8	148.9 ± 1.5	3.35 ± 0.03	6.51 ± 0.01		1.332 ± 0.009	9.39 ± 0.61
			100.7 ± 0.2	149.0 ± 1.7	3.62 ± 0.04	6.52 ± 0.01		1.233 ± 0.003	16.12 ± 0.23
			50.0 ± 0.9	148.2 ± 2.3	3.97 ± 0.06	6.52 ± 0.01		1.120 ± 0.002	23.82 ± 0.15

^aMeasured by helium pycnometry Hubert (2012).^bAverage calculated from 10 tablets.^cCalculated from true density of pure MCC by using a mixing rules ($p_{MCC} = 1.561 \text{ g cm}^{-3}$).**Figure 1.** Sample fraction (black part) of tablet for DSC analysis.

was performed. In order to determine significant differences between two parameters, a multiple comparison *post hoc* test (kruskalmc) was conducted.

Results

Evolution of the CFI transition degree (τ) in uncompressed powders

During three months, a kinetic study was conducted in order to observe the evolution over time of the CFI transition degree (τ) in uncompressed powders (Figure 2). Each symbol represents one of the three compositions studied: pure CFI and binary mixtures of CFI/MCC: 90 and 78 wt% of CFI.

Two transition profiles were observed: one for pure CFI and another for powder mixtures. Uncompressed powder of pure caffeine Form I showed a first quick transition stage over the first 15 days until reaching a plateau (about 30%) from the 15th day. However, for the two binary mixtures, this quick transition stage has lasted 60 days. After that, a plateau value of about 55% was reached. For the transition degree values, the difference observed between the two mixtures was not significant.

Evolution of the CFI transition degree (τ) in tablets

Impact of the velocity of the mobile punch during tableting

As with uncompressed powders, a kinetic study of the CFI transition degree occurring in tablets was also conducted during three months. For each composition, results obtained for tablets were compared with the ones obtained in uncompressed powders. In a first step, the impact of compression load on CFI transition degree in tablets was conducted. Whatever the composition studied and the compression speed tested, no significant difference was observed between the three compression loads (data not shown). Consequently, results obtained for tablets made at different compression pressures were gathered.

In order to evaluate the impact of the velocity of the mobile punch, the evolution over time of the CFI transition degree in tablet made at three different compression speeds (50, 500 and 4500 mm min⁻¹) was measured. For clarity reasons, Figure 3 presents the kinetic study of the CFI transition degree for one composition (100 wt% of CFI). However, the same results were observed for other compositions. Uncompressed powder and tablets made at three different compression speeds are represented by the cross and full symbols, respectively.

The transition profile in tablets was similar to the one observed with uncompressed powder: a first rapid growth stage until

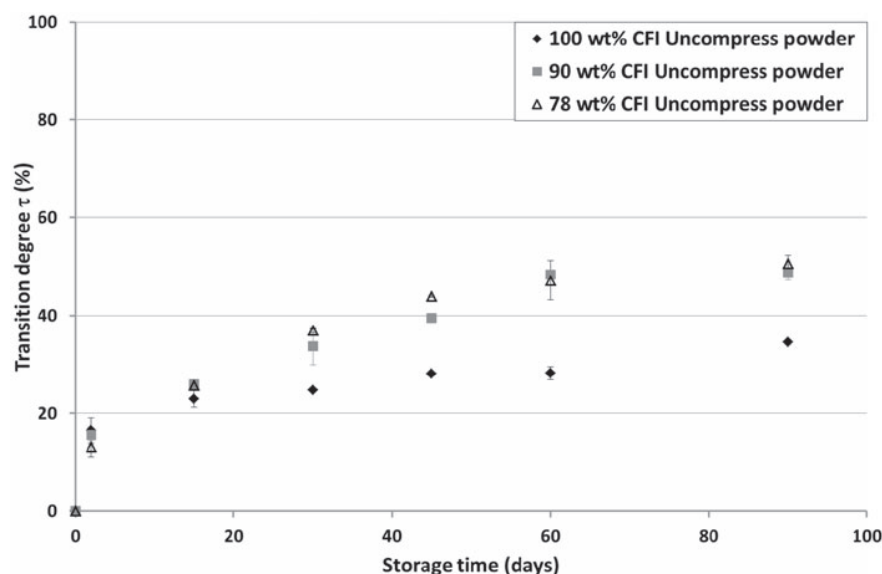


Figure 2. Evolution over time of the CFI transition degree in uncompressed powders for the three compositions studied, $n = 3$.

