



HAL
open science

Influence des conditions de compression sur les propriétés physico-chimiques des comprimés issus de poudres organiques.

Eric Serris

► **To cite this version:**

Eric Serris. Influence des conditions de compression sur les propriétés physico-chimiques des comprimés issus de poudres organiques.. Génie des procédés. Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne, 2002. Français. NNT: . tel-00089185

HAL Id: tel-00089185

<https://theses.hal.science/tel-00089185>

Submitted on 11 Aug 2006

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.

Thèse

présentée par

Eric SERRIS

pour obtenir le grade de

DOCTEUR

DE L'ECOLE NATIONALE SUPERIEURE DES MINES DE SAINT-ETIENNE
ET DE L'UNIVERSITE JEAN MONNET

spécialité : Génie des procédés

**INFLUENCE DES CONDITIONS DE COMPRESSION SUR LES
PROPRIETES PHYSICO - CHIMIQUES DES COMPRIMES ISSUS DE
POUDRES ORGANIQUES**

Soutenue publiquement le 06 Décembre 2002 à l'école des Mines de Saint-Etienne devant le
jury composé de

Monsieur	M.COURNIL	Président
Monsieur	J.DODDS	Rapporteur
Monsieur	G.FANTOZZI	Rapporteur
Messieurs	P.DOREMUS	Examineur
	J.C. LE THIESSE	Examineur
	G.THOMAS	Examineur
	B.GUILHOT	Examineur invité
	R.BACHELARD	Examineur invité
	L.PERIER-CAMBY	Examineur invité

Thèse préparée au centre de recherche "Sciences des Processus Industriels et Naturels" dans le
département de "Procédés des Systèmes avec des Solides" de l'école nationale supérieure des
mines de Saint-Etienne

A mon père...

REMERCIEMENTS

Je tiens dans un premier temps à remercier Mr René LALAUZE puis Mr Michel COURNIL pour m'avoir accueilli au sein du centre de recherche SPIN de l'école de Mines de Saint-Etienne.

J'exprime toute ma reconnaissance et ma gratitude à Messieurs Gérard THOMAS et Laurent PERIER-CAMBY qui ont encadré ce travail, pour la confiance qu'ils m'ont témoigné. Ils ont su guider ces recherches tout en me laissant une grande autonomie. Par leurs compétences et leur disponibilité, ils ont su créer un climat de travail agréable et efficace.

Que Messieurs John DODDS et Gilbert FANTOZZI qui ont accepté d'être les rapporteurs de ce mémoire trouvent ici ma reconnaissance pour la lecture approfondie qu'ils ont faite de ces pages.

Je remercie Messieurs Pierre DOREMUS, Jean-Claude LE THIESSE, Roland BACHELARD et Bernard GUILHOT pour leur participation à ce jury de thèse.

J'adresse en outre mes remerciements à tous les chercheurs, techniciens, stagiaires et plus particulièrement Pierre CLUZEL et thésards qui ont apporté de près ou de loin leur contribution au développement de mes travaux de recherche.

Enfin, mes remerciements vont à mes proches, amis et parents et surtout Karine qui n'ont peut-être pas conscience de l'importance et de leur aide à la réalisation de ces travaux de recherche, fût-elle indirecte.

Introduction Générale	1
Chapitre A : Elaboration et caractérisation des produits enpoudre ou en comprimé	5
A.1. Produits	6
A.1.1. Aspirines	6
A.1.1.1. Présentation	6
A.1.1.1.1. <i>Historique [A.3-A.4]</i>	6
A.1.1.1.2. <i>Synthèse et formule</i>	7
A.1.1.2. Caractéristiques des aspirines.....	7
A.1.1.2.1. <i>Structure cristalline</i>	7
A.1.1.2.2. <i>Analyse qualitative</i>	8
A.1.1.2.3. <i>Répartition granulométrique</i>	9
A.1.1.2.4. <i>Surface spécifique</i>	10
A.1.1.2.5. <i>Masse volumique</i>	10
A.1.2. Amidons de maïs	11
A.1.2.1. Présentation	11
A.1.2.1.1. <i>Historique [A.6]</i>	11
A.1.2.2. Caractéristiques des amidons	12
A.1.2.2.1. <i>Structure cristalline</i>	12
A.1.2.2.2. <i>Analyse qualitative</i>	13
A.1.2.2.3. <i>Répartition granulométrique</i>	14
A.1.2.2.4. <i>Surface spécifique</i>	15
A.1.2.2.5. <i>Masse volumique</i>	15
A.1.3. Produit A.....	16
A.1.3.1. Caractéristiques	16
A.1.3.1.1. <i>Structure cristalline</i>	16
A.1.3.1.2. <i>Analyse qualitative</i>	16
A.1.3.1.3. <i>Répartition granulométrique</i>	17
A.1.3.2.3. <i>Surface spécifique</i>	17
A.1.3.2.4. <i>Masse volumique</i>	18
A.2. Stockage des produits et préparation des mélanges.....	19
A.2.1. Conditions de stockage	19
A.2.1.1. Enceinte de stockage	19
A.2.1.2. Préparation des échantillons.....	19
A.2.2. Conditions et type de mélanges	20
A.2.2.1. Conditions de mélangeage	20
A.3 Approche phénoménologique du cycle de compression	22
A.3.1. Description des étapes du cycle de compression	23
A.3.2. Méthode de caractérisation des phénomènes qui se déroulent lors du cycle de compression : L'émission acoustique (E.A.)	24
A.3.2.1. Origine et caractérisation de l'émission acoustique [A.28]	24
A.3.2.1.1. <i>Nature des événements à l'origine de l'émission acoustique</i>	25
A.3.2.1.2. <i>Description de la méthode</i>	25
A.3.2.1.3. <i>Détection et traitement du signal</i>	26
A.3.2.1.4. <i>Techniques d'analyses</i>	28
A.3.2.1.5. <i>Montage expérimental d'écoute acoustique</i>	29
A.3.2.2. Etude de la compression des poudres par émission acoustique.....	31
A.3.2.2.1. <i>Etude de l'E.A. lors de la compression de l'aspirine</i>	32
A.3.2.2.2. <i>Influence de la nature des produits purs</i>	37
A.3.2.2.3. <i>Etude de l'influence de la vitesse de compression</i>	46
A.3.2.2.3. <i>Etude d'un mélange aspirine/amidon</i>	49
A.3.3 Conclusion	50
Bibliographie	53

Chapitre B : Propriété géométrique des comprimés :.....	57
la porosité.....	57
B.1. Produits Purs	58
B.1.1. Etude théorique de l'évolution de la porosité des produits purs.....	58
B.1.1.1. Etude thermodynamique.....	58
<i>B.1.1.1.1. Modélisations existantes.....</i>	<i>58</i>
<i>B.1.1.1.2. Modélisations quasi-chimiques.....</i>	<i>59</i>
<i>B.1.1.1.3. Amélioration des modèles précédents : prise en compte de l'élasticité</i>	<i>64</i>
B.1.1.2. Etude cinétique.....	72
<i>B.1.1.1.1. Modélisations existantes.....</i>	<i>72</i>
<i>B.1.1.1.1. Modélisations quasi-chimiques.....</i>	<i>72</i>
B.1.2. Etude expérimentale de l'évolution de la porosité des produits purs	76
B.1.2.1. Influence de la nature des produits.....	76
<i>B.1.2.1.1. Influence des granulométries des poudres initiales.....</i>	<i>76</i>
<i>B.1.2.1.2. Influence des conditions de stockage.....</i>	<i>78</i>
B.1.2.2. Influence des paramètres liés au procédé	81
<i>B.1.2.2.1. Influence de la vitesse de montée en pression.....</i>	<i>81</i>
<i>B.1.2.2.2. Influence du temps de palier isobare.....</i>	<i>84</i>
<i>B.1.2.2.3. Influence de la descente en pression.....</i>	<i>87</i>
<i>B.1.2.2.4. Influence du temps avant démoulage td.....</i>	<i>89</i>
B.1.3. Conclusions.....	92
B.2. Compression des mélanges	93
B.2.1. Etude théorique de l'évolution de la porosité des comprimés de mélanges	93
B.2.1.1. Modélisations existantes.....	93
<i>B.2.1.1.1. Modèles de mélanges de grains.....</i>	<i>93</i>
<i>B.2.1.1.2. Modèles de mélanges sous pression</i>	<i>94</i>
<i>B.2.1.1.3. Modèle quasi-chimique.....</i>	<i>95</i>
<i>B.2.1.1.1. Modèles de mélange thermodynamique.....</i>	<i>96</i>
B.2.2. Etude expérimentale de l'évolution de la porosité des mélanges.....	100
B.2.2.1. Influence de la nature des produits.....	100
<i>B.2.2.1.1. Influence de la granulométrie des poudres initiales.....</i>	<i>100</i>
<i>B.2.2.1.2. Influence de la nature de l'amidon</i>	<i>101</i>
<i>B.2.2.1.3. Influence du stockage de l'amidon.....</i>	<i>101</i>
B.2.2.2. Influence des paramètres du procédé.....	102
<i>B.2.2.2.1. Influence de la pression de compression</i>	<i>102</i>
<i>B.2.2.2.2. Influence de la vitesse de montée en pression.....</i>	<i>103</i>
<i>B.2.2.2.3. Influence du temps de palier isobare.....</i>	<i>104</i>
<i>B.1.2.2.4. Influence de la descente en pression.....</i>	<i>105</i>
<i>B.1.2.2.5. Influence du temps avant démoulage.....</i>	<i>105</i>
B.2.3. Conclusions.....	106
Bibliographie	107

Chapitre C : Propriété physique des comprimés :	111
la résistance à la rupture.....	111
C.1. Produits Purs	112
C.1.1. Etude théorique de l'évolution de la résistance à la rupture des comprimés de produits purs	112
C.1.1.1. Etude thermodynamique.....	112
C.1.1.2. Etude cinétique.....	113
C.1.2. Etude expérimentale de l'évolution de la résistance à la rupture des comprimés de produits purs	114
C.1.2.1. Influence de la nature des produits.....	114
C.1.2.1.1. Influence des granulométries des poudres initiales.....	114
C.1.2.1.1. Influence des conditions de stockage.....	117
C.1.2.2. Influence des paramètres du procédé.....	120
C.1.2.2.1. Influence de la vitesse de montée en pression	120
C.1.2.2.2. Etude du palier isobare	126
C.1.2.2.3. Etude de la vitesse de descente en pression.....	129
C.1.2.2.4. Etude du temps avant démoulage (td)	131
C.1.3. Conclusions.....	139
C.2. Compression des mélanges	141
C.2.1. Etude théorique de l'évolution de la résistance à la rupture des mélanges	141
C.2.1.1. Modélisations existantes.....	141
C.2.1.2. Modèle de rupture intragranulaire	142
C.2.2. Etude expérimentale de l'évolution de la résistance à la rupture des mélanges....	144
C.2.2.1. Influence de la nature des produits.....	144
C.2.2.1.1. Influence de la granulométrie des poudres initiales.....	144
C.2.2.1.2. Influence de la nature de l'amidon	145
C.2.2.1.3. Influence du stockage de l'amidon.....	145
C.2.2.2. Influence des paramètres du procédé.....	146
C.2.2.2.1. Influence de la pression de compression	146
C.2.2.2.2. Influence de la vitesse de montée en pression	147
C.2.2.2.3. Influence du temps de palier isobare.....	148
C.2.2.2.4. Influence de la descente en pression	149
C.2.2.2.5. Influence du temps avant démoulage.....	149
C.2.3. Conclusions.....	150
Bibliographie	151

Chapitre D : Propriétés chimiques des comprimés :	155
aptitude à la dissolution	155
D.1. Produits Purs	156
D.1.1. Etude théorique de la dissolution des produits purs[D.1].....	156
D.1.1.1.Etude cinétique de la dissolution.....	156
D.1.1.2.Cas particuliers.....	158
D.1.1.2.1. Surface plane.....	158
D.1.1.2.2.Un grain sphérique	158
D.1.1.3.Un ensemble de grains sphériques.....	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
D.1.2. Etude expérimentale de la dissolution des produits purs.....	159
D.1.2.1. Modes opératoires et méthode de dosage.....	159
D.1.2.1.1. Schémas du montage	159
D.1.2.1.2.Méthode de dosage par absorption dans l'ultraviolet.....	161
D.1.2.2.Influence des paramètres liés aux dissolutests	162
D.1.2.2.1.Influence de la vitesse d'agitation	162
D.1.2.3.Influence de la nature des produits.....	166
D.1.2.3.1. Dissolution des poudres d'aspirine pure	166
D.1.2.3.1. Dissolution des comprimés d'aspirine pure	167
D.1.3. Conclusions.....	169
D.2. Mélanges de poudres.....	170
D.2.1. Etude théorique de la dissolution des comprimés de mélange : utilisation de l'analyse d'image pour déterminer la taille des fragments	170
D.2.1.1 Dissolution d'un comprimé de mélange	170
D.2.1.2. Utilisation de l'analyse d'image pour simuler le délitement des comprimés	170
D.2.1.2.1. Première approche.....	171
D.2.1.2.2. Application à des cas plus complexes	173
D.2.2. Etude expérimentale de la dissolution des comprimés de mélange :.....	177
D.2.2.1.Influence de la nature des produits.....	177
D.2.2.2.1. Influence de la granulométrie des aspirines	177
D.2.2.2.2 Influence de la fraction massique d'amidon.....	179
D.2.2.2.3.Influence des conditions de stockage des produits.....	181
D.2.2.2.4. Influence de la porosité des comprimés	182
D.2.2.1. Homogénéité de répartition de l'amidon	184
D.2.2.3 Etude de la dissolution par granulométrie laser	185
D.2.2.3.1. Comparaison eau / eau saturée en aspirine	186
D.2.2.3.2. Granulométrie des poudres.....	187
D.2.2.3.3. Dissolution des comprimés des aspirines avec 10 % d'amidon CS.....	188
D.2.2.3.4. Influence de la fraction massique d'amidon.....	189
D.2.2.3.5. Divers	190
D.2.3. Conclusions.....	191
Bibliographie	192
Conclusions.....	195
Annexes.....	201

NOMENCLATURE

Chapitre A

a,b,c, β :	paramètres de maille cristallographique
α :	facteur d'atténuation de l'onde
amp :	amplitude maximale de la salve
av freq :	fréquence moyenne de la salve
caup :	nombre de coups avant l'amplitude maximale de la salve
cps :	nombre total de coups de la salve
HLT, HDT, PDT :	paramètres de définition de la salve d'E.A.
I :	intensité de l'émission acoustique (E.A.)
v :	fréquence d'étude de l'E.A.
max coups :	nombre total de coups de l'E.A.
max salves :	nombre total de salves de l'E.A.
max amp :	amplitude maximale de l'E.A.
tdm :	temps de montée de la salve
(x,y,z) :	position spatiale de la source de l'E.A.
(x ₀ ,y ₀ ,z ₀) :	position spatiale du capteur piézoélectrique

Chapitre B

a :	ordre de la réaction d'annihilation des lacunes
A :	paramètre d'intégration de Heckel
a ₁₂ :	ordre de la réaction d'annihilation
C :	compacité
ε :	porosité relaxée
ε_Z :	porosité d'un empilement à Z voisin
e _i :	coefficient d'encombrement en composant i
f :	foisonnement
HR :	humidité relative
h,l :	hauteur et largeur de l'état 3 du modèle géométrique
k, k _{ck} , k ₁ , k _f :	coefficients du modèle détaillé de J.C. Masteau
K :	coefficient de proportionnalité de Heckel
K _r :	coefficient de compressibilité
K _{r12} :	coefficient de compressibilité des mélange 12
k _{iP} :	constante cinétique d'évolution de la porosité à la pression P
n :	porosité sous contrainte
Δn_i :	chute de porosité due à la viscosité (rapide ou lente)
N _i :	nombre de grain i
N ₀ :	nombre de grains initiaux
ρ :	masse volumique
R :	rayon des grains dans l'état 1 du modèle géométrique
r :	rayon du chanfrein de l'état 2 du modèle géométrique
R _k :	rayon des grains k
S _i :	surface d'un grain i
S _g :	surface spécifique

V_{pe} :	volume des pores
T :	température
t_p :	temps de palier
t_d :	temps avant démoulage
t_r :	temps avant caractérisation
V_m	volume molaire des lacunes
V_i :	volume de l'état i dans le modèle géométrique
V_o :	volume initial
V_{so} :	volume de solide
vd :	vitesse de descente en pression
v_i :	fraction volumique en composant i
v_{lim} :	fraction volumique limite entre l'insertion et la substitution
v_m :	vitesse de montée en pression
Z :	nombre de plus proche voisin
ΔZ :	différence de hauteur entre l'état 2 et 3 du modèle géométrique

Chapitre C

A :	constante de susceptibilité à acquérir de la cohésion
A_i :	constante de susceptibilité à acquérir de la cohésion d'un composé i
D :	diamètre du comprimé
ε :	porosité
e :	épaisseur du comprimé
$e(\%)$:	micro - déformations
F_d :	force pour démouler
F_{dmax} :	force pour démouler maximale
γ :	constante empirique du modèle de Ryshkevitch
γ_{ij} :	énergie de contact des grains dans un comprimé de mélange de composé i et j
k_1 :	coefficient de proportionnalité
λ :	constante pour le modèle de Leuenberger
N_0 :	nombre de contacts entre les grains
N_{ij} :	nombre de contacts dans un comprimé de mélange de composé i et j
P :	pression de compression
ρ_m :	masse volumique du mélange
ρ_{cm} :	masse volumique critique
R :	résistance à la rupture
R_∞ :	résistance à la rupture pour un comprimé non poreux $\varepsilon = 0$
R_m :	résistance à la rupture des comprimés de mélange
$R_{\infty i}$:	résistance à la rupture pour comprimé d'un composé i non poreux $\varepsilon = 0$
R_{ij} :	résistance à la rupture de comprimés de mélange de composé i et j
s_{ij} :	surface de contact des grains dans un comprimé de mélange de composé i et j
T_f :	exposant de fracture
x_i :	fraction massique en composé i

Chapitre D

b :	chemin optique
A :	absorbance
C :	concentration du composé
C _s :	solubilité
C _∞ :	constante loin de l'équilibre thermodynamique
D :	coefficient de diffusion
d :	épaisseur de la couche limite de diffusion
ε :	absorptivité molaire
J _{dif} :	flux de diffusion
k _D :	constante de diffusion
k, k' :	constantes cinétiques de la dissolution
m :	masse de composé dissoute
R :	rayons de fragments dans la solution
S :	surface de contact des fragments avec l'eau
t :	temps de la dissolution
V _{liq} :	volume de liquide

Introduction Générale

" Savoir s'étonner à propos est le premier mouvement de l'esprit vers la découverte"

L. Pasteur (1822-1895)

La compression est un procédé de mise en forme des solides divisés (poudres) pour réaliser des comprimés ou une étape de granulation. Plusieurs types de compression sont possibles : la compression en matrice uniaxiale (la plus simple) mais aussi la compression triaxiale ou encore isostatique. Ces derniers modes de compression sont plutôt du domaine expérimental lors d'essais en laboratoire. En production, la compression des poudres se fait en utilisant des machines rotatives ou alors des machines de compression par rouleaux dans le cas de la granulation sèche par exemple.

Dans tous les cas, le cycle de compression peut être décrit de la même manière: la poudre subit une montée en pression, un palier isobare, puis une descente en pression. Il est important de mettre en évidence les phénomènes qui se déroulent pendant les diverses étapes de ce cycle. Puis il faut déterminer les influences des paramètres caractéristiques sur les propriétés des comprimés finaux. Un des buts de ce travail est d'identifier et de préciser les domaines de prédominance des phénomènes qui se déroulent pendant le cycle de compression, et de quantifier les effets des différents paramètres.

Pour ce faire nous allons étudier le comportement de trois produits organiques : l'aspirine, l'amidon et un produit "A" fournis par un partenaire industriel. Ces produits présentent en compression des comportements assez différents. En effet, l'aspirine est un produit fragmentaire et plastique, l'amidon un produit visco-élasto-plastique, et le produit A présente un comportement mixte : fragmentaire et visco-élasto-plastique. Nous nous intéresserons au comportement des produits purs, mais également à celui des mélanges binaires aspirine amidon.

Ce travail, présenté en quatre chapitres, aura pour objectif majeur de décrire et modéliser les actions des paramètres fixant le cycle de compression sur les propriétés d'usage des comprimés : cohésion et dissolution.

Le premier chapitre commence par une présentation des produits et de leurs caractéristiques physico - chimiques, puis décrit les conditions de stockage de ces poudres ainsi que les procédures de mélanges. Les bases pour l'étude de la compression des poudres seront abordées et une description phénoménologique du cycle de compression sera présentée. Cette approche phénoménologique devrait nous permettre de situer tous les phénomènes qui se déroulent lors différentes étapes du cycle de compression. La technique d'émission acoustique sera essayée lors de cette étude, certains phénomènes lors du cycle de compression pouvant être à l'origine d'une émission acoustique.

Le second chapitre va traiter des évolutions de la porosité des comprimés. Cette grandeur est souvent utilisée pour décrire le milieu granulaire compacté, pur ou en mélange.

Pour les produits purs, l'étude théorique de l'évolution de la porosité commencera par un bref rappel des nombreux modèles de la littérature. Nous exposerons ensuite deux modèles quasi-chimiques qui décrivent le réarrangement granulaire, la fragmentation et la déformation plastique d'un ensemble de grains.

Nous tenterons de compléter ces modèles par une approche géométrique de l'élasticité ainsi qu'une approche cinétique de phénomènes visqueux.

Une étude expérimentale sera conduite pour préciser l'influence de tous les paramètres du cycle de compression sur la porosité des comprimés de produits purs. Au préalable l'influence de la nature des produits et des conditions de stockage des produits sur la porosité des comprimés pour les différents produits devra être examinée car les produits réagissent facilement avec la vapeur d'eau dans les conditions du laboratoire.

Pour les mélanges, les lois de variations de la porosité des comprimés sont souvent issues des lois de mélanges des grains. Nous essayerons de regrouper ces modèles pour en faire un modèle global généralisé. De même que dans le cas des produits purs, l'étude expérimentale des variations de la porosité des comprimés de mélange débutera par l'influence de la nature des produits, et pour finir par celle des paramètres du cycle.

Le troisième chapitre traitera des évolutions de la résistance à la rupture. Cette grandeur traduit la cohésion du comprimé donc sa "manipulabilité". D'autres caractérisations mécaniques (ténacité, taille de défauts critiques,...) pourraient être menées. Mais la résistance à la rupture est la plus répandue pour les poudres pharmaceutiques, elle est aussi une des plus simples et des plus rapides.

Pour les produits purs des modèles existent, qui relie la résistance à la rupture avec la porosité du comprimé. Nous les rappellerons. Notre étude expérimentale cherchera à caractériser l'influence de la nature des produits puis l'influence des paramètres du cycle de compression sur la résistance à la rupture des comprimés .

Pour ce qui est des mélanges, les modèles décrivant les variations de la résistance à la rupture des comprimés de mélanges sont peu nombreux. Nous développerons un nouveau modèle de rupture intergranulaire fondé sur le calcul de nombre de contacts entre grains et des énergies interfaciales en jeu. L'étude expérimentale des variations de la résistance à la rupture en fonction de la fraction massique d'un constituant sera, elle aussi, divisée en deux parties : l'une consacrée à l'influence de la nature des produits et l'autre à l'influence des paramètres de compression.

Le quatrième et dernier chapitre sera dédié à l'étude de l'aptitude à la dissolution des comprimés réalisés avec de l'aspirine seule ou en mélange avec un excipient. Cette propriété traduit la facilité pour un principe actif à être mis en solution rapidement ou de façon contrôlée.

Dans la première partie consacrée à la dissolution des produits purs nous rappellerons les équations cinétiques de la vitesse de dissolution. Les expériences de dissolution seront effectuées en suivant deux méthodes différentes et deux montages différents. Ceci devrait permettre de comparer un appareil industriel, dédié à des tests de dissolution de comprimés pharmaceutiques, et un appareil élaboré au laboratoire qui possède des conditions hydrodynamiques bien contrôlées.

Ceci a pour objectif de déterminer les meilleures conditions d'essais pour apporter les données cinétiques de base à injecter dans les modèles de réacteur. L'application sera conduite sur des mélanges aspirine - amidon.

La dissolution de l'aspirine pure sous forme de poudre ou de comprimé. Nous chercherons pour un excipient donné - l'amidon - quelle est la meilleure composition aspirine - amidon pour l'aptitude à la dissolution (en maintenant une cohésion satisfaisante). Nous connaissons la nécessité d'ajouter un délitant à l'aspirine pour que la dissolution soit rapide.

Cette étude a pour objectif de définir les conditions de mélanges et de compressions optimales pour obtenir une dissolution rapide du comprimé d'aspirine. L'étude de la dissolution des comprimés de mélanges sera précédée par une première partie sur la simulation du délitement du comprimé en utilisant l'analyse d'image. En effet, le délitement n'existe pas lors de la dissolution de produit pur compacté dense. Par contre, en présence d'un délitant tel l'amidon, gonflant en présence d'eau, les fragments d'un principe actif générés par l'éclatement du comprimé vont être libérés avec des dimensions variables. Il est donc important de prévoir la taille de ces fragments grâce à une modélisation issue des mesures d'analyse d'image. Ces résultats de simulation seront ensuite confrontés aux résultats expérimentaux concernant l'influence de la nature des produits ainsi que des paramètres de compression. Une étude de suivi de la dissolution in situ dans un granulomètre laser sera effectuée pour aider à la validation des résultats précédents.

Chapitre A : Elaboration et caractérisation des produits en poudre ou en comprimé

" Je me suis imposé la loi de ne procéder jamais que du connu à l'inconnu, de ne déduire aucune conséquence qui ne dérive immédiatement des expériences et des observations"

A.L. Lavoisier (1743-1794)

Cette première partie est une présentation et pose les bases du sujet traité ensuite tout au long du manuscrit. En effet, les produits ainsi que le procédé de compression directe en matrice uniaxiale sont décrits de façon à bien situer les problèmes et à cerner les influences des divers paramètres.

Il y a dans un premier temps une présentation des produits comprenant un petit historique, qui n'a pas la prétention d'être exhaustif (comme peuvent l'être certaines thèses en pharmacie sur ces produits là [A.1,A.2]) mais permet de souligner l'importance et aussi l'originalité de ces produits. Pour chacun des produits, les caractérisations physico-chimiques usuelles sont présentées dans le but de bien définir la texture granulaire des produits utilisés. Cette connaissance nous aidera ensuite à comprendre l'évolution de ces produits lors de la compression.

A.1. Produits

Le premier produit présenté est l'aspirine, principe actif connu et utilisé de tous, souvent sous la forme de comprimés. La poudre d'aspirine se dissout mal si elle est comprimée seule car le compact peu poreux obtenu garde sa géométrie au contact de l'eau lors de la dissolution. Aussi en pratique, un excipient délitant est ajouté pour permettre la disparition de la texture du comprimé quand celui ci est en contact avec l'eau.

L'étude de l'influence des paramètres du procédé de compression sur les propriétés de dissolution des comprimés d'aspirine seule ou en mélange avec des excipients est alors intéressante.

A.1.1. Aspirines

A.1.1.1. Présentation

A.1.1.1.1. Historique [A.3-A.4]

L'histoire de l'aspirine remonte au temps des Sumériens avec l'utilisation des feuilles de saule contre les fièvres. L'utilisation de ces feuilles, de la sève ou des écorces du saule est répandue en Europe depuis la Grèce Antique : en particulier J.C. Hippocrate contre les fièvres et les rhumatismes. Ce n'est qu'en 1825 que l'Italien M. Fontana isole le principe actif contenu dans les écorces de saules, par une extraction. Il le baptise *salicine* (salicylate de glucose) du nom latin du saule : *Salix*. Puis en 1838, R. Piria réussit l'hydrolyse de la salicine pour donner l'acide salicylique. La première synthèse organique de l'acide salicylique date de 1860, date où les Allemands H. Kolbe et E. Lautemann obtiennent de l'acide salicylique à partir de phénate de sodium en présence de dioxyde de carbone.

D'autres plantes sont étudiées pendant ces années-là comme la gaulthérie (bruyère du Canada) ou encore la reine des prés (*Spiraea ulmaria*) dont était extraite la Spirsaure qui n'est autre que l'acide salicylique.

Mais la synthèse au laboratoire de l'acide acétylsalicylique naquit le 10 octobre 1897 des travaux du jeune chimiste Felix Hoffman travaillant pour Bayer. En effet, le père de M. Hoffman souffrait de rhumatismes et pour essayer de réduire les effets secondaires de l'acide salicylique, F. Hoffman reprend les travaux du français C. Gerhart. Ce chimiste avait étudié l'action du chlorure d'acétyle sur l'acide salicylique. Et c'est le premier février 1899 que la firme Bayer dépose la marque aspirine et provient du préfixe "a" rappelant l'acétylation et "spirine" celui du composé Spirsature. Ce brevet tombe dans le domaine public en 1919 et l'aspirine devient donc une molécule pionnière de la production industrielle (Annexe A.1).

A.1.1.1.2. Synthèse et formule

La synthèse présentée en figure A.1 a comme produit de départ le phénol et la réaction de Kolbe-Schmitt pour obtenir de l'acide salicylique.

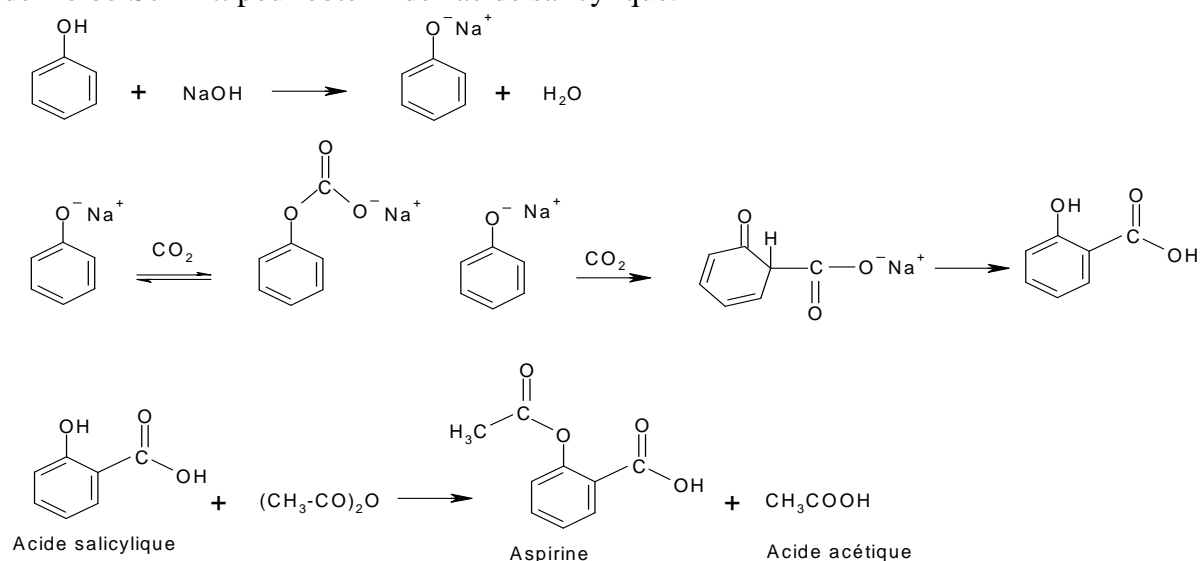


figure A.1 : Synthèse et formule de l'acide acétylsalicylique

Les aspirines que nous avons utilisées ont été fournies par Rhodia et se présentent sous trois formes :

- * AC 180 : aspirine cristallisée de diamètre moyen 180 μm
- * AC 360 : aspirine cristallisée de diamètre moyen 360 μm
- * AG 600 : aspirine granulée de diamètre moyen 600 μm

A.1.1.2. Caractéristiques des aspirines

A.1.1.2.1. Structure cristalline

La structure cristallographique des trois types d'aspirine a été déterminée par diffraction des rayons X (DRX). Les raies observées, identiques pour les trois aspirines, sont similaires à celles de la fiche 12-850 répertoriée dans le fichier JCPDS. Ce diffractogramme obtenu pour l'aspirine AC 360 par exemple correspond au pic théorique en gris clair sur la figure A.2.

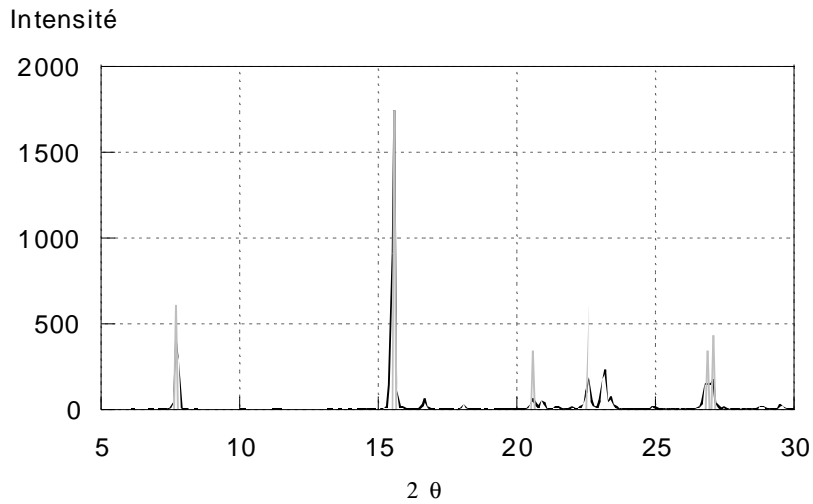


figure A.2 : diffractogramme de l'aspirine AC 180

Une recherche d'indexation conduit à un système cristallin monoclinique dont les paramètres de maille sont les suivants :

$$a = 1,143 \text{ nm} \quad b = 0,6592 \text{ nm} \quad c = 1,141 \text{ nm}$$

$$\beta = 95,65^\circ$$

Le volume de la maille est donc de $0,855 \text{ nm}^3$. La densité théorique est donc de $1399 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$.

A.1.1.2.2. Analyse qualitative

Une observation par microscopie électronique à balayage permet d'obtenir une représentation de la forme des grains d'aspirine (figure A.3).



figure A.3 : photographies à microscopie à balayage des aspirines AC 180 (à gauche) et AC 360 (à droite)

Les clichés obtenus et présentés figure A.3 pour les deux aspirines cristallisées AC 180 et AC 360 montrent une forme d'aiguille.

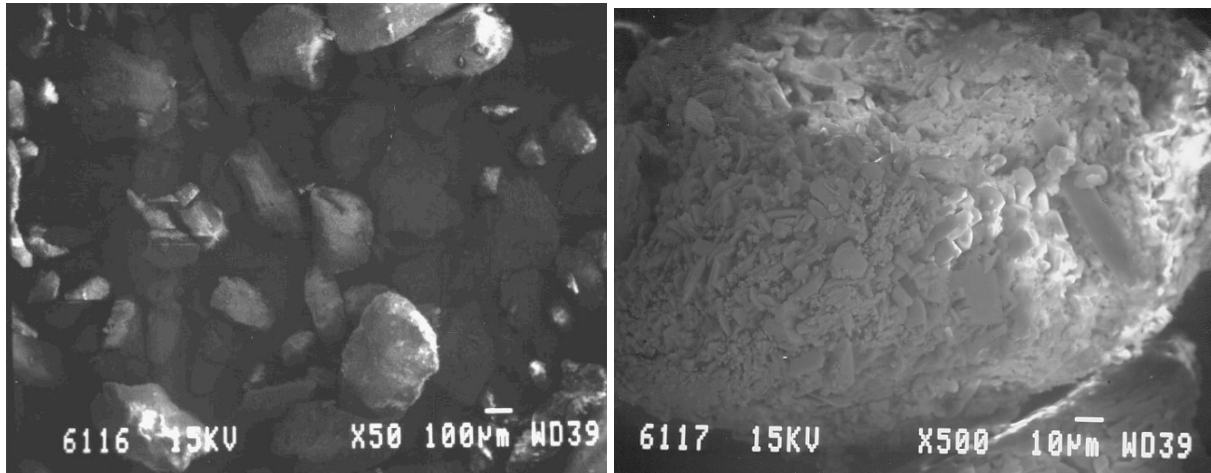


figure A.4 : photographies en microscopie à balayage de l'aspirine AG 600 (à gauche) zoom sur un grain(à droite)

Les photographies de la figure A.4 nous montre l'aspirine granulée dont les grains ont des formes plus sphériques, contrairement aux deux précédentes.

La photographie montre que les grains d'aspirine granulée AG 600 sont en fait des granules réalisés à partir des aspirines cristallisées de plus petite taille. Les photographies obtenues pour les différentes aspirines montrent une forme d'aiguille pour les deux aspirines cristallisées. Pour l'aspirine granulée, les grains présentent une forme de sphère et l'agrandissement montre qu'il s'agit d'un amas d'aiguilles observées précédemment.

A.1.1.2.3. Répartition granulométrique

Les répartitions granulométriques sont difficiles à déterminer par granulométrie laser car l'aspirine est soluble dans l'eau ainsi que dans l'alcool. Pour réaliser correctement la mesure, il faudrait travailler avec de l'hexane mais cela rend les mesures difficiles et à la limite de sensibilité de l'appareil. Nous avons donc déterminé les tailles des grains par tamisage, les résultats sont présentés sur les figures A.5 et A.6.

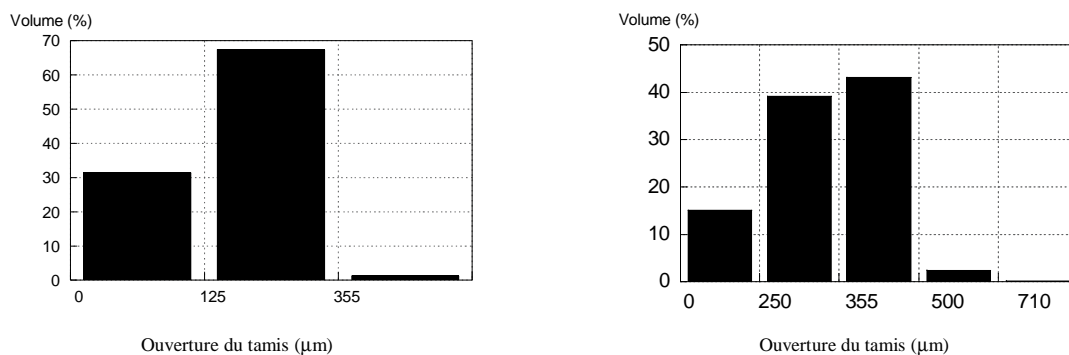


figure A.5 : Granulométrie par tamisage des aspirines AC 180 (à gauche) et AC 360 (à droite)

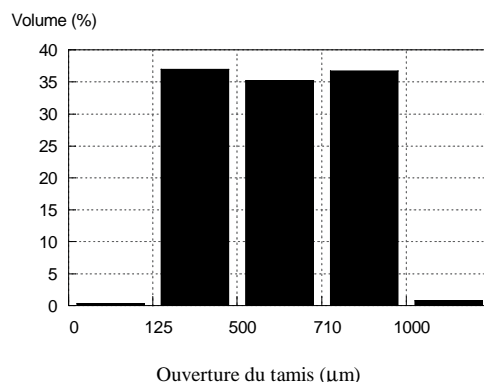


figure A.6 : Granulométrie par tamisage des aspirines AC 180 (à gauche) et AC 360 (à droite)

Les trois répartitions granulométriques sont différentes pour les trois aspirines. Les deux aspirines cristallisées présentent des granulométries centrées sur 180 μm , ou sur 360 μm . Pour l'aspirine granulée la répartition est plus large et centrée sur 600 μm . Nous avons tamisé ces aspirines notées AC 180, AC 360, et AG600 pour obtenir une granulométrie plus resserrée et ainsi mieux cerner l'influence des tailles de grains sur l'aptitude à la compression. Les trois aspirines tamisées seront notées AC 180T ($180 \pm 25 \mu\text{m}$) AC 360T ($360 \pm 45 \mu\text{m}$) et AG 600T ($600 \pm 60\mu\text{m}$).

A.1.1.2.4. Surface spécifique

La surface spécifique est mesurée par adsorption de krypton à la température de 77 K, la méthode de calcul de surface employée est la méthode B.E.T. Les résultats obtenus sont les suivants :

- * AC 180 : $0.18 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ et AC 180 T : $0.02 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$
- * AC 360 : $0.03 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ et AC 360T : $0.03 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$
- * AG 600 : $0.09 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ et AG 600 T : $0.09 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$

Si nous calculons la valeur théorique de cette surface spécifique grâce à la relation $S_g = 6/\rho D$ (valable pour des grains sphériques avec D le diamètre des grains et ρ la masse volumique) nous remarquons que la surface serait de $0.02 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ pour l'AC 180 de $0.011 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ pour l'AC 360 et de $0.007 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ pour l'AG 600 . Nous pouvons donc déduire de ces mesures que les grains d'AG 600 sont composés de cristaux d'aspirine de taille inférieure. Ceci était prévisible d'après l'état de surface des grains d'AG 600 très rugueux (voir paragraphe précédent) .

A.1.1.2.5. Masse volumique

La mesure de la masse volumique des trois aspirines a été réalisée par pycnométrie Hélium et les résultats sont identiques à ceux trouvés par DRX c'est à dire $1400 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$.

Le second produit présenté est l'amidon de maïs. Ce produit est utilisé dans bien des domaines mais c'est en sa qualité d'excipient que nous allons l'étudier. En effet, il permet, grâce à son fort caractère hydrophile, lorsqu'il est mélangé avec l'aspirine et ensuite comprimé de faire éclater le comprimé au contact avec l'eau.