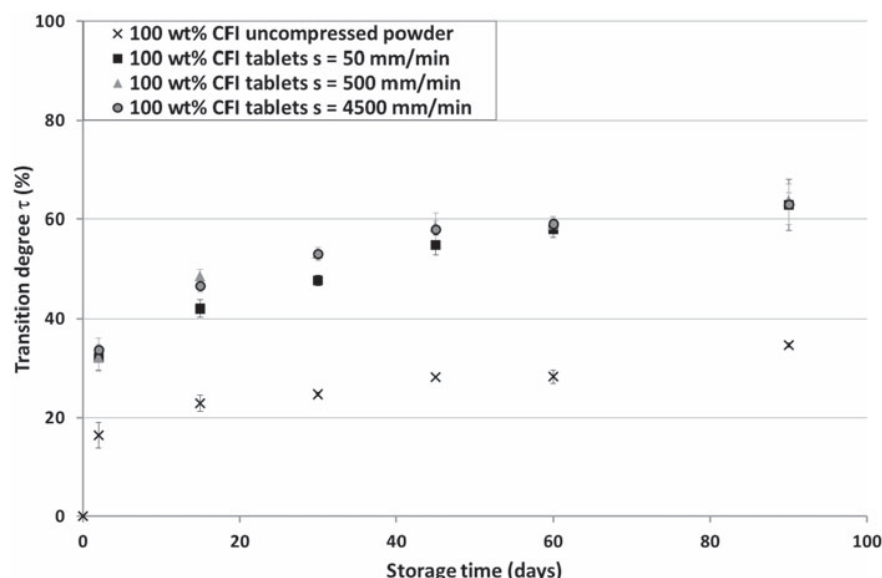


Figure 3. Evolution over time of the CFI transition degree in uncompressed powders and tablets of pure CFI made at three different compression speeds, $n = 3$ for uncompressed powder and $n = 9$ for tablets.

reaching a plateau. The plateau value was more important in tablets than in uncompressed powders. Moreover, for all compositions, a constant gap of around 25% was observed between uncompressed powders and tablets. Irrespective of the compression speed, the transition degree was almost identical just after compression and the transition profiles were similar all along these kinetic studies. The velocity of the mobile punch did not alter the transition of the caffeine Form I into Form II after compression. Nevertheless, the content of the transformed phase (caffeine Form II) was initially more important in tablets than in uncompressed powder.

Impact of the API dilution

In order to observe the influence of the API dilution on the transition of caffeine Form I into Form II, Figure 4 displays the evolution over time of the gap between the CFI transition degree obtained

in uncompressed powders and in tablets for the three compositions studied. Each composition is represented by a symbol. Considering that compression pressure and compression speed do not have an impact on the CFI transition degree, the results obtained for tablets made at different compression loads and speeds were regrouped ($n = 27$ and $n = 3$ for tablets and uncompressed powders, respectively). Then, for each composition studied, the difference between uncompressed powder and tablets, for the transition of the caffeine Form I into Form II, was calculated. This method allows ensuring a satisfactory comparison between the different compositions. Two situations were observed depending on the tablet formulation. Indeed, for pure CFI, the calculated gap slightly increased during the first 30 days (between 16% and 26%) until reaching a plateau from the 30th day (around 30%). By contrast, for binary mixtures of CFI/MCC, gap was kept constant (around 25%) all along the kinetic study. The addition of a diluent in the formulation seems to have an impact on the CFI transition