Ce sont pour ces raisons que l'amidon nous est apparu également comme un bon produit pour étudier l'influence des paramètres du procédé de compression sur les propriétés des comprimés finaux intéressants. De plus, la compression de l'amidon de maïs seul est également instructive car l'amidon est un produit élastique et dont les propriétés varient avec les conditions de stockage et de préparation des comprimés.

A.1.2. Amidons de maïs

A.1.2.1 Présentation

A.1.2.1.1. Historique [A.6]

L'apparition de l'amidon ou de ces produits dérivés date des Egyptiens en 3500-4000 avant J.C, qui s'en servaient pour coller les papyrus entre eux. Déjà le romain Cato en 180 avant JC possédait un procédé d'obtention de l'amidon à partir des graines (de maïs ou de blé). Puis l'historien et philosophe Caius Plinius Secundus décrit un processus pour rendre le papier plus lisse et plus résistant grâce à l'amidon. Il parle aussi de son utilisation pour blanchir les vêtements et pour poudrer les cheveux. Ensuite les Chinois utilisent largement l'amidon dans la fabrication du papier.

L'arrivée de l'amidon sur le continent européen se situe au 14^{ème} siècle dans un usage cosmétique essentiellement. Il a connu certains déboires car une catégorie d'amidon (l'amidon bleu utilisé par les puritains) fut même interdit par la reine Elisabeth en 1596. Ensuite en 1744 l'inventeur du microscope Leunwenkeek lui dédia un dictionnaire décrivant les amidons et sa fabrication. L'utilisation de l'amidon s'est enfin répandue dans le monde entier au début du 19^{ème} siècle. Son utilisation en tant qu'excipient pour l'industrie pharmaceutique ne débute qu'avec l'apparition de la galénique.

L'amidon est maintenant largement utilisé et les derniers développements se font pour réaliser des polymères biodégradables [A.7].

L'amidon a une composition variable avec entre 18 % et 28 % d'amylose et le reste d'amylopectine . Les formules de ces deux polysaccharides sont sur la figure A.7a et 7b.

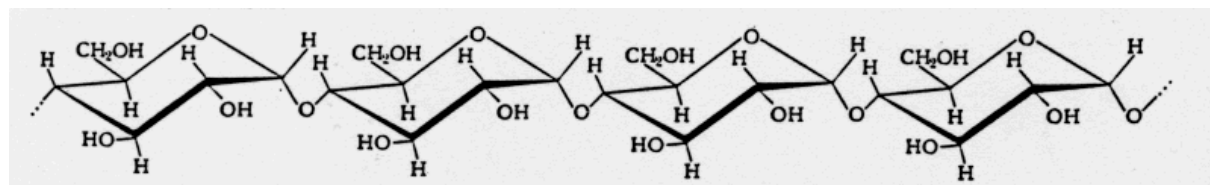


figure A.7a : formule de l'amylose

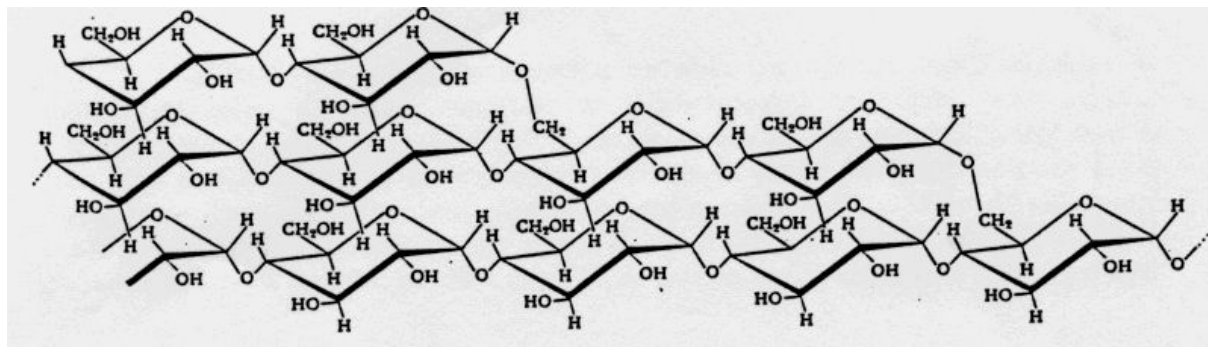


figure A.7b : formule de l'amylopectine

De plus, l'amidon possède une structure interne en oignon avec des couches alternées d'amylopectine et d'amylose. Cette structure a fait et fait encore l'objet de bien des études [A.8,A.9]. Mais l'amidon naturel devient de moins en moins utilisé en formulation par rapport aux dérivés que sont les amidons modifiés [A.10]

C'est pour cette raison que dans le cadre de cette étude, les trois amidons sont utilisés :

- * amidon de maïs standard (qui sera noté CS)
- * LYCATAB PGS, amidon de maïs partiellement pré-gélatinisé (qui sera noté PGS)
- * SEPISTAB 200, amidon de maïs partiellement pré-gélatinisé (qui sera noté SPT)

Les deux premiers proviennent de la société ROQUETTE Frères et le dernier de la société SEPPIC (filiale du groupe Air Liquide).

A.1.2.2. Caractéristiques des amidons

A.1.2.2.1. Structure cristalline

La structure cristallographique des trois types d'amidon est analysée par DRX. L'appareil utilisé est un diffractomètre SIEMENS Diffractometer D5000 à compteur proportionnel, muni d'un tube à anticathode de cuivre. Un monochromateur sélectionne la longueur d'onde $\lambda_{CuK\alpha} = 0.15418$ nm.

Le diffractogramme observé, identique pour les trois amidons, est celui d'un composé amorphe.

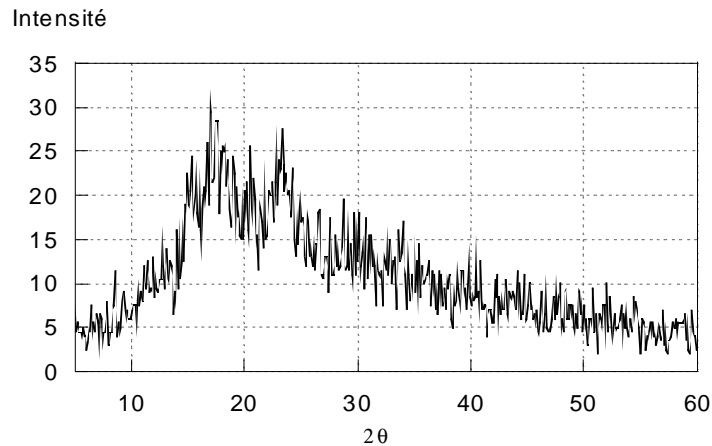


figure A8 : diffractogramme de l'amidon CS

Cependant nous pouvons remarquer quelques pics. Cela est dû au fait que l'amidon est composé d'amylose amorphe et d'amylopectine cristalline. Lorsque cette dernière peut être détectée cette technique est parfois utilisée dans des études particulières [A.9].

A.1.2.2.2. Analyse qualitative

Une observation par microscopie à balayage électronique permet d'obtenir une représentation de la forme des grains d'amidon. Les clichés obtenus pour les amidons CS montrent des grains pratiquement monotailles qui ont tendance à se regrouper en "chapelets".

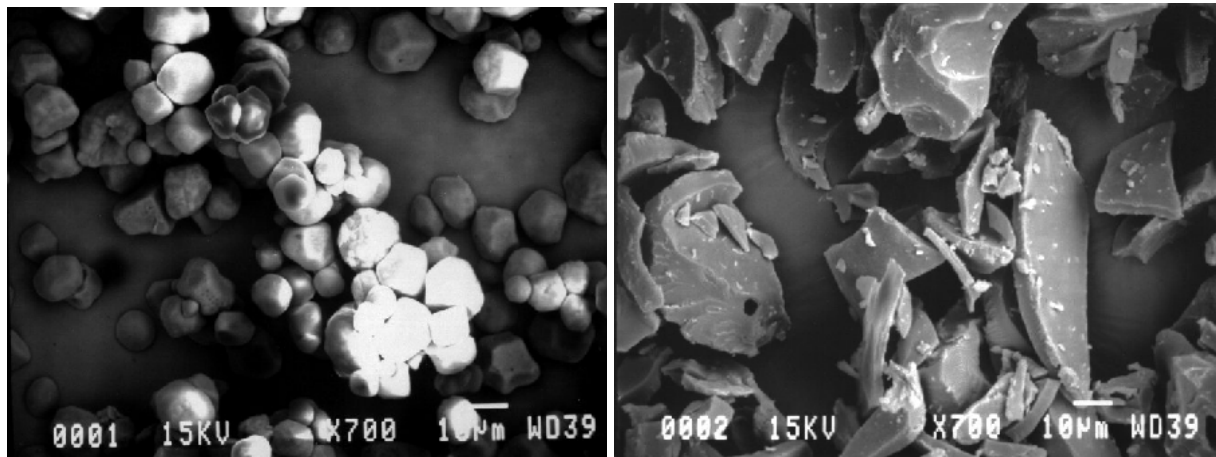


figure A.9 : photographies à microscopie à balayage des amidons CE (à gauche) et PGS (à droite)

L'amidon de maïs PGS se présente sous forme de paillettes plus irrégulières et de taille variable supérieure à celle des grains d'amidon naturel.

La photographie de la figure A.9 montre la forme de paillettes de l'amidon PGS bien différente de celle du CS natif.

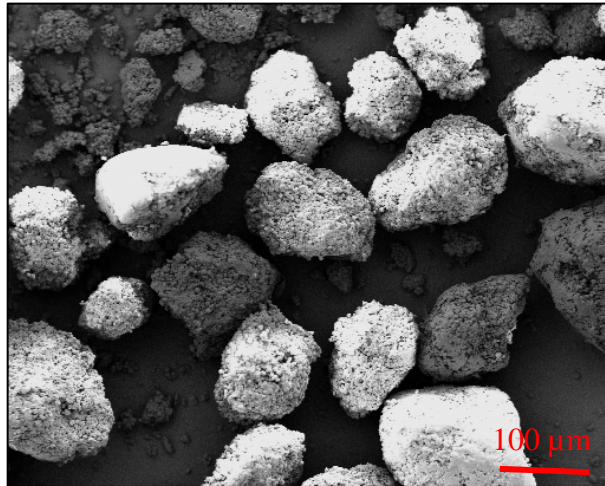


figure A.10 : photographies à microscopie à balayage des amidons SPT

La photographie MEB de la figure A.10 montre de gros grains d'amidon SPT. Ceux-ci sont des agrégats de plus petits grains de 15 μm de diamètre ressemblant à des grains d'amidon standard de maïs.

A.1.2.2.3. Répartition granulométrique

La granulométrie est effectuée au granulomètre laser COULTER LS 130. Les poudres sont mises en suspension dans l'éthanol, dans lequel l'amidon est très peu soluble. Les courbes de répartition granulométriques sont représentées sur les figures A.11.

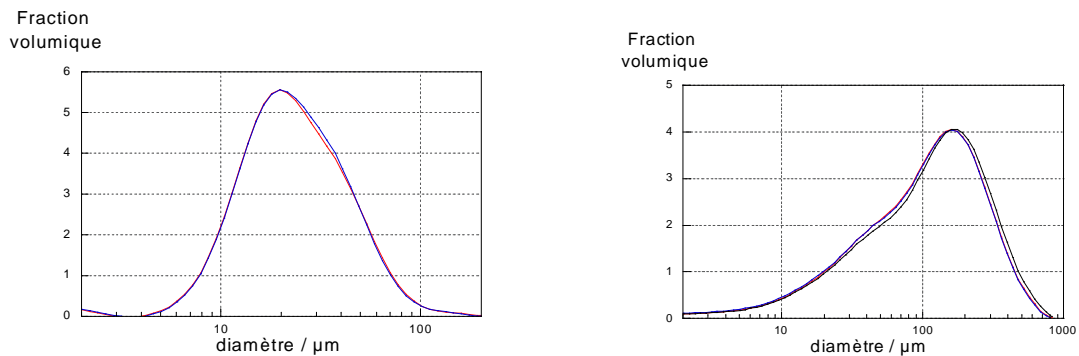


figure A.11: Répartitions granulométriques des amidons CS (à gauche) et PGS (à droite)

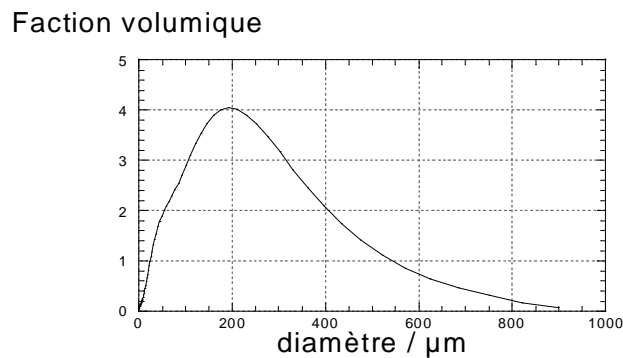


figure A.12 : Répartition granulométrique de l'amidon SPT

La taille moyenne des grains d'amidon naturel est 26 μm de diamètre, tandis que les diamètres moyens des amidons pré-gélatinisés sont de 125 μm et 200 μm . Tous deux présentent une répartition granulométrique monodisperse illustrée par les courbes ci-dessous. L'amidon SPT est celui qui possède la taille la plus importante avec une répartition granulométrique centrée sur 200 μm .

A.1.2.2.4.Surface spécifique

La surface spécifique pour chacun des trois types d'amidon est mesurée par adsorption de krypton. L'appareil utilisé est un MICROMERITICS ASAP 2000. La méthode de calcul de surface employée est la méthode B.E.T. Les résultats obtenus sont listés ci-dessous:

- * CS : 0.31 $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$
- * PGS : 0.22 $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$
- * SPT : 0.20 $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$

L'amidon de maïs naturel présente une plus grande surface spécifique que les amidons pré-gélatinisés. Ceci est logique car les grains d'amidon CS sont plus petits que les grains des amidons pré-gélatinisés.

A.1.2.2.5.Masse volumique

La masse volumique des trois amidons a été déterminée par pycnométrie Hélium. Les résultats sont les suivants :

- * CS : 1500 $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$
- * PGS : 1480 $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$
- * SPT : 1450 $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$

Nous avons mesuré ces masses volumiques alors que les produits ont été stockés dans des conditions qui sont de 25 °C et de 40% d'humidité relative.

Le troisième produit utilisé est un produit qui sera noté produit A. C'est un produit dont nous ne pouvons dévoiler le nom (ni évidemment la formule, l'historique et la synthèse) car c'est un produit stratégique. Mais nous l'avons étudié dans l'étude à cause de son comportement atypique en compression uniaxiale en matrice. C'est donc comme produit modèle ayant un fort caractère visco-élasto-plastique que nous allons l'étudier.

A.1.3. Produit A

A.1.3.1. Caractéristiques

A.1.3.1.1. Structure cristalline

La structure cristallographique du produit A est déterminée par diffraction RX. Les conditions sont les mêmes que pour les amidons ou les aspirines.

Le diffractogramme représenté en figure A.13 représente bien le composé ayant la fiche JCPDS qui est le produit A de type monoclinique dont les paramètres de maille sont :

$$a = 1,002 \text{ nm} \quad b = 0,5159 \text{ nm} \quad c = 0,7366 \text{ nm} \\ \beta = 110.55^\circ$$

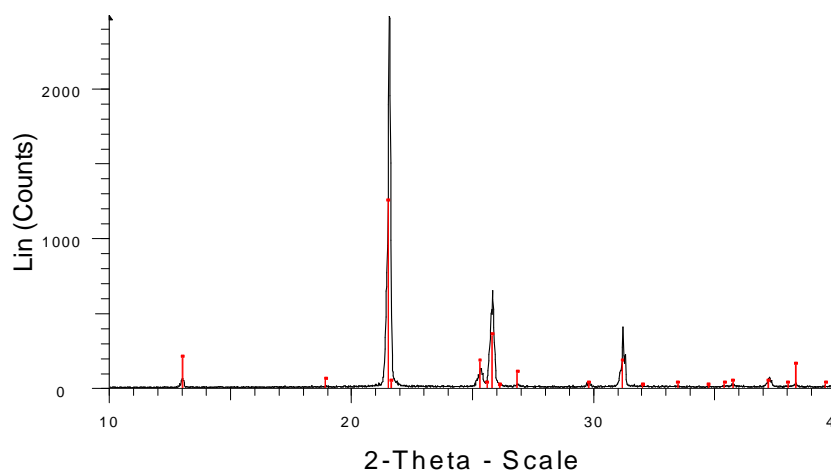


figure A13 : diffractogramme du produit A

A.1.3.1.2. Analyse qualitative

Une observation par microscope électronique à balayage montre que les grains ont une forme allongée et de diamètre moyen de 300 μm environ.

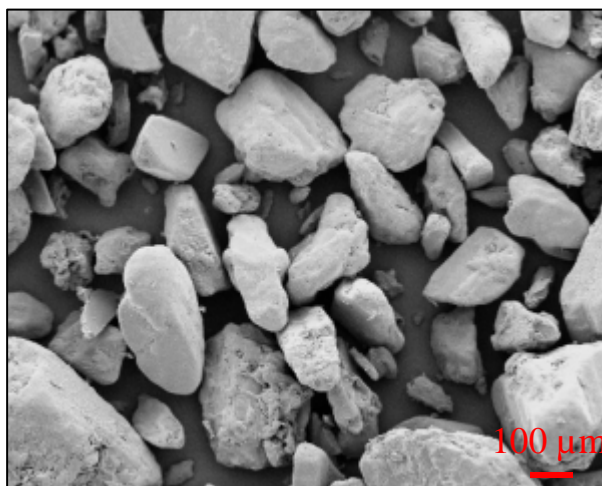


figure A.14 : photographies en microscopie à balayage du produit A

A.1.3.1.3. Répartition granulométrique

Nous avons effectué une granulométrie par tamisage. Les résultats obtenus pour le produit A appelé produit A tout venant (A TV) sont donnés figureA.15.

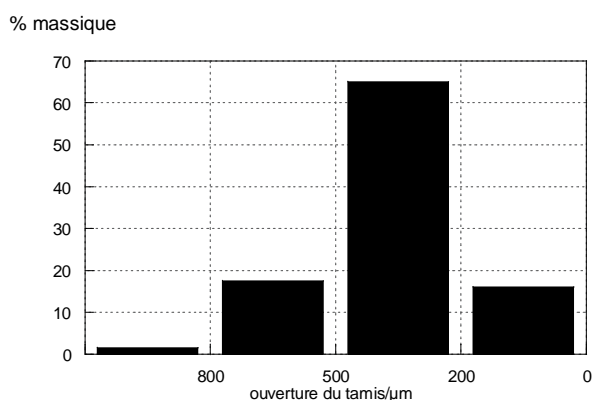


figure A.15 : Granulométrie du produit A tout venant (A TV)

Afin d'étudier l'influence de la granulométrie sur les propriétés des comprimés, plusieurs tranches granulométriques ont été isolées par tamisage : une tranche dont les tailles des grains sont comprises entre 0 et 250 µm (noté A 125), une autre pour des tailles comprises entre 250 et 400 µm (noté A 325) et une troisième entre 400 et 800 µm (A 600) et une dernière avec des grains de taille supérieure à 800 µm (noté A >800).

A.1.3.2.3.Surface spécifique

La surface spécifique du produit A est mesurée par adsorption de krypton. L'appareil utilisé est un MICROMERITICS ASAP 2000. La méthode de calcul de surface employée est la méthode B.E.T.

Lors des expériences de B.E.T. le produit A est plongé dans de l'azote liquide, ce qui a pour effet de faire exploser les cristaux : les traces d'eau incluses dans le cristal créent des tensions internes énormes lors de la gélification. Ceci rend impossible la mesure de surface spécifique du produit A.

Les photos (figure A.16) qui suivent ont été prises au microscope optique et nous remarquons que les grains du produit A avant et après passage au B.E.T ont une forme bien aciculaire et que les grains sont assez petits.

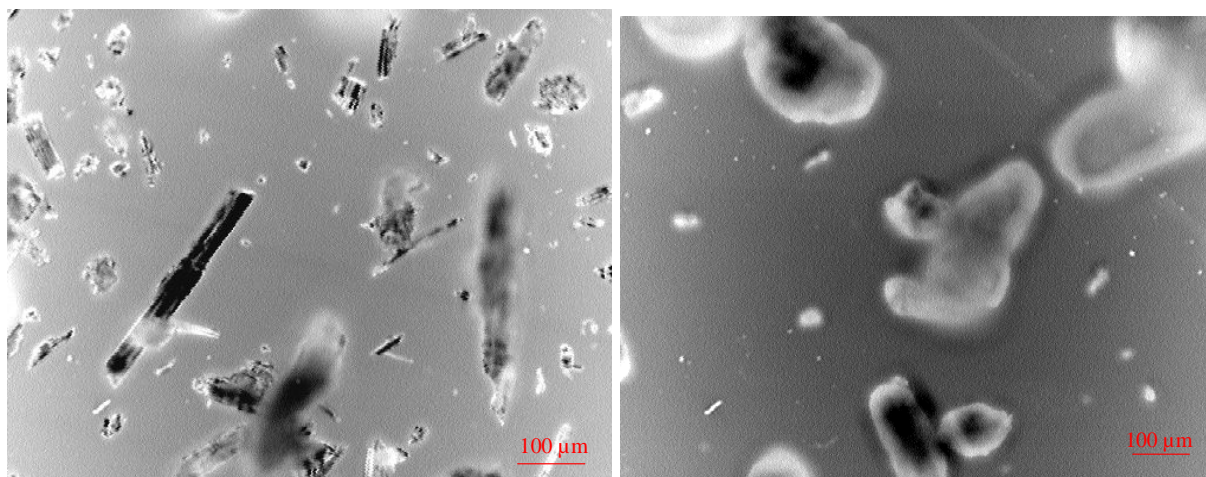


figure A.16 : photographies au microscope du produit A après BET (à gauche) et avant (à droite)

Nous pouvons remarquer que la photographie est floue à cause de la profondeur de champ ce qui renforce le fait que ces grains soient bien plus gros. Pour cette raison les valeurs de surface spécifique B.E.T qui sont fournies ne sont pas exploitables.

A.1.3.2.4. Masse volumique

La masse volumique de ce composé a été déterminée par pycnométrie Hélium. Les résultats de plusieurs échantillons sont égaux à 1356 kg.m^{-3} .

Celle-ci est très proche de la masse volumique théorique trouvée par les études en DRX (1360 kg.m^{-3}). Par la suite nous considérerons que la valeur de la masse volumique est de 1360 kg.m^{-3} .

A.2. Stockage des produits et préparation des mélanges

Dans cette première partie, le stockage des produits ainsi que la préparation des mélanges sont des sujets importants qu'il faut aborder. En effet, le sujet du mélange de poudres ainsi que celui de la conservation et du vieillissement des poudres sont des sujets à part entière et également très importants [A.12,A.14].

A.2.1. Conditions de stockage

A.2.1.1. Enceinte de stockage

Cette étude a nécessité la réalisation d'une enceinte climatique fermée, type boîte à gants, à l'intérieur de laquelle la température et la teneur en vapeur d'eau sont contrôlées selon la technique du point froid. Le montage utilisé est représenté sur la figure A.17.

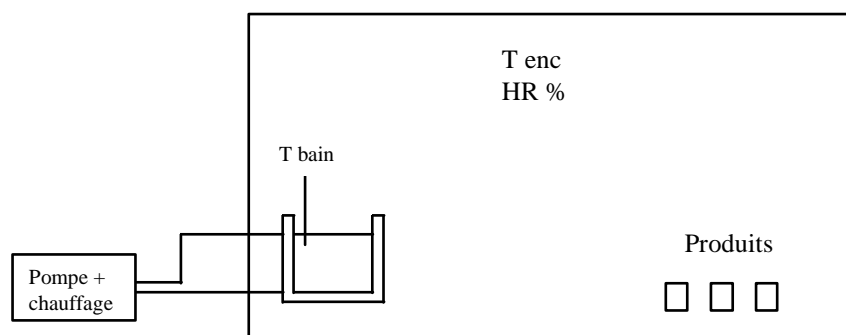


figure A.17. : Enceinte climatique où sont stockées les poudres à comprimer

T_{enc} est la température de l'enceinte et T_{bain} celle du bain thermostaté, HR% est le taux d'humidité relative. La pression partielle de vapeur d'eau contenue dans l'enceinte est modifiée en faisant varier la température de l'eau (T_{bain}) dans le récipient double - enveloppe.

Nous avons stocké les produits à une température est maintenue constante de 22°C et à un taux d'humidité relative égal à 40% (soit une pression de vapeur d'eau de 900 Pa). Des stockages à d'autres humidités relatives (60%, 80% et 95%) pour une même température ont également été étudiées.

A.2.1.2. Préparation des échantillons

Le mode opératoire utilisé pour l'obtention des comprimés est inspiré des travaux de J.C. Masteau et O. Saint-Raymond [A.15,A.16].

Les comprimés sont réalisés grâce à une presse instrumentée pilotée par un ordinateur (Annexe A.2). La poudre à comprimer (stockée préalablement dans l'enceinte) est pesée, 250 mg par comprimé. Les paramètres de compression sont déterminés de telle façon que les caractéristiques physiques des comprimés obtenus soient fixées à la sortie de la presse. La vitesse du poinçon est de $10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$ jusqu'à la pression de compression maximum, fixée pour l'expérience, maintenue constante pendant trois minutes. Ensuite, la vitesse du poinçon est également de $10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$ pour revenir à la position initiale. Dès que le comprimé est réalisé, il est placé dans l'enceinte de stockage pendant 24 heures avant toute caractérisation.

A.2.2. Conditions et type de mélanges

Le seul mélange étudié dans ce travail est le mélange binaire aspirine / amidon, mais en utilisant trois sortes d'aspirines (AC 180T, AC 360T et AG 600T) et trois sortes d'amidons CS, PGS et SPT). Dans une étude préliminaire nous avons remarqué que les conditions de mélangeage ont une influence sur des propriétés des comprimés finaux comme l'aptitude à la dissolution par exemple [A.17]. Aussi pour cette étude, nous avons choisi d'adopter toujours les mêmes conditions de mélanges.

A.2.2.1. Conditions de mélangeage

Dans un premier temps, les mélanges ne sont plus faits individuellement comme précédemment [A.15,A.17], mais dans un récipient et les quantités sont de l'ordre de quelques grammes.

Le mélangeage se fait dans un mélangeur de type "Turbula" sous des conditions opératoires "douces". La vitesse de rotation est de 20 tours par minutes et la durée de mélangeage est de 5 minutes. Ces conditions "douces" conduisent généralement à un haut degré de mélangeage [A.18]. De plus, le récipient contenant notre mélange est placé dans un flacon plus grand ce qui permet, en plus de la rotation induite par le mélangeur, d'avoir une direction de cisaillement supplémentaire.

Pour vérifier que le mélange réalisé est correct, nous avons réalisé des mélanges identiques mais avec de l'amidon teint en bleu. Cette coloration est réalisée en prenant une solution concentrée de bleu de méthylène dans de l'éthanol et en mélangeant avec la poudre d'amidon. Ensuite nous réalisons un mélange avec l'aspirine et nous comprimons pour avoir un comprimé qui peut être photographié. Grâce à ces photographies il est aisé de constater si la répartition de l'amidon dans le comprimé est bonne ou mauvaise.

Plusieurs mélanges sont réalisés à partir des poudres des diverses aspirines avec les amidons ainsi colorés. Les photographies de la figure A.18 présente les faces des comprimés pour des mélanges d'aspirines AC 180T et AC 360T avec 10% en masse d'amidon CS coloré.

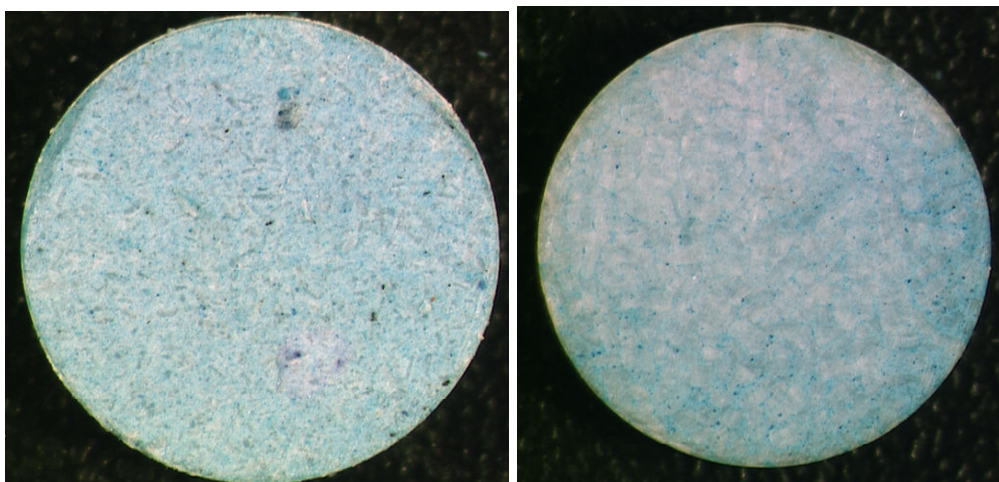


Figure A.18 : faces des comprimés de mélanges aspirine AC 180T (à gauche) et AC 360T (à droite) et 10 % en masse d'amidon CS (en bleu)

Nous pouvons remarquer que l'amidon dans ces cas là est réparti de façon homogène dans les comprimés. Donc même avec une fraction massique d'amidon, le mélange réalisé ne présente pas de forte ségrégation et cela malgré une différence de taille assez grande[A.19].

De plus, il peut être étonnant de trouver ces comprimés avec une couleur bleue aussi marquée. Ce phénomène de coloration est généralement observé, recherché et étudié pour des poudres cosmétiques [A.20].

Dans notre cas l'explication peut venir du fait que l'amidon est présent à 10% en masse mais en nombre ce taux est supérieur à 99%.

Observons maintenant d'autres faces de comprimés de mélanges par exemple ceux à partir d'aspirine AC 360T et avec 10 % en masse d'amidon CS et SPT.

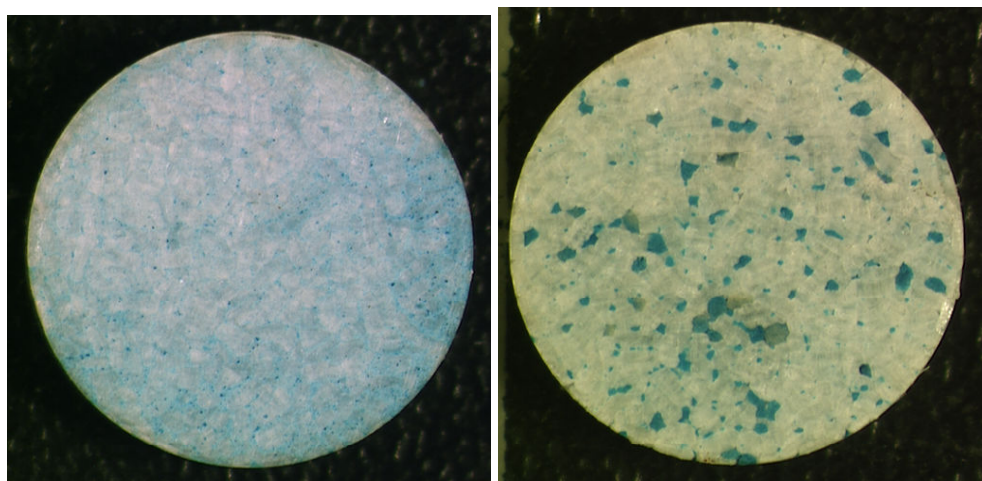


Figure A.19 : faces des comprimés de mélanges aspirine AC 360T et 10 % en masse d'amidon CS (à gauche) et SPT (à droite)

Dans ce cas aussi nous remarquons que la répartition de l'amidon est faite de façon assez homogène et que le mélange ne crée pas de ségrégation notable.

Pour terminer, observons les faces des comprimés réalisés à partir d'un mélange d'aspirine AG600T et 10% en masse d'amidon CS

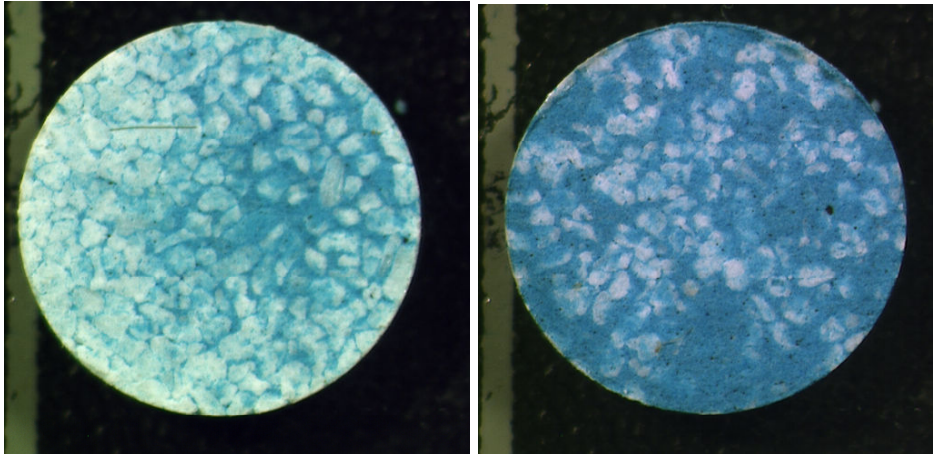


Figure A.20 : faces des comprimés de mélanges aspirine AG 600T et 10 % supérieure (à gauche) et inférieure (à droite)

Dans ce cas là, la principale observation est qu'il y a plus d'amidon sur la face inférieure du comprimé que sur la face supérieure. Il y a donc eu une ségrégation et il y a un gradient d'amidon du bas vers le haut du comprimé. Cette ségrégation peut être due à un mauvais mélange mais également au remplissage de la matrice qui peut occasionner une ségrégation lors de la chute de la poudre à l'intérieur de la matrice.

Pour conclure, nous pouvons dire que les mélanges que nous réalisons donnent des comprimés où l'amidon est réparti de façon assez homogène. Cependant dans le cas où la différence de taille est la plus grande (mélange AG 600T-CS) il existe une ségrégation spatiale entre la face du contre poinçon et la face du poinçon, due au remplissage de la matrice.

Mais il faut examiner ces résultats avec prudence car lorsque l'amidon est coloré nous changeons l'état de surface de ce même amidon, donc le mélange qui est réalisé avec l'amidon coloré est un peu différent que celui réalisé avec l'amidon non coloré.

A.3 Approche phénoménologique du cycle de compression

Après avoir décrit les produits qui vont être utilisés lors de l'étude ainsi que leur préparation et leurs modes de mélange éventuels, nous allons maintenant décrire le cycle de compression. En effet, généralement la compression est juste un moyen de mettre en forme les matériaux et l'étude détaillée de chaque partie du cycle de compression est rarement effectuée. Il est donc apparu intéressant d'analyser en détails toutes ces étapes, les phénomènes qui se produisent durant celles-ci et dans les chapitres ultérieurs l'influence sur les propriétés des comprimés.

Nous allons décrire les différentes parties du cycle de compression en essayant de distinguer et d'identifier les phénomènes qui se déroulent pendant ce cycle, en utilisant les propriétés d'émission acoustique de certains de ces phénomènes.

A.3.1. Description des étapes du cycle de compression

Dans cette étude, nous considérons seulement la compression uniaxiale en matrice. Cette compression se fait toujours suivant le même cycle représenté par le schéma de la figure A.21.

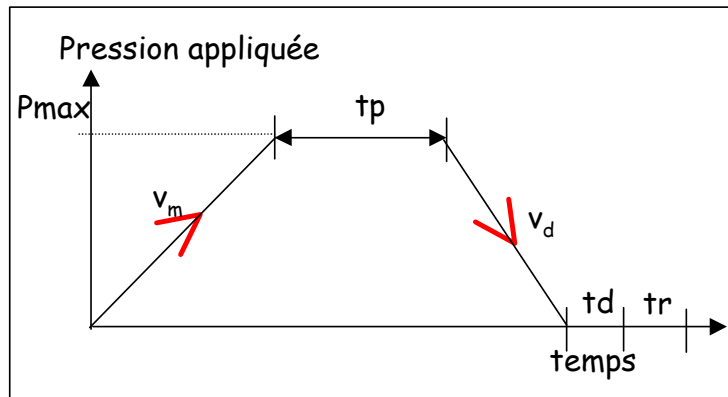


Figure A.21 : Cycle de compression en fonction du temps

Ce cycle est composé de cinq parties distinctes. Tout d'abord, la montée en pression a lieu à une vitesse v_m jusqu'à un palier isobare à la pression P_{max} , le temps de ce palier isobare est noté t_p . Ensuite, la descente en pression est effectuée à la vitesse v_d et le comprimé est éjecté après un temps d'attente de t_d pour être caractérisé après un temps t_r . Tous les cycles de compression sont composés de ces mêmes étapes, au laboratoire ou pour les compresseuses industrielles. Nous pouvons décrire ce qui se passe dans l'empilement granulaire lors de ces étapes du cycle par le schéma de la figure A.22.

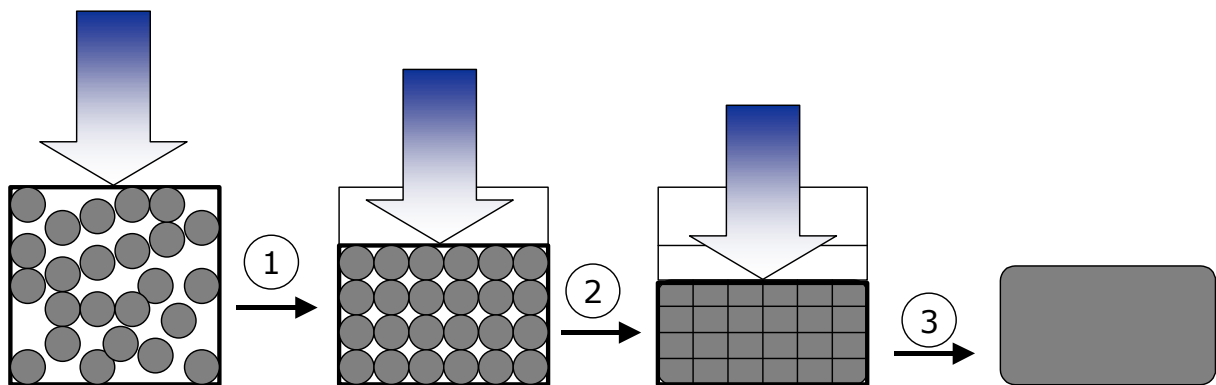


Figure A.22 : Evolution de l'empilement granulaire lors du cycle de compression en fonction du temps

Lors de l'évolution de l'empilement granulaire l'étape 1 représente le réarrangement granulaire ainsi que la fragmentation des grains, l'étape 2 représente les déformations plastiques et visqueuses et finalement l'étape 3 la déformation élastique.

Pour suivre l'évolution de l'empilement granulaire au cours de la compression plusieurs grandeurs macroscopiques sont utilisées comme la densité relative [A.21] (surtout chez les métallurgistes), la surface spécifique ou encore la porosité. Nous avons choisi cette dernière grandeur que ce soit sous pression (noté n) ou après relaxation (ϵ) car grâce à cette dualité nous possédons plus d'informations sur ce qui se passe pendant le cycle complet. De plus c'est la grandeur qui est utilisée historiquement dans les précédents travaux effectués au laboratoire [A.15,A.16].

Mais avant de passer à l'étude de cette propriété géométrique des comprimés, nous allons tenter de déterminer si pendant ce cycle de compression il est possible de décrire les phénomènes grâce à l'émission acoustique.

A.3.2. Méthode de caractérisation des phénomènes qui se déroulent lors du cycle de compression : L'émission acoustique (E.A.)

L'émission acoustique est un phénomène connu depuis longtemps dans le domaine des fréquences audibles. Par exemple, les claquements d'une poterie au cours du refroidissement ont toujours été le signal de pièces défectueuses. Mais la transition entre ces observations et une étude scientifique des phénomènes d'émission acoustique ne s'est opérée que dans les années 1950 avec les études de Kaiser sur l'irréversibilité de l'émission acoustique [A.22].

Depuis lors, l'intérêt porté à l'émission acoustique est croissant, surtout grâce au développement de l'instrumentation analogique / numérique et à l'informatique. C'est un outil surtout employé en céramique, car c'est une méthode non-destructive pour détecter les défauts des pièces avant le frittage. Mais il est également utilisé depuis peu pour les produits pharmaceutiques [A.23,A.24]. On l'a utilisée aussi dans des études de cinétique hétérogène pour repérer les ruptures interfaciales des couches d'oxydes formées par oxydation des métaux ou des alliages [A.25].

L'objet de ce travail consiste à détecter les ondes émises lors de la compression de poudres à l'aide d'un dispositif adéquat et de relier cette émission acoustique aux phénomènes qui ont lieu pendant cette phase de compression. Des études ont déjà été menées sur l'émission acoustique pendant la mise en forme des poudres pharmaceutiques avec des machines industrielles [A.26] et aussi sur l'émission acoustique des produits pharmaceutiques [A.27], mais ces études n'ont pas permis de discerner les phénomènes qui se déroulent lors de la phase de compression elle-même.

Pour pouvoir relier l'émission acoustique aux phénomènes qui se déroulent lors de la compression nous ferons appel à des méthodes complémentaires discontinues telles que la mesure de la surface spécifique et la mesure de la porosité relaxée.

A.3.2.1. Origine et caractérisation de l'émission acoustique [A.28]

L'émission acoustique désigne "un phénomène de création d'ondes élastiques transitoires résultant de microdéplacements locaux internes à un matériau" [A.29].

A.3.2.1.1. Nature des événements à l'origine de l'émission acoustique

Lorsqu'un matériau soumis à des contraintes subit localement une déformation, une partie de l'énergie libérée apparaît sous la forme d'ondes élastiques qui se propagent dans le matériau. L'ensemble de ces ondes constitue l'émission acoustique.

Plusieurs mécanismes peuvent donner naissance à une émission dans un matériau dense :

- ceux liés à la déformation plastique (maclage, mouvement de dislocation) donnent lieu à une émission de type continue et de faible énergie
- ceux liés à la transformation de phase (martensitique en particulier)
- ceux liés à toutes les manifestations de rupture : initiations et propagations de fissures, ruptures ductiles ou de fatigue

La compression d'une poudre peut conduire à une émission acoustique. Les poudres céramiques en particulier présentent assez souvent ce phénomène. Les facteurs macroscopiques externes spécifiques à la compression induisent des phénomènes locaux qui favorisent l'activité acoustique :

- * glissement, déformation, fracturation des grains
- * frottements interparticulaires et frottements poudre/matrice.

D'autres séries de facteurs rentrent en jeu : ceux liés aux contraintes appliquées au matériau ou la dynamique des contraintes (vitesse de compression, de démoulage) ou ceux fonctions de la nature et de la mise en forme du comprimé (poudre, comprimé, extrudé) ayant pour effets l'initiation et la propagation des fissures.

A.3.2.1.2. Description de la méthode

L'émission acoustique est une technique de contrôle non destructif dont les deux principales caractéristiques sont les suivantes :

C'est une méthode volumique : quel que soit le domaine géographique où se produit l'émission acoustique, à chaque instant, l'intensité recueillie est représentative de la somme des contributions des sources sonores émises à un instant donné t à une position x, y, z , et réparties dans tout l'échantillon, atténuées d'un facteur dépendant de la distance parcourue dans le milieu traversé jusqu'au détecteur. L'intensité dI reçue sur le détecteur à la fréquence v à dv près, est donnée par :

$$dI(v, v + dv) = \iiint_{\text{vol}} i(x, y, z, v, v + dv) \alpha(x, y, z, x_0, y_0, z_0, v, v + dv) dV = I(v) dv$$

i : l'intensité émise par un petit volume dV entre les fréquences v et dv

α : facteur d'atténuation

x_0, y_0, z_0 : coordonnées du détecteur

x, y, z : position de la source

$$I(v_1, v_2) = \int_{v_1}^{v_2} dI(v) = \int_{v_1}^{v_2} I(v) dv$$

Pour un détecteur enregistrant les fréquences comprises entre v_1 et v_2 .

C'est une méthode dynamique à réponse quasi instantanée : la détection ne peut se faire qu'au moment où se produit un relâchement des contraintes qui engendre une activité acoustique. Cette détection en temps réel permet de suivre l'évolution des phénomènes au cours du temps.

A.3.2.1.3. Détection et traitement du signal

Pour détecter l'onde émise, un capteur piézo-électrique est utilisé car celui-ci est omnidirectionnel et sensible à tout type d'onde. Cette propriété est importante, car la nature et la direction de l'onde ne sont pas connues a priori. De plus, l'amplitude de ces ondes peut être très faible ce qui explique l'emploi préférentiel de capteurs piézo-électriques résonnants très sensibles. Un schéma montrant la création, la propagation et la détection d'une onde d'E.A. est représenté figure A.23.

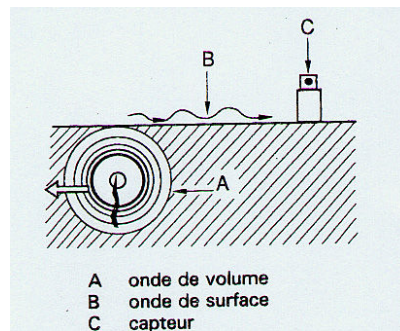


figure A.23 : création, propagation et détection d'une onde d'E.A

✓ Détection du signal

Comme le niveau des signaux électriques peut être très faible, cela nécessite la mise en œuvre d'amplifications importantes. Afin de conserver un faible bruit électronique, deux étages d'amplification ont été utilisés :

- Un **préamplificateur**, placé à proximité immédiate du capteur, est associé à un filtre passe haut pour atténuer les bruits en basse fréquence d'origine mécanique. Il effectue l'amplification (environ 40 dB) et en même temps l'adaptation basse impédance des signaux. Ces derniers peuvent être alors acheminés sur de longues distances sans perturbations majeures.

- Un **amplificateur** à gain variable associé à un filtre passe-haut ou passe-bande permettant d'atténuer les parasites d'origine mécanique, électronique ou thermique.

N.B. Dans le dispositif moderne récent acquis au laboratoire seul un étage d'amplification est utilisé.

L'ensemble que nous avons utilisé permet de suivre des signaux de fréquences différentes. Les ondes arrivent au détecteur en ayant subi des modifications (réflexion, diffusions, atténuations..) dues à la poudre ou aux nombreuses interfaces entre la source et le capteur. Pour cette raison, l'émission acoustique ne permet pas une représentation facile des phénomènes qui se produisent.

✓ Traitement du signal

Il existe deux types d'émission acoustique :

- une, dite continue, qui se traduit par une augmentation du bruit de fond, observable à l'oscilloscope. Elle est généralement associée à un phénomène de déformation plastique au sein du matériau.
- une dite discrète ou pulsée qui traduit une suite aléatoire d'événements de durée faible et d'énergie importante. Ce type d'émission témoigne souvent de la présence de phénomènes comme la fissuration des grains. Après amplification, l'émission discrète se manifeste par une suite de sinusoïdes amorties, appelées "**salves**".

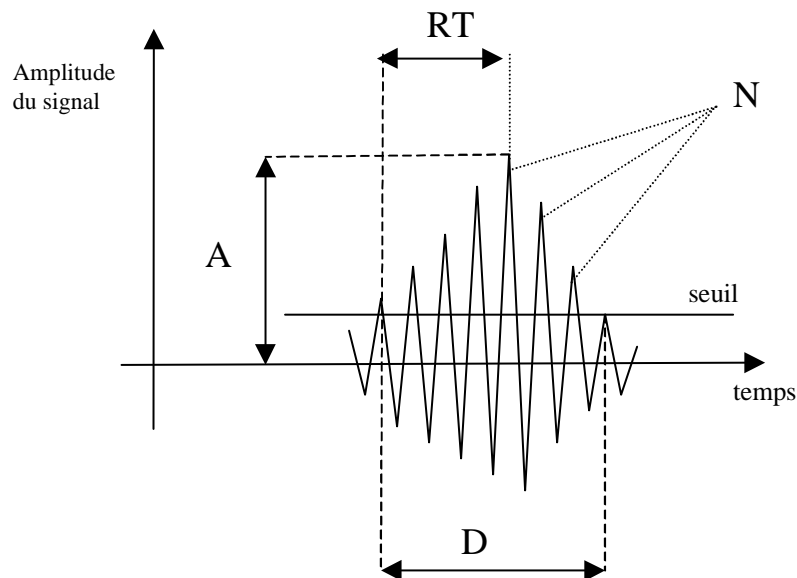


figure A.24 : caractéristique d'une salve, ensemble d'arches

N : nombre d'arches (nombre de coups qui dépassent un seuil pré-réglé)

A : amplitude maximale

D : durée de la salve

RT : rise time (temps de montée de la salve du premier dépassement de seuil jusqu'à l'amplitude maximale)

A.3.2.1.4. Techniques d'analyses

Deux techniques d'analyses de l'émission acoustique sont utilisées principalement :

- ✓ Le comptage de coups (nombre d'arches ou de salves)

Ce traitement consiste à comparer les signaux à une tension de référence que nous avons choisie égale à deux fois la valeur du bruit de fond, appelée **seuil**. Chaque fois que le signal dépasse cette valeur, censée être représentative d'un événement significatif (comme la rupture d'une interface), un coup est enregistré par le compteur. Une courbe croissante nombre de coups N en fonction du temps t est alors obtenue appelée "Comptage de coups ou d'arches". La dérivée de cette courbe donne le nombre de coups par unité de temps (fréquence d'évènements).

Le comptage de coups est représentatif de l'activité acoustique tandis que l'analyse des arches rajoute une information sur la durée et l'énergie du signal.

Ces analyses sont faciles à mettre en œuvre mais restent assez globales. C'est cette analyse que nous avons utilisée dans un premier temps dans le cas de la compression des poudres.

- ✓ Les analyses temporelle et statistique

Ce sont des analyses du profil des salves traduites par le capteur en signal électrique dont les paramètres caractéristiques sont accessibles (valeur moyenne, valeur efficace, énergie du signal, période....).

Les techniques d'acquisition et de stockage numérique permettent d'obtenir lors de l'enregistrement, les paramètres suivants : *amplitude*, *durée* et l'instant d'arrivée de la salve au capteur.

Relier des phénomènes microstructuraux types à des "signatures acoustiques" particulières est possible grâce aux traitements suivants :

* Analyse temporelle : l'évolution des paramètres des salves est étudiée en fonction du temps, ce qui permet de détecter le moment où ce système présente un phénomène acoustique particulier.

* *Analyse statistique* : Utilisée pour les phénomènes aléatoires, cette analyse conduit à la description des fonctions de distributions d'évènements. Cette analyse permet surtout de connaître le degré d'endommagement du matériau.

D'autres traitements existent comme l'analyse spectrale pour représenter l'activité acoustique en fonction de la fréquence des signaux émis ou même des méthodes permettant de localiser les phénomènes.

A.3.3.1.5. Montage expérimental d'écoute acoustique

✓ Premier montage de comptage de coups

Pour suivre et mieux cerner les mécanismes de compression de poudres, nous avons essayé de réaliser une étude acoustique des phénomènes qui se produisent lors de cette étape fondamentale de mise en forme. Pour cela, nous avons placé le capteur piézoélectrique contre la paroi externe de la matrice. Ce matériel est schématisé sur la figure A.25.

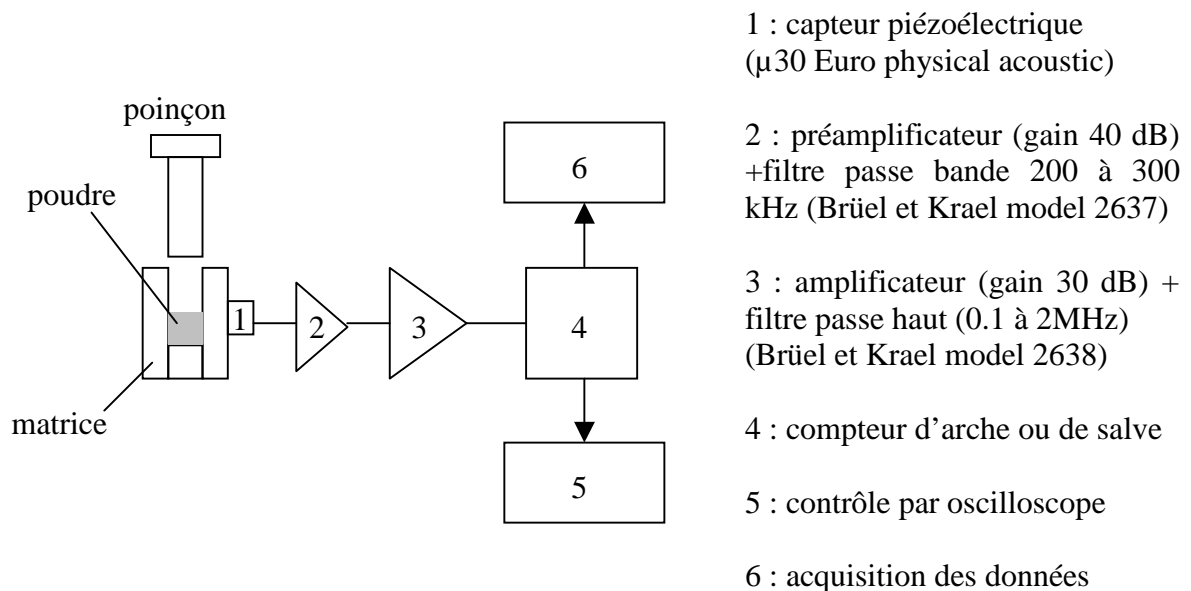


figure A.25 : schéma du montage expérimental des premiers essais

Nous avons placé un oscilloscope parallèlement au compteur pour vérifier les signaux transmis à celui-ci. La présence de l'oscilloscope permet ainsi de visualiser la présence des salves ou une augmentation du bruit de fond ou l'absence d'émission. Pour ce montage, les données fournies par l'oscilloscope ne sont pas traitées.

La presse que nous avons utilisée est une presse instrumentée, pilotée par ordinateur, de marque LLOYD modèle LR 50 K. Cette presse est d'une force maximale de 50 kN. La matrice utilisée est cylindrique de diamètre interne 8 mm et de diamètre externe 54 mm, et elle est toujours lubrifiée intérieurement avec une solution de stéarate de magnésium dans l'éthanol à 5g.L^{-1} .

Nous avons suivi le mode opératoire suivant. Après la mise en place de la poudre (0.25 ± 0.05 g de poudre tassée par trois petits chocs à l'aide d'un marteau caoutchouté sur les parois de la matrice), le capteur est accolé sur la matrice. Une graisse assure un continuum de matière entre le capteur plan et la matrice cylindrique destiné à assurer la propagation du signal sonore dans des conditions satisfaisantes. Nous avons observé que les résultats dépendent beaucoup de la position du capteur sur la matrice. C'est pour cela que le capteur a toujours été placé au même endroit, à mi-hauteur du lit de poudre tassée initiale.

Le capteur est relié à un compteur qui analyse les signaux de différentes fréquences. Après des essais préliminaires, nous avons choisi d'analyser les signaux de fréquence comprise entre 0.1 et 2 MHz. En effet, à basse fréquence (inférieure à 0.1 MHz) aucun signal exploitable n'était obtenu, alors que la large gamme de haute fréquence adoptée s'est avérée convenable pour la plupart des produits étudiés.

La procédure de compression et l'enregistrement de l'émission acoustique sont ensuite déclenchés simultanément. Pendant les différentes phases (montée en pression, palier isobare et descente en pression) un contrôle des émissions acoustiques est effectué sur l'écran de l'oscilloscope. Les comprimés obtenus ont une hauteur d'environ 4 mm. En fin d'expérience, une courbe du nombre de coups en fonction du temps peut être confrontée avec la courbe d'évolution de la contrainte en fonction du temps.

Ces expériences permettent d'enregistrer le nombre de salves ou d'arches, appelés coups, qui sont à l'origine d'une émission acoustique pendant la compression d'une poudre.

✓ Montage AEDSP (carte d'acquisition de l'E.A. muni d'un microprocesseur DSP)

Le montage est identique à celui décrit précédemment sauf qu'il n'y a qu'un seul préamplificateur de 40 dB et qu'ensuite le signal est envoyé à une carte d'acquisition et au logiciel d'analyse Mistrass. Il y a possibilité d'avoir une autre amplification mais que nous n'avons pas utilisé dans cette application. Ensuite, il existe la possibilité de filtrer le signal mais nous avons pris la gamme la plus large qui est 10 kHz-1200 kHz. Nous avons pris un seuil de déclenchement de 40 dB (référence $1\mu V$).

Pour ce qui est de l'étude des salves, trois paramètres temporels doivent être fixés (PDT, HDT et HLT). Le Peak Definition Time (PDT) sert à déterminer l'amplitude maximale de la salve. En effet, il se déclenche lors du premier dépassement de seuil et se termine lorsque l'amplitude est maximale.

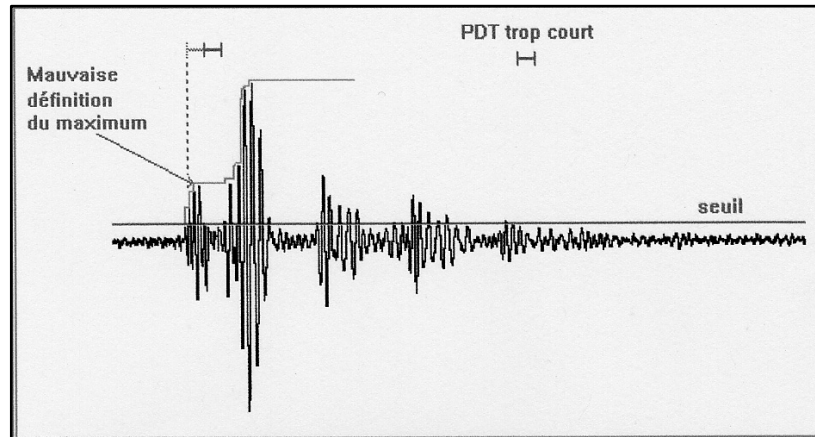


figure A.26 : Exemple de choix du PDT

Le Hit Definition Time (HDT) permet de déterminer la fin de la salve. Il se déclenche dès l'amplitude maximale jusqu'à la fin des dépassements de seuil. Il sert pour une bonne définition de la salve et avec le Hit Lockout Time (HLT) (temps pendant lequel le système ne compte aucun dépassement de seuil) pour éliminer aussi les échos secondaires dus aux réflexions multiples. Voici un exemple sur la figure A.27

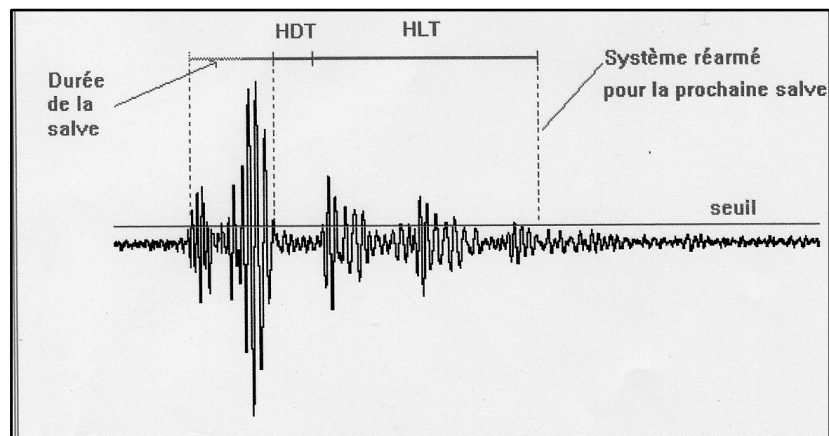


figure A.27 : Exemple de choix du HDT et HLT

Dans notre cas nous avons pris un PDT de $10 \mu\text{s}$ et un HLT et HDT de $20 \mu\text{s}$ pour enregistrer une quantité significative d'information. Nous avons considéré qu'étant donné la géométrie circulaire de la matrice nous avons un minimum de phénomènes d'échos.

A.3.2.2. Etude de la compression des poudres par émission acoustique

Lors de la compression d'une poudre, différents phénomènes peuvent générer une émission acoustique :

- frictions poinçon / paroi de la matrice, grain / paroi ou grain / grain.
- fragmentation des grains ou des granulés
- déformation plastique des grains

- déformations de la presse

Nous travaillons avec une matrice lubrifiée ce qui nous permet de minimiser toutes les émissions qui seraient dues aux frictions des grains contre la paroi tout en détectant les éventuelles frictions grain /grain. De plus, avant le lancement d'une expérience, nous avons vérifié que l'environnement extérieur de la presse n'émettait pas non plus dans la bande de fréquence choisie.

Les sources potentielles d'émission acoustique la friction grain /grain, la fragmentation et la déformation plastique des grains.

Nous allons tenter de déterminer si grâce à l'émission acoustique, nous pouvons différencier ces phénomènes pendant la compression des poudres.

A.3.2.2.1. Etude de l'E.A. lors de la compression de l'aspirine

Dans un premier temps, nous allons étudier l'émission acoustique produite par les aspirines. Ensuite, nous allons regarder l'influence des paramètres comme la distribution granulométrique et l'effet du tamisage.

✓ Premiers essais sur les aspirines

Rappelons que l'aspirine AC 360 est une aspirine cristallisée fournie par Rhône Poulenc Rorer dont la granulométrie est de $360 \mu\text{m} \pm 100 \mu\text{m}$. Ces grains ont la forme de baguettes.

Les essais d'émission acoustique ont été réalisés avec la procédure de compression suivante. La montée en pression se fait avec une vitesse d'avancée du poinçon de $1 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$ jusqu'à 300 MPa, pression maintenue constante pendant une minute, puis pour la descente en pression la vitesse de remontée du poinçon est fixée à $10 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$.

Les courbes représentant le nombre cumulé de coups et la pression de compression au cours du temps sont présentées figure A.28.

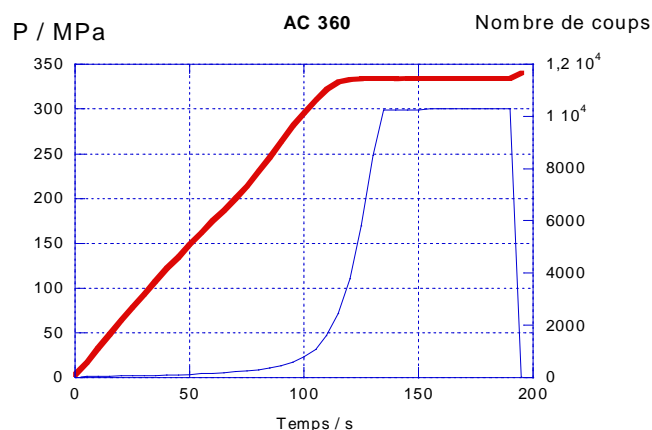


figure A.28: aspirine AC 360, émission acoustique (nombre de coups en gras) et pression de compression (en trait fin) .

La courbe en gras donne le nombre de coups donc le nombre cumulé de coups à l'origine de cette émission acoustique en fonction du temps. La courbe en trait fin est celle de la contrainte soumise à l'échantillon en fonction du temps.

En comparant ces deux courbes, il est possible de savoir quand se produit l'émission acoustique. Dans l'exemple de cette aspirine, l'émission se termine à 120 secondes ce qui correspond à une contrainte de 80 MPa. Donc, il y a une émission acoustique jusqu'à 80 MPa, puis plus rien jusqu'à 300 MPa.

Pour interpréter ces résultats, les courbes de la figure A.29, représentant la surface spécifique des comprimés d'aspirine AC 360 ainsi que celle de la porosité en fonction de la pression de compression.

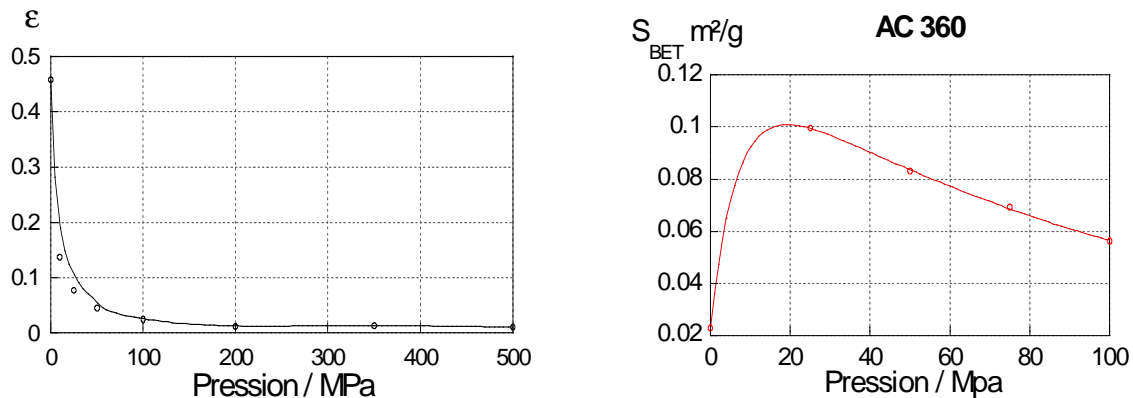


figure A.29 : évolution de la porosité et de la surface spécifique de l'aspirine AC360 en fonction de la pression de compression

La variation de surface spécifique en fonction de la pression de compression croît dans un premier temps jusqu'à 60 MPa, puis elle diminue. Or, les phénomènes qui font croître la surface spécifique sont la fragmentation des grains, ou la fissuration intergranulaire ou intragranulaire du comprimé. Ces phénomènes se déroulent environ jusqu'à 60 MPa. Ceci correspond donc à une partie de l'émission acoustique observée précédemment.

N.B : il convient de préciser que les fissurations intergranulaires et intragranulaires du comprimé pourraient avoir lieu pendant le démoulage et ceci serait susceptible de fausser les interprétations des mesures de surfaces spécifiques. Néanmoins ces fissurations ultérieures à la phase de compression, ne semblent pas être réalistes dans le cas des composés utilisés.

De plus, la courbe de porosité relaxée en fonction de la pression de compression évolue jusqu'à 500 MPa. Or, les phénomènes qui font évoluer la porosité relaxée des comprimés jusqu'à 500 MPa sont essentiellement la déformation plastique ou visco - plastique des grains. Cette déformation provoque également des recolllements d'interfaces entre grains et d'où une diminution de la surface spécifique en fonction de la pression. Pour l'aspirine étudiée, cette déformation, bien réelle, n'est pas détectée par émission acoustique car celle-ci est nulle entre 80 et 300 MPa, nulle durant le palier de pression, ainsi qu'au cours de la décompression.

La conclusion qui peut être tirée de cette première étude de l'émission acoustique de l'aspirine AC 360 est que le réarrangement des grains ainsi que la fragmentation sont à l'origine d'une émission acoustique. Celle-ci est représentée par des salves à l'écran de l'oscilloscope et par la courbe croissante du nombre de salves en fonction du temps. De plus, la déformation visco-plastique de l'aspirine n'est pas suivie par une émission acoustique, ou reste d'intensité très limitée.

✓ Influence de la taille de l'aspirine

Après avoir étudié le cas de l'aspirine AC 360, regardons maintenant l'influence de la taille de l'aspirine. Nous avons étudié les aspirines AC 180, AC 360 (aspirines cristallisées dont les répartitions granulométriques sont de $180\mu\text{m} \pm 60\mu\text{m}$ et de $360\mu\text{m} \pm 100\mu\text{m}$) et l'aspirine AG 600 (aspirine granulée dont la granulométrie est de $600\mu\text{m} \pm 300\mu\text{m}$). Toutes ces aspirines sont fournies par Rhône Poulenc Rorer.

Pour ces essais, la vitesse d'avancée du poinçon est fixée à $1\text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$ jusqu'à une contrainte égale à 200 MPa, maintenue constante pendant une minute. Les résultats sont présentés figure A.30.

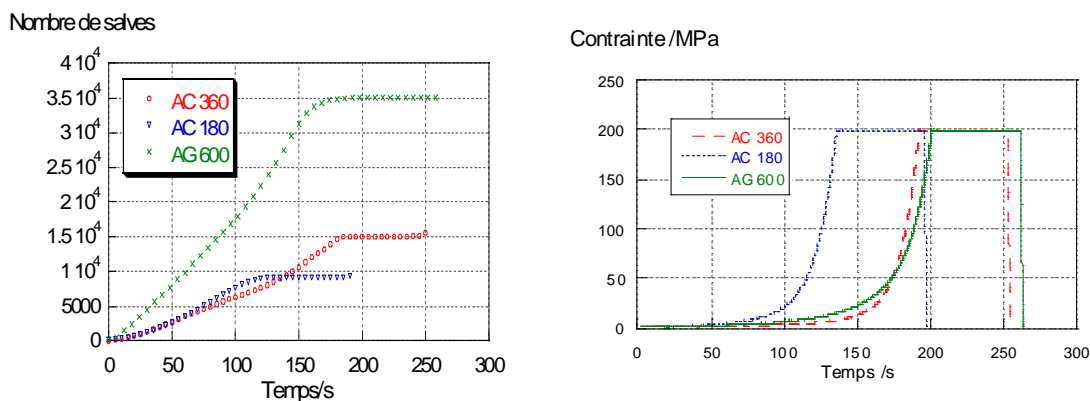


figure A.30 : émission acoustique et contrainte axiale des trois aspirines en fonction du temps.

L'allure de ces trois courbes, en coordonnées nombre de salves/contraintes axiales, est sensiblement la même. L'E.A. est terminée pour une contrainte qui est de $85\text{ MPa} \pm 15\text{ MPa}$ pour les trois aspirines.

Il semble que l'E.A., dans le cas de l'aspirine, permette de discerner les phénomènes qui se déroulent lors de la compression. En effet, la déformation visco-plastique des grains, ne génère pas d'E.A. notable tandis que la fragmentation et les réarrangements des grains sont à l'origine d'une forte émission acoustique et de nombreuses salves observées à l'oscilloscope.

✓ Etude détaillée

Nous allons essayer de confirmer ces premiers essais avec une étude un peu plus approfondie. Voici les résultats obtenus avec le montage AEDSP. Les conditions de

compressions sont les mêmes que pour les études précédentes et la pression maximale est de 200 MPa.

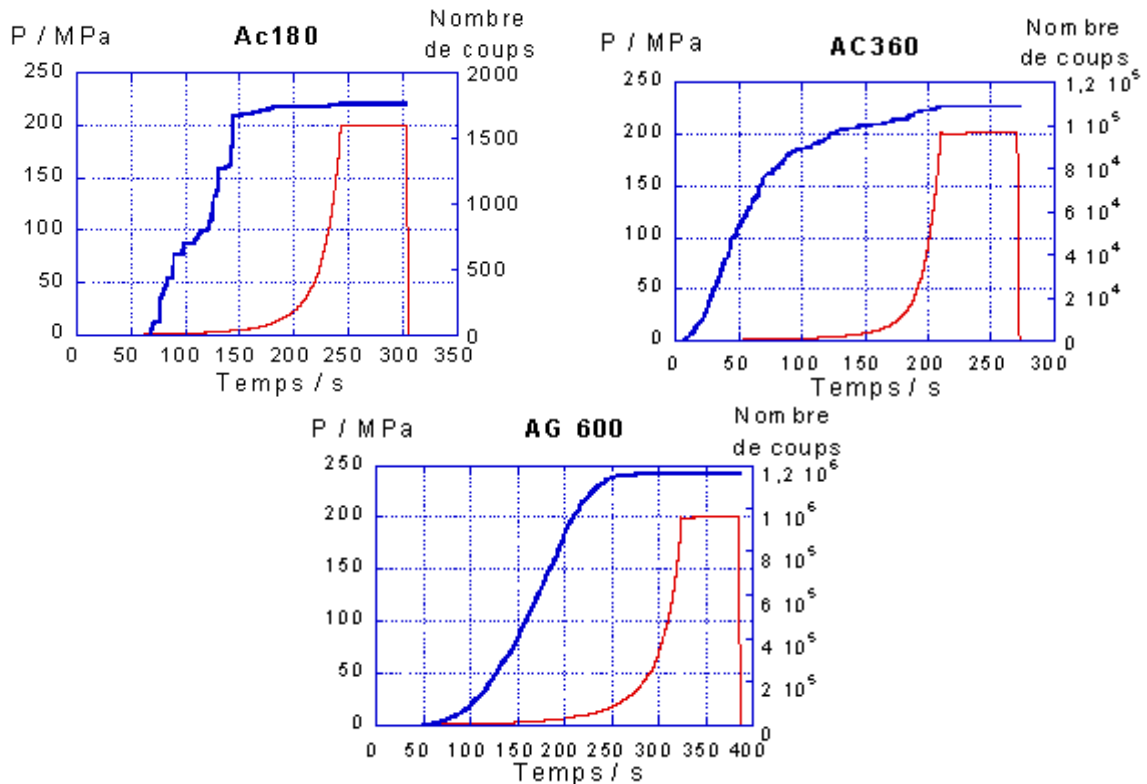


figure A.31 : émission acoustique (nombre de coups en gras) et pression de compression (en trait fin) des trois aspirines en fonction du temps.

Nous retrouvons à peu près les mêmes résultats que lors de la première étude. Mais cette fois ci nous pouvons remarquer une forme particulière de l'E.A. pour chaque aspirine. En effet, pour l'AC 180 l'E.A. est assez faible et se déroule pour des pressions allant jusqu'à 10 MPa. Pour l'AC 360 nous avons une E.A. assez importante pour des pressions allant jusqu'à 10 MPa puis encore une E.A. jusqu'au début du palier isobare. Pour finir nous avons une E.A. qui est forte pour des pressions allant jusqu'à 50 MPa.

Si nous reprenons les courbes d'évolutions de B.E.T. en fonction de la pression pour l'AC 360 et l'AG 600 nous remarquons que l'E.A. obtenu avec ce montage AEDSP donne des résultats plus proches.

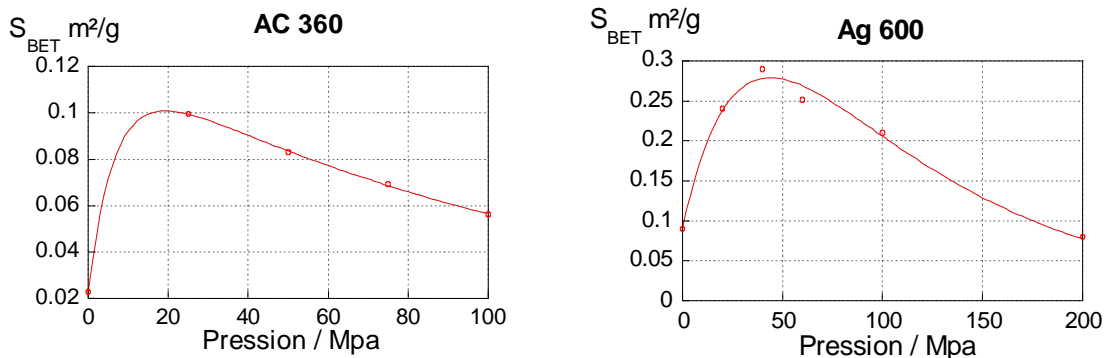


figure A.32 : évolution de la surface spécifique de l'aspirine AC360 et de l'AG 600 en fonction de la pression de compression

En effet l'E.A. se déroule majoritairement jusqu'à 10 MPa pour l'AC 360 et jusqu'à 50 MPa pour l'AG 600. Si nous observons l'évolution de la surface B.E.T, elle augmente jusqu'à 20 MPa pour l'AC 360 et jusqu'à 50 MPa pour l'AG 600. Donc, avec ce nouveau montage nous avons bien l'E.A. qui est caractéristique de la fragmentation des grains.

Pour essayer de donner une signature à la fragmentation et une signature au réarrangement nous avons effectué les mêmes expériences avec les aspirines tamisées. Les résultats obtenus sont présentés figure A.33.

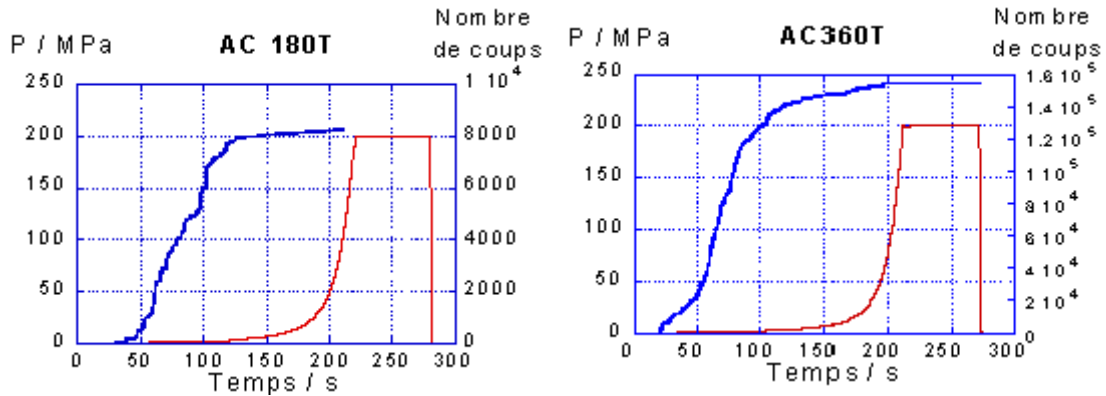


figure A.33 : émission acoustique (nombre de coups en gras) et pression de compression (en trait fin) des trois aspirines en fonction du temps.

Nous n'avons pas pu représenter la courbe du nombre de coups pour l'AG 600T car la taille du fichier est trop grande (>80000 points). Mais la conclusion est la même : nous avons la même forme d'E.A. que pour les aspirines non tamisées.

Nous allons maintenant analyser les caractéristiques des salves qui ont été obtenues pendant ces expériences.

produit	tdm / μ s	caup	cps	dur / μ s	amp / dB	avfreq	max coups	max salves	max amp
AC 180	5,2	1,2	4,9	34,4	42,07	536	3,00E+03	1000	58
AC 360	8,1	1,3	6,4	59	42,7	468	1,20E+05	10000	68
AG 600	7,1	1,3	14,9	104,2	43	443	1,20E+06	120000	86

tableau A.1 : caractéristiques des salves pour les aspirines non tamisées

produit	tdm / μ s	caup	cps	dur / μ s	amp / dB	avfreq	max coups	max salves	max amp
AC 180 T	5,5	1,2	3,9	33,9	42,2	526	8,00E+03	3000	61
AC 360 T	8,7	1,3	6,4	62,2	42,6	471	1,54E+05	15000	75
AG 600 T	7,1	1,3	15,9	108,6	43	435	1,90E+06	120000	85

tableau A.2 : caractéristiques des salves pour les aspirines tamisées

Dans ce tableau, les caractéristiques classiques de l'E.A. (le nombre de coups maximum, max coups, le nombre de salves, max salves et l'amplitude maximale, max amp) sont en grisé. Il y a aussi les caractéristiques moyennes des salves étudiées avec le temps de montée (tdm) le nombre de coups jusqu'au pic d'amplitude maximum (caup), le nombre de coups (cps) et la durée de la salve (dur). Il y a aussi l'amplitude moyenne (amp) et la fréquence en KHz (av freq).

Si nous comparons les deux tableaux, nous obtenons plus de salves et plus de coups pour les aspirines tamisées que non tamisées. Donc le fait de tamiser la poudre provoque une fragmentation un peu plus grande, surtout effective pour l'AC 180 et pour l'AC 360.

De plus, si nous regardons les caractéristiques de la salve moyenne de cette E.A., elles sont différentes pour chaque aspirine mais ne changent pas trop lors du tamisage. Ces valeurs là sont donc caractéristiques de la compression des aspirines.

Si nous voulons analyser plus en détails, il faut avoir conscience que la plupart des salves enregistrées sont en réalité de faibles dépassements de seuil, c'est à dire une simple salve constituée d'un seul coup, d'amplitude maximale juste égale ou légèrement supérieure au seuil, et de durée très faible de l'ordre de la microseconde. Il y a de 62 % à 75 % de dépassement de seuil de ce type pour les E.A. observées pendant la compression des aspirines. Nous allons considérer que le réarrangement granulaire et donc les frottements grain - grain et grain - paroi sont responsables en partie de cette E.A. dite dépassement de seuil. Donc les salves observées sont dues à la fragmentation ou la fissuration des grains.

Les caractéristiques moyennes de ces salves sont proches pour les aspirines cristallisées et les différences observées sont dues à la différence de taille des grains ce qui génère une E.A. de plus grande amplitude et de durée plus longue[A.30].

Mais pour l'aspirine granulée nous avons des caractéristiques bien différentes. En effet, le tdm pour l'AC 360 T est de 8.7 μ s pour une salve de durée 60 μ s environ, alors que le tdm pour l'AG 600T est de 7.1 μ s pour une salve de durée 108 μ s. La salve est donc complètement différente, dû au fait que l'AG 600T est granulée par rapport à l'AC 360 T. De plus, l'amplitude maximale de l'E.A. est de 85 dB pour l'AG 600T alors que l'amplitude maximale est de 75 dB pour l'AC 360T.

L'E.A. n'est pas semblable entre les aspirines cristallisées et granulées : elle est bien une caractéristique de chaque produit. Il reste à relier cette E.A. aux caractéristiques initiales physico-chimique des grains ou granulés.

A.3.2.2.2. Influence de la nature des produits purs

Nous allons examiner maintenant si la compression d'autres poudres organiques, de nature différente, peuvent être à l'origine d'E.A.

Nous avons étudié l'E.A. pour quatre types de produits différents du saccharose et du kétoprofène, des amidons ainsi que le produit A.

✓ Le saccharose et le kétoprofène

✓ Premiers essais

Nous avons choisi d'étudier l'émission acoustique de deux principes actifs, le saccharose S2, produit commercialisé par la firme "NP pharm" sous le nom de suglets®. La granulométrie de ce saccharose est comprise entre 425 et 500µm. Des essais ont aussi été réalisés à partir du kétoprofène, associé à 30 % en masse d'acide stéarique sous une forme sphérique appelée KS2. C'est un produit monotaille de granulométrie serrée centrée sur 500 µm. Ce kétoprofène KS2 est fourni par Rhône Poulenc Rorer.

Les conditions de compression qui sont une vitesse d'avancée du poinçon de $1\text{mm}\cdot\text{min}^{-1}$ jusqu'à une contrainte de 200 MPa, maintenue constante pendant une minute. Les résultats des essais de l'E.A. sont représentés en figure A.34.