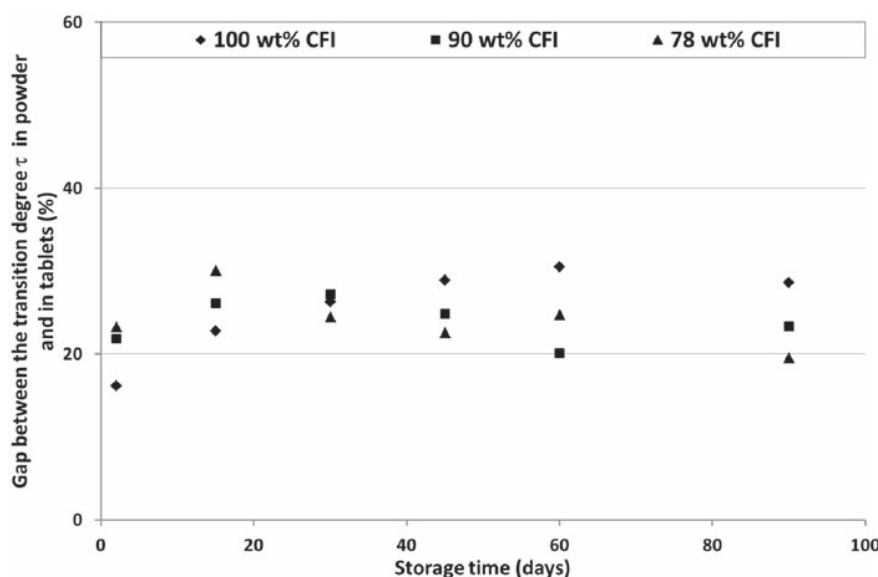


Figure 4. Evolution over time of the gap between the CFI transition degree in uncompressed powders and tablets for the three compositions studied.

degree, but this impact appears to be independent of the diluent content.

Discussion

Evolution of the CFI transition degree (τ) in uncompressed powders

Irrespective of the composition studied, the transition of the metastable caffeine Form I into its stable form (Form II) was rapidly observed in uncompressed powders. These results are consistent with those found in the literature by Mazel et al.¹⁸, Hédoux et al.²⁸ and Juban et al.⁴ and confirm that the caffeine Form I that is metastable at room temperature and atmospheric pressure tends to move progressively with time towards its stable Form II.

Evolution of the CFI transition degree (τ) in tablets

Several similarities were observed between results obtained in this study and the ones presented by Juban et al.⁴, even though the tableting presses were different. In fact, for all compositions, CFI transition degree was higher in tablets than in uncompressed powders. As reported by some authors in the literature^{18,20}, these results mean that a part of this transformation was induced by the direct compression process. Moreover, the compression pressures did not have an impact on the transition of the metastable caffeine Form I into its stable Form II. For CFI, irrespective of the intensity of the compression pressure applied, the transition degrees just after compression were similar. These results mean that the compression pressure has just a triggering effect when a sufficient compression pressure is applied during tableting. Moreover, the results show that the transition degree of the caffeine Form I into Form II just after compression was not dependent on the mobile punch velocity for several compositions (pure caffeine or caffeine mixed with a diluent). For this polymorphic system, the control of the punch velocity is unnecessary since a very small velocity (long compression time) and a high velocity (short compression time) led to the same transition degree. This process parameter seems to be inefficient for controlling polymorphic transition induced by the compression.

Figure 5 presents the evolution over time of the gap between the CFI transition degree obtained in uncompressed powders and in tablets for the three compositions studied. A comparison was made between results obtained in this work and the ones presented by Juban et al.⁴ Each composition was represented by a symbol. Full or empty symbols correspond to the gaps calculated in this study or the ones presented in the previous work, respectively. During the kinetic study of pure caffeine Form I, the calculated gap for the CFI transition degree between uncompressed powder and tablets displayed a slight increase during the first days before reaching a plateau. By contrast, the ones calculated for binary mixtures were kept constant all along the kinetic analysis (around 20%). Results obtained for mixtures of CFI/MCC are in agreement with the ones presented by Juban et al.⁴ No significant difference was observed between these gaps, meaning that the polymorphic transition of the caffeine Form I was not altered by process parameters applied during tablet manufacturing. Consequently, it could be interesting to express the results for the CFI transition degree in gap between uncompressed powder and tablets than in percentage of the transformed phase. This method allows comparing results obtained from different tableting processes.