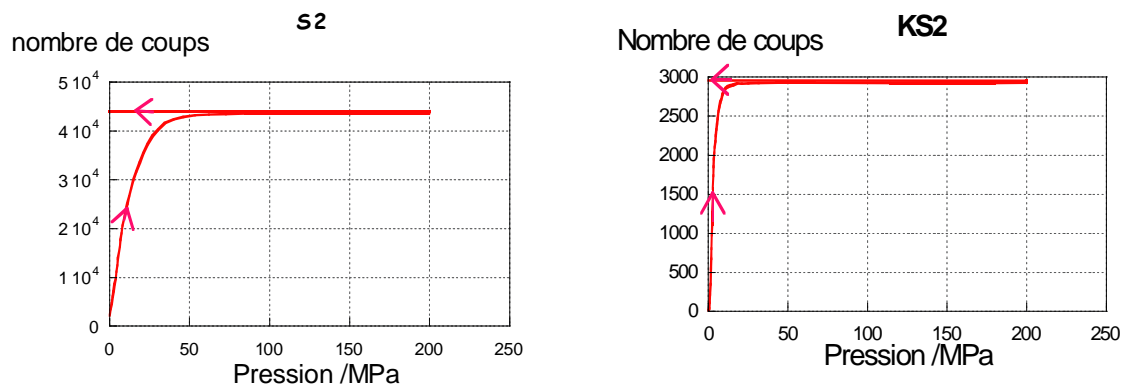


figure A.34 : émission acoustique du saccharose S2 et du kétoprofène KS2 en fonction de la contrainte axiale

Cette E.A. est terminée pour une pression de 70 MPa environ et a été accompagnée de salves à l'écran de l'oscilloscope pour le saccharose S2. De même pour le KS2 nous avons une E.A. qui se déroule jusqu'à environ 30 MPa. D'après ce qui a été postulé précédemment, la fragmentation et le réarrangement des grains du saccharose S et du KS2 se dérouleraient jusqu'à cette limite. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons suivi l'évolution des surfaces spécifiques en fonction de la pression de compression (figure A.35).

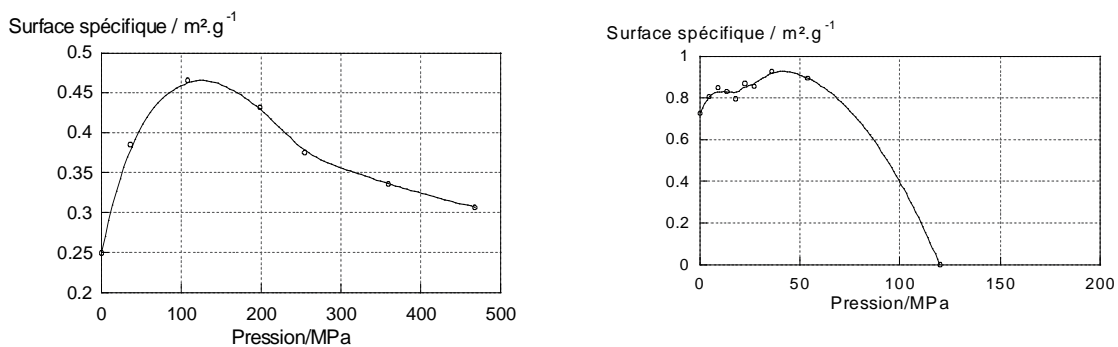


figure A.35 : évolution de la surface spécifique du saccharose S2 (à gauche) et du kétoprofène KS2 en fonction de la pression de compression

La courbe est dans un premier temps croissante jusqu'à une pression de 80 MPa puis décroît pour le saccharose S2. Or, le phénomène qui fait croître la surface spécifique des comprimés est la fragmentation des grains ou la fissuration du comprimé. Ces phénomènes se déroulent donc jusqu'à 80 MPa. Pour le saccharose S2, il semble justifié d'associer la fragmentation et le réarrangement des grains avec une forte E.A.

Les mêmes conclusions semblent être vérifiées pour le kétoprofène KS2 car l'évolution de la surface spécifique du KS2 est faiblement croissante jusqu'à 30 MPa. Donc la fragmentation et le réarrangement des grains de KS2 semblent être responsable de cette E.A..

✓ Etude détaillée

Nous avons refait les expériences avec les mêmes conditions de compressions, mais avec le montage AEDSP (figure A.36).

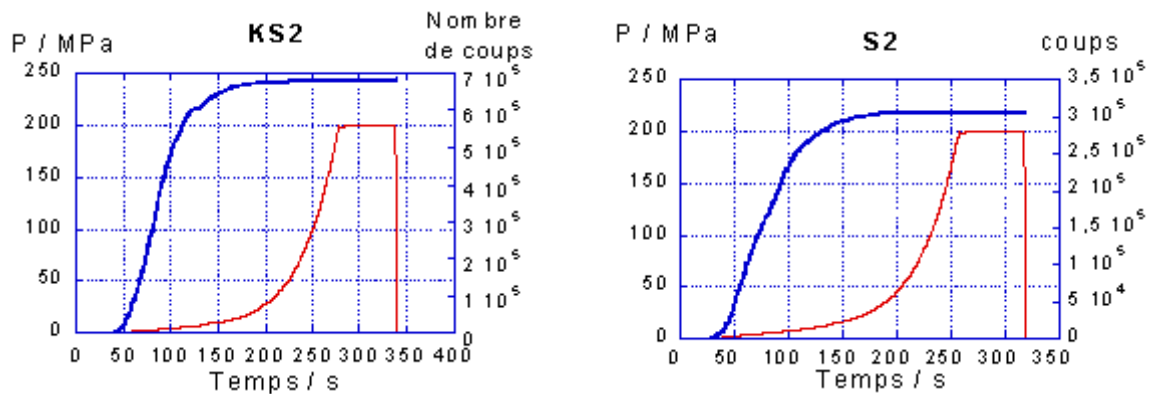


figure A.36 : émission acoustique (nombre de coups en gras) et pression de compression (en trait fin) du saccharose S2 et du kétoprofène KS2 en fonction du temps

La forme de l'E.A. est la même que lors des premiers essais, c'est à dire que l'E.A. est terminée pour une pression de 30 MPa pour le KS2 et d'un peu plus de 50 MPa pour le saccharose S2.

Regardons maintenant les courbes de fréquence du nombre de coups en fonction du temps c'est à dire la dérivée des courbes de la figure A.37.

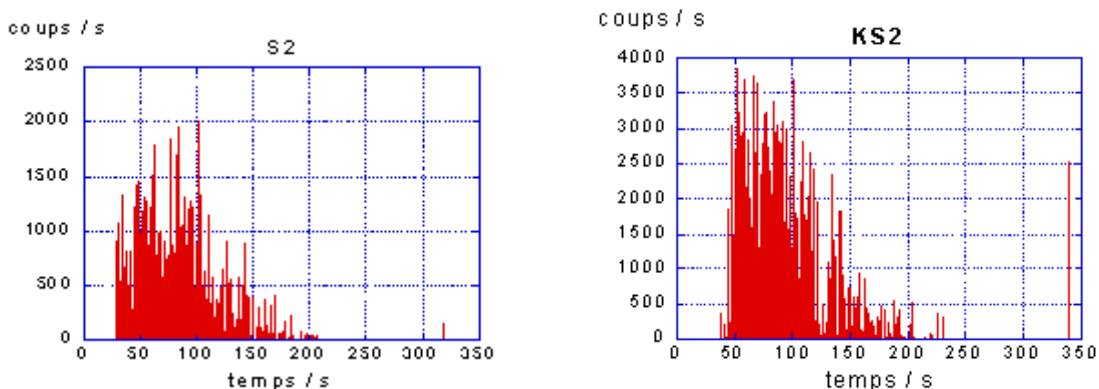


figure A.37 : nombre de coups en fonction du temps pour le KS2 et le S2

Nous allons comparer ces courbes avec celle obtenue pour l'aspirine AG 600 T.

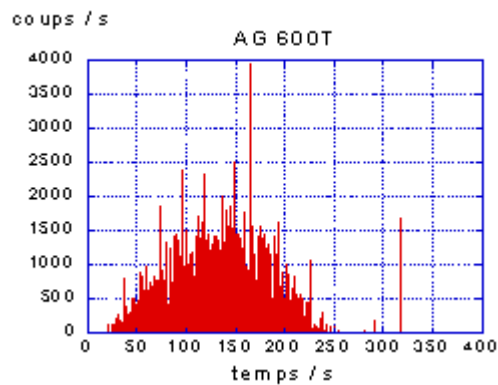


figure A.38 :nombre de coups en fonction du temps pour l'AG 600T

De ces courbes nous pouvons déterminer le comportement de la poudre pendant le réarrangement. En effet, pour le KS2 l'enveloppe de la courbe semble être toujours décroissante alors que pour l'AG 600T elle présente une allure gaussienne.

Cette différence peut s'expliquer par le fait que les grains de KS2 sont des monolithes sphériques et la surface des grains est lisse alors que les grains d'AG 600T sont des agrégats de cristallites d'aspirines plus petits. Au début du cycle les grains d'AG 600T s'effritent pour ensuite se fragmenter de plus en plus, alors que les grains de KS2 se brisent au début et puis se fragmentent. Si on admet que la fragmentation est la cause majeure de l'émission, on doit obtenir les courbes observées.

Regardons maintenant les valeurs des salves moyennes lors de l'E.A. pour le S2 et le KS2 qui sont présentées dans le tableau A.3.

produit	tdm/ μ s	caup	cps	dur/ μ s	amp/ dB	av/freq	max coups	max salves	max amp
KS2	6,8	1,3	17,8	116,1	42,9	442	6,86E+05	40000	88
S2	6,7	1,3	10,9	79	42,7	461	4,00E+05	40000	78

tableau A.3 : caractéristiques des salves pour le saccharose S2 et le kétoprofène KS2

Les nombres de salves sont équivalents, mais un nombre de coups et l'amplitude maximale plus élevée pour le KS2. De plus pour un tdm égal, la durée moyenne de la salve est de 116 μ s pour le KS2 alors que pour le S2 la durée de la salve est de 79 μ s. Nous avons donc deux E.A. différentes pour des produits dont la granulométrie est assez proche mais avec des microstructures différentes.

Une dernière petite remarque est que nous observons une salve importante en fin d'essais (après 340 s d'essais) pour le KS2 comme nous le voyons sur la figure A.37. Lorsque le comprimé est démoulé, nous obtenons un comprimé qui est endommagé et présente un fort clivage sur le haut du comprimé. Nous avons donc enregistré une E.A. qui est la conséquence de l'endommagement du comprimé. Nous pouvons donc aussi utiliser l'E.A. pour prévoir l'état des comprimés en fin de cycle.

✓ Les amidons

✓ Premiers essais

Nous avons étudié l'E.A. d'un excipient qui est réputé peu fragmentaire : l'amidon. Deux types d'amidon ont été étudiés, un amidon standard (CS) un amidon pré-gélatinisé (PGS).

La compression est effectuée avec une vitesse d'avancée du poinçon de $1\text{mm}\cdot\text{min}^{-1}$ jusqu'à une contrainte de 300 MPa, maintenue constante pendant une minute puis pour la descente en pression la vitesse de remontée du poinçon est fixée à $10\text{mm}\cdot\text{min}^{-1}$. Les courbes obtenues sont présentées en figure A.39.

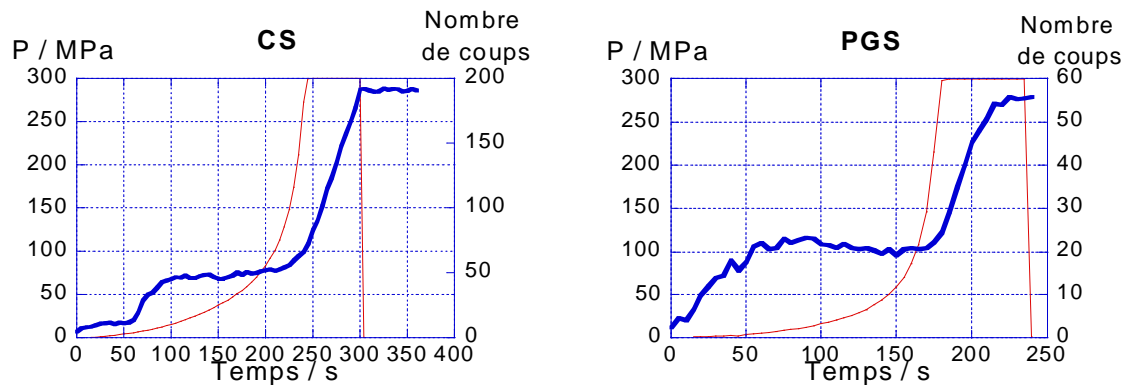


figure A.39 : nombre de coups en fonction de la contrainte axiale pour les amidons CS et PGS

Plusieurs différences de comportement des amidons vis à vis de l'aspirine sont observées : le nombre de coups comptabilisés pour les amidons est de l'ordre de 10^2 alors que pour les produits précédents c'est de l'ordre de 10^4 . De plus, sur l'écran de l'oscilloscope des salves sont observées pour l'aspirine alors que ce n'est pas le cas pour les amidons.

Par ailleurs l'émission acoustique se produit majoritairement pour l'aspirine jusqu'à une pression de 100 MPa environ alors que pour l'amidon une émission faible a lieu pour des valeurs supérieures à 150 MPa et notamment durant le palier de pression. Cette faible E.A., qui n'a pas été accompagnée de salves sur l'écran de l'oscilloscope, pourrait être due au caractère visco-plastique de l'amidon. Ce caractère est mis en évidence sur les courbes de la porosité relaxée et de la surface spécifique en fonction de la pression de compression de la figure A.40.

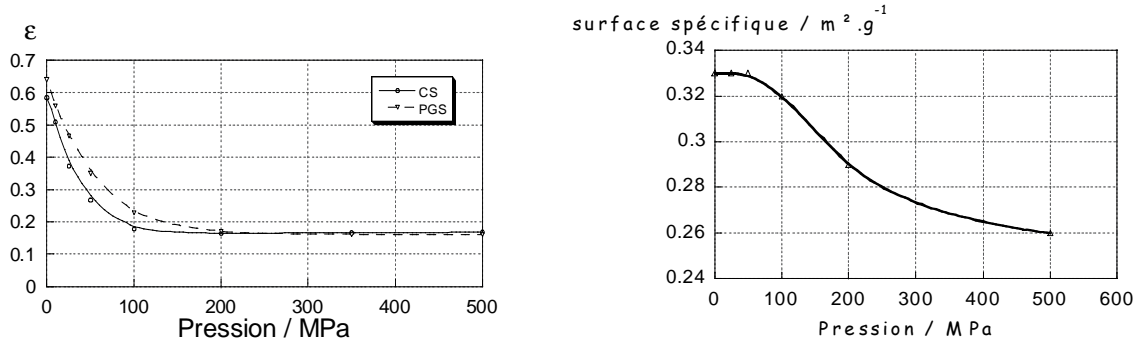


figure A.40 : évolution de la porosité relaxée et de la surface spécifique en fonction de la pression de compression

Les courbes de la porosité relaxée des comprimés d'amidons possèdent un palier pendant lequel la porosité reste constante pour des pressions de compression supérieure à 100 MPa. De plus, la courbe de la surface spécifique des comprimés d'amidons est toujours décroissante, ce qui tend à prouver que l'amidon est très peu fragmentaire et se déforme plastiquement.

En conclusion, nous pouvons dire que l'amidon provoque une faible E.A sans salves, ce qui pourrait être caractéristique de son comportement visco - plastique.

✓ Etude détaillée

Nous avons donc fait les expériences avec des conditions de compressions similaires - sauf pour la pression maximale qui est de 200 MPa - avec le montage AEDSP. Les résultats sont présentés sur la figure A.41.

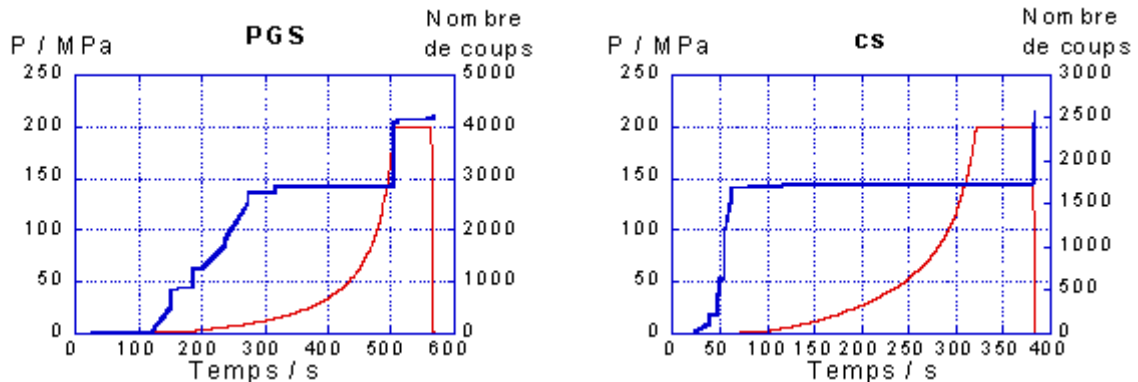


figure A.41 : nombre de coups et contrainte axiale en fonction du temps pour les amidons CS et PGS

Ces courbes qui ont une reproductibilité assez faible sont différentes de celles obtenues avec le premier dispositif. Il est à noter que notre seuil était de 40 dB et que les déformations plastiques généralement ont une amplitude de l'ordre de 20 dB pour les matériaux métalliques[A.30]. Donc pour observer des déformations plastiques et élastiques il faudrait baisser notre seuil.

Les quelques salves observées peuvent être dues à du dévoûtage dans le lit de poudre. Mais, nous avons effectué des expériences avec un seuil baissé à 30 dB pour essayer de retrouver nos premiers résultats. Les nombres de coups et la pression de compression en fonction du temps sont sur la figure A.42. Nous avons aussi rajouté les amplitudes en fonctions du temps.

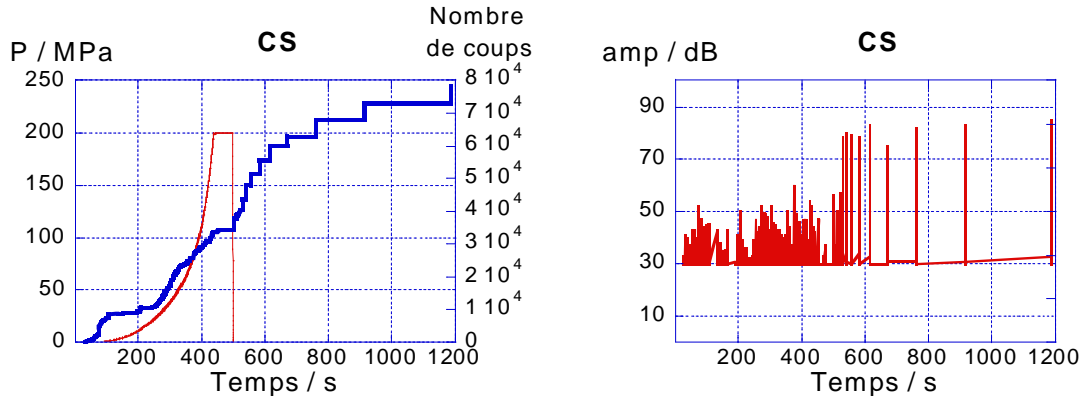


figure A.42 : nombre de coups, contrainte axiale et amplitude en fonction du temps pour les amidons CS et PGS

Premièrement nous avons retrouvé l'allure des courbes de la figure A.38 avec une E.A. pendant le cycle en deux parties, une pour les pressions faibles que nous attribuons au dévoûtage, puis une autre après 300 secondes ou 30 MPa qui serait plutôt due aux déformations visco-elasto-plastiques.

L'E.A. présente après le cycle semble intéressante (c'est à dire pour mes temps supérieurs à 500 s), ces salves ont une amplitude élevée de plus de 80 dB (figure A.41.) Nous avons dans ce cas un comprimé avec un clivage assez marqué lors du démoulage. Ceci est cohérent avec les données existant en contrôle non destructif sur des matériaux métalliques [A.30]. Nous pouvons observer ce clivage sur les clichés de la figure A.43.



figure A.43 : comprimé d'amidon avec un clivage

Nous voyons que nous pouvons aussi utiliser "classiquement" l'E.A. pour le contrôle non-destructifs de matériaux, pour détecter les défauts éventuels des comprimés.

✓ Produit A

Pour le produit A nous n'avons pas fait de première étude car nous ne disposons pas alors de ce produit en même temps que le premier dispositif prêté par le GEMPPM de l'INSA de Lyon.

✓ Etude détaillée

La compression est effectuée avec une vitesse d'avancée du poinçon de $1\text{mm}\cdot\text{min}^{-1}$ jusqu'à une contrainte de 200 MPa, maintenue constante pendant une minute puis pour la descente en pression la vitesse de remontée du poinçon est fixée à $10\text{mm}\cdot\text{min}^{-1}$. Les courbes obtenues sont présentées en figure A.44.

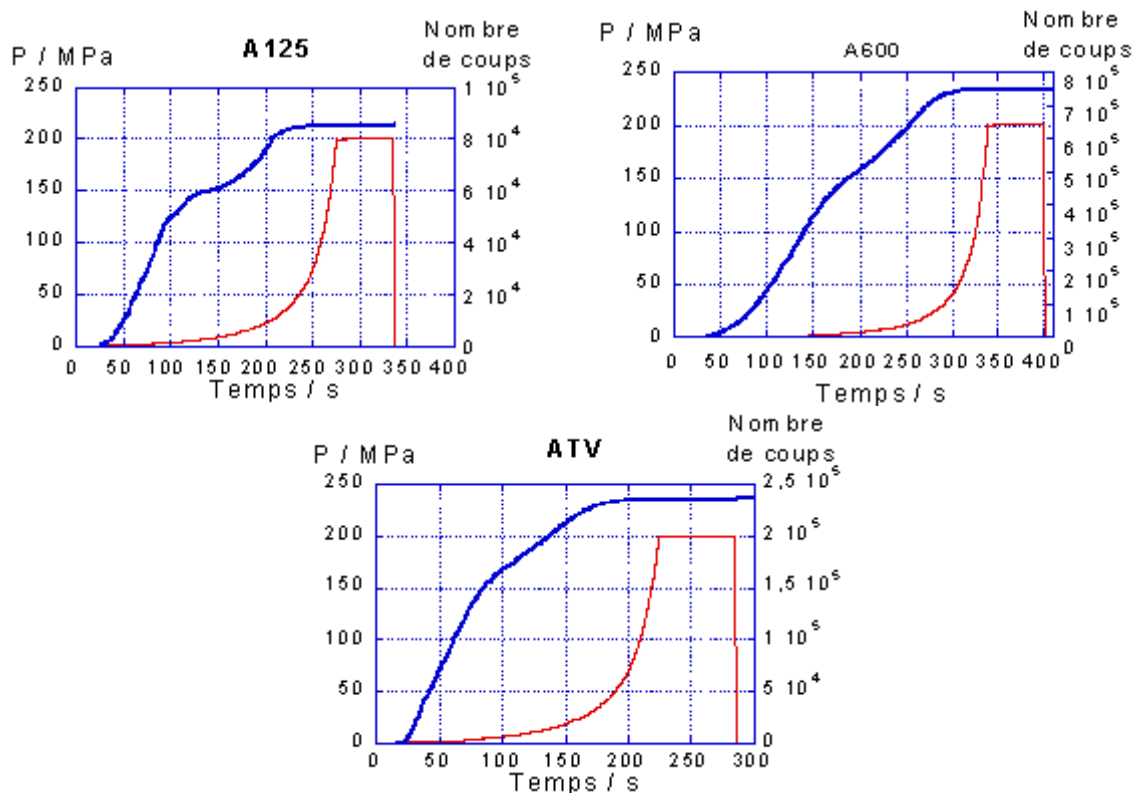


figure A.44 : nombre de coups et contrainte axiale en fonction du temps pour les tranches granulométriques du produit A, (A125, A600 et ATV)

Ce produit présente un comportement atypique. En effet, nous avons une E.A. en deux parties, comme le montre la courbe de la fréquence des coups en fonction du temps de la figure A.45.

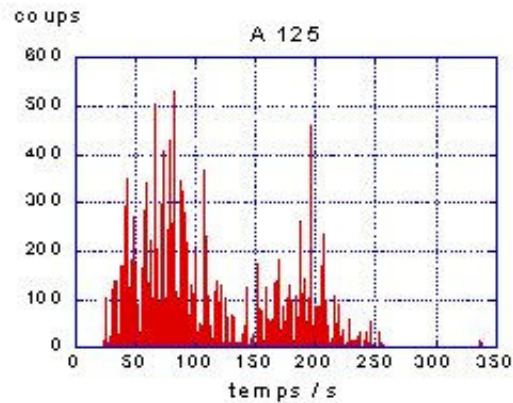


figure A.45 : nombre de coups en fonction du temps pour le A125

Dans la première partie de l'E.A. on observe les 2/3 du nombre total de coups de 0 à 5 MPa puis ensuite une autre partie de 5 MPa jusqu'à 100 MPa.

L'hypothèse que nous formulons est qu'au début du cycle les grains se fragmentent et se fissurent beaucoup. Puis autour de 5 MPa il y a réarrangement des grains et moins de fragmentation. Ensuite, les grains se fragmentent et se fissurent jusqu'à la pression de 100 MPa. Nous pouvons expliquer cela car les grains de produit A ne sont pas très cohésifs, donc la déformation plastique de ceux-ci n'est pas très forte. Aux pressions moyennes, inférieures à 100 MPa, au lieu de se déformer ces grains se fragmentent ou se fissurent. Il faut des fortes pressions supérieures à 100 MPa pour que ces grains se déforment.

Comme nous avons vu dans la première partie du chapitre, il nous n'est pas possible de faire des expériences de calcul de surface B.E.T car les grains explosent lorsqu'ils sont refroidis. Mais nous pouvons penser que cette E.A. est due à la fragmentation et la fissuration des grains.

produit	tdm/ μ s	caup	cps	dur/ μ s	amp/ dB	avfreq	max coups	max salves	max amp
A125	5	1,1	2,9	25,17	41,85	559	2,00E+05	30000	61
A600	5,7	1,1	5	41,9	42,2	512	1,00E+06	212000	67
ATV	5,3	1,1	4,2	33,8	42	541	6,00E+05	100000	74

tableau A.4 : caractéristiques des salves pour les tranches granulométriques du produit A

Si nous analysons les données du tableau A.4. ci dessus, nous remarquons dans un premier temps que les caractéristiques de l'E.A. sont toutes très proches au niveau du temps de montée, du nombre de coups et de la durée, les différences peuvent être dues à la différence de granulométrie. La salve moyenne présente à peu près les mêmes caractéristiques quelle que soit la taille des grains. Cette signature acoustique est donc propre au produit A.

Les différences se font sur les amplitudes maximales. Elles peuvent être mises en relation avec la taille maximale des grains allant de la plus petite dans le A125 (350 μ m), à la moyenne dans le A 600 (800 μ m) à la plus grosse dans la ATV (>1mm). De plus les salves et les nombres de coups sont différents. En effet les petits grains se fragmentent et se fissurent moins que les plus gros. Pour cette raison, le plus petit nombre de salves s'obtient pour l'A125 et le nombre de salve plus élevé pour l'ATV dont la granulométrie des grains est centrée sur un peu moins de 300 μ m et puis pour finir un très grand nombre de salves pour l'A600.

Nous avons donc beaucoup d'informations sur la façon dont l'empilement granulaire évolue pendant le cycle de compression grâce à une étude de l'E.A. pendant cette compression.

A.3.2.2.3. Etude de l'influence de la vitesse de compression

Nous avons voulu préciser l'influence de la vitesse de compression sur l'E.A. lors de la compression des aspirines et du produit A, deux produits fragmentaires. Nous avons choisi deux autres vitesses de compression : $10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$ (condition habituelle de compressions [A.15]) et une vitesse maximale, pour la presse dont nous disposons de $500 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$, pour se rapprocher des pratiques industrielles

✓ Pour les aspirines

Les résultats sont donnés pour les trois aspirines avec le montage AEDSP sur la figure A.46 avec les mêmes conditions de compressions que pour les études précédentes (la vitesse d'avancée du poinçon est fixée à $1 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$ jusqu'à une contrainte égale à 200 MPa, maintenue constante pendant une minute).

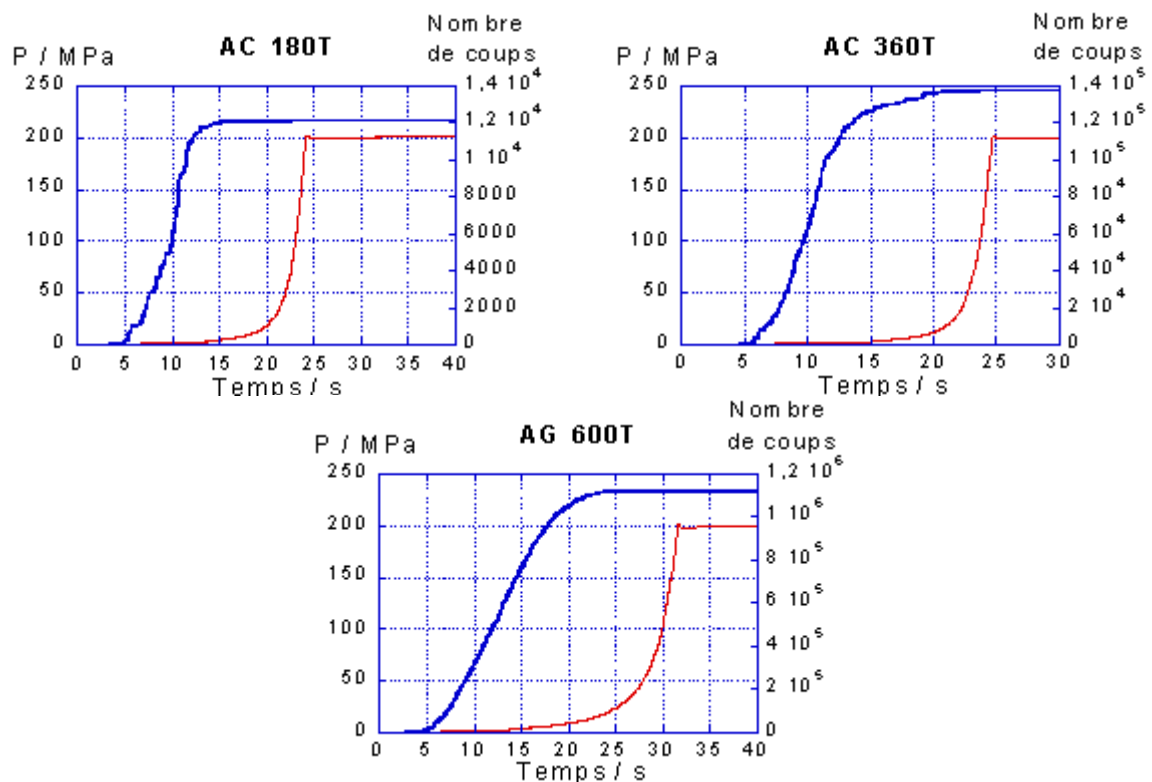


figure A.46 : nombre de coups et contrainte axiale en fonction du temps pour les aspirines AC180T, AC360T et AG600T à la vitesse de montée en pression $10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$

L'E.A. garde la même forme que celle obtenue pour une vitesse de 1 mm.min^{-1} , l'E.A est terminée pour une pression de 10 MPa pour l'AC180T et AC360T et pour 30 MPa pour l'AG 600T.

Les courbes de nombres de coups et de contrainte en fonction du temps pour la vitesse de montée de 500 mm.min^{-1} sont donnés figure A.47.

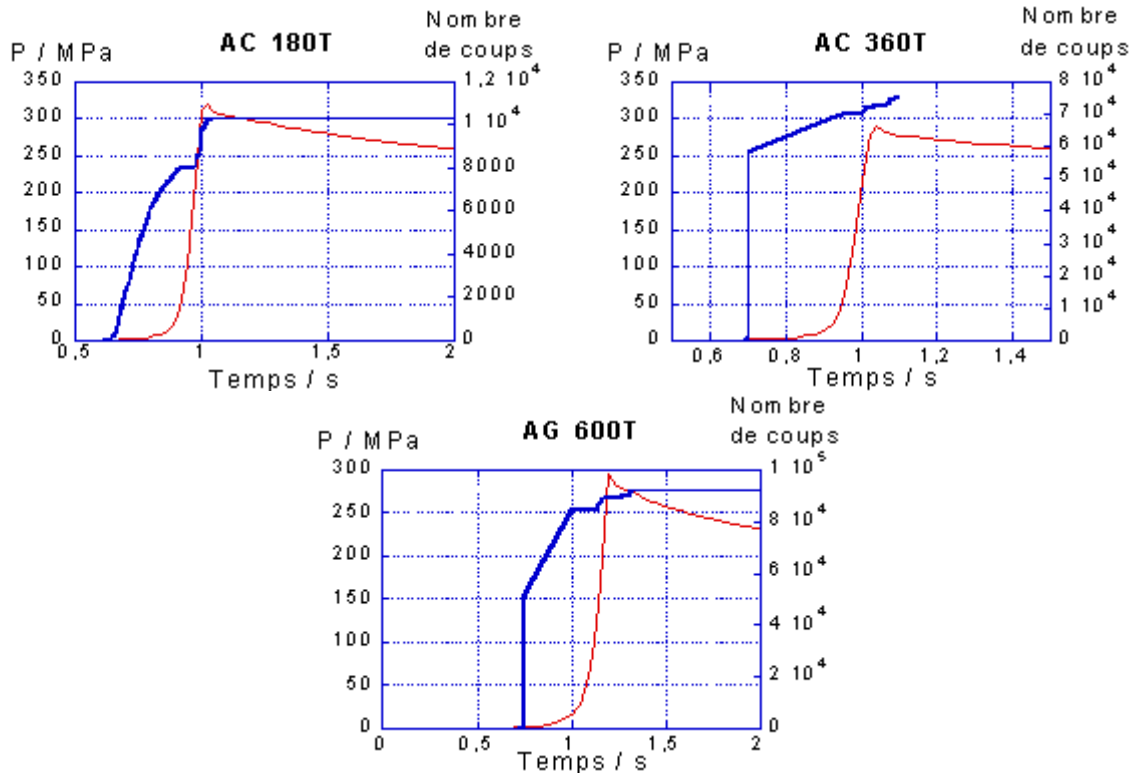


figure A.47 : nombre de coups et contrainte axiale en fonction du temps pour les aspirines AC180T, AC360T et AG600T à la vitesse de montée en pression 500 mm.min^{-1}

Aux temps de cycle très courts. L'E.A. n'a pas la même allure que précédemment et se produit pendant tout le cycle. De plus, nous n'avons pas observé des salves individualisées (sauf pour l'AC180T) car elles sont trop rapprochées. Mais nous remarquons que cette E.A. reste mesurable et il est possible d'envisager cette technique pour des applications plus industrielles.

Nous avons repris dans le tableau A.5 les caractéristiques de l'E.A des aspirines pour la vitesse de montée en pression de 1 mm.min^{-1} et nous avons ensuite reporté les autres caractéristiques dans les tableaux A.6. et A.7. pour respectivement une vitesse de montée en pression de 10 mm.min^{-1} et de 500 mm.min^{-1} .

produit	tdm/ μs	caup	cps	dur/ μs	amp/ dB	av/freq	max coups	max salves	max amp
AC180T	5,5	1,2	3,9	33,9	42,2	526	8,00E+03	3000	61
AC360T	8,7	1,3	6,4	62,2	42,6	471	1,54E+05	15000	75
AG600T	7,1	1,3	15,9	108,6	43	435	1,90E+06	120000	85

tableau A.5 : caractéristiques des salves pour les aspirines tamisées ($v_m = 1 \text{ mm.min}^{-1}$)

produit	tcm/μs	caup	cps	dur/μs	amp/dB	avfreq	max coups	max salves	max amp
AC 180 T	4,9	1,1	3,2	26,5	41,9	552	1,20E+04	3000	61
AC 360 T	6,1	1,2	8,9	63,4	42,4	488	1,37E+05	15000	75
AG 600 T	8,4	1,4	30,6	203,9	43,8	370	1,10E+06	30000	80

tableau A.6 : caractéristiques des salves pour les aspirines tamisées ($v_m = 10 \text{ mm.min}^{-1}$)

produit	tcm/μs	caup	cps	dur/μs	amp/dB	avfreq	max coups	max salves	max amp
AC180T							3,00E+04	2000	60
AC360T							7,31E+04	500	76
AG600T							9,16E+04	500	76

tableau A.7 : caractéristiques des salves pour les aspirines tamisées ($v_m = 500 \text{ mm.min}^{-1}$)

Nous n'avons pas de caractéristiques pour les salves moyennes à la vitesse de montée en pression de 500 mm.min^{-1} car les salves ne sont pas individualisées.

Nous remarquons tout d'abord que les amplitudes maximales ne dépendent pas de la vitesse de montée en pression, mais seulement de la granulométrie de la poudre.

Les évolutions de l'E.A. avec la vitesse de compression ne sont pas les mêmes pour les trois aspirines. En effet, pour l'AC 180T le nombre de coups de l'E.A. augmente avec la vitesse alors que c'est l'inverse pour les deux autres aspirines.

Mais pour ce qui est de l'évolution des caractéristiques des salves moyennes avec la vitesse de montée en pression, une étude plus complète avec l'E.A. ou d'autres techniques comme le B.E.T doit être réalisée pour tirer de réelles conclusions.

✓ Produit A

Les expériences sont menées sur deux types de produit A, avec le montage AEDSP et avec les mêmes conditions de compression que pour les études précédentes (la vitesse d'avancée du poinçon est fixée à 1 mm.min^{-1} jusqu'à une contrainte égale à 200 MPa, maintenue constante pendant une minute). Nous avons choisi de ne faire des essais que sur l'A125 et l'ATV car nous avons vu que les E.A. avaient les mêmes allures et les mêmes caractéristiques pour les trois classes granulométriques de produit A.

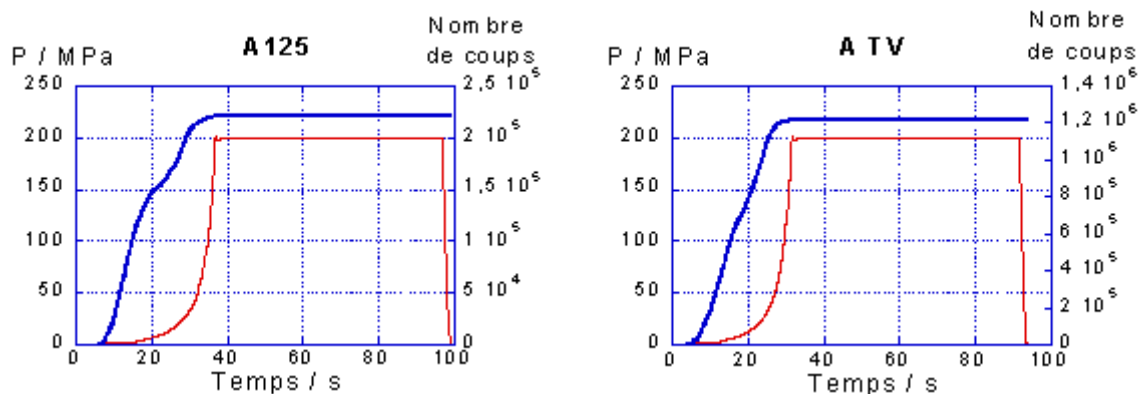


figure A.48 : nombre de coups et contrainte axiale en fonction du temps pour l'A125 et l'ATV à la vitesse de montée en pression 10 mm.min^{-1}

De même que pour l'aspirine nous avons dans ce cas la même allure d'E.A. pendant le cycle de compression. En effet, nous avons toujours l'E.A. en deux parties pour les deux produits et plus particulièrement pour l'A125.

Nous allons regarder les courbes de nombres de coups et de contrainte en fonction du temps pour la vitesse de montée de 500 mm.min⁻¹ (figure A.49).

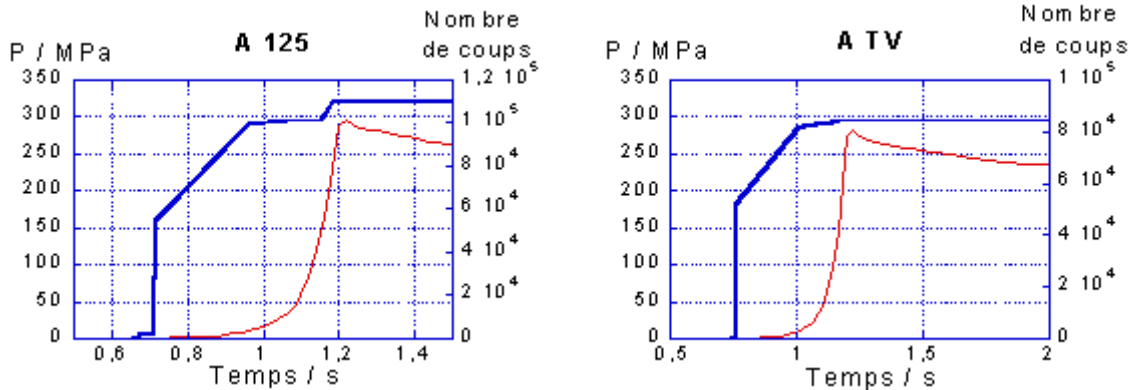


figure A.49 : nombre de coups et contrainte axiale en fonction du temps pour l'A125 et l'ATV à la vitesse de montée en pression 500 mm.min⁻¹

De même que précédemment, l'E.A. existe mais les salves ne sont pas individualisées car elles sont trop rapprochées (donc les caractéristiques ne peuvent être déduites).

produit	tdm / μ s	caup	cps	dur / μ s	amp / dB	av freq	max coups	max salves	max amp
A125	5	1,1	2,9	25,17	41,85	559	2,00E+05	30000	61
ATV	5,3	1,1	4,2	33,8	42	541	6,00E+05	100000	74

tableau A.8 : caractéristiques des salves pour les tranches granulométriques du produit A

produit	tdm / μ s	caup	cps	dur / μ s	amp / dB	av freq	max coups	max salves	max amp
A125	5,6	1,1	3,5	32,2	42	512	2,00E+05	50000	62
ATV	10,6	1,55	20,9	182	44,8	250	8,00E+05	50000	68

tableau A.9 : caractéristiques des salves pour les tranches granulométriques du produit A

produit	tdm / μ s	caup	cps	dur / μ s	amp / dB	av freq	max coups	max salves	max amp
A125							1,10E+05	300	67
ATV							1,14E+05	100	68

tableau A.10 : caractéristiques des salves pour les tranches granulométriques du produit A

Il est tout aussi difficile de tirer des conclusions sur l'évolution de ces caractéristiques de salves moyennes de l'E.A. lors de la compression du produit A en fonction de la vitesse de montée en pression.