Analysis of the transformation kinetic rate and mechanism

Using a stretched exponential law derived from the Johnson-Mehl-Avrami model, Juban et al.⁴ have shown that the solid-state transformation of caffeine was only controlled by nucleation of the Form II into the crystal lattice of the Form I. Since new data of transition were obtained on tablets manufactured with another type of press, one could wonder if the transition mechanism is similar or different. The kinetic expression (Equation (2)) used by Juban et al.⁴ was considered, and the two kinetic parameters were determined by fitting the model equation on the experimental data.

$$X(t) = 1 - e^{-\left(\frac{t}{\tau_N}\right)^n} \quad (2)$$

where t is the time, X the volume fraction of the transformed phase, τ_N the characteristic kinetic time, and n the exponent

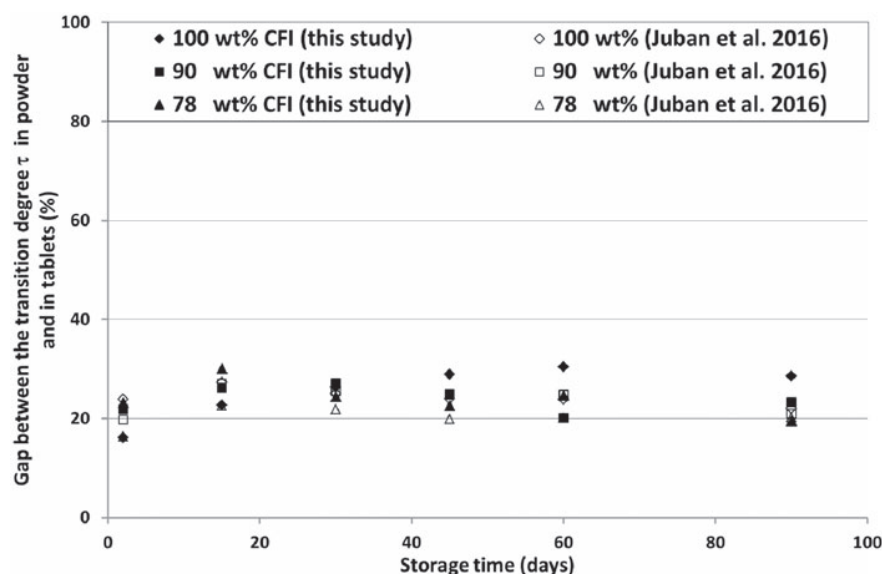


Figure 5. Evolution over time of the gap for CFI transition degree between uncompressed powders and tablets for the three compositions studied both in this work and results presented by Juban et al. (2016).

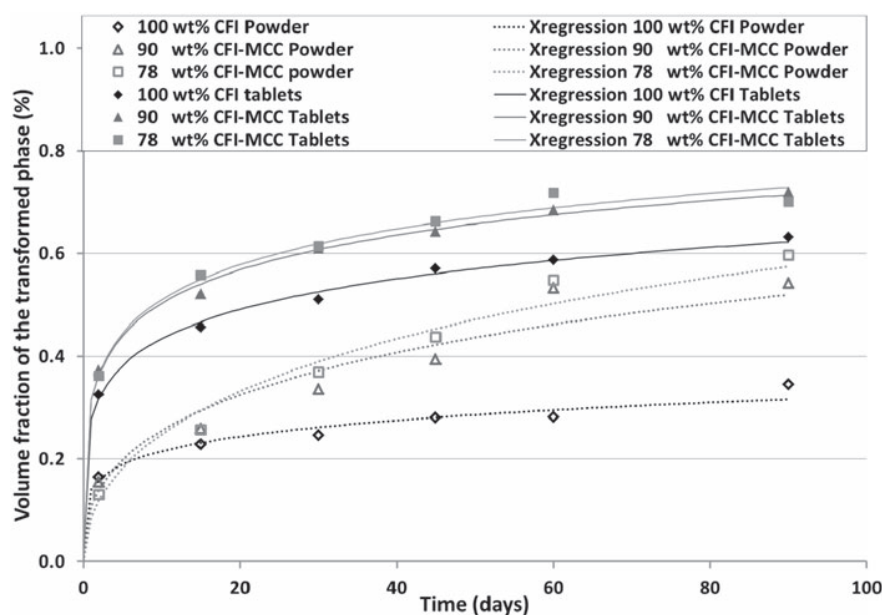


Figure 6. Evolution over time of the volume fraction of the transformed phase. Comparison between experimental data and calculated values obtained from the kinetic laws (2) for uncompressed powder and tablets, respectively.

indicating the mechanism which controls the transition. A value of n lower than 1 means that the transition mechanism is only dependent on the nucleation.