A.3.2.2.3. Etude d'un mélange aspirine/amidon

✓ Premiers essais

Nous avons réalisé des mélanges avec 50 % en masse d'aspirine AC 360 et 50 % d'amidon CS pour regarder l'incidence de cet ajout sur la fragmentation de l'aspirine.

Nous avons réalisé des essais avec une vitesse d'avancée de poinçon égale à $1\text{mm}\cdot\text{min}^{-1}$ jusqu'à une pression de 200 MPa maintenue constante pendant une minute. Les résultats sont représentés sur la figure A.50.

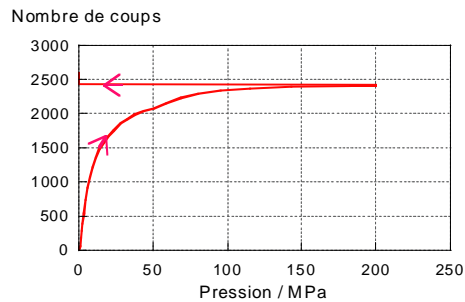


figure A.50 : émission acoustique du mélange aspirine AC 360/amidon CS en fonction de la contrainte axiale

La différence entre l'E.A. pour ce mélange et celle de l'aspirine AC 360 seule est que le nombre de coups est plus élevé pour l'aspirine (10^4 au lieu de $2.5\cdot 10^3$). De plus, l'E.A se termine pour une pression de 130 MPa pour les mélanges tandis que pour l'aspirine seule elle se termine à 80 MPa.

Comme nous avons un mélange comprenant 50 % en masse d'aspirine il y a moins de contacts entre les grains d'aspirine que lorsque celle-ci est prise seule. Il est donc possible que le réarrangement des grains d'aspirine soit plus faible et surtout que la fragmentation soit bien moindre. En effet il y a moitié moins d'aspirine donc il doit y avoir au maximum la moitié de coups.

Une étude plus poussée des mélanges serait nécessaire pour dégager l'influence du taux d'amidon sur l'émission acoustique des mélanges ainsi obtenus. Mais l'hypothèse d'une fragmentation plus faible due au fait que l'amidon se place sur la surface de l'aspirine et empêche la fragmentation de celle-ci peut être envisagée.

A.3.3 Conclusion

Toutes ces conclusions nous permettent de comprendre un peu plus ce qui se passe lors des étapes du cycle de compression. Tout ceci est résumé dans le schéma de la figure A.52 qui représente le cycle de compression et tous les phénomènes qui se déroulent durant celui-ci.

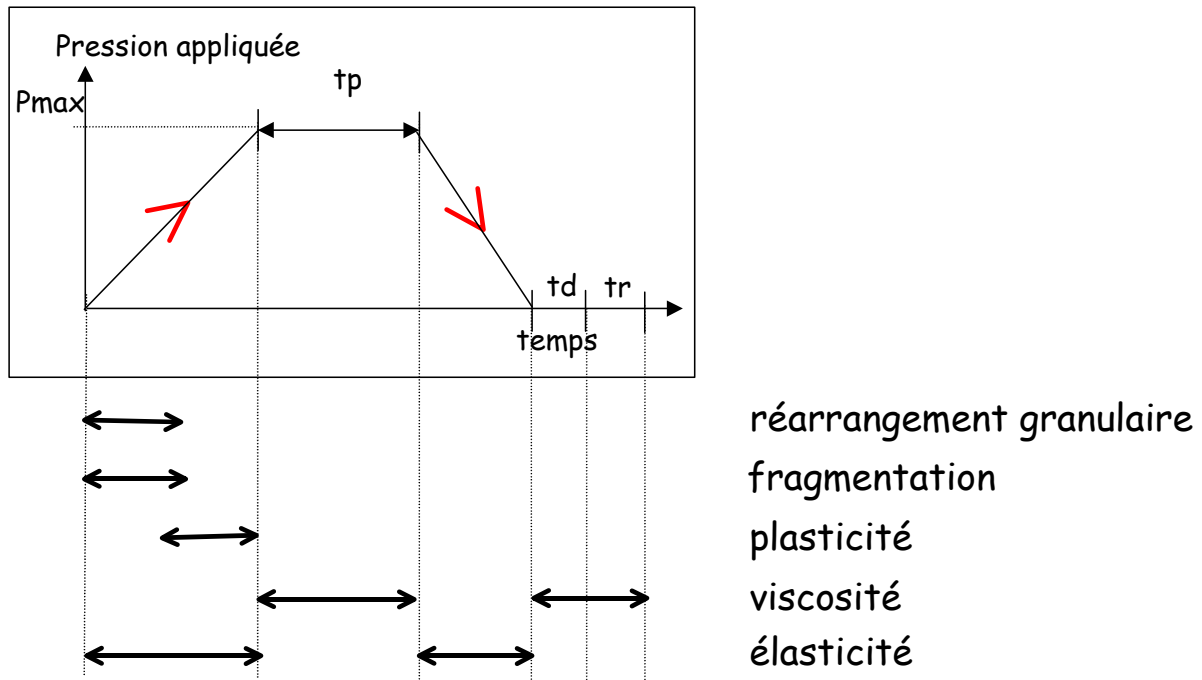


figure A.52 : domaine d'importance prépondérante des phénomènes se déroulant lors de la compression

De plus, cette étude a permis d'analyser en partie les phénomènes qui se déroulent lors du cycle de compression par E.A.

La fragmentation semble être à l'origine d'une émission acoustique spécifique. Celle-ci est représentée par des salves à l'écran de l'oscilloscope et par la courbe croissante des nombres de coups en fonction du temps. De plus, la déformation plastique ou visco-plastique crée peu d'émission acoustique avec augmentation faible du bruit de fond d'amplitude assez faible également (30 dB).

L'étude de l'E.A. peut donc être utilisable pour mieux discerner les phénomènes se déroulant lors de la compression, chose que nous avons essayé de réaliser avec le montage AEDSP. En effet, nous avons eu des résultats encourageants qui permettent de penser qu'il est possible d'attribuer à chaque phénomène une signature caractéristique du point de vue acoustique.

Les caractéristiques de cette signature peuvent également être reliées aux propriétés physico-chimiques des grains. Même si ce domaine n'est pas très largement étudié dans la bibliographie, il existe des travaux sur l'initiation et la propagation des ondes acoustiques dans les matériaux [A.31]. Le lien avec les propriétés des matériaux n'est pas encore apparu évident. Mais la granulométrie (taille moyenne et dispersion) et la dureté des cristaux semblent être des propriétés directement liées à l'E.A.

De plus, une étude de la localisation de l'E.A. [A.32] permettrait également d'une part de vérifier que la source de l'E.A. est dans le lit de poudre et aussi de connaître plus précisément les effets de bords sur le réarrangement et la fragmentation pendant la compression des poudres. Le schéma du principe de la localisation est représenté sur la figure A.51.

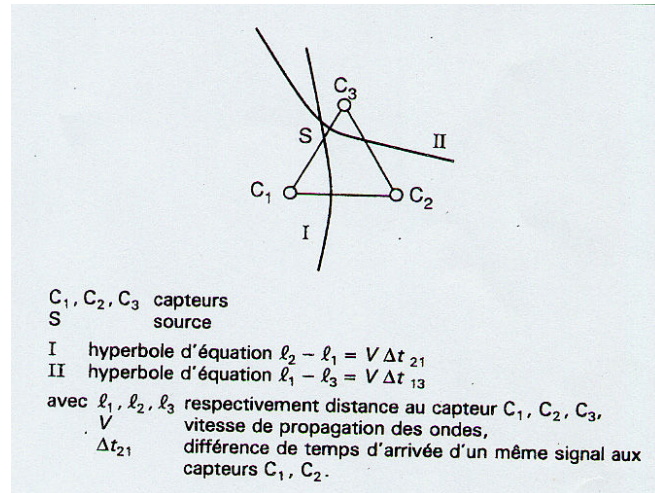


figure A.51 : principe de la localisation

Bibliographie

- A.1. I.Priou
Recherche sur les paramètres de formulation modifiant la vitesse de dissolution à partir des comprimés
Thèse, Faculté de pharmacie, Université de Lille II, 1994
- A.2. V.Marechal épouse Karami
L'histoire de l'aspirine
Thèse, Université Henri Poincaré - Nancy I, 1998
- A.3. M.L.Moinet
La super-aspirine
Science et Vie, 971, 45-51, 1998
- A.4. G.Weissmann
L'aspirine
Pour la science, 161, 34-41, 1991
- A.5. C.R.Cunningham, B.R.Kinsey, L.K.Scattergood
Formulation of acetylsalicylic acid for aqueous enteric film coating
Pharm. Tech. Eur., 13, 5, 44-53, 2001
- A.6. R.L. Whistler
History and future expectation of starch use
starch : Chemistry and technology, Academic Press, New York, 2, 1-9, 1984
- A.7. D.Lourdin, G. Della Valle, P.Colonna, D.Poussin
Mise en œuvre et propriétés de l'amidon
Caoutchoucs et Plastiques , 780, 39-42,1999
- A.8. T.Gaillard, P.Bowler
Morphology and composition of starch
Starch : Properties and Potential, John Wiley and Sons, New York, 55-78, 1984
- A.9. G.T.Oostergetel, E.F.J.van Bruggen
The crystalline domains in potato starch granules are arranged in helical fashion
Carbohydrate Polymers, 21, 7-12, 1993
- A.10. N.Visavarungoi, J.P. Remon
Starches and modified starches in tablet formulations
Pharm. Tech. Int., 4(1), 26-33, 1992

- A.11. P.J.Jenkins, R.E.Cameron, A.M.Donald, W.Bras, G.E.Derbyshire, G.R.Mant, A.J.Ryan
In situ simultaneous small and wide angle X-Ray scattering : A new technique to study starch gelatinization
J.Polym.Sci. Part B : Polym Phys, 32, 1579-1583, 1994
- A.12. J.A.Dodds
Simplest statistical geometric model of the simplest version of the multicomponent random packing problem
Nature 256(7), 187-189, 1975
- A.13. B.H.Kaye
Powder mixing review
Pharmaceutical technology , 9, 62-70, 1991
- A.14. S.Dawoodbhai, C.T.Rhodes
The effect of moisture on powder flow and on compaction and physical stability of tablets
Drug dev. and indus. pharma., 15(10), 1577-1600, 1989
- A.15. J.C.Masteau, G.Thomas,
Evolution and modelling of compacted binary mixture porosity. Application to pharmaceutical tablets
J. Chim. Phys., 96, 1245-1268, 1999
- A.16. O.Saint-Raymond
Etude de l'influence de la texture et de la structure des produits pharmaceutiques sur leur comprimabilité.
Thèse, Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne, 1995
- A.17. E.Serris
Etude du mélange binaire aspirine/amidon : Etude de l'élaboration et de la dissolution des comprimés.
D.E.A, Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne, 1999
- A.18. S.A.S. Aly
A new approach for evaluating the compression behaviour of pharmaceutical powders. I.Powder mixtures containing non-compressible components
S.T.P. Pharm. Sci., 3(3), 221-226, 1993
- A.19. J.P.Troader, J.A.Dodds
Global geometrical description of homogeneous hard sphere packings
Disorder and granular media(Bideau and Hansen(Ed;)), 133-163, 1993
- A.20. B.N'dri-stempfer
Etude de l'incidence des procédés de granulation et de compression sur la couleur des compacts de poudres et de granulés
Thèse, Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne, 2001

- A.21. D. Bouvard, C. Carry, J.M. Chaix, C.M. Martin, J.M. Missiaen, L. Perier-Camby, E. Serris & G. Thomas
Compression and sintering of powder mixtures : experiments and modelling
Advanced engineered materials, 3(8), 593-597, 2001
- A.22. A.A. Pollock
History of acoustic emission
Non destructive Testing Handbook, P.Mc Intrie et R.K Miller Edition, 5, 2-8,1987
- A.23. P.J.Rue, P.M.R.Barkworth, P.Ridgway-Watt, P.Rough, D.C.Sharland, H.Seager, H.Fisher
Analysis of tablet fracture during tableting by acoustic emission techniques
International journal of pharmaceutics ,1, 1, 2-5,1979
- A.24. R.Belchamber
Acoustic emission monitoring-Anew tool for particle technology
Pharmaceutical technology Europe , 12(3), 26-29,2000
- A.25. D.Coddet, J.F. Chretien, G.Beranger, CR Acad.Sci.,282C, 815, 1976 d'après
G.Beranger, J.C.Colson, F.Dabosi, Corrosion des matériaux à Haute température, Les éditions de Physique 246, 1985
- A.26. J.Salonen, K.Salmi, A.Hakanen, E.Laine, K.Linsaari
Monitoring the acoustic activity of a pharmaceutical powder during roller compaction
International Journal of Pharmaceutics , 153, 257-261, 1997
- A.27. M.J.Waring, M.H.Rubenstein, J.R.Howard
Acoustic emission of pharmaceutical materials during compression
International Journal of Pharmaceutics , 36, 26-29, 1987
- A.28. G.Kerboul,
Etude de l'endommagement des produits céramiques crus par émission acoustique
Thèse, INSA Lyon 1992
- A.29. Norme française AFNOR A09-350
- A.30. J.Roget
Emission acoustique
Technique de l'ingénieur, traité mesures et contrôles, R 3200, 1-10
- A.31. O.E.Andreykiv, M.V.Lysak, O.M.Serhinyenko, V.R.Skalsky
Analysis of acoustic emission caused by internal cracks
Engineering Fracture Mechanics, 68, 1317-1333, 2001
- A.32. J.F.Labuz, S.Catteno, Li-Hsien Chen
Acoustic emission in quasi-brittle materials
Construction and building materials, 15, 225-233, 2001

Chapitre B : Propriété géométrique des comprimés : la porosité

*" C'est en cherchant comment je me trompe que j'ai une chance d'avancer vers la vérité"
Montaigne (1533-1592)*

Dans ce chapitre nous allons étudier les évolutions d'une grandeur géométrique macroscopique des comprimés : la porosité. Cette grandeur est souvent utilisée pour décrire l'état dans lequel se trouve le milieu granulaire compacté ou non. D'autres comme les mécaniciens ou les métallurgistes préfèrent utiliser la notion de densité relative [A.23], mais ces deux variables sont liées. Le chapitre est divisé en deux parties, une traite du comportement des produits purs et la seconde des mélanges.

Pour les produits purs, de nombreux modèles décrivent l'évolution de la porosité avec la pression de compaction, nous allons en rappeler les principaux, notamment ceux développés au sein du laboratoire. De plus, nous modéliserons l'évolution cinétique de la porosité pendant le palier isobare grâce à l'approche quasi-chimique. Ensuite, dans l'étude expérimentale nous étudierons l'influence de la nature des produits et des paramètres du procédé sur la porosité des comprimés de produit pur. Pour les mélanges, après un rappel des modèles existants, l'étude expérimentale porte également sur l'influence de la nature des produits et des paramètres du procédé sur la porosité.

B.1. Produits Purs

B.1.1. Etude théorique de l'évolution de la porosité des produits purs

Dans un premier temps rappelons la définition de la porosité relaxée (ϵ) ou sous contrainte (n).

$$\epsilon \text{ ou } n = \frac{\text{Volume des pores}}{V_{\text{apparent}}} = \frac{V_{\text{apparent}} - \text{Volume du solide}}{V_{\text{apparent}}} = 1 - \text{densité relative} \quad (\text{B1})$$

Cette formule traduit la relation simple entre la densité relative (ou compacité) utilisée par les métallurgistes et la porosité.

B.1.1.1. Etude thermodynamique

Cette partie est consacrée à l'influence de la pression de compression sur la porosité du comprimé final.

B.1.1.1.1. Modélisations existantes

Dans les études récentes sur la compaction (surtout pour des produits pharmaceutiques), la loi porosité - pression la plus utilisée est celle de R.W.Heckel [B.1] car c'est l'une des premières et aussi l'une des plus simples.

Pour des poudres métalliques, la démarche de Heckel consiste à dire que la densification de la poudre est équivalente à une réaction chimique du premier ordre dans lequel les pores seraient le réactant. De là, il tire une équation différentielle de l'évolution de la compacité C en fonction de la pression P .

$$\frac{dC}{dP} = K(1 - C) \quad (\text{B2})$$

Après intégration, la relation suivante est obtenue :

$$\ln\left(\frac{1}{1-C}\right) = KP + A \quad \text{où } A = \ln\left(\frac{1}{1-C_0}\right) \quad (\text{B3})$$

Comme Heckel n'attribue la densification qu'à la seule plasticité, K est un coefficient de proportionnalité caractéristique de la plasticité du produit utilisé.

Le coefficient A est un paramètre défini par l'expérience en traçant $\ln\left(\frac{1}{1-C}\right)$ en fonction de la pression. Nous obtenons une droite appelée droite d'Heckel. La pente de cette droite est égale au paramètre K et l'ordonnée à l'origine au paramètre A . Cette modélisation est valable pour des pressions de compression supérieure à 100 MPa et ne décrit en rien ce qui se passe pour les pressions inférieures.

Il est important de noter que d'autres modèles reliant la réduction de volume à la pression ont été établis comme ceux de Kawakita [B.2] qui est lui aussi encore assez utilisé. D'autres relations porosité - pression sont regroupées par Celik [B.3].

Il existe également d'autres modèles qui reprennent l'équation de Heckel avec comme amélioration l'approche de Artz [B.4] pour l'évolution du nombre de coordination pendant la compression. Ces modèles développés par Duncan-Hewitt [B.5,B.6] basés un peu plus sur des fondamentaux de mécanique, considèrent deux sortes de produits : les produits ductiles et fragiles. Grâce aux caractéristiques des cristaux, les comportements lors de la compression de ces produits sont prédits.

Pour finir, il existe des approches qui traitent la compression d'un point de vue mécanique par éléments finis comme celle de Thornton [B.7], ou qui se basent sur la mécanique des milieux continus comme au laboratoire Grenoblois L3S avec les thèses récentes de Bonnefoy et de Alvain [B.8,B.9].

B.1.1.1.2. Modélisations quasi-chimiques

Pour expliquer les phénomènes qui se déroulent lors de la compression et pour interpréter l'évolution de la porosité nous allons reprendre la modélisation basée sur la quasi-chimie [A.17].

Pour cela nous considérons que la montée en pression est assez lente pour que le comprimé connaisse une succession d'états d'équilibre $\varepsilon(P)$: c'est à dire que si la pression P est maintenue, la porosité ε n'évolue pas. Pour une pression donnée une porosité lui est associée. La courbe d'évolution, que nous pouvons alors qualifier de thermodynamique est représentée sur la figure B.1.

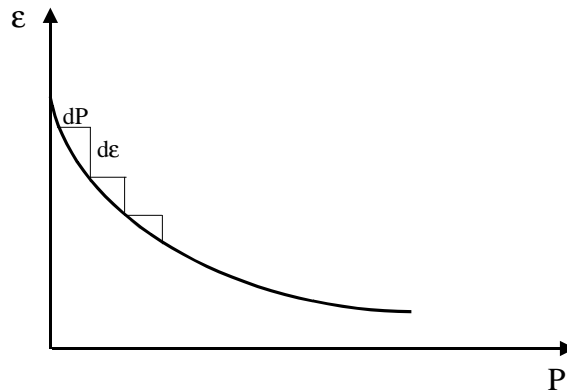


figure B. 1 : diagramme porosité / pression

✓ Modèle global [A.15]

Dans un premier temps, une modélisation globale a été mise en place. En effet, la fragmentation, le réarrangement des grains et les déformations plastique et visqueuse apportent tous leurs contributions au fait que **a** lacunes (V_i) s'annihilent. Dans ce modèle le phénomène d'élasticité n'est pas pris en compte. Les lacunes V_i sont les volumes poreux associés à chaque grain de l'empilement granulaire [A.17]. Ceci peut être schématisé par l'évolution de l'empilement granulaire ainsi que le mouvement des lacunes de l'empilement par les schémas de la figure B. 2.

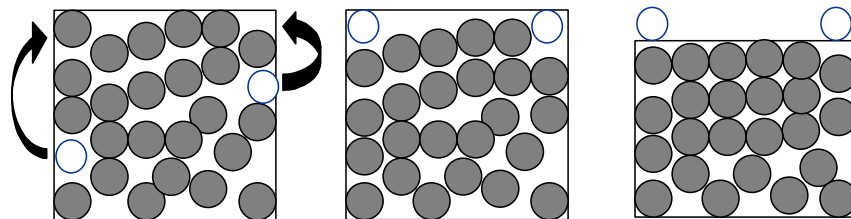


figure B. 2: Evolution de l'empilement granulaire lors de la compression - Les ronds blancs symbolisent des lacunes, les grisés les grains

Ceci est représenté par la réaction suivante :



Si nous considérons que $[V_i]$ est la concentration en lacunes, P la pression de compression, et K_r le coefficient de compressibilité nous supposons qu'à chaque incrément de pression nous avons un incrément au niveau de la concentration des lacunes et nous obtenons l'équation différentielle suivante

$$\frac{d[V_i]}{dt} = -K_r [V_i]^a \frac{dP}{dt} \quad (\text{B5})$$

Par intégration s'obtient l'équation reliant la porosité relaxée (ϵ) à la pression de compression :

$$\epsilon^{1-a} - \epsilon_0^{1-a} = (1-a) K_r P \quad (\text{B6})$$

Cette équation est une généralisation de l'équation d'Heckel [B.1] qui peut se retrouver par intégration de l'équation (B4) avec $a = 1$.

Si nous prenons les résultats que donne cette modélisation sur une aspirine (AG600) et un amidon (CS) avec une valeur de a fixée à 2 la comparaison entre les points expérimentaux et le modèle est illustrée sur la figure B.3

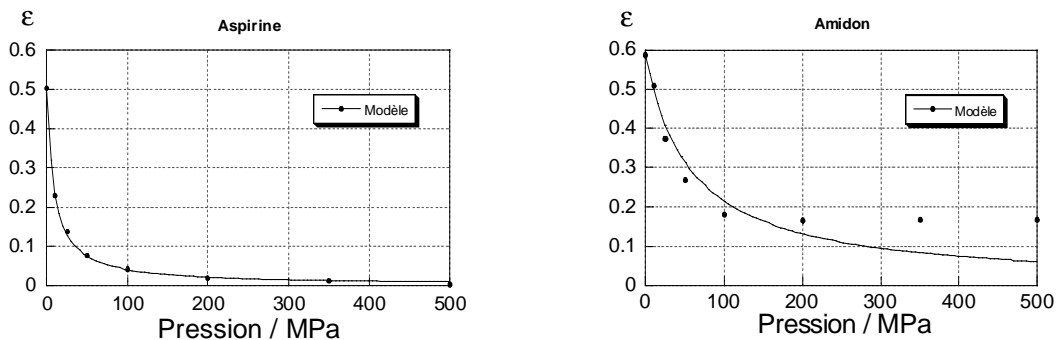


figure B.3 : Comparaison modèle / expérience pour une aspirine et un amidon

Ce modèle permet donc de suivre l'évolution de la porosité relaxée en fonction de la pression de compression. Dans les deux exemples choisis nous remarquons que le modèle donne de bons résultats pour le cas de l'aspirine et des résultats médiocres pour l'amidon.

En effet, certaines propriétés de l'amidon ne sont pas pris en compte dans le modèle : pour des pressions supérieures à 100 MPa la porosité relaxée des comprimés est toujours égale à 15 %. Or le système est réputé ne pas changer au cours de la descente en pression. C'est pour cette raison que le modèle ne donne pas de bons résultats pour ce type de produit qui possède une caractère visco - plastique prononcée. L'application du modèle est meilleure pour des produits fragmentaires comme l'aspirine ou le produit A.

Portons dans le tableau B.1 les valeurs de K_r trouvées pour les produits analysés :

Produits	CS	A TV	AG 600T	AC 180T	AC 360T	KS2
K_r / Mpa^{-1}	0.02	0.15	0.16	0.23	0.30	0.46

tableau B.1 : K_r des produits utilisés

Les renseignements qui peuvent être tirés de ce tableau de coefficients sont comparatifs. En effet, plus K_r est grand (pour des valeurs de $K_r = 0.5 \text{ MPa}^{-1}$) plus le produit se comprime bien comme le KS2 ou bien l'AC 360T. Pour les valeurs faibles de K_r ($\sim 0.02 \text{ MPa}^{-1}$) le produit se comprime moins bien (amidons par exemple).

✓ Modèle détaillé [B.11]

Nous avons vu que le modèle précédent était limité car global, et c'est pour cette raison qu'un modèle détaillé a été élaboré, en tenant compte des principaux facteurs intervenant lors de la compression. Nous avons essayé de représenter du mieux possible les phénomènes de façon simplifiée sur le schéma de la figure B.4 ci-dessous.

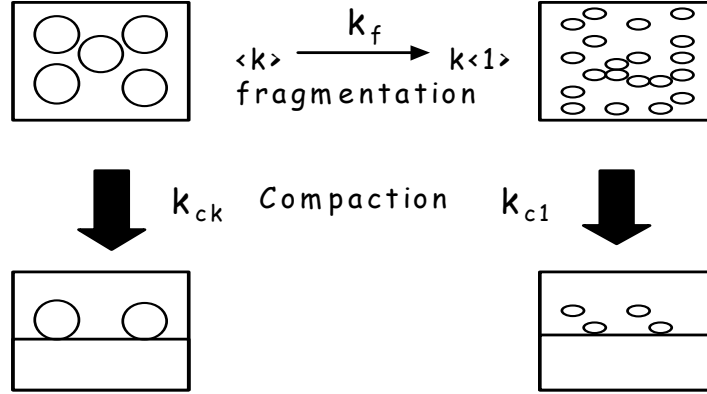


figure B.4 : définition et illustration des paramètres du modèle

Dans cette modélisation, deux types de grains sont considérés avec une fragmentation volontairement simple (2 classes granulométriques seulement). Des grains $\langle k \rangle$ et des grains $\langle 1 \rangle$ possèdent leurs volumes propres $V_{\langle k \rangle}$ et $V_{\langle 1 \rangle}$ tels que $V_{\langle k \rangle} = kV_{\langle 1 \rangle}$ et leurs volumes poreux associés. Grâce à un bilan de population des grains N_k et N_1 de surface S_k et S_1 la surface spécifique S_g peut être définie grâce à la relation suivante ($V_0 N_0$ est le volume initial de poudre, ρ la masse volumique) portant sur $n = 2$ classes de taille :

$$S_g = \sum_{i=1}^n \frac{S_i N_i}{V_0 N_0 \rho} \quad (\text{B7})$$

Il en découle l'expression de la surface spécifique en fonction de tous les paramètres k_f , constante de fragmentation, k_{c1} et k_{ck} constantes de déformation plastique des grains 1 et k , k et R_k la taille et le rayon des cristallites initiaux ainsi que ρ la masse volumique et la pression de compression P .

$$S_g = \frac{3}{\rho R_k} \left[\exp(-(k_f + k_{ck})P) + \frac{k^{\frac{1}{3}} k_f \exp(-k_{c1} P)}{k_{c1} - k_f - k_{ck}} * (\exp((k_{c1} - k_f - k_{ck})P) - 1) \right] \quad (\text{B8})$$

De même, pour la modélisation de la porosité relaxée (mesurée 24 h après démoulage) celle ci est reliée au volume poreux par le rapport du volume des pores V_{pe} au volume du solide initial V_{s0} .

$$\frac{V_{pe}}{V_{s0}} = \frac{\varepsilon}{1 - \varepsilon} \quad (\text{B9})$$

En considérant le bilan de population des grains, on en déduit une variation du volume poreux qui amène in fine à l'équation suivante :

$$\frac{\frac{\varepsilon}{1-\varepsilon}}{\frac{\varepsilon_0}{1-\varepsilon_0}} = \left[\frac{1}{k_f + k_{ck}} \left(k_{ck} + \frac{k_{cl} k_f}{k_{cl} - k_f - k_{ck}} \right) \exp(-(k_f + k_{ck})P) - \frac{k_f}{k_{cl} - k_f - k_{ck}} \exp(-k_{cl}P) \right] \quad (B10)$$

Grâce à cette modélisation, nous obtenons des coefficients caractéristiques des phénomènes de fragmentation et de déformation plastique. Ceci donne les courbes de la figure B.5 suivante pour l'AC 360 T.

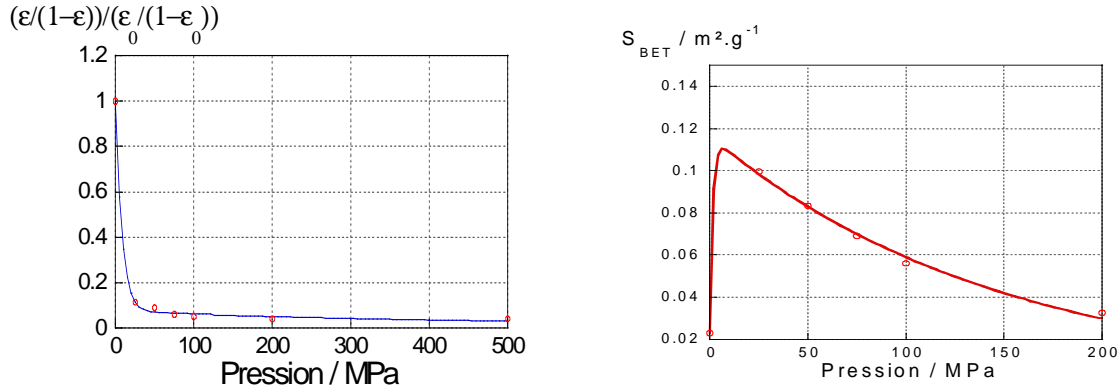


figure B.5 : Modèle détaillé pour la porosité relaxée et pour la surface spécifique en fonction de la pression de compression pour l'AC 360 T

De même pour l'amidon CS nous avons les résultats en figure B.6.

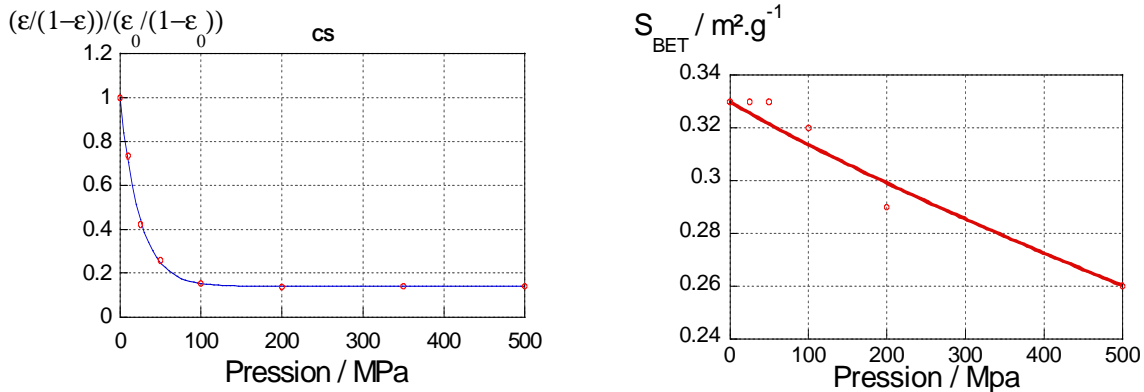


figure B.6 : Modèle détaillé pour la porosité relaxée et pour la surface spécifique en fonction de la pression de compression pour l'amidon CS

Nous remarquons que ce modèle décrit à la fois les évolutions de la porosité ainsi que la surface spécifique. Ce modèle donne des résultats cohérents à la fois pour l'aspirine et pour l'amidon ce qui n'était pas le cas précédemment.

L'inconvénient de ce modèle est qu'il considère beaucoup de paramètres. Celui qui est peut être le plus « concret » est le coefficient k qui traduit l'intensité de la fragmentation (dans ce cas il est de $1.8 \cdot 10^5$ pour l'AC 360T et 5 pour le CS). Ce paramètre traduit le caractère fragmentaire de l'aspirine par rapport au caractère visco - plastique de l'amidon.

De plus, ces valeurs sont à rapprocher des valeurs du nombre de salves observées lors de l'émission acoustique du chapitre précédent. En effet, pour les aspirines nous avons plus de 10000 salves alors que pour l'amidon nous avons juste quelques dizaines de salves. Donc, ce paramètre k traduisant la fragmentation permet d'expliquer l'émission acoustique avec les modèles existants.

B.1.1.1.3 Amélioration des modèles précédents : prise en compte de l'élasticité

Notre réflexion s'appuie sur les différences observées entre les résultats expérimentaux de porosité relaxée et ceux de porosité sous pression pour l'amidon de maïs CS. Ces faits ont aussi été observés pour d'autres types d'amidon [B.12]. En effet, comme nous pouvons le voir sur la courbe de la figure B.7, ces porosités mesurées dans des conditions expérimentales variées sont très différentes.

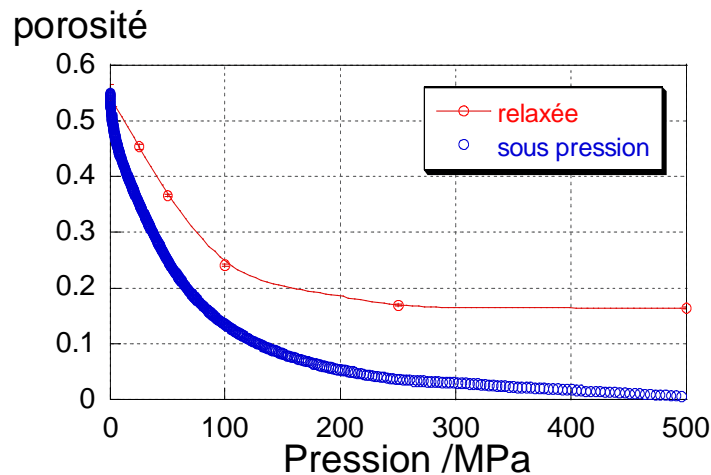


figure B.7 : différences entre les porosités relaxées et sous contrainte pour l'amidon CS

Les comprimés d'amidon ont une porosité sous pression qui est nulle aux fortes pressions de compression mais la porosité des comprimés relaxée est de 17 %. L'élasticité de l'amidon semble être la cause de cette différence de porosité, en provoquant un "rebond".

✓ Modélisation

L'élasticité peut être considérée comme une évolution isotrope d'un matériau massif avec un coefficient de compressibilité χ_s . Mais dans notre approche milieu granulaire soumis à des contraintes uniaxiales, nous allons considérer qu'un changement non isotrope de forme du matériau peut intervenir : deux causes sont à la base de ce changement, l'une est la différence de pression radiale et axiale entraînant des déformations radiales et axiales différentes si le matériau était massif, l'autre due aux réarrangements différents du milieu grâce aux mouvements de lacunes intergranulaires.

Nous considérons que les phénomènes élastiques et plastiques sont instantanés, irréversibles pour la plasticité mais renversables pour l'élasticité.

Les effets de la compressibilité du matériau massif sont négligeables devant les effets dus au changement de forme lorsque la pression est modifiée.

Le changement de forme s'opère par déformation plastique autour du centre des surfaces de contact liant deux sphères modèles représentant deux grains et par déformation élastique à la périphérie des contacts.

De plus nous considérons par simplification un nombre constant de six contacts par sphère dans l'empilement. Cette hypothèse devient rapidement erronée dès que la pression augmente.

On admet que chaque sphère est soumise à des contraintes axiales et radiales (σ_r , σ_z) différentes, telles que leur rapport soit égal à β (constante pour une matrice donnée).

Lors de la compression, les grains représentés par des sphères (état 1) se transforment en pseudo - parallélépipèdes rectangles de façon irréversible pour des pressions atteintes P_{1max} importantes allant au delà de la limite d'élasticité dans la zone centrale des faces de contacts (état 2 à la pression P_{1max}). Aux très fortes pressions, cette forme géométrique se transforme en parallélépipède rectangle (état final 3 pour une porosité sous pression quasi nulle) avec une partie des surfaces de contact entre les grains qui est cohésive (celle déjà déformée plastiquement sous la pression P_{1max}) et l'autre partie, élastique, non cohésive susceptible de se libérer progressivement en surface solide - gaz lors de la descente en pression(état 2 obtenu à $P = 0$). Toute ces étapes sont récapitulées dans le schéma de la figure B.8.

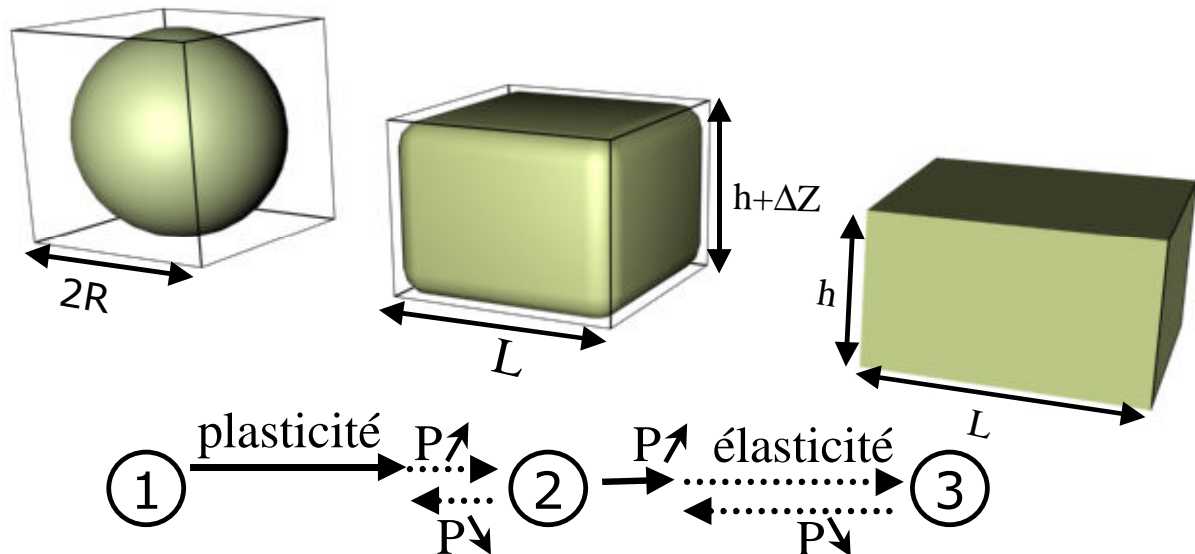


figure B.8 : évolution d'un grain d'amidon dans un comprimé à différentes pressions croissantes de gauche à droite, décroissante de droite à gauche

Un grain dans un comprimé est dans l'état 1 au début de la compression puis se transforme en état 2 qui est l'état limite de la plasticité irréversible (à la pression de compression P_{1max}). C'est pour cette raison que le grain ne peut repasser de l'état 2 à l'état 1. Ensuite quelle que soit la pression appliquée et supérieure à P_{1max} nous avons sous pression des états intermédiaires entre l'état 2 et l'état 3 mais ensuite dans le comprimé relaxé nous avons toujours des états très voisins de l'état 2. Ceci explique la différence entre les deux courbes de la figure B.7.

Nous allons maintenant essayer de calculer les surfaces de contacts et les volumes poreux en fonction de la porosité des comprimés. Pour cela, nous faisons une tessellation de l'empilement granulaire et nous considérons le grain et son volume poreux associé. Tous les grains sont équivalents et la porosité est répartie de façon homogène dans tout le comprimé, ce qui revient à négliger les effets de bords.

Comme corollaire du fait que les effets de compressibilité sont négligés, nous considérons que le grain ne change pas de volume pour connaître les volumes poreux et les surfaces de contacts entre les grains à chaque étape de la compression de l'état 1 à l'état 3, nous allons essayer de relier les dimensions h et l du cube de l'état 3 au rayon du grain à l'état 1.

$$V1 = \frac{4}{3}\pi R^3 \text{ et } V3 = hL^2$$

avec $\frac{h}{L} = \beta$ et aussi $\beta = \frac{\sigma_r}{\sigma_z}$

Comme $V1 = V3$ il vient $\frac{4}{3}\pi R^3 = hL^2$

Donc $L = 2R = \text{cst}$ et $h = \frac{\pi}{3} R$

Nous allons maintenant calculer les volumes poreux dans l'état intermédiaire 2 (figure B.9). Nous introduisons le rayon r du chanfrein de l'état 2.

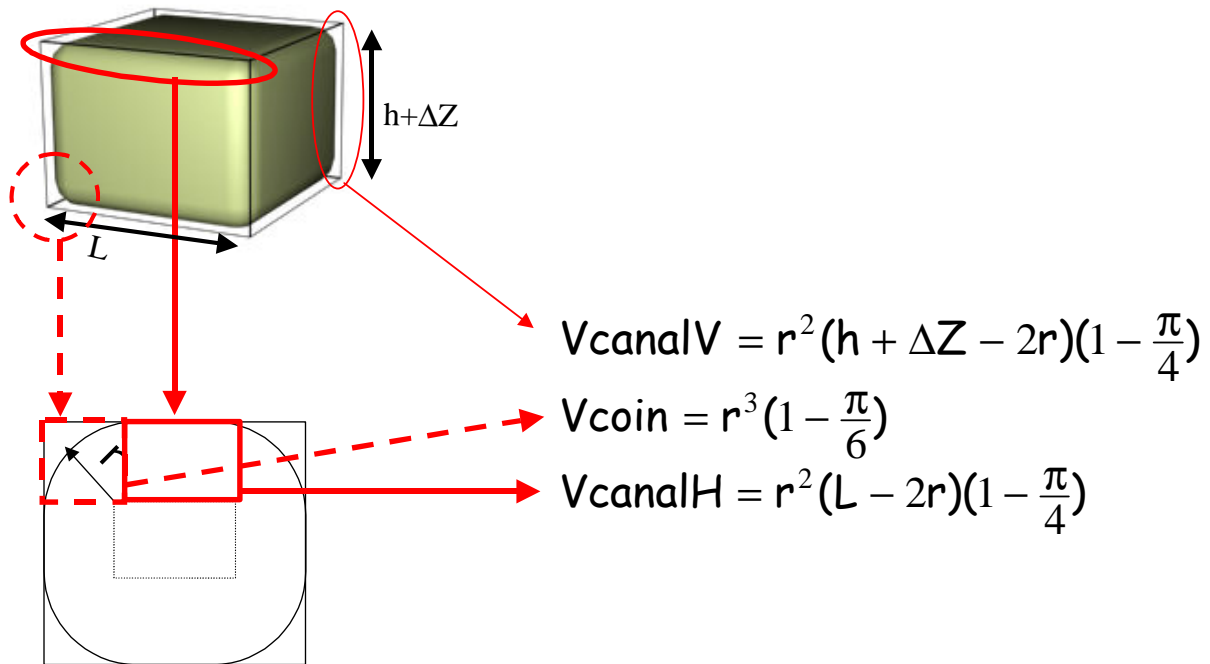


figure B.9 : calcul des volumes des pores de l'état 2

L'égalité entre les volumes de grains entre l'état 1 et 2 permet de tirer une relation entre ΔZ et r.

$$V3 = L^2 h = V2 = V_{\text{cube}} - 8 * V_{\text{coin}} - 4V_{\text{canalH}} - 8V_{\text{canalH}}$$

$$L^2 h = L^2 (h + \Delta Z) - 8r^2 (1 - \frac{\pi}{6}) - 4r^2 (h + \Delta Z - 2r)(1 - \frac{\pi}{4}) - 8r^2 (L - 2r)(1 - \frac{\pi}{4})$$

On en déduit ΔZ en fonction de r :

$$\Delta Z = \frac{8r^2}{L^2 - 4r^2 (1 - \frac{\pi}{4})} \left[(1 - \frac{\pi}{4}) (\frac{h}{2} - 3r + L) + r(1 - \frac{\pi}{6}) \right]$$

Nous allons en déduire le rayon r en fonction de la porosité de l'empilement.

$$\varepsilon = \frac{V_{\text{pores}}}{V_{\text{total}}} = \frac{8V_{\text{coin}} + 4V_{\text{canalV}} + 8V_{\text{canalH}}}{V_{\text{cube}}}$$

$$\varepsilon = \frac{8r^2 (1 - \frac{\pi}{6}) + 4r^2 (h + \Delta Z - 2r)(1 - \frac{\pi}{4}) + 8r^2 (L - 2r)(1 - \frac{\pi}{4})}{L^2 (h + \Delta Z)}$$

On en déduit r en fonction de ε, l et β :

$$r^3 + r^2 \frac{L(1 - \frac{\pi}{4})(\varepsilon - 1 - \frac{\beta}{2})}{(\varepsilon - 1)(\frac{7\pi}{12} - 2)} + \frac{\beta L^3 \varepsilon}{8(\varepsilon - 1)(\frac{7\pi}{12} - 2)} = 0$$

✓ Application au cas de l'amidon

Pour le cas de l'amidon le coefficient β vaut 0.5 comme la plupart des produits organiques [B.6].

Comme $l = 2R$, la fonction $f(r, l, \beta, \varepsilon) = 0$ s'écrit :

$$r^3 + r^2 \frac{2R(1 - \frac{\pi}{4})(\varepsilon - 1 - \frac{\beta}{2})}{(\varepsilon - 1)(\frac{7\pi}{12} - 2)} + \frac{\beta R^3 \varepsilon}{6(\varepsilon - 1)(\frac{7\pi}{12} - 2)} = 0$$

on pose : $r^3 - br^2 + d = 0$ et si on utilise la forme trigonométrique nous avons la résolution suivante :

$$r = -\frac{b}{3} + \frac{2|b|}{3} \cos\left(\frac{\varphi}{3} + \frac{2\pi}{3}\right)$$

$$\text{avec } b = -\frac{2R(1 - \frac{\pi}{4})(\varepsilon - 1 - \frac{\pi}{12})}{(\varepsilon - 1)(\frac{7\pi}{12} - 2)} ; \quad d = \frac{\pi R^3 \varepsilon}{6(\varepsilon - 1)(\frac{7\pi}{12} - 2)} \quad \text{et} \quad \varphi = \arccos\left(\frac{27d}{2b^3} + 1\right)$$

L'évolution de r/R en fonction de la porosité est donnée figure B.11 page suivante.

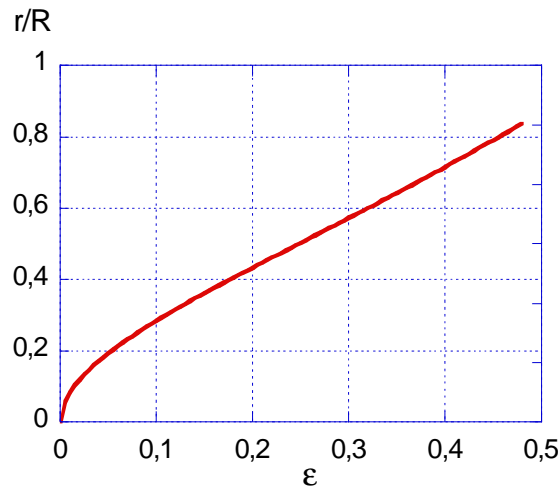


figure B.11 : évolution du rayon relatif r/R en fonction de la porosité relaxée des comprimés

Avec ces valeurs de r en fonction de la porosité nous avons accès aux volumes poreux ainsi qu'aux surfaces de contacts entre grains (figure B.12). Les valeurs des volumes poreux et des surfaces sont rapportées respectivement au cube et au carré du rayon des grains d'amidons.

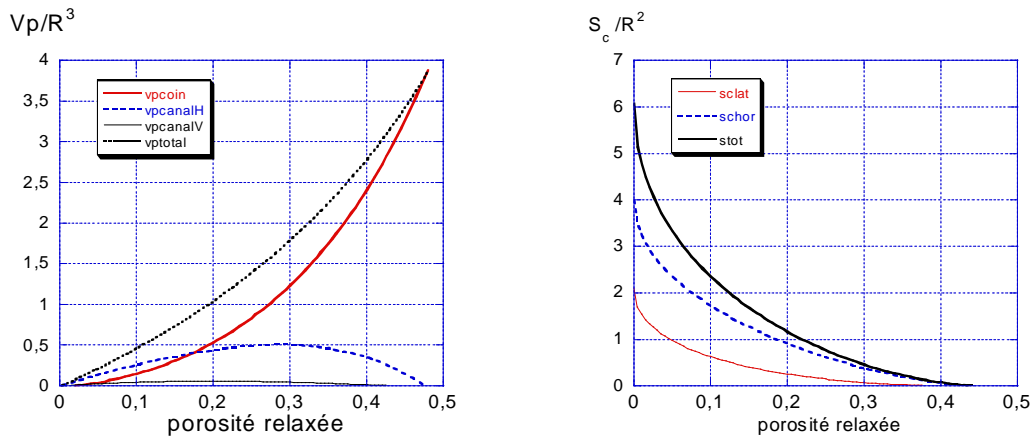


figure B.12 : évolution du volume poreux relatif et des surfaces de contacts relatives en fonction de la porosité relaxée des comprimés

Dans le modèle que nous exposons, les surfaces de contacts sont de deux sortes, des surfaces latérales (Sclat sur la figure B.12) et des surfaces horizontales (Schor sur la figure B.12) qui sont additionnées pour donner la surface totale (Stot). Ces surfaces diminuent avec la porosité relaxée de façon monotone.

Les courbes de volume poreux des coins et des canaux horizontaux se croisent pour une porosité de 17,5 % environ. Cette porosité critique est à rapprocher de la valeur du palier de porosité relaxée trouvé sur la figure B.7. Il apparaît logique de conclure que la plasticité a pour effet principal de faire diminuer les pores "coins" entre les grains d'amidon. Lorsqu'il y a égalité entre les volumes de pores entre les coins et les canaux horizontaux entre les grains d'amidons nous obtenons un état voisin proche de l'état 2 de la figure B.8, au-delà duquel le système n'évolue presque plus.

Nous avons formulé l'hypothèse que les grains d'amidon changent de forme et non de volume. Ainsi l'élasticité se traduit par un changement de forme des grains et des pores. A contrario, si l'élasticité se traduit par un changement de volume des grains, nous aurons un changement de masse volumique.

Nous allons essayer de vérifier cela par des expériences de porosimétrie par intrusion de mercure, et avec des observations sur des photographies de microscope électronique à balayage.

Les expériences de porosimétrie à intrusion de mercure sont conduites sur des comprimés obtenus pour une pression de compression supérieure à 100 MPa. Si la porosité est mesurable par porosimétrie par intrusion de mercure nous retrouverons la porosité du comprimé calculée par la méthode directe de mesure de la masse et des cotes du comprimé.

Nous avons fait des expériences de porosimétrie par intrusion de mercure avec deux comprimés d'amidon obtenus après compression à 500 MPa. Ces deux comprimés possèdent une porosité apparente calculée par une mesure directe de 17 % et 13 %. Or, les résultats que nous avons obtenus par l'expérience de porosimétrie sont de 15 % et 13 %. Donc, la porosité de ces comprimés est une porosité ouverte et mesurable, ce qui confirmerait plutôt l'hypothèse de changement de forme.

De plus, le rayon moyen des pores vaut environ 1.5 μm . La distribution des tailles de pores obtenue pour un comprimé d'amidon CS comprimé à 500 MPa est reportée sur la courbe de la figure B.13.

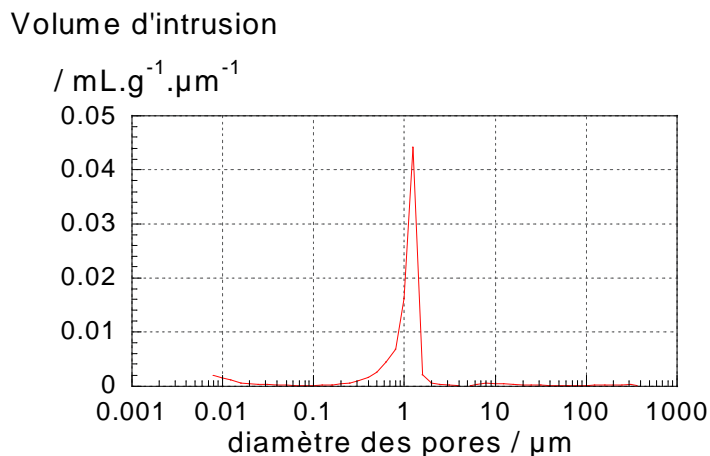


figure B.13 : distribution des tailles de pores d'un comprimé d'amidon CS ($P_{\text{max}} = 500 \text{ MPa}$)

Il faut aussi éliminer le doute qui subsiste quant à la création de porosité due au démoulage. Observons le cycle de compression complet de l'amidon CS obtenu à partir d'un comprimé réalisé à 500 MPa avec des vitesses de montée et de descente du poinçon égales à 10 mm.min^{-1} , le temps de palier est égal à trois minutes. La porosité sous pression est calculée par différence avec un essai à blanc effectué avec la matrice seule.

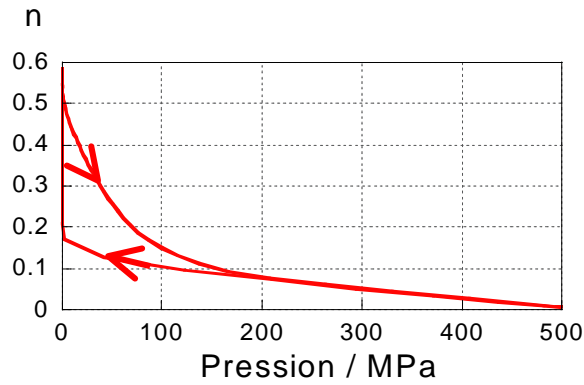


figure B.14 : porosité sous pression pendant le cycle de compression complet

A la fin du cycle complet de compression, après la descente en pression, la porosité est de 17 % environ. Nous retrouvons la valeur de la porosité relaxée du comprimé après démoulage. Ceci veut dire qu'aucune porosité n'est créée lors du démoulage du comprimé. Elle est regagnée progressivement lors de la descente en pression.

Pour finir, observons maintenant les photographies, prises au microscope électronique à balayage de deux comprimés d'amidon CS (un comprimé de porosité relaxée égale à 24 % et un autre de porosité relaxée de 17 %).

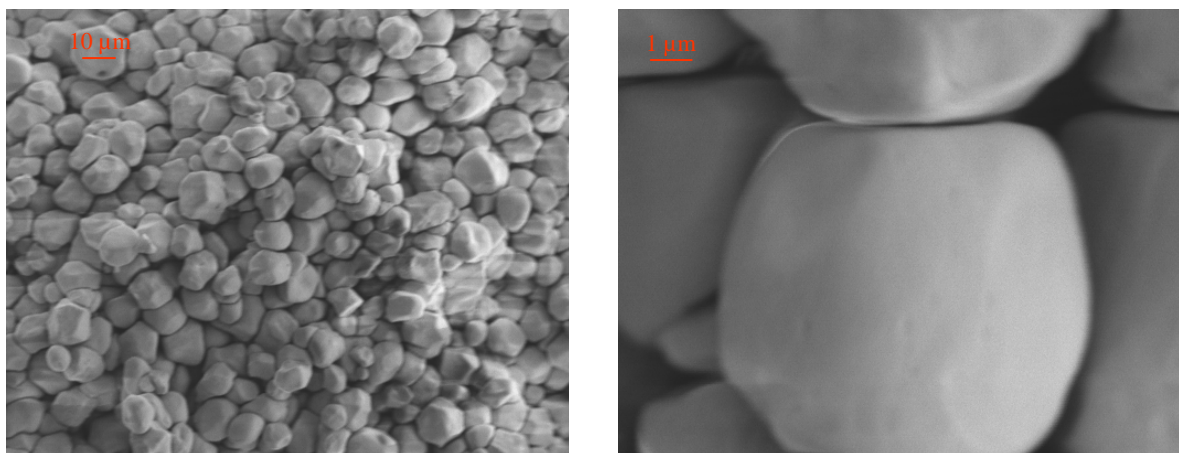


figure B.15a : photographie MEB d'un comprimé d'amidon CS de porosité relaxée 24 % (à gauche) avec un zoom sur un grain d'amidon (à droite)

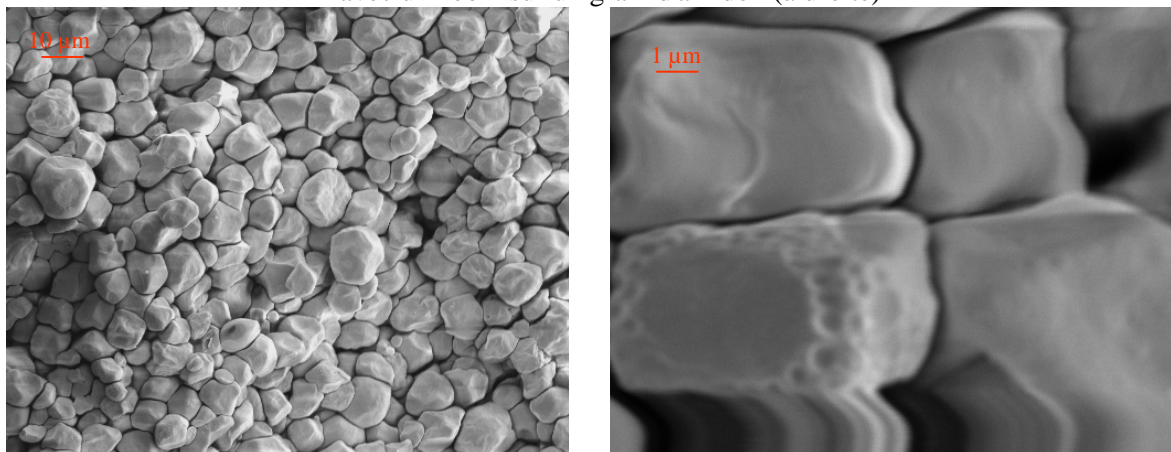


figure B.15b: photographie MEB d'un comprimé d'amidon CS de porosité relaxée 17 % (à gauche) avec un zoom sur un grain d'amidon (à droite)

Nous voyons que les comprimés présentent un espace poreux bien individualisé entre les grains d'amidon correspondant aux 17 % de porosité du cas précédent.

De plus, les zooms sur les grains d'amidons montrent les pores "coins" et les pores "canaux horizontaux et verticaux" que nous avons considérés précédemment. Les pores "coins" sont bien visibles et assez importants sur la photographie de la figure B.14a alors qu'ils sont moins importants sur la photographie de la figure B.15b.

Ce résultat est conforme à celui trouvé avec notre approche géométrique, c'est à dire que pour la porosité de 24 % nous avons majoritairement des pores "coins" alors que pour une porosité de 17% nous n'avons plus cette suprématie. Ceci est observé sur les photographies B.15a et B.15b.

Nous allons maintenant essayer de relier les résultats que nous venons d'exposer aux résultats d'essais d'émission acoustique sur la poudre d'amidon CS présenté dans le chapitre précédent.

Ces résultats sont portés en figure B.16 qui présente les nombres d'événements acoustiques reçus par le compteur en fonction du temps et la contrainte en fonction du temps.

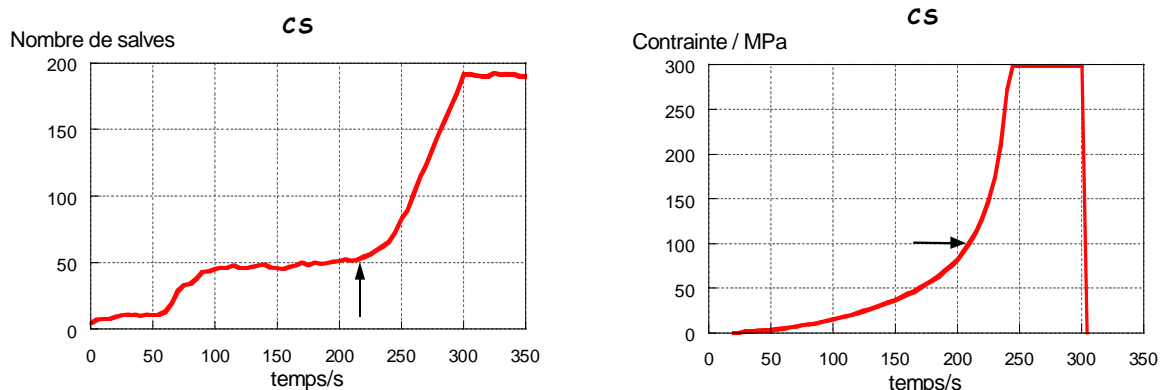


figure B.16 : émission acoustique de l'amidon CS pendant la compression

Les flèches sur les graphes indiquent le moment où la contrainte est égale à 100 MPa. Nous remarquons que la courbe du nombre de coups cumulés est croissante à partir de ce moment là et jusqu'à la fin de l'expérience, même pendant la minute que dure le palier isobare.

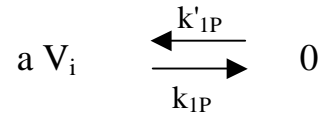
Il est bon de rappeler que pour l'émission acoustique, les phénomènes continus comme l'élasticité de l'amidon se traduisent par une augmentation du bruit de fond. Nous enregistrons donc une émission acoustique même pendant le palier isobare. Nous pouvons donc penser que cette émission acoustique due à l'élasticité de l'amidon se déroule majoritairement pendant cette période, alors que la plasticité débute bien avant.

Notre approche géométrique semble être cohérente même si nous avons fait beaucoup d'hypothèses préliminaires. Cette approche pourrait être modifiée en prenant un nombre de proches voisins plus proche de la réalité avec des valeurs dépendant de la pression (par exemple par une approche de type Artz [B.4]).

B.1.1.2. Etude cinétique

B.1.1.1.1. Modélisations existantes

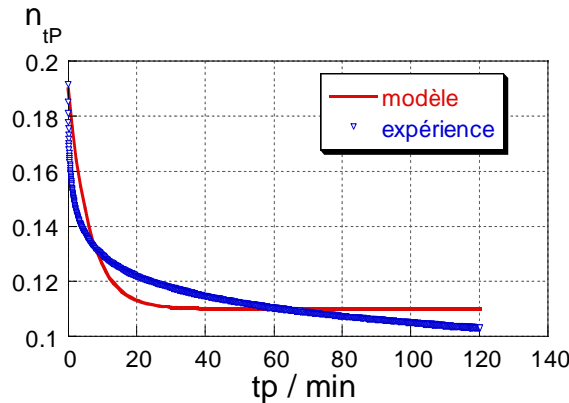
Pour traduire ce qui se passe pendant le palier isobare nous reprenons la description des phénomènes faite au chapitre précédent. En effet, tous les phénomènes qui peuvent se dérouler lors du palier isobare se ramènent à une seule et même réaction. Cette réaction quasi-s'écrit [A.17].



En exprimant la vitesse des étapes directe et inverse nous tirons l'équation différentielle valable pour une pression donnée où C désigne la concentration molaire en lacune V_i : $-\frac{dC}{dt} = k_{IP} C^a - k'_{IP}$ (B21)

Pour $a = 1$ nous obtenons : $n_{tP} = n_{\infty P} + (n_{0P} - n_{\infty P}) \exp(-k_{IP} t)$ (B22)

Pour le cas de l'amidon, ce modèle rend mal compte des variations de la porosité, comme nous pouvons le voir sur la courbe figure B.17, avec le PGS comprimé à 75 MPa :



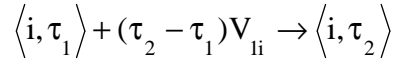
figureB.17 : comparaison entre courbes expérimentales et courbes calculées d'après le modèle quasi-chimique

Nous remarquons que ce modèle ne paraît pas approprié. Il faut donc changer les hypothèses et modifier les équations constitutives de ce modèle pour prendre en compte deux types de viscosités pour un produit visco-élasto-plastique.

B.1.1.1.1. Modélisations quasi-chimiques

Nous reprenons l'hypothèse que l'élasticité du matériau a une vitesse infinie (réponse élastique instantanée), mais peut jouer sur la thermodynamique. De plus, nous prenons comme hypothèse que les phénomènes qui sont à l'origine de cette chute de porosité sont de la viscosité, une rapide (phénomène noté 1) et une lente (phénomène noté 2)

Considérons un grain i que l'on déforme suivant un phénomène visqueux rapide. Le grain passe d'un état de déformation τ_1 à un état de déformation τ_2 (avec $\tau_2 > \tau_1$). A $\tau = 0$, le grain n'est pas déformé et $\tau = 1$ le grain est totalement déformé. Nous obtenons la transformation suivante [A.17].



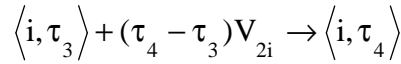
Ce qui conduit à la réaction quasi-chimique : $a_1 V_{ii} \xrightleftharpoons[k'_1]{k_1} 0$

L'équation de la vitesse de déformation visqueuse rapide s'écrit alors :

$$v_1 = \frac{d[V_{ii}]}{dt} = k_1 [V_{ii}]^{a_1} - k'_1 \quad (B23)$$

où $[V_{ii}]$ désigne la concentration molaire en lacune i .

De même, si nous prenons un grain j qui subit l'autre déformation visqueuse lente et passe d'un état τ_3 à un état τ_4 ($\tau_4 > \tau_3$) :



Ce qui conduit à l'étape quasi-chimique : $a_2 V_{2i} \xrightleftharpoons[k'_2]{k_2} 0$

L'équation de la vitesse déformation visqueuse s'écrit alors :

$$v_2 = \frac{d[V_{2ii}]}{dt} = k_2 [V_{2i}]^{a_2} - k'_2 \quad (B24)$$

Ces deux phénomènes se déroulent pendant le palier isobare (viscosité rapide et lente) avec leurs équations et leurs vitesses associées définies ci dessus. Dans un premier temps nous considérons que ces phénomènes ont lieu simultanément. De plus, nous faisons l'hypothèse que les pores sont les mêmes c'est à dire que $V_{1i} = V_{2i} = V_i$, aucune distinction de volume n'est faite entre les pores annihilés par la déformation visqueuse rapide et ceux annihilés par la déformation visqueuse lente.

Si les deux mécanismes sont en parallèle, la vitesse totale est la somme des deux vitesses :

$$-\frac{dV_i}{dt} = v_1 + v_2 = k_1 [V_i]^{a_1} - k'_1 + k_2 [V_i]^{a_2} - k'_2 \quad (B25)$$

Si nous posons $a_1 = a_2 = 1$ l'équation précédente se simplifie et nous obtenons :

$$-\frac{dV_i}{dt} = k_1 [V_i] - k'_1 + k_2 [V_i] - k'_2 = (k_1 + k_2) [V_i] - (k'_1 + k'_2) \quad (B26)$$

Par intégration nous obtenons une expression de même forme que pour le cas où une seule déformation est considérée c'est à dire :

$$n_{tP} = n_{\infty P} + (n_{0P} - n_{\infty P}) \exp[-(k_1 + k_2)t] \quad (B27)$$

$$\text{avec } n_{\infty P} = \frac{(k_1' + k_2')V_m}{k_1 + k_2} \quad (V_m \text{ est le volume molaire des lacunes})$$

Nous obtenons une expression du type (B22). Or cela ne convient pas pour représenter le phénomène (courbe B.17).

Aussi, nous avons pris d'autres hypothèses de départ : les lacunes ne sont pas de même nature (par exemples pores intergranulaires ou pores intragranulaires). De plus, nous postulons que les grains peuvent subir des déformations visqueuses et simultanément des déformations visqueuses lentes. Pour finir nous considérons ces réactions toujours du premier ordre.

Corollaire : $V_{1i} \neq V_{2i}$ mais nous avons quand même toujours $[V_{1i}] + [V_{2i}] = [V_i]$. En intégrant entre le début et la fin du palier isobare nous obtenons l'équation donnant l'évolution de la concentration des lacunes.

$$[V_i] = [V_{1i}] + [V_{2i}] = [V_{1i}]_{\infty} + [V_{2i}]_{\infty} + \left([V_{1i}]_0 - [V_{1i}]_{\infty} \right) e^{-k_1 t} + \left([V_{2i}]_0 - [V_{2i}]_{\infty} \right) e^{-k_2 t} \quad (B28)$$

Les indices 0 et ∞ des deux concentrations de lacunes indiquent que ce sont les concentrations au début et à la fin du palier. En multipliant cette expression par V_m on déduit la porosité sous contrainte $n_P(t)$:

$$n_P(t) = n_{\infty P} + (n_{10P} - n_{1\infty P}) e^{-k_1 t} + (n_{20P} - n_{2\infty P}) e^{-k_2 t} \quad (B29)$$

avec $n_{\infty P} = n_{1\infty P} + n_{2\infty P}$ et $n_{0P} = n_{10P} + n_{20P}$, pour que les conditions aux limites soient vérifiées.

$$\text{Posons } \Delta n_i = n_{i0P} - n_{i\infty P}$$

Nous avons in fine la relation :

$$n_P(t) = n_{\infty P} + (\Delta n_1) e^{-k_1 t} + (\Delta n_2) e^{-k_2 t} \quad (B30)$$

Nous allons examiner la validité de ce modèle en prenant le cas de l'amidon PGS à diverses pressions. Pour $P = 25$ MPa, la figure B.18 montre la bonne concordance entre courbe expérimentale et courbe modèle.

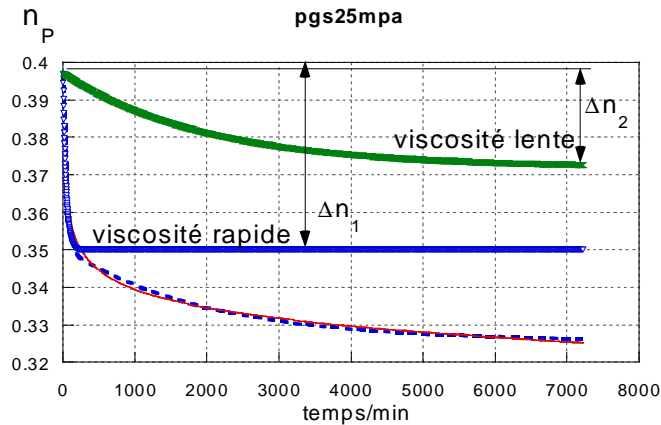


figure B.18 : comparaison entre les résultats expérimentaux (trait plein) et ceux du modèle (pointillé)

L'évolution des k_{1P} et k_{2P} qui sont les constantes de vitesses de réactions en fonction de la pression est présentée sur le tableau B.2. Les courbes de comparaisons entre les expériences et les modèles dont les valeurs sont dans le tableau B.2 sont portées en Annexe B.1. Nous avons effectué des expériences sur un amidon (CS), une aspirine (AC 180T) et sur un produit A (A TV).

amidon CS				
Pression /MPa	$\Delta n_{1P} / \%$	k_{1P} / s^{-1}	$\Delta n_{2P} / \%$	k_{2P} / s^{-1}
50	3,4	0,08	2	0,002
100	3,4	0,13	1,4	0,003
500	0,5	0,04	0,6	0,001
AC 180T				
Pression /MPa	$\Delta n_{1P} / \%$	k_{1P} / s^{-1}	$\Delta n_{2P} / \%$	k_{2P} / s^{-1}
50	0,7	0,053	0,8	0,0017
100	0,6	0,045	0,7	0,0016
500	0,5	0,06	0,4	0,0013
A TV				
Pression /MPa	$\Delta n_{1P} / \%$	k_{1P} / s^{-1}	$\Delta n_{2P} / \%$	k_{2P} / s^{-1}
50	1,2	0,1	1,4	0,001
100	0,7	0,06	1	0,001
500	0,3	0,05	0,3	0,0014

tableau B.2 : évolution des constantes de vitesses

La constante de vitesse k_{1P} est décroissante pour des valeurs croissantes de la pression comme dans le cas du saccharose S3 [A.17].

Une observation peut être tirée de ces valeurs : la constante k_{1P} est bien supérieure à la constante k_{2P} . Ceci est cohérent avec notre hypothèse de départ ou nous avons un phénomène lent et rapide en parallèle. De plus, les valeurs des paramètres k_{1P} , k_{2P} et Δn_{1P} , Δn_{2P} sont quasi identiques pour une pression de 500 MPa pour tous les produits, donc la viscosité joue un plus grand rôle aux faibles pressions.

Pour l'aspirine, les paramètres ont la même valeur pour les trois pressions étudiées et la chute de porosité est assez faible (<1%). L'aspirine est donc un produit peu visqueux.

Mais pour l'amidon CS, la chute de porosité est assez importante (~6%) pour 50 MPa et 100 MPa, on peut donc considérer que la viscosité est un phénomène important pour l'amidon.

Le produit A possède un comportement intermédiaire entre l'amidon et l'aspirine, car les valeurs des paramètres sont encadrées par ceux de l'aspirine et ceux de l'amidon.

Pour pousser plus loin l'investigation, il faudrait faire une étude plus approfondie pour savoir si ces valeurs ne varient pas avec d'autres paramètres comme la vitesse de montée en pression, la porosité initiale voire le temps de palier.

B.1.2. Etude expérimentale de l'évolution de la porosité des produits purs

Dans cette partie expérimentale nous allons voir dans un premier temps l'influence du produit sur l'évolution de la porosité relaxée des comprimés. Ensuite nous allons traiter l'influence de tous les paramètres du cycle de compression sur cette même porosité relaxée des comprimés.

B.1.2.1. Influence de la nature des produits

B.1.2.1.1. Influence des granulométries des poudres initiales.

✓ Etude des aspirines

Etudions le comportement des diverses aspirines lors de la compression. Les résultats des courbes de porosité en fonction de la pression de compression sont les suivants.

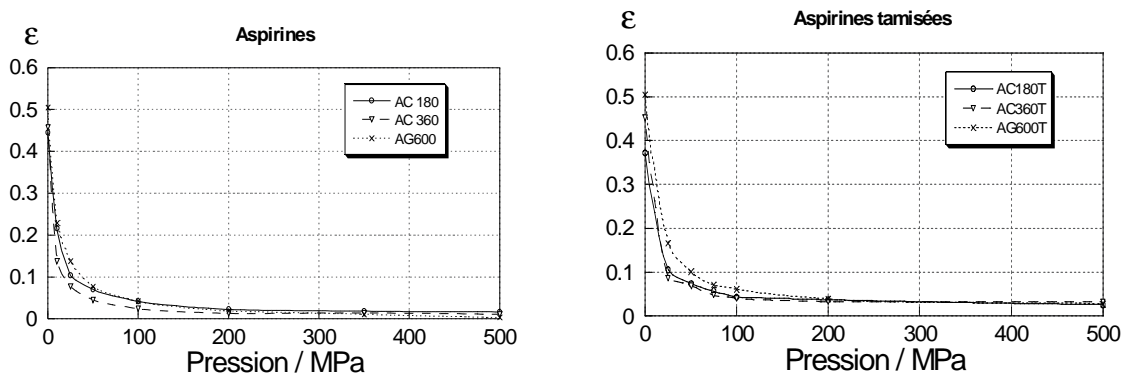


figure B.19 : porosité en fonction de la pression de compression (aspirines non tamisées et tamisées)

Nous remarquons que les porosités initiales sont bien différentes, et que plus les grains d'aspirine sont petits, et plus la porosité des comprimés est faible. Dans un second temps nous remarquons que l'aspirine se comprime bien et que pour une pression de 100 MPa la porosité des comprimés est faible ($\epsilon < 4\%$ environ), ceci pour trois aspirines différentes (tamisées ou non).

De plus, aux fortes pressions la porosité des comprimés réalisés à partir des aspirines non tamisées est plus faible que celle des comprimés d'aspirines tamisées. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'il y a plus de petits grains qui s'intercalent dans les interstices des gros grains pour les aspirines non tamisées. Il en découle une plus faible porosité aux fortes pressions que pour les aspirines tamisées avec une granulométrie resserrée.

✓ Etude des amidons

Ensuite, nous allons étudier l'évolution de la porosité relaxée des trois amidons en fonction de la pression de compression. Les résultats sont présentés en figure B.18.

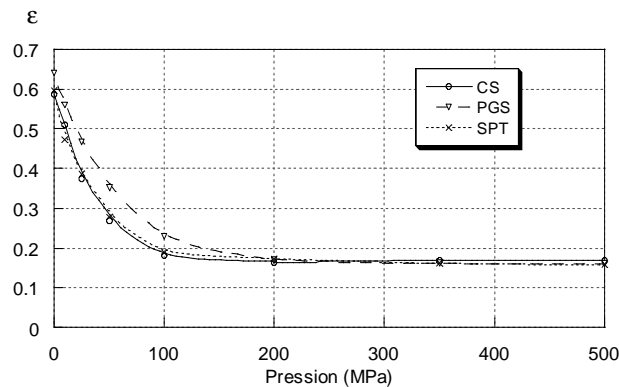


figure B.20 : porosité relaxée des comprimés des trois amidons en fonction de la pression de compression

L'allure de ces courbes est bien différente de celles des aspirines fragmentaires traitées précédemment. L'amidon présente une forte élasticité qu'il soit pré-gélatinisé ou natif.

✓ Etude du produit A

Les courbes de la porosité relaxée en fonction de la pression de compression pour les trois tranches granulométriques et pour le produit A TV sont portées sur la figure B.19.

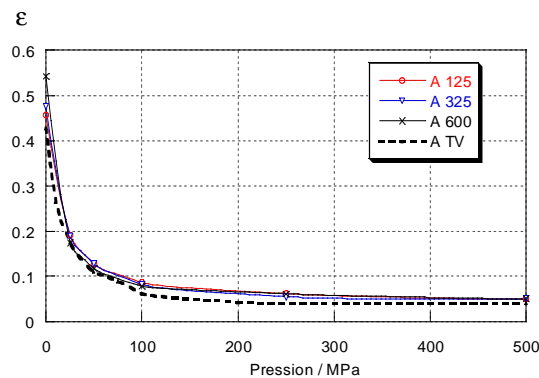


figure B.21 : porosité relaxée en fonction de la pression de compression (produit A)

Nous remarquons que comme l'aspirine, le produit A se comprime bien : pour une pression de 100 MPa, la porosité des comprimés est inférieure à 10 %. Pour les fortes pressions la porosité des comprimés atteint une valeur limite de 7%.

De plus, les diverses tranches granulométriques se comportent de la même façon, les seules petites différences sont notées pour des pressions faibles ($P_{max} < 25\text{MPa}$) et pour la porosité initiale. Ceci s'explique par les différences de taille des grains.

De même, que pour les aspirines, les comprimés réalisés avec le produit A TV ont une porosité plus faible que les comprimés réalisés avec les tranches granulométriques de produit A. Ceci s'explique par les phénomènes d'insertion de petits grains dans les interstices laissés par les plus gros.

B.1.2.1.2. Influence des conditions de stockage

Il nous est apparu opportun d'étudier ici l'influence des conditions de stockage sur les propriétés des comprimés comme la porosité. Nous avons surtout étudié l'influence de l'humidité relative sur les propriétés de l'amidon lors de la compression. Pour cela nous avons placé les produits dans l'enceinte de stockage et nous avons fait varier l'humidité relative (de 95% à 80 % ou bien 60%) et nous comparons avec l'humidité relative du laboratoire valant en moyenne 40%.

✓ Etude des aspirines

Pour l'aspirine, les diverses conditions de stockage n'ont pas significativement entraîné de modifications de la porosité des comprimés, quelles que soient les poudres.

✓ Etude des amidons

Le but de cette étude est de connaître l'influence de la pression de vapeur d'eau sur les propriétés de l'amidon. Mais l'amidon étant un produit très hydrophile : il fixe l'eau vapeur ou liquide (c'est pour cette raison qu'il est utilisé d'ailleurs). Des études montrent la grande influence que cela a sur la structure en hélice de la partie cristalline de l'amidon [B.14] et sa température de transition vitreuse [B.15]. Donc l'amidon est un composé très sensible aux conditions de stockage.

Pour connaître la cinétique d'adsorption de l'eau par l'amidon nous avons réalisé une expérience avec une thermobalance (Annexe B.2) qui permet d'introduire de la vapeur d'eau à diverses pressions partielles. Le résultat obtenu avec $m_0 = 200$ mg d'amidon CS à 35°C est porté en figure B.22.

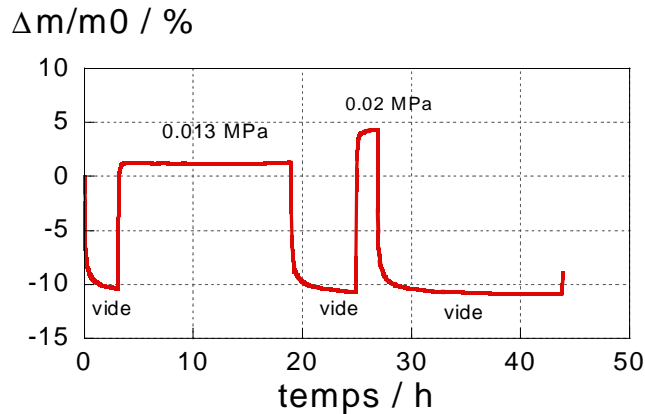


figure B.22 : variation de masse en fonction du temps pendant la fixation et le relargage de la vapeur d'eau à deux pressions partielles différentes pour l'amidon CS ($T = 35^\circ\text{C}$)

Le phénomène de fixation de l'eau par l'amidon est très rapide. En effet, lorsque l'amidon est en présence d'une vapeur d'eau à une pression partielle de 0.013 ou 0.02 MPa la prise de masse attend un palier assez rapidement (environ une heure). Le phénomène de relargage est lui un peu plus lent comme nous le voyons avec les courbes prise de masse qui tendent plus lentement vers un palier lors de la mise au vide.

Cela pose déjà un problème au niveau de la valeur de masse volumique de l'amidon à considérer dans les calculs, car celle-ci est en constante évolution. Nous avons choisi de garder celle obtenue pour les conditions du laboratoire, correspondant le mieux aux conditions d'utilisation et de fabrication des comprimés. Nous avons mesuré la porosité et la résistance à la rupture des comprimés réalisés à partir des amidons CS et PGS stockés sous différentes pressions de vapeurs d'eau pendant une durée suffisante pour que l'équilibre thermodynamique soit atteint.

Les résultats des expériences menées avec l'amidon CS stockés à ces humidités relatives sont portés en figure B.23. Les conditions de compression sont toujours les mêmes ($v_m = 10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$; $t_p = 3 \text{ min}$; $v_d = 10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$; $t_d = 0 \text{ min}$; $t_r = 24 \text{ h}$). La porosité relaxée est calculée avec la masse volumique théorique indépendante du taux d'humidité.

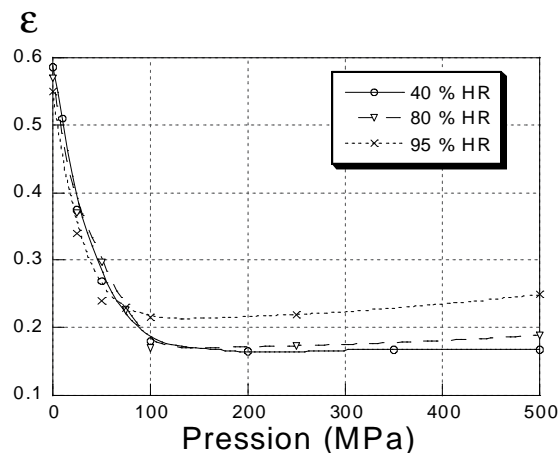


figure B.23 : influence de l'humidité relative sur la porosité des comprimés d'amidon CS

Pour l'amidon PGS les résultats sont représentés sur les courbes de la figure B.24.