The calculated profiles are shown in Figure 6 and compared with the experimental points. The fitted parameters n and τ_N are displayed in Table 3. The mean relative deviation between the experimental and the calculated volume fractions is 5% both for uncompressed powders and tablets. These results confirm that the transition kinetic rate measured in this study could also be correctly represented with this stretched exponential law. The values of n are in a close range from 0.21 to 0.50. This results are similar than the ones observed by Juban et al.⁴ Irrespective of the

Table 3. Comparison of the values of τ_N and n calculated in this study with the kinetic laws² for uncompressed powder and tablets, respectively, with the ones presented by Juban et al.⁴

Diluent	wt% CFI	This study				Juban et al. (2016)			
		Uncompressed powder		Tablets		Uncompressed powder		Tablets	
		n	τ_N	n	τ_N	n	τ_N	n	τ_N
MCC	100	0.21	9994	0.24	101	0.33	114	0.19	8
	90	0.41	191	0.27	39	0.30	147	0.25	13
	78	0.50	124	0.28	34	0.20	398	0.19	23

compression technology used, the transition mechanism is nucleation dependent.

Conclusion

In order to improve the understanding of the PITs occurring during the direct compression process, a complementary study to a previous one⁴ was performed in order to investigate the impact of the velocity of the punch on the polymorphic transition since this process parameters is known to influence tablet mechanical properties. This was possible by using an electric press instead of a compression simulator.

Several similarities with the previous work were observed. The CFI transition degree was higher in tablet than in uncompressed powder, suggesting that the direct tableting process has the ability to trigger the polymorphic transformation of the caffeine Form I into Form II. Moreover, the value of the CFI transition degree was not altered by the maximum compression load. Similarly, this study shows that the punch velocity had no decisive influence on the level of the polymorphic transition of caffeine Form I into Form II just after compression. This observation is corroborated by the analysis of mechanism of the transition occurring in the tablet at rest, which is independent of the press technology used. Controlling the punch velocity seems irrelevant for preventing or enhancing the transition of a solid form in a tableting process.

The incorporation of a diluent in the formulation had a small impact on the CFI transition degree. Nevertheless, unlike the results presented by Juban et al.⁴, the impact of the dilution of the caffeine Form I with MCC as diluent was not observed in this study. This difference could be due to the press compression technology used for tableting.

Acknowledgements

The support of the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche is gratefully acknowledged. We would like to thank Medel'Pharm, especially T. Ménard, G. Tardy and B. Villa as well as the technician G. Conod-Nardi B. Ponsard and O. Pollet for their technical support. We also wish to thank the IVTV platform (ANR-10-EQPX-06-01).

Disclosure statement

The authors report no conflicts of interest. Only authors are responsible for the content and writing of this paper.