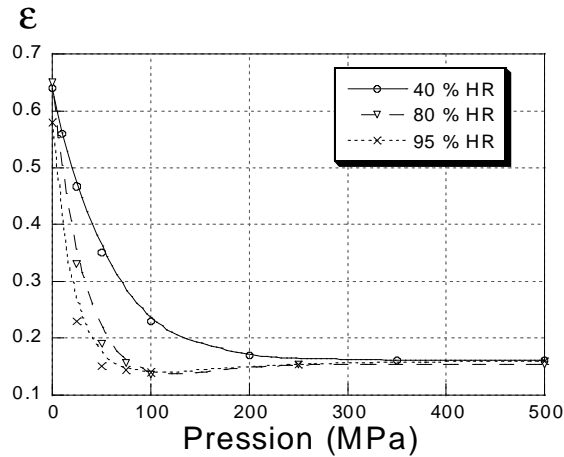


figure B.24 : influence de l'humidité relative sur la porosité des comprimés d'amidon PGS

Le comportement élastique de l'amidon est toujours marqué : à forte pression les comprimés possèdent une porosité de 15 % pour le PGS et de 20% environ pour le CS.

L'influence de la pression de vapeur d'eau sur la porosité des comprimés indique des différences de comportement pour les amidons et nécessite une étude plus complète.

✓ *Etude du produit A*

Les courbes de la figure B.23 montrent l'évolution de la porosité des comprimés en fonction de la pression de compression pour les différentes classes granulométriques du produit A pour des procédures de compression identiques.

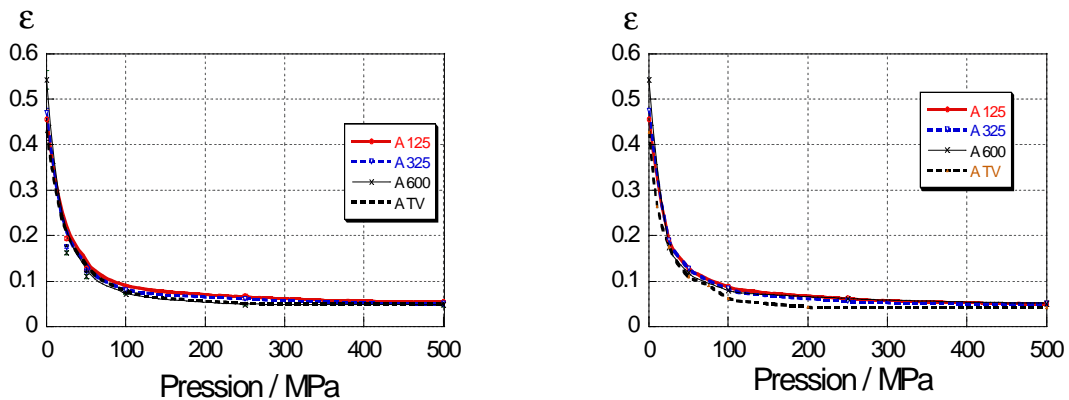


figure B.25 : influence de la pression de vapeur d'eau sur les courbes $\epsilon(P)$ de porosité relaxée des comprimés - pression de compactage.
poudres et comprimés sont stockés sous 22°C et 60 % HR (à gauche), et 22°C - 40 % HR (à droite)

Nous n'observons pas de grandes différences au niveau de l'évolution de la porosité des comprimés. Mais si nous reprenons le modèle quasi-chimique global nous avons les résultats dans le tableau suivant :

Poudre	Kr / MPa ⁻¹ (a=2 et 60 % HR)	Kr / MPa ⁻¹ (a=2 et 40 % HR)
A TV	0.117	0.132
A 600	0.151	0.134
A 325	0.123	0.111
A 125	0.104	0.107

tableau B.2 : coefficients de compressibilité des diverses tranches granulométriques du produit A

En examinant ces résultats, nous vérifions que le comportement en compression est grossièrement le même pour les diverses tranches granulométriques pour diverses valeurs de l'humidité relative. Une petite exception pour l'ATV dont les porosités des comprimés semblent être inférieures aux porosités des comprimés des autres tranches granulométriques pour un stockage à 40 % d'humidité relative tandis que cela n'est pas le cas à 60 % d'humidité relative. Cela se traduit par une compressibilité un peu meilleure 0.132 MPa⁻¹ contre 0.117 MPa⁻¹. L'influence de l'humidité serait donc surtout sensible pour le produit A qui possède une large répartition granulométrique.

Pour conclure sur cette partie, l'influence des conditions de stockage a une influence assez faible sur l'évolution de la porosité des comprimés pour l'ensemble des produits utilisés.

B.1.2.2. Influence des paramètres liés au procédé

Après avoir étudié l'influence de la nature des produits sur la porosité des comprimés, nous allons étudier l'influence des paramètres du cycle sur la porosité des comprimés.

B.1.2.2.1. Influence de la vitesse de montée en pression.

Dans un désir de se rapprocher des conditions industrielles où la durée pour chaque partie du cycle est le plus souvent minimale, nous avons étudié l'influence du paramètre vitesse de montée en pression. Nous avons choisi trois vitesses de montée en pression différentes en prenant 10 mm.min⁻¹ comme vitesse intermédiaire. Une vitesse très faible égale à 0.2 mm.min⁻¹ et une très rapide de 500 mm.min⁻¹ ont été choisies. Les autres paramètres restant toujours les mêmes, c'est à dire le temps de palier est nul (tp = 0 min), la descente en pression se fait à une vitesse de 10 mm.min⁻¹, le temps de démoulage est nul également (td = 0 min) et le temps avant caractérisation est de 24 heures. Le stockage est effectué au laboratoire (T = 22° C et HR = 40 %).

✓ Etude des aspirines

Examinons l'influence de ce paramètre sur les propriétés des comprimés d'aspirines. Commençons par les comprimés d'aspirines AC 180T et AC 360T réalisés avec trois vitesses d'avancée du poinçon différentes (résultats portés en figure B.26).

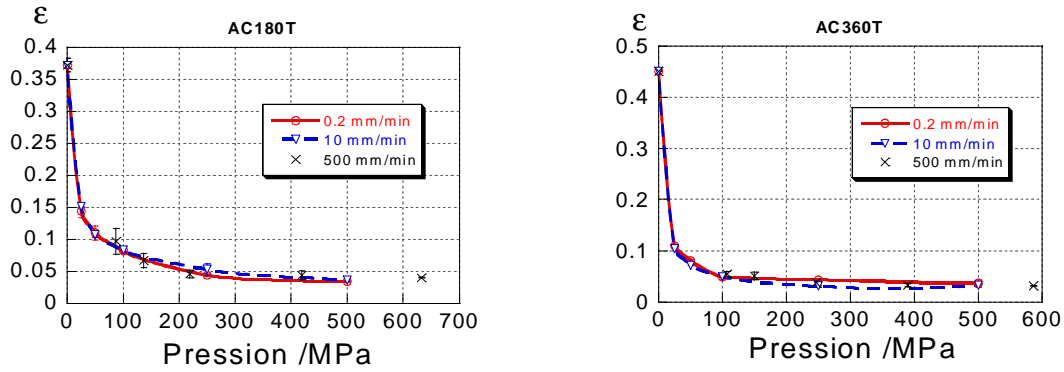


figure B.26 : porosité relaxée des comprimés d'aspirine AC 180 T (à gauche) et des comprimés d'aspirine AC 360 T (à droite) en fonction de la pression de compression

De même les résultats pour l'aspirine AG 600T sont représentés sur la figure B.26.

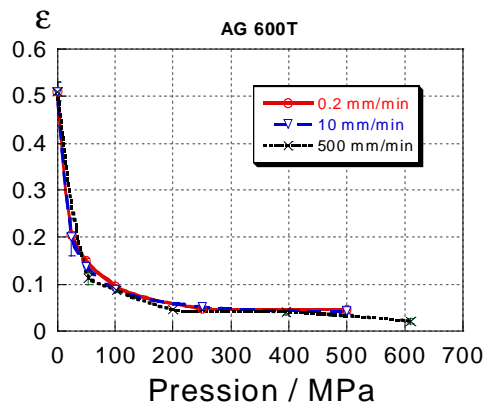


figure B.27 : porosité relaxée des comprimés d'AG 600T en fonction de la pression de compression

Nous savons qu'aux faibles vitesses le réarrangement granulaire est favorisé par rapport à la fragmentation et qu'aux fortes vitesses c'est le contraire. Les diverses courbes de porosités relaxées pour des comprimés réalisés aux trois vitesses de compressions sont quasiment superposées pour les trois aspirines. Seul pour l'aspirine AG 600T il semblerait que la porosité des comprimés réalisés à $500 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$ soit un peu inférieure que les autres.

Pour vérifier cela, nous avons fait de la porosimétrie à intrusion de mercure sur des comprimés d'AC 180T et AG 600T réalisés à 10 MPa. Les résultats sont reportés sur la figure B.28

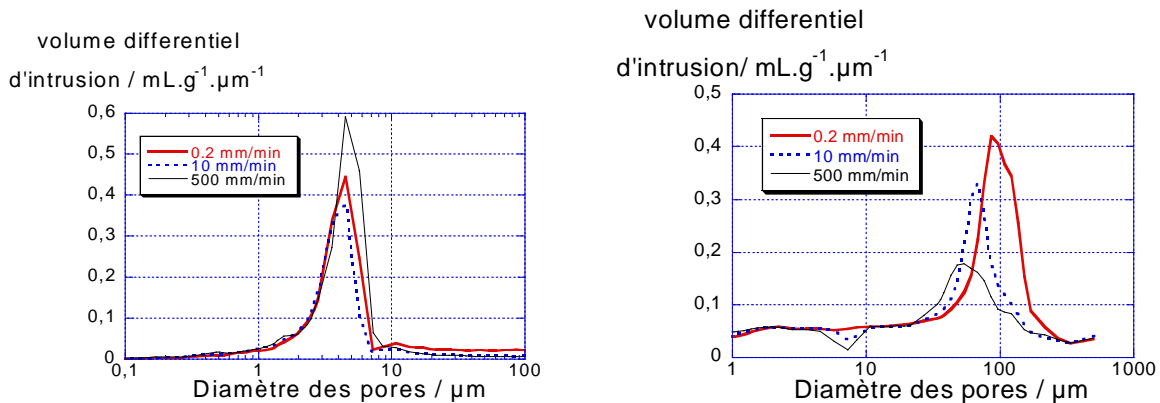


figure B.28 : distribution des tailles de pores des comprimés réalisés à 10 MPa pour l'AC 180T (à gauche) et l'AG 600T (à droite)

Nous avons choisi une pression de compression faible pour bien voir les différences au niveau des distributions de tailles de pores dans les comprimés. Nous pouvons remarquer dans un premier temps que pour les comprimés d'AG 600T plus la vitesse est grande et plus les pores sont petits. Ceci peut être dû au fait que les grains se sont fragmentés et donc grains sont plus petits et les pores sont plus petits également.

Ce changement de texture observé par porosimétrie par intrusion de mercure n'a pas d'effet majeur sur la porosité des comprimés d'AG 600T, seul une faible diminution de porosité est observée sur les comprimés réalisés à la vitesse de 500 mm.min⁻¹.

Pour les comprimés d'AC 180T les distributions des tailles de pores sont les mêmes. Donc l'influence de la vitesse de compression n'est pas notable sur la distribution de taille de pores dans les comprimés d'AC 180T.

✓ Etude des amidons

Ensuite, regardons l'influence de la vitesse de montée en pression sur les propriétés des comprimés d'amidon PGS. Les résultats sont de même nature pour les autres amidons. La figure B.29 représente les courbes des variations de la porosité relaxée et de la résistance à la rupture en fonction de la pression de compression des comprimés de PGS.

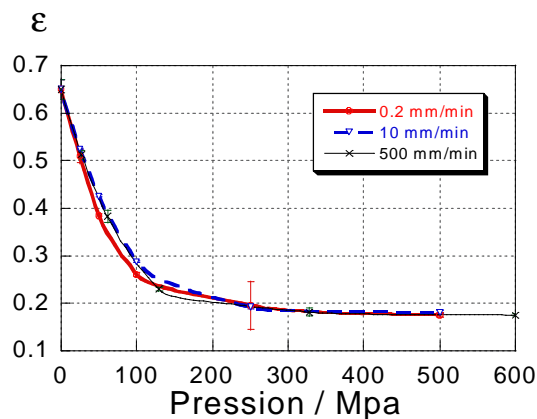


figure B.29 : porosité relaxée des comprimés de PGS en fonction de la pression de compression

Il est difficile de tirer des conclusions à partir de ces courbes car elles sont assez proches les unes des autres. Des études sur le sorbitol avaient montré que la porosité des comprimés augmente avec des vitesses croissantes [B.16]. Ceci n'est pas évident dans le cas présent même si les porosités des comprimés obtenus à faible vitesse sont inférieures aux porosités des comprimés obtenus avec des vitesses supérieures et ceci pour des pressions inférieures à 100 MPa.

Donc, l'influence de la vitesse de montée en pression dans le cas de l'amidon, un produit élastique, n'est pas très marquée.

✓ *Etude du produit A*

Nous avons ensuite fait des expériences sur diverses tranches granulométriques du produit A. Nous avons eu à chaque fois le même résultat. La variation de la porosité des comprimés d' A 600 et d'A 125 en fonction de la pression de compression pour les trois vitesses est représentées sur les courbes de la figure B.30.

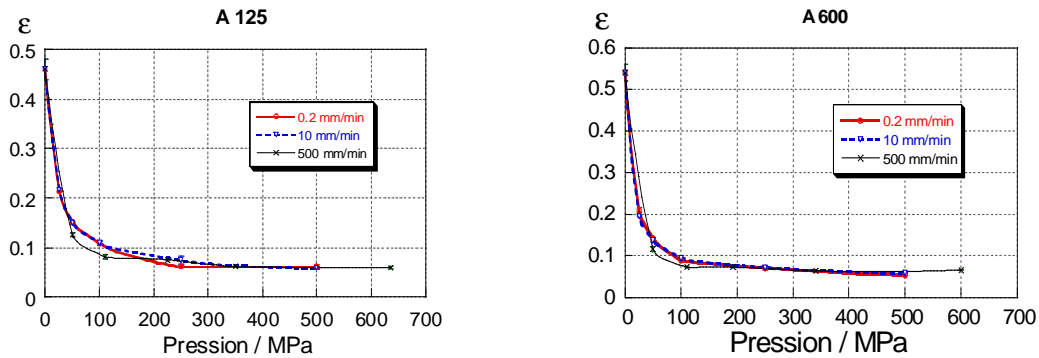


figure B.30 : porosité relaxée des comprimés de produit A 600 en fonction de la pression de compression

Pour le produit A quel que soit la tranche granulométrique, nous n'avons pas une grande influence de la vitesse de montée en pression sur les propriétés des comprimés.

Nous avons vu l'influence de la vitesse de montée en pression sur nos trois familles de produits, maintenant passons à l'influence du temps de palier (t_p).

B.1.2.2.2. Influence du temps de palier isobare

Nous avons étudié l'influence du temps de palier t_p sur la porosité relaxée des comprimés. Les conditions de compression sont toujours les mêmes pour les divers produits ($v_m = 10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$; $v_d = 10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$; $t_d = 0 \text{ min}$; $t_r = 24 \text{ h}$).

✓ *Etude des aspirines*

Examinons d'abord l'influence du temps de palier sur le comportement d'un composé qui n'est pas élastique et qui possède un caractère fragmentaire comme l'aspirine AC 180 T.

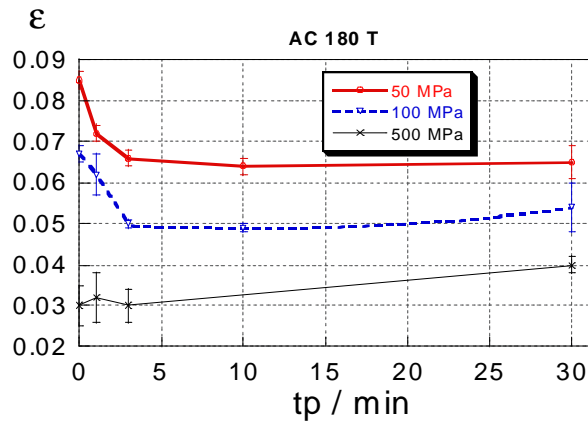


figure B.31 : porosité relaxée en fonction du temps de palier pour les comprimés d'aspirine AC 180 T.

Les deux phénomènes de relaxation visqueuse s'observent, dans un premier temps, un phénomène rapide ($tp < 5$ min) qui fait chuter la porosité relaxée comme nous l'observons bien pour les courbes à 50 MPa. Puis un phénomène lent qui confère une faible baisse de porosité pour les temps de palier supérieur à 5 minutes. Ce phénomène assez faible dans ce cas est aussi visible à 100 MPa mais pour 500 MPa les variations observées sont de la grandeur des barres d'erreurs.

✓ Etude des amidons

Les résultats obtenus pour l'amidon CS sont représentés sur la figure B.32.

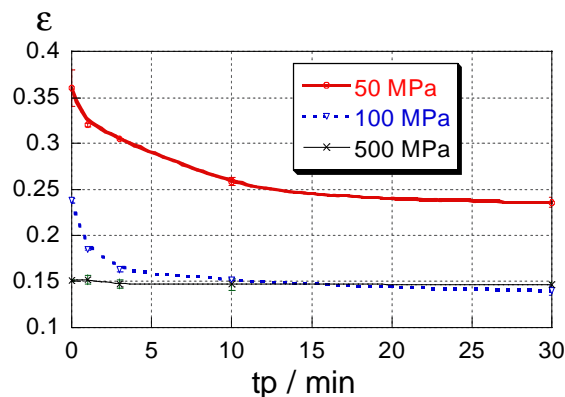


figure B.32 : porosité relaxée en fonction du temps de palier pour différentes pressions (amidon CS)

L'évolution de la porosité relaxée des comprimés d'amidons est similaire à celle de la porosité sous contrainte observée précédemment pour les pressions de 50 et 100 MPa. La porosité est quasiment constante pour la pression de 500 MPa, ceci est attribué à l'élasticité des grains d'amidon.

Pour vérifier cette évolution de la porosité lors du palier isobare nous avons réalisé des essais de porosimétrie à intrusion de mercure sur les comprimés réalisés à 100 MPa et pour divers temps de palier (figure B.33).

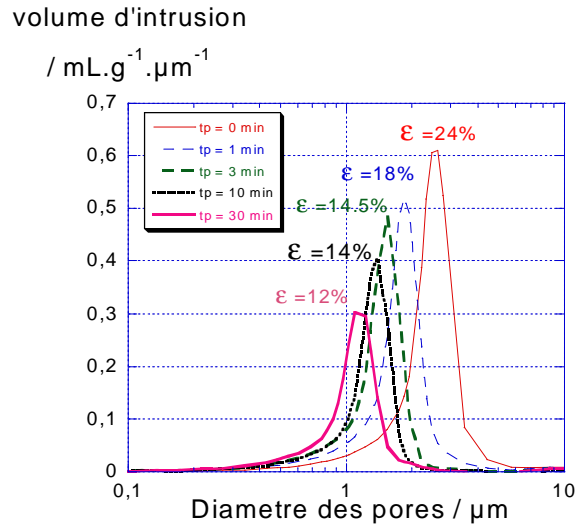
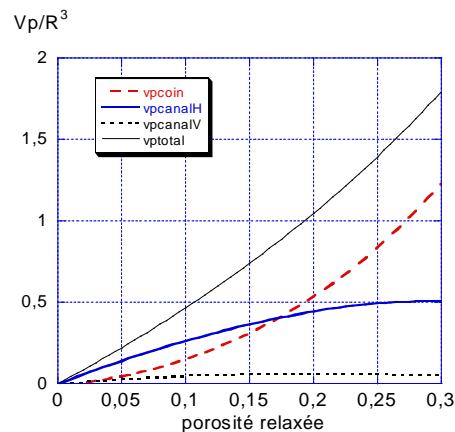


figure B.33 : distribution de tailles de pores pour divers temps de palier (comprimé d'amidon CS réalisé à 100 MPa)

Les tailles de pores des comprimés réalisés à 100 MPa diminue en fonction du temps de palier. Si nous reprenons les calculs réalisés pour le phénomène d'élasticité qui relie la porosité avec les volumes poreux, nous zoomons la figure B.11 pour des porosités allant jusqu'à 0.3.



rappel de la figure B.11 : volume poreux en fonction de la porosité relaxée

Nous remarquons que les courbes des volumes poreux des coins et des canaux horizontaux se croisent pour une valeur de porosité de 17 % environ. Pour les porosités supérieures à 17 % nous avons majoritairement des pores dans les coins et pour les inférieures des canaux horizontaux.

De plus, les porosités chutent rapidement de 10 % (de 24 % à 14.5 %) en trois minutes et ensuite lentement de 2 % en vingt sept minutes. Nous pouvons donc formuler l'hypothèse que les lacunes associées au phénomène de viscosité rapide sont principalement situées dans les coins de l'empilement granulaire de l'amidon et que les lacunes de la viscosité lente sont principalement les canaux verticaux. Ceci est en accord avec les hypothèses du modèle proposé dans le paragraphe précédent.

✓ *Etude du produit A*

Maintenant, regardons l'influence du temps de palier sur les propriétés des comprimés réalisés avec un autre produit : le produit A TV. Les résultats sont présentés en figure B.34.

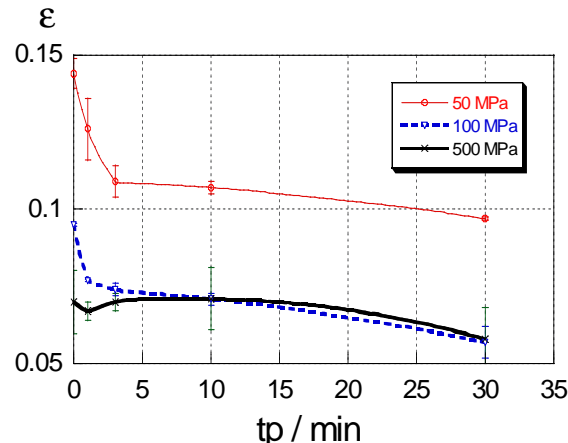


figure B.34 : évolution de la porosité relaxée avec le temps de palier isobare t_p

La première remarque qui peut être faite est que la porosité relaxée chute rapidement dans un premier temps ($t_p < 5$ min) puis plus lentement au cours du temps pour le produit A pour des pressions de 50 et 100 MPa. Ceci peut aussi s'expliquer par deux phénomènes qui se déroulent lors du palier isobare : une déformation visqueuse rapide et une plus lente. Pour 500 MPa la porosité relaxée reste constante avec une petite tendance à la baisse. Nous retrouvons donc les mêmes phénomènes visqueux que pour l'amidon CS.

En conclusion de cette partie, nous pouvons dire que lors du palier isobare deux phénomènes se succèdent. La déformation visqueuse rapide et la déformation visqueuse lente ont pour conséquence de faire chuter la porosité des comprimés.

B.1.2.2.3. Influence de la descente en pression

Nous avons étudié l'influence du temps de palier sur la porosité relaxée des comprimés. Les conditions de compression sont toujours les mêmes pour les divers produits ($v_m = 10 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$; $P_{\max} = 50, 100 \text{ et } 500 \text{ MPa}$; $t_p = 0 \text{ min}$; v_d variable $t_d = 0 \text{ min}$; $t_r = 24 \text{ h}$).

✓ *Etude des aspirines*

Les premiers résultats concernent l'aspirine AG 600 T (figure B.35).

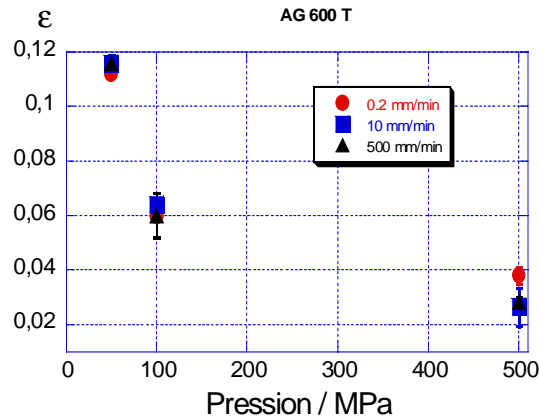


figure B.35 : évolution de la porosité relaxée en fonction de la pression de compression avec la vitesse de descente en pression

Nous ne voyons pas d'influence notable de la vitesse de descente en pression pour les trois pressions choisies et pour les vitesses que nous avons choisies. En effet, les points sont quasiment confondus à chaque fois et ce trouvent dans les barres d'erreurs.

✓ *Etude des amidons*

Regardons maintenant les résultats pour l'amidon CS.

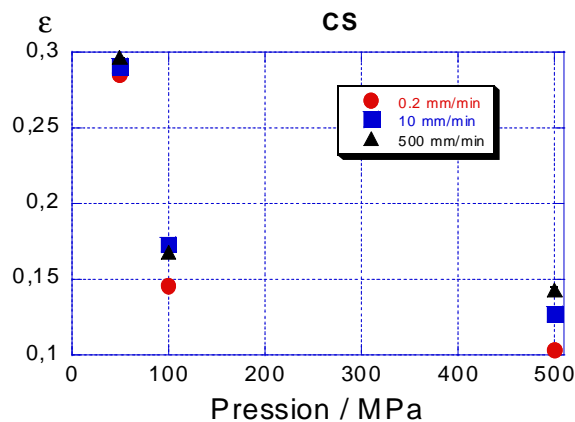


figure B.36 : évolution de la porosité relaxée en fonction de la pression de compression avec la vitesse de descente en pression

Une légère influence est marquée pour l'amidon CS pour les pressions de 100 et 500 MPa. Plus la vitesse est faible et plus la porosité est faible ce qui veut dire que lors de la descente en pression le fait d'avoir une vitesse plus lente laisse le temps à plus de grains de se relaxer visqueusement.

En effet pour la vitesse de descente en pression de 0.2 mm.min⁻¹ la durée de celle ci est de l'ordre de la minute tandis que pour les deux autres vitesses la durée est de l'ordre de la seconde. Donc pour la vitesse la plus faible le temps de séjour du comprimé aux fortes pressions est bien plus important ce qui favorise le phénomène de viscosité rapide et entraîne ainsi une chute de la porosité observée sur la figure B.36.

✓ *Etude du produit A*

Passons pour terminer sur l'influence de cette descente en pression sur la porosité des comprimés de produit A.

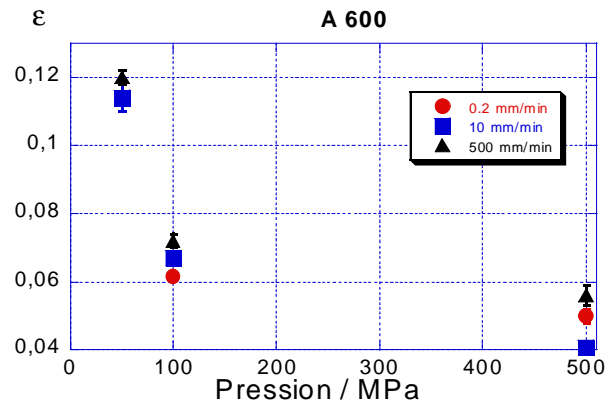


figure B.37 : évolution de la porosité relaxée en fonction de la pression de compression avec la vitesse de descente en pression

Nous ne voyons pas non plus d'influence notable de la vitesse de descente en pression pour les trois pressions choisies et pour les vitesses que nous avons choisies. En effet, les points sont quasiment confondus à chaque fois et ce trouvent dans les barres d'erreurs.

B.1.2.2.4. Influence du temps avant démoulage t_d

Nous avons étudié l'influence de ce paramètre sur les propriétés des comprimés réalisés à partir de chacun des trois produits. Comme ceux-ci sont de nature différente cela va nous aider à mieux comprendre ce qui se passe.

Les conditions de compression pour les expériences qui suivent sont : $v_m = 10 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$; $t_p = 1 \text{ min}$; $v_d = 10 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$; $t_r = 24 \text{ h}$

✓ *Etude des aspirines*

Regardons l'influence de ce paramètre sur un produit, fragmentaire et peu élastique, l'aspirine. La pression de compression est de 500 MPa et les résultats présentés en figure B.38.

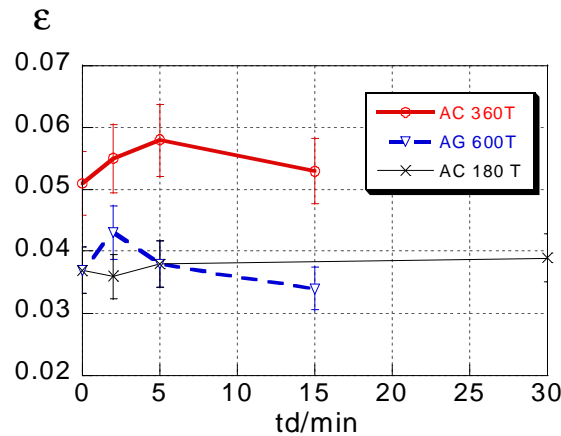


figure B.38 : influence du temps avant démoulage sur la porosité des comprimés d'aspirines

Dans ce cas la variation reflète plus des erreurs expérimentales qu'une réelle influence du temps avant démoulage.

✓ *Etude des amidons*

Prenons maintenant un autre produit, élastique, l'amidon, pour les mêmes conditions de compression que précédemment et pour une pression de 500 MPa. Nous avons les résultats sur les courbes de la figure B.39.

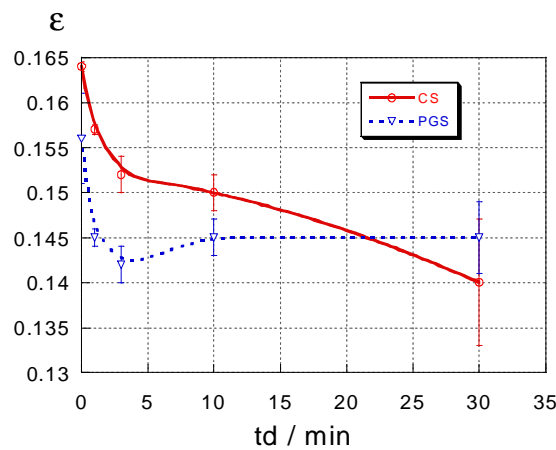


figure B.39 : influence du temps avant démoulage sur la porosité des comprimés d'amidon CS et PGS

Nous remarquons que la porosité des comprimés chute mais de 1 à 2 % de même façon que pendant le palier isobare, c'est à dire rapidement puis lentement pour le CS ou rapidement et pas du tout pour le PGS. Cette chute pourrait donc être attribuée à des phénomènes visqueux.

✓ *Etude du produit A*

Les essais ont été menés sur l'A TV pour trois pressions de compression de 50, 100 et 500 MPa. .

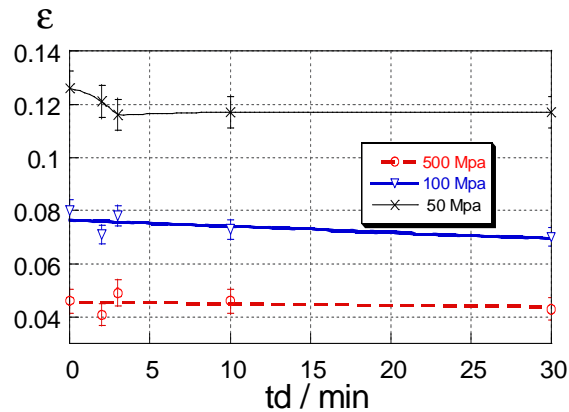


figure B.40 : influence du temps avant démoulage sur la porosité des comprimés du produit A

De plus, pour les diverses tranches granulométriques nous avons étudié l'influence du temps avant démoulage après l'application d'une pression de 500 MPa, les autres conditions opératoires étant les mêmes que précédemment.

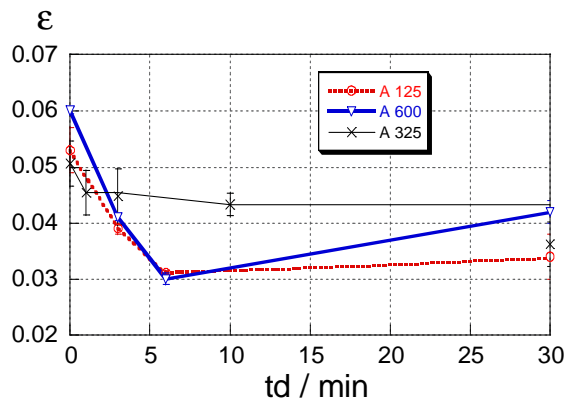


figure B.41: influence du temps avant démoulage sur la porosité des comprimés du produit A pour des granulométries différentes

La porosité diminue avec td . Ce phénomène est vérifié pour toutes les tranches granulométriques du produit A : il est analogue à la chute de la porosité observée lors du palier isobare. En effet, avant le démoulage il reste une contrainte radiale résiduelle sur les parois de la matrice et des réarrangements visqueux peuvent donc être envisagés comme lors du palier isobare pour relaxer et homogénéiser les contraintes et les déformations dans le matériau.

Nous avons vérifié ce phénomène avec des expériences sur le produit A125 que nous avons comprimé avec la procédure suivante ($v1 = 10 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$; $tp = 0 \text{ s}$; $tr = 24 \text{ h}$; $P_{\text{max}} = 100 \text{ MPa}$). Les courbes de la figure B.42 représentent la variation de la porosité relaxée des produits ainsi que la taille des pores mesurés par porosimétrie par intrusion mercure.

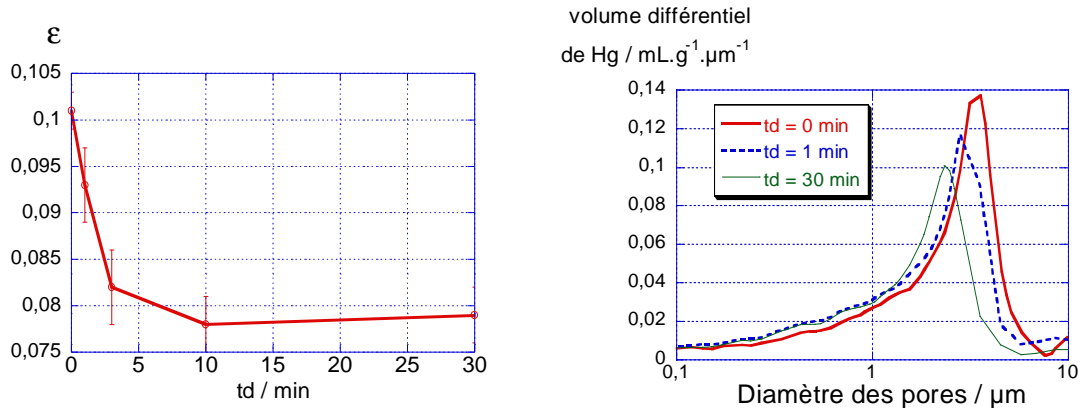


figure B.42 : porosité relaxée et distribution de tailles de pores pour divers temps avant démoulage (comprimé d'amidon A125 réalisé à 100 MPa)

La porosité et la taille moyenne des pores diminuent quand td augmente. Nous pouvons donc faire l'hypothèse que pendant que le comprimé reste dans la matrice avant démoulage les contraintes résiduelles ont pour effet de faire chuter la porosité rapidement puis ensuite encore un peu après comme nous le montre les résultats de porosimétrie par intrusion de mercure.

Donc, le temps avant démoulage a une forte influence sur les propriétés des comprimés du produit A, un peu d'influence sur ceux d'amidons et très peu d'influence sur ceux d'aspirine. Nous pouvons donc en conclure que ce temps avant démoulage a de l'importance pour les produits visco-élasto plastiques.

B.1.3. Conclusions

↳ la granulométrie joue un rôle si la distribution des tailles de grains est large et permet les phénomènes d'insertion - substitution.

↳ les conditions de stockage des produits sont importantes et il faudrait une étude complète et plus approfondie pour tirer de réelles conclusions.

↳ la vitesse de montée en pression joue au niveau de la compétition entre réarrangement granulaire et fragmentation pour les produits fragmentaires (surtout l'aspirine). Plus la vitesse est faible, plus le réarrangement granulaire est important. Plus la vitesse est rapide, plus la fragmentation est importante. Cette influence n'est pas très importante pour les porosités relaxées des comprimés.

↳ le temps de palier est responsable d'une chute de porosité relaxée des comprimés. Elle est assez importante pour tous les produits, grâce aux déformations visqueuses. Ceci est d'autant plus marqué pour des produits comme l'amidon et le produit A.

↳ la vitesse de descente en pression à très peu d'influence sur la porosité relaxée des comprimés.

↳ Lors de la période avant démoulage, surtout pour le produit A et l'amidon, une légère diminution de la porosité relaxée des comprimés est observée.

B.2. Compression des mélanges

Après avoir étudié les évolutions de porosité des comprimés de produits purs en fonction des paramètres de la compression et de la nature des produits nous allons maintenant étudier l'influence de ces mêmes paramètres sur les comprimés réalisés à partir d'un mélange de poudre d'aspirine et d'amidon. Mais avant cela nous allons faire un petit rappel sur les études théoriques de l'évolution de la porosité des comprimés de mélanges.

B.2.1. Etude théorique de l'évolution de la porosité des comprimés de mélanges

Il y a deux façons d'aborder la compression des mélanges de poudres. La première consiste à établir une loi de mélange binaire des compacts à partir du comportement des produits purs. Cette démarche est théorique car il est impossible de faire un mélange de deux comprimés pour réaliser un comprimé de mélange. Cette approche est surtout utilisée pour étudier l'influence de la fraction massique sur la porosité des comprimés pour une pression donnée.

La seconde approche privilégie l'étude de l'évolution du mélange binaire en fonction de la pression de compression.

B.2.1.1. Modélisations existantes

B.2.1.1.1. Modèles de mélanges de grains

Dans un premier temps, nous allons exposer les modèles où la porosité des comprimés de mélange est directement liée aux porosités des comprimés des produits purs. Ces modèles dérivent pour la plupart d'entre eux de modèle de mélanges de poudre [A.12, B.17]. En fait les relations trouvées relient le foisonnement des mélanges f (qui est l'inverse de la compacité $f = 1/(1-\epsilon)$), celui des produits purs (f_i), et leur fraction volumique v_i . Plusieurs cas sont envisagés, celui du mélange idéal de grain de même taille conduit à la loi de comportement :

$$f = v_1 f_1 + v_2 f_2 \quad (\text{B31})$$

Considérons des grains de tailles différentes : des phénomènes d'insertion des petites (1) dans les pores laissés par les grosses (2) ou la substitution de paquets de petites par des grosses conduisent aux relations suivantes :

$$\text{insertion : } f = (1 - v_1) f_2 \quad (\text{B32})$$

$$\text{substitution : } f = (f_1 - 1) v_1 + 1 \quad (\text{B33})$$

Ces relations sont un peu modifiées dans le cas d'un mélange réel de poudre. Introduisons les coefficients d'encombrement (e_i) comme la variation relative de volume apparent d'empilement apportée par l'ajout d'un grain i ($\Delta v_{app} / V_{gi}$ ou V_{gi} est le volume du grain i). Les relations deviennent alors :

$$\text{insertion pour } v_1 \leq V_{1lim} : f = f_2 - (f_2 - e_1)v_1 \quad (B34)$$

$$\text{substitution pour } v_1 \geq V_{1lim} : f = e_2 + (f_1 - e_2)v_1 \quad (B35)$$

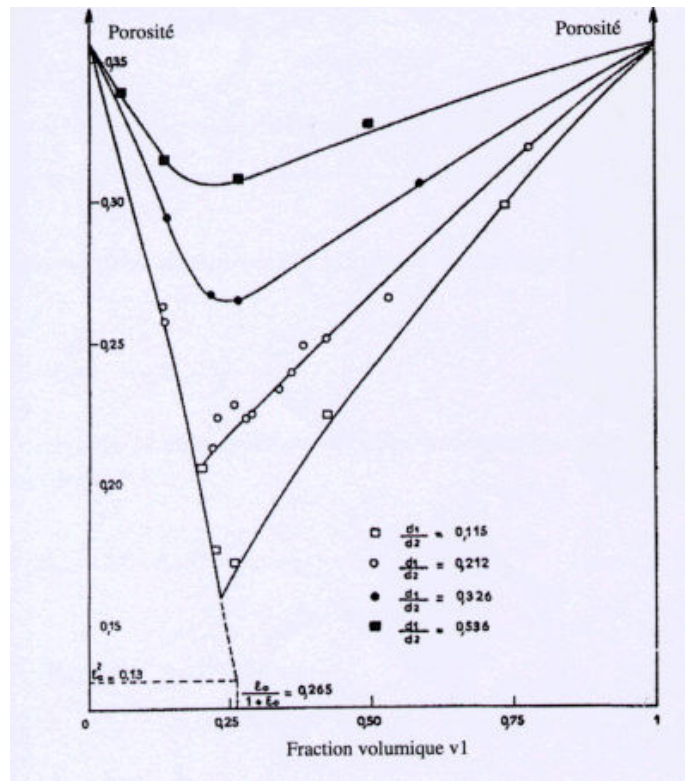


figure B.43 : variation de la porosité avec la fraction volumique pour différents rapports de taille (d'après Ben Aim, 1970)

B.2.1.1.2. Modèles de mélanges sous pression

Pour ce qui est de la porosité des comprimés de mélanges, les relations trouvées précédemment ont été démontrées pour des mélanges de grains dans des conditions ordinaires. Elles sont retrouvées aussi pour les foisonnements sous pression [B.18,B.19]. Dans le cas d'un modèle de mélange idéal les résultats sont peu satisfaisants.

De plus, une généralisation des modèles d'insertion - substitution a été proposée pour les foisonnements sous pression [A.15].

$$\text{insertion pour } v_1 \leq V_{1lim} : f(P) = f_2(P) - (f_2(P) - e_1(P))v_1 \quad (B36)$$

$$\text{substitution pour } v_1 \geq V_{1lim} : f(P) = e_2(P) + (f_1(P) - e_2(P))v_1 \quad (B37)$$

Une illustration de la validité de ces modèles est représenté sur les courbes d'évolution du foisonnement en fonction de la fraction volumique de la figure B.44.

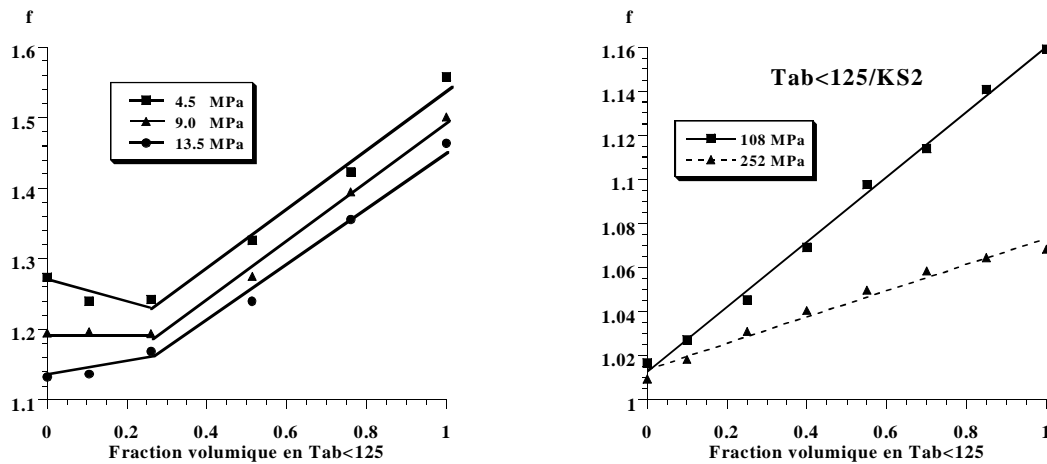


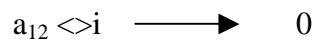
figure B.44 : variation du foisonnement avec la fraction volumique pour un mélange tablettose / kétoprofène à diverses pressions de compressions. (thèse J.C. Masteau)

Ces exemples [A.15] de variation du foisonnement des comprimés de mélange kétoprofène (KS2) et de tablettose (tab<125) avec la fraction volumique sont une illustration de la validité des modèles ci-dessus. En effet pour des faibles pressions le modèle d'insertion - substitution est vérifié alors que le modèle idéal est vérifié aux fortes pressions, où les caractéristiques des grains sont homogénéisées.

Pour les pressions inférieures à 15 MPa, le réarrangement des poudres s'effectue et les effets d'insertion et de substitution peuvent être encore assez importants. Pour les fortes pressions cet effet est moins marqué et la plasticité et la viscosité acquièrent plus d'importance : nous avons alors une différence plus faible entre les foisonnements des produits purs.

B.2.1.1.3. Modèle quasi-chimique

Une autre modélisation peut être envisagée. Elle est basée sur la quasi-chimie où dans un mélange d'un produit 1 et d'un produit 2 les lacunes sont des lacunes moyennes qui s'annihilent. Nous avons :



Le coefficient a_{12} représente l'ordre de disparition des lacunes. Il en découle une loi de disparition des lacunes sous l'effet d'un incrément de pression dP :

$$\frac{dC_{12}}{dt} = -K_{r12} C_{12}^{a_{12}} \frac{dP}{dt} \tag{B38}$$

On obtient une loi puissance d'évolution de la porosité relaxée en fonction de la pression de compression, avec les coefficients $K_{r12}(v_i)$ et $a_{12}(v_i)$ pour le mélange pour chaque fraction volumique v_i . Une illustration de l'emploi de ce modèle est présenté en figure B.45.

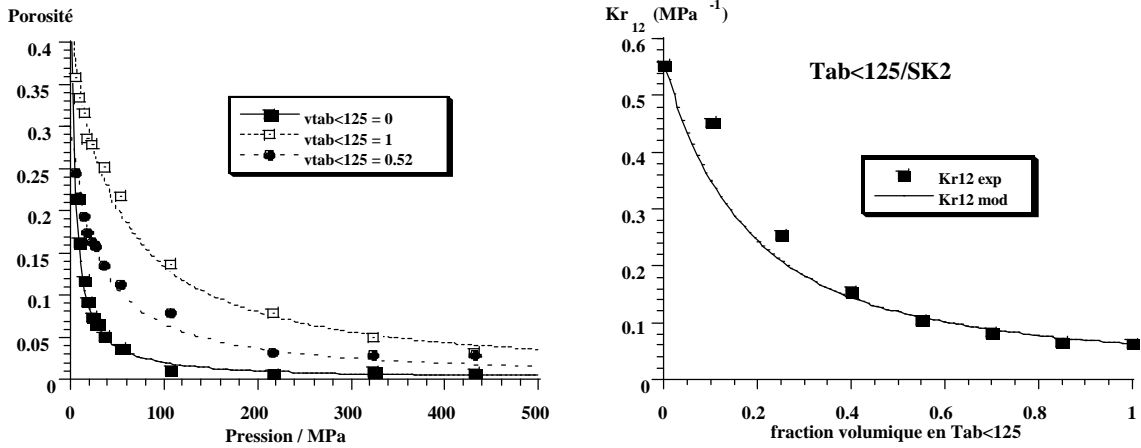


figure B.45 : variation de la porosité avec la fraction volumique pour différents rapports de taille (thèse J.C.Masteau)

Les courbes obtenues sont celles de la compression d'un mélange tabletose (tab<125) - kétoprofène sphérique (SK2) d'après les travaux de J.C.Masteau[B.11]. Les valeurs de Kr12 mod sont obtenues avec des valeurs de porosités obtenues à partir de la loi de mélange idéal (B31). Ce que l'on peut remarquer c'est que ces valeurs sont supérieures à celle trouvées expérimentalement. Ceci est dû au fait que dans ce modèle quasi-chimique le phénomène d'insertion substitution n'est pas pris en compte non plus.

B.2.1.1.1. Modèles de mélange thermodynamique

Nous allons considérer un autre cas qui évidemment se rapproche de notre application avec un mélange entre un produit 1 et un produit 2.

On considère que le comprimé est composé de grains 1 auxquels on associe le volume poreux autour de ce grain V_{p1} donc la porosité est calculée avec la relation :

$$\varepsilon_1 = \frac{V_{p1}}{V_{p1} + V_1} \quad (B39)$$

Nous avons la même relation pour le produit 2, donc pour le mélange il vient la relation où V_{xs} est un volume d'excès du mélange.

$$\varepsilon_m = \frac{V_{pmél}}{V_{pmél} + V_m} = \frac{V_{p1} + V_{p2} + V_{xs}}{V_{p1} + V_{p2} + V_{xs} + V_1 + V_2} \quad (B40)$$

De plus la définition de la fraction volumique en 1, v_1 permet d'écrire :

$$v_1 = \frac{V_1}{V_1 + V_2} \quad \text{Il vient donc } V_1 = V_2 \frac{v_1}{1 - v_1}$$

La porosité du mélange pour une fraction volumique en 1 v_1 devient alors :

$$\varepsilon_m = \frac{\frac{\varepsilon_2}{1-\varepsilon_2}(1-v_1) + \frac{\varepsilon_1}{1-\varepsilon_1}v_1 + \frac{V}{V_2}^{xs}(1-v_1)}{\frac{\varepsilon_2}{1-\varepsilon_2}(1-v_1) + \frac{\varepsilon_1}{1-\varepsilon_1}v_1 + \frac{V}{V_2}^{xs}(1-v_1) + 1} \quad (B41)$$

Il ne reste plus qu'à définir les valeurs pour V_{xs} qui est la différence entre le volume poreux du mélange et celui des deux produits 1 et 2

Si nous prenons le cas idéal ou $V_{xs} = 0$ dans la formule B40 et si nous prenons les fractions volumiques nous avons :

$$\varepsilon_m = \frac{\frac{\varepsilon_2}{1-\varepsilon_2}v_2 + \frac{\varepsilon_1}{1-\varepsilon_1}v_1}{\frac{\varepsilon_2}{1-\varepsilon_2}v_2 + \frac{\varepsilon_1}{1-\varepsilon_1}v_1 + 1}$$

Si nous passons de la porosité au foisonnement nous avons $f = \frac{1}{1-\varepsilon}$ et cela donne :

$$f_m = \frac{\varepsilon_2}{1-\varepsilon_2}v_2 + \frac{\varepsilon_1}{1-\varepsilon_1}v_1 + 1 = \frac{\varepsilon_2}{1-\varepsilon_2}v_2 + \frac{\varepsilon_1}{1-\varepsilon_1}v_1 + v_1 + v_2 = f_1v_1 + f_2v_2$$

Nous voyons que dans ce cas nous retrouvons le cas idéal et la formule (B31).

Pour le cas d'insertion, l'hypothèse qui est posée au départ est que les petits grains de 1 se mettent dans les interstices laissés par les gros grains 2. Le volume apparent est celui des grains 2 donc le volume poreux de mélange est le volume des pores des grains 1 et le volume

des grains 1 d'ou : $V_{xs} = -(\frac{\varepsilon_1}{1-\varepsilon_1} + 1)V_1$ il vient donc :

$$\varepsilon_m = \frac{\frac{\varepsilon_2}{1-\varepsilon_2}v_2 + \frac{\varepsilon_1}{1-\varepsilon_1}v_1 - \frac{\varepsilon_1}{1-\varepsilon_1}v_1 - v_1}{\frac{\varepsilon_2}{1-\varepsilon_2}v_2 + \frac{\varepsilon_1}{1-\varepsilon_1}v_1 - \frac{\varepsilon_1}{1-\varepsilon_1}v_1 - v_1 + 1}$$

donc :

$$f_m = \frac{\varepsilon_2}{1-\varepsilon_2}v_2 - v_1 + 1 = \frac{\varepsilon_2}{1-\varepsilon_2}v_2 + v_2 = f_2v_2$$

Nous avons bien la formule (B32) pour le cas d'insertion.

De même pour retrouver la formule(B33) il suffit de poser $V_{xs} = -\frac{\varepsilon_2}{1-\varepsilon_2}V_2$, car nous avons le volume poreux de mélange qui égal au volume poreux des grains 1.

Dans un cas de mélange entre un produit élastique et un fragmentaire, nous considérons à la fois qu'il n'y a aucune surface de contact entre ces deux produits et une répulsion de ces produits. Nous avons une représentation de ceci sur la figure B.46 suivante. L'état 1 représente la répulsion entre le produit élastique et le produit fragmentaire. L'état 2 est le produit élastique pris seul.

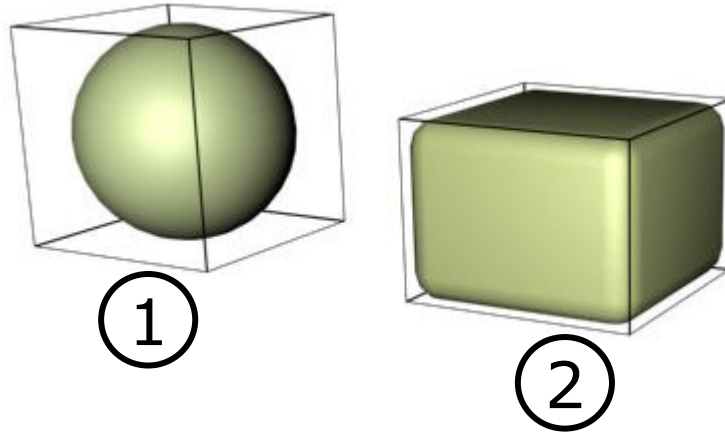


figure B.46 : Représentation des deux états dans l'empilement du mélange.

Donc dans l'empilement considéré le volume de mélange est la différence entre le volume des grains lorsqu'il n'y a pas de contact et l'état final. Ce volume est défini par la relation suivante

$$V_{xs} = V_{p1}^0 - V_{p1} - V_{p2} = \frac{N_{12}}{Z} \left(\frac{\epsilon_Z}{(1-\epsilon_Z)} \frac{v_1}{v_2 N_{g1}} - \frac{\epsilon_1}{1-\epsilon_1} \frac{v_1}{v_2 N_{g1}} - \frac{\epsilon_2}{1-\epsilon_2} \frac{1}{N_{g2}} \right) V_2 \quad (B42)$$

Avec N_{12} qui est le nombre de contacts totaux de l'empilement entre les grains 1 (N_{g1} est le nombre de ces grains) et des grains 2 (N_{g2}) et Z le nombre moyen de voisins de l'empilement. ϵ_Z est la porosité de cet empilement. Nous avons représenté pour $Z = 6$ dans la figure B.46 pour être plus clair.

Pour tester ce modèle nous avons pris un mélange d'aspirine AC 180T et d'amidon CS, nous avons les résultats ci dessous.

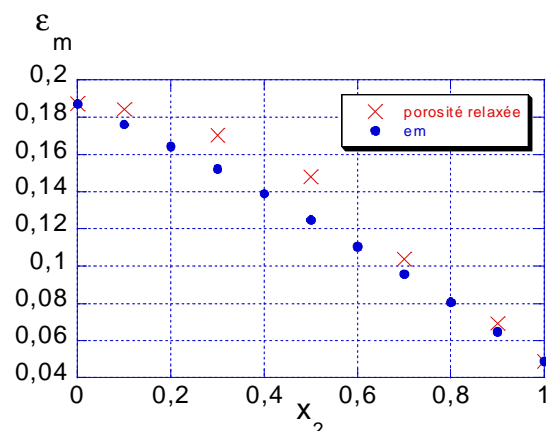


figure B.47 : variation de la porosité avec la fraction volumique pour différents rapports de taille

Pour avoir ces résultats nous avons pris un $Z = 6$ et ce qui nous donne $\varepsilon_z=0.46$. Nous observons une bonne concordance entre les points expérimentaux et le modèle proposé. Nous avons évalué le nombre de contacts par la méthode de Suzuki-Oshima modifiée (Annexe B.3).

Voici donc les divers modèles qui prennent en compte le fait que deux produits peuvent n'avoir aucune affinité et garder leurs caractéristiques comme l'élasticité de l'amidon par exemple sur la figure B.48.

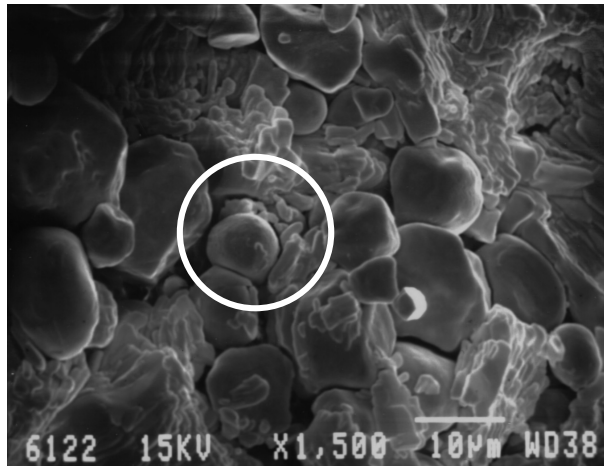


figure B.48 : photographie MEB d'un comprimé de mélange AC 360 et amidon CS réalisé à une pression de 180 MPa

Nous avons bien les amidons de forme sphérique qui sont entouré par des parties des grains d'aspirine. Au centre de la photographie, dans le cercle blanc nous avons un espace entre le grain d'amidon et le grain d'aspirine voisin qui est à cote. Nous avons bien une totale décohésion ainsi qu'une répulsion entre l'aspirine et l'amidon.

B.2.2. Etude expérimentale de l'évolution de la porosité des mélanges

Après avoir étudié l'évolution de la porosité en fonction de la fraction massique des comprimés de mélange de façon théorique nous allons passer à l'étude expérimentale de notre cas qui est celui du mélange aspirine / amidon.

Nous allons donc voir l'influence de la nature des produits ainsi que l'influence des paramètres du cycle de compression sur la porosité des comprimés réalisés avec un mélange aspirine amidon.

B.2.2.1. Influence de la nature des produits

Nous allons dans un premier temps traiter l'influence de la nature des produits c'est à dire de la granulométrie de l'aspirine et de la nature de l'amidon.

B.2.2.1.1. Influence de la granulométrie des poudres initiales

Nous avons réalisé des mélanges entre l'amidon CS et les trois types d'aspirines comprimés à une pression de 100 MPa, avec des vitesses de montée et de descente en pression qui sont égales à 10 mm.min^{-1} , le temps de palier et le temps avant démoulage étant nuls. Les courbes d'évolution de la porosité en fonction de la fraction massique de l'aspirine sont présentées sur la figure B.49 pour chacune des trois différentes aspirines mélangées avec de l'amidon standard CS.

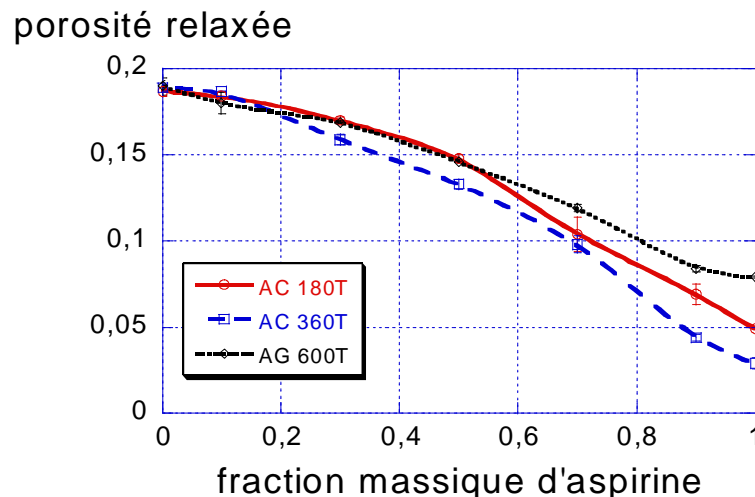


figure B.49 : porosité relaxée des comprimés de mélange en fonction de la fraction massique d'aspirine pour une pression de compression de 100 MPa

Ces courbes, très voisines pour les mélanges effectués à partir des trois différents amidons, ont une forme différente de celles présentées généralement dans la littérature.

En effet, les courbes représentant l'évolution de la porosité relaxée possèdent une courbure convexe vers le haut alors que les travaux précédents prévoyaient des courbes monotones ou à minimum comme il a été monté dans le chapitre précédent. Ceci peut être expliqué par une interaction particulière entre les grains d'amidon et les grains d'aspirine, qui n'est pas prise en compte dans les modèles existants [A.15,A.16]. A partir d'un continuum d'amidon, lorsque moins de 20% en masse d'aspirine est rajouté la porosité est quasi constante. Ensuite, la porosité varie linéairement au fur et à mesure que l'aspirine est rajoutée.

B.2.2.1.2. Influence de la nature de l'amidon

Regardons maintenant l'influence de la nature de l'amidon sur la porosité des comprimés pour un mélange avec une aspirine donnée (AC 180T) et des amidons différents. Les conditions de compression sont identiques à celles utilisées lors des essais précédents ($P_{max} = 100 \text{ MPa}$, $v_m = v_d = 10 \text{ mm.min}^{-1}$, $t_p = t_d = 0 \text{ min}$). Les résultats sont représentés sur la figure B.50.

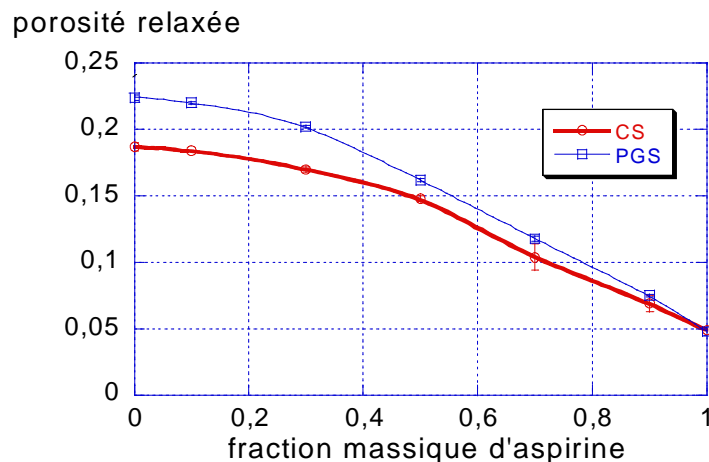


figure B.50 : porosité relaxée des comprimés de mélange en fonction de la fraction massique d'aspirine pour une pression de compression de 100 MPa

Nous observons que les courbes ont la même allure : l'amidon garde son caractère élastique. Ces courbes ont la même allure et le fait que l'amidon soit naturel ou pré-gélatinisé ne joue pas sur l'absence d'interaction entre l'aspirine et l'amidon.

B.2.2.1.3. Influence du stockage de l'amidon

Regardons maintenant l'influence du stockage de l'amidon sur la porosité des comprimés pour un mélange avec une aspirine donnée (AC 180T) et des amidons différents.

Les conditions de compression sont identiques à celles utilisés lors du paragraphe précédent ($P_{max} = 100 \text{ MPa}$, $v_m = v_d = 10 \text{ mm.min}^{-1}$, $t_p = t_d = 0 \text{ min}$). Les résultats sont représentés sur la figure B.51.

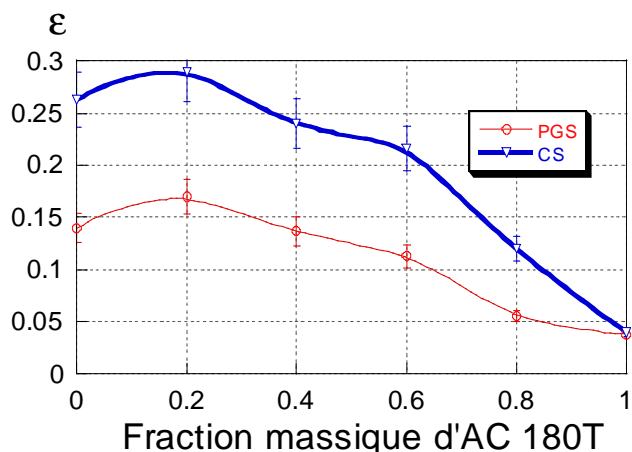


figure B.51 : porosité relaxée des comprimés de mélange en fonction de la fraction massique d'aspirine pour une pression de compression de 100 MPa

Nous avons la même allure que les courbes de la figure A.45 avec un effet plus marqué aux faibles fractions massique d'aspirine. Donc les conditions de stockage ne changent pas la nature du mélange entre l'aspirine et l'amidon.

Après avoir étudié l'influence de la nature des produits et des conditions de stockage de l'amidon sur la porosité relaxée des comprimés de mélange nous allons voir l'influence des paramètres du procédé.

B.2.2.2. Influence des paramètres du procédé

Comme dans le cas des produits purs nous allons étudier un par un les paramètres du cycle de compression jouant sur la porosité relaxée des comprimés de mélanges d'aspirine - amidon.

B.2.2.2.1. Influence de la pression de compression

Nous allons voir tout d'abord l'influence de la pression de compression sur ces courbes de porosité relaxée en fonction de la fraction massique d'aspirine. Les résultats pour des mélanges d'aspirine AC 180T / CS sont présentés en figure B.52 (procédure de compression : $v_1, v_d = 10 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$; $t_p = 1 \text{ min}$; $t_r = 24 \text{ h}$).

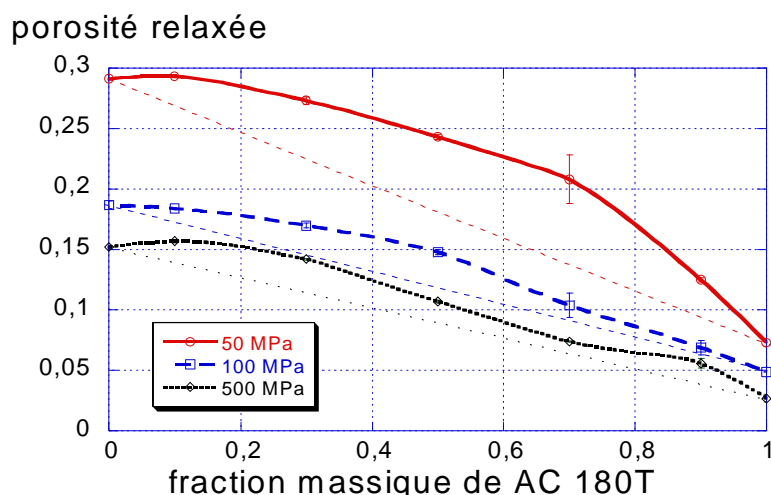


figure B.52 : porosité relaxée des comprimés de mélange CS-AC 180T en fonction de la fraction massique d'aspirine AC 180T

Ces courbes ont la même allure pour trois pressions de compression différentes (50, 100 et 500 MPa). Nous pouvons donc en conclure que la pression ne semble pas jouer de rôle sur l'allure des courbes liant la porosité relaxée des mélanges et la composition.

Pour une pression donnée les effets stériques entre les grains d'amidon et d'aspirine sont expansifs. En conséquence les courbes sont bien au-dessus des droites en pointillés représentant le mélange idéal sur la figure B.46.

L'élasticité de l'amidon conduit à davantage de porosité dans les comprimés de mélange et ceci d'autant plus que la pression est faible. Cela est dû à la grande différence de porosité relaxée entre les produits purs initiaux. En effet à 50 MPa, le comprimé d'amidon possède une porosité relaxée de presque 30 % tandis que le comprimé d'aspirine 7%.

B.2.2.2.2. Influence de la vitesse de montée en pression

Étudions maintenant l'influence de la vitesse de montée en pression sur la porosité relaxée en fonction de la fraction massique d'aspirine. Les résultats pour des mélanges d'aspirine AC 180T /CS sont présentées en figure B.53. La procédure de compression est la suivante : v_1 variable; $t_p = 1$ min; $t_r = 24$ h; $P_{max} = 100$ MPa.

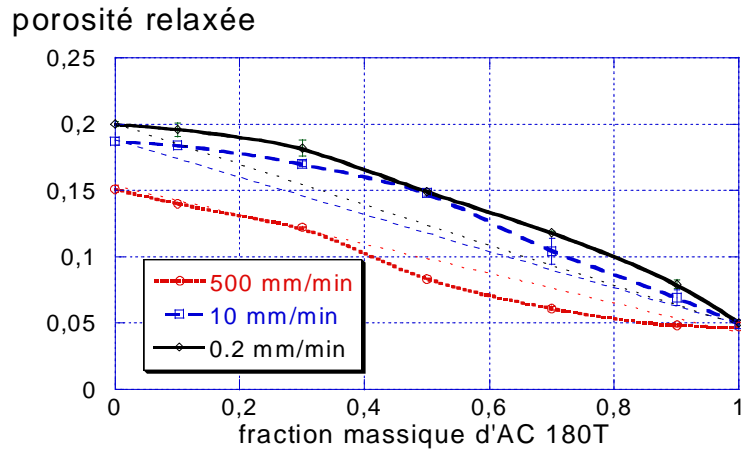


figure B.53 : porosité relaxée des comprimés de mélange CS - AC 180T en fonction de la fraction massique d'aspirine AC 180T

Pour les faibles vitesses ($0,2 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$ et $10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$), les courbes gardent approximativement la même allure. Mais pour la vitesse de $500 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$ nous remarquons que la courbe est très proche, voire légèrement en dessous de la droite de mélange idéal. Donc le fait de comprimer à une vitesse très élevée permet de favoriser le phénomène d'insertion substitution que nous n'observions pas pour les autres vitesses.

B.2.2.2.3. Influence du temps de palier isobare

L'influence du temps de palier sur la porosité relaxée en fonction de la fraction massique d'aspirine pour des mélanges d'aspirine AC 180T /CS est présentée en figure B.54 (procédure de compression : $v_1, v_d = 10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$; $P_{\text{max}} = 100 \text{ MPa}$; t_p variable ; $t_r = 24 \text{ h}$).

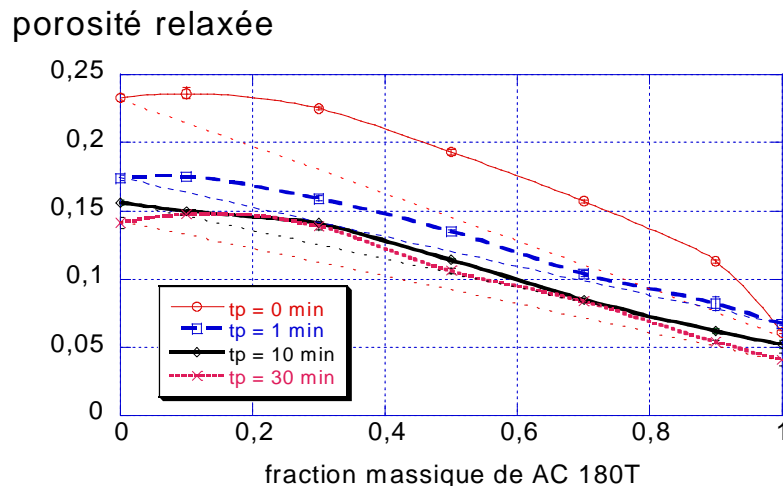


figure B.54 : porosité relaxée des comprimés de mélange CS - AC 180T en fonction de la fraction massique d'aspirine AC 180T

Nous avons toujours la même forme de courbe que celles des figures précédentes. Pour la courbe pour $t_p = 0 \text{ min}$ le phénomène est amplifié et la différence entre la courbe et la droite de mélange idéal est encore plus grande.

Ceci est dû à la porosité initiale des comprimés d'amidon à fraction massique d'aspirine nulle qui est bien plus élevée pour $t_p = 0$ min donc sans déformations visqueuses : l'amidon est seul responsable de ce décrochement.

B.1.2.2.4. Influence de la descente en pression

L'influence de la vitesse de descente en pression sur la porosité relaxée en fonction de la fraction massique d'aspirine, des mélanges d'aspirine AC 360T / CS, est présentée en figure B.55 (procédure de compression : $v_1=10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$; $P_{\text{max}} =100 \text{ MPa}$; $t_p = 1 \text{ min}$; $t_r=24 \text{ h}$; v_d variable).

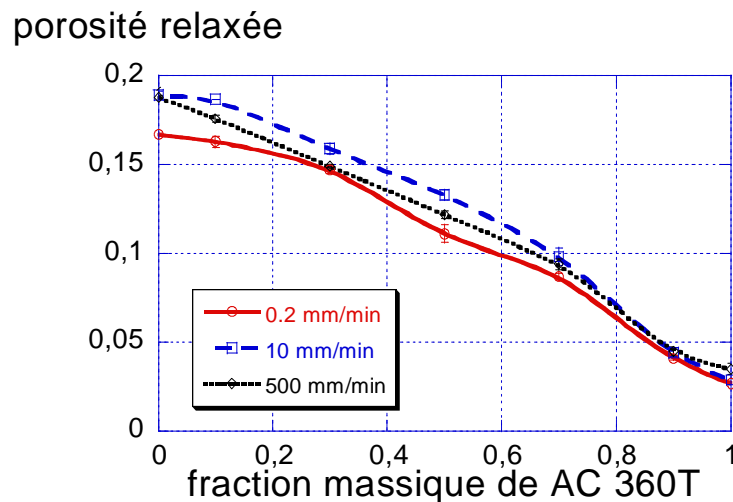


figure B.55 : porosité relaxée des comprimés de mélange CS - AC 36T en fonction de la fraction massique d'aspirine AC 360T

Nous avons les mêmes courbes qui ne varient pas avec la vitesse de descente en pression. Donc l'effet de la vitesse de descente en pression sur la porosité relaxée des comprimés de mélanges n'est pas significatif.

B.1.2.2.5. Influence du temps avant démoulage

Les résultats pour des mélanges d'aspirine AC 360T /CS sont présentés en figure B.56 (procédure de compression : $v_1, v_d = 10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$; $P_{\text{max}} =100 \text{ MPa}$; $t_p = 1 \text{ min}$; t_d variable; $t_r=24 \text{ h}$).

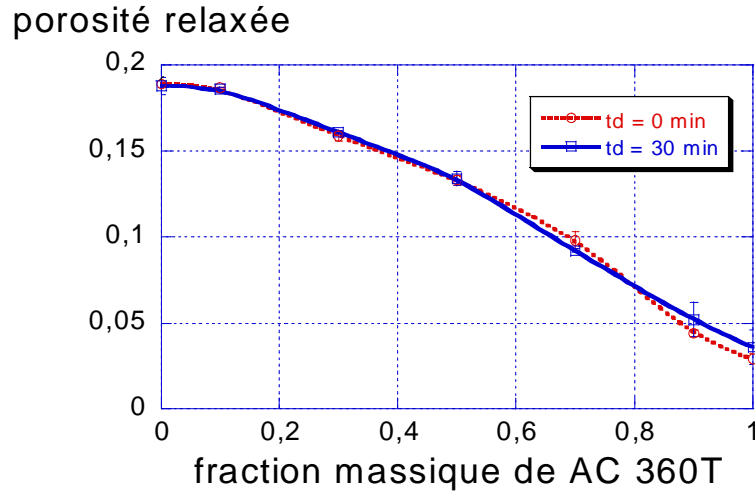


figure B.56 : porosité relaxée des comprimés de mélange en fonction de la fraction massique d'aspirine AC 360T

Dans ce cas là nous n'avons strictement aucun effet du temps avant démoulage sur la porosité relaxée des comprimés de mélanges aspirine - amidon.

B.2.3. Conclusions

↳ nous avons vu dans ce chapitre les évolutions de la porosité relaxée des comprimés de mélanges aspirine amidon. Nous avons étudié l'évolution de cette porosité relaxée en fonction de la fraction massique en aspirine. Les courbes obtenues ont pratiquement toute la même allure et les différences observées ne sont dues qu'aux différences de porosités relaxées des produits purs. Il est vrai que ce mélange qui est "mauvais" est assez peu courant.

↳ en effet, l'amidon se met sur la surface de l'aspirine, mais n'adhère pas du tout. Lors de la descente en pression l'élasticité de l'amidon modifie le comportement du mélange et les courbes $\varepsilon(x_a)$ se trouvent au dessus de la droite de mélange idéal.

Bibliographie

- B.1. R.W. Heckel
Density-pressure relationship in powder compaction
Trans.Metall.Soc.AIME, 221,671-675, 1968
- B.2. K. Kawakita, K.H. Lüdde
Some considerations on powder compression equations
Powder technol., 4, 61-68, 1971
- B.3. M. Cetik
Overview of compaction data analysis techniques
Drug Dev. and Indus. Pharm., 18(6&7), 767-810, 1992
- B.4. E. Artz
The influence of an increasing particle coordination on the densification of spherical powders
Acta Metall. ,30, 1883-1890, 1982
- B.5. W.C. Duncan-Hewitt, G.C. Weatherly
Modeling the uniaxial compaction of pharmaceutical powders using the mechanical properties of single crystals I : Ductile materials
Journal of pharmaceutical Sciences, 79(2),147-152, 1990
- B.6. W.C. Duncan-Hewitt, G.C. Weatherly
Modelling the uniaxial compaction of pharmaceutical powders using the mechanical properties of single crystals I : Brittle materials
Journal of pharmaceutical Sciences, 79(3),273-278, 1990
- B.7. C. Thornton, S.J. Antony
Quasi-static deformation of a soft particle system
Powder Tech., 109, 179-191, 2000
- B.8. O. Alvain
Caractérisation, modélisation et simulation numérique de la mise en forme de pièces par compression et frittage de poudres dures
Thèse, Institut National polytechnique de Grenoble, 2001
- B.9. V. Bonnefoy
Modélisation du comportement des poudres métalliques et céramiques en compression
Thèse, Institut National polytechnique de Grenoble, 2001
- B.10. J.C. Masteau, G. Thomas,
Modélisation de l'évolution de la porosité de poudres pharmaceutiques comprimés
J. Chim. Phys., 94, 598-619, 1997

- B.11. J.C. Masteau, G. Thomas,
Modelling to understand porosity and specific surface area changes during tableting
Powder Technology, 101, 240-248, 1999
- B.12. P. Paronen, M. Juslin
Compressional characteristics of four starches.
J.Pharm.Pharmacol. 35, 627-635, 1983
- B.13. E. Serris, L. Perier-Camby, G. Thomas, M. Desfontaines, G. Fantozzi
Emission acoustique des poudres pharmaceutiques lors de la compression
Si.Indus. 66(05-06), 67-76, 2001
- B.14. T.A. Waigh, I. Hopkinson, A.M. Donald, M.F. Butler, F. Heidelbach, C. Rieckel
Analysis of the native structure of starch granules with X-ray microfocus diffraction
Macromolecules. 30, 3813-3820, 1997
- B.15. D. Lourdin, L. Coignard, H. Bizot, P. Colonna
Influence of equilibrium relative humidity and plasticizer concentration on the water
content and glass transition of starch materials
Polymer. 38 (21), 5401-5406, 1997
- B.16. K. Van der Voot Maarschalk, K. Zuurman, H. Vromans, G.K. Bolhuis, C.F. Lerk
Porosity expansion of tablets as a result of bonding and deformation of particulate
solids
Int. J. Pharm. 140, 185-193, 1996
- B.17. R. Ben Aïm
Etude de la texture des empilements de grains. Application à la détermination de la
perméabilité des mélanges binaires en régime moléculaire, intermédiaire, laminaire
Thèse d'état, Université de Nancy, 1970
- B.18. C.M. Ramaswamy, Y.B.G. Varma, D. Venkateswarlu
Compaction of mixtures materials
Chem. Eng.J. 168-171, 1971
- B.19. Y. Gonthier
Contribution à l'étude du comportement mécanique des poudres pharmaceutiques sous
pression
Thèse, Université scientifique et médicale de Grenoble, 1984

**Chapitre C : Propriété physique des comprimés :
la résistance à la rupture**

" Les beaux mots sont déjà des remèdes "
G.Bachelard (1884-1962)

Après avoir étudié les variations de la porosité des comprimés de produits purs ou de mélanges en fonction des paramètres liés au cycle de compression nous allons maintenant étudier les variations de la cohésion de ces comprimés. Pour quantifier à cette cohésion nous utilisons un test mécanique très simple, le test de compression diamétrale, permettant d'avoir accès à la résistance à la rupture. Nous n'avons pas réalisé de tests en flexion trois ou quatre points pour obtenir des ténacités et les tailles de défauts critiques.

Dans un premier temps nous allons rappeler les principales relations donnant la résistance à la rupture en fonction de la pression ou de la porosité. Nous mettrons en évidence comment la porosité intervient dans ces expressions. Ensuite nous adopterons la même méthodologie que lors du chapitre précédent pour étudier l'influence de l'origine des produits, de leur nature ainsi que les paramètres du cycle de compression. De même, pour les mélanges, après un rappel des modèles, les influences de ces paramètres sur la résistance à la rupture des comprimés de mélange seront examinées.

C.1. Produits Purs

C.1.1. Etude théorique de l'évolution de la résistance à la rupture des comprimés de produits purs

La plupart des travaux de la littérature ont été menés pour relier la résistance à la rupture à la porosité relaxée des comprimés (non à la pression de compression). De plus, très peu de relations existent pour relier la résistance à la rupture aux durées de palier, au cours du cycle de compression.

C.1.1.1. Etude thermodynamique

La majorité des relations que nous allons décrire considèrent des ruptures intergranulaires aux joints de grains. Une des premières et aussi des plus utilisées est la relation de Ryshkevitch / Duckworth [C.1] qui a été établie pour des alumines et des zircons :

$$R = R_{\infty} \exp(-\gamma\varepsilon) \quad (C1)$$

R : résistance à la rupture (MPa) mesurée à partir du test de compression diamétrale

ε : porosité du comprimé

R_{∞} : résistance du comprimé non poreux ($\varepsilon = 0$)

γ : constante empirique

Cette relation posée empiriquement n'est valable que pour les comprimés peu poreux. De plus, la valeur de R_{∞} n'a ici qu'une signification théorique car pour obtenir un comprimé totalement dense, des problèmes liés au clivage apparaissent et invalident la relation proposée.

Une autre relation, celle ci non empirique, est fondée sur l'idée que la cohésion est liée au nombre de contacts liants. Leuenberger [C.2] a établi cette relation en fonction de la pression P :

$$R = R_{\infty} [1 - \exp(-AP\rho_r)] \quad (C2)$$

$\rho_r = 1 - \varepsilon$: densité relative
 $A \text{ (MPa}^{-1}\text{)}$: constante de susceptibilité à acquérir de la cohésion,
 $R_{\infty} = \lambda N_o$: résistance infinie (MPa) lorsque P tend vers l'infini et ρ_r vers 1
 N_o : nombre de points de contacts entre grains
 λ : constante

Cette relation qui est de la même forme que la précédente ne tient pas compte du phénomène de clivage aux fortes pressions de compression.

D'autres travaux permettent de relier les surfaces spécifiques ou bien les modules d'Young et de Poisson et la dureté des comprimés [C.3, C.4].

C.1.1.2. Etude cinétique

Très peu de travaux traitent de l'évolution de la résistance en fonction du temps de palier ou même du temps avant démoulage. Ce domaine est en effet d'un intérêt plus fondamental que réellement pratique et industriel.

Comme pour les relations entre la résistance à la rupture et la porosité relaxée des comprimés, une généralisation du modèle de Rhysevitch a été proposée par J.C. Masteau [C.5] pour tenir compte de l'évolution de la résistance à la rupture avec le temps de palier.

$$R_{ip