References

1. Brittain HG. Effects of mechanical processing on phase composition. *J Pharm Sci* 2002;91:1573–80.
2. Zhang GGZ, Law D, Schmitt EA, Qiu Y. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. *Adv Drug Deliv Rev* 2004;56:371–90.
3. Descamps M, Willart JF. Perspectives on the amorphization/milling relationship in pharmaceutical materials. *Adv Drug Deliv Rev* 2016; Doi: 10.1016/j.addr.2016.01.011.
4. Juban A, Briançon S, Puel F. Processing-induced-transformations (PITs) during direct compression: Impact of tablet composition and compression load on phase transition of caffeine. *Int J Pharm* 2016;501:253–64.
5. Bauer J, Spanton S, Henry R, et al. Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharm Res* 2001;18:859–66.
6. Morris KR, Griesser UJ, Eckhardt CJ, Stowell JG. Theoretical approaches to physical transformations of active pharmaceutical ingredients during manufacture processes. *Adv Drug Deliv Rev* 2001;48:91–114.
7. Petit S, Coquerel G. Transformations physiques de cristaux moléculaires induites par les procédés industriels de fabrication: approche théorique, conséquences et exemples. *Cristal 3, Conférence sur la cristallisation et la précipitation industrielles*; 2004; Saint-Etienne.
8. Wu CY, Seville JPK. A comparative study of compaction properties of binary and bilayer tablets. *Powder Technol* 2009;189:285–94.
9. Hennigan MC, Ryder AG. Quantitative polymorph contaminant analysis in tablets using Raman and near infra-red spectroscopies. *J Pharm Biomed Anal* 2013;72:163–71.
10. Zhang Y, Law Y, Chakrabarti S. Physical properties and compact analysis of commonly used direct compression binders. *AAPS Pharm Sci Tech* 2003;4:489–99.
11. Chieng N, Rades T, Aaltonen J. An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs. *J Pharm Biomed Anal* 2011;55:618–44.
12. Nauha E, Bernstein J. "Predicting" polymorphs of pharmaceuticals using hydrogen bond propensities: probenecid and its two single- crystal- to-single phase transitions. *J Pharm Sci* 2015;104:2056–61.
13. Chakravarty P, Suryanarayanan R, Govindarajan R. Phase transformation in thiamine hydrochloride tablets: influence on tablet microstructure, physical properties, and performance. *J Pharm Sci* 2012;101:1410–22.
14. Chan HK, Doelker E. Polymorphic transformation of some drugs under compression. *Drug Dev Ind Pharm* 1985;11:315–32.
15. Lefebvre C, Guyot-Hermann AM, Draguet-Brughmans M, et al. Polymorphic transitions of carbamazepine under grinding and compression. *Drug Dev Ind Pharm* 1986; 12:1913–27.
16. Boldyreva EV, Dmitriev V, Hancock BC. Effect of pressure up to 5.5GPa on dry powder samples of chlorpropamide form-A. *Int J Pharm* 2006;327:51–7.
17. Otsuka M, Ibe K, Tokudome Y, Ohshima H. Nano- and macrogeometrical structural change of caffeine and theophylline anhydrate tablets during hydration process by using X-ray computed tomography. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2009;73:351–9.
18. Mazel V, Delplace C, Busignies V, et al. Polymorphic transformation of anhydrous caffeine under compression and grinding: a re-evaluation. *Drug Dev Ind Pharm* 2011;37: 832–40.
19. Pinto SS, Diogo P. Thermochemical study of two anhydrous polymorphs of caffeine. *J Chem Thermodyn* 2006;38: 1515–22.
20. Pirttimakki J, Laine E, Ketolainen J, Paronen P. Effects of grinding and compression on crystal structure of anhydrous caffeine. *Int J Pharm* 1993;95:93–9.
21. Hubert S, Briançon S, Hédoux A, et al. Process induced transformations during tablet manufacturing: phase transition analysis of caffeine using DSC and low frequency micro-Raman spectroscopy. *Int J Pharm* 2011;420:76–83.
22. Hédoux A, Guinet Y, Paccou L, et al. Polymorphic transformation of anhydrous caffeine upon grinding and hydrostatic

- pressurizing analyzed by low-frequency raman spectroscopy. *J Pharm Sci* 2013;102:162–70.
23. Garr JSM, Rubinstein MH. An investigation into the capping of paracetamol at increasing speeds of compression. *Int J Pharm* 1991;72:117–22.
24. Garr JSM, Rubinstein MH. The effect of rate of force application on the properties of microcrystalline cellulose and dibasic calcium phosphate mixtures. *Int J Pharm* 1991;73:75–80.
25. Larhib H, Wells JI, Rubinstein MH. Compressing polyethylene glycols: the effect of compression pressure and speed. *Int J Pharm* 1997;147:199–205.
26. Tye CK, Sun CC, Amidon GE. Evaluation of the effects of tableting speed on the relationships between compaction pressure, tablet tensile strength, and tablet solid fraction. *J Pharm Sci* 2004;94:465–72.
27. European Pharmacopoeia, 2014. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), 8th edn. Strasbourg, France.
28. Hédoux A, Decroix AA, Guinet Y, et al. Low- and high-frequency Raman investigations on caffeine: polymorphism, disorder and phase transformation. *J Phys Chem B* 2011;115:5746–53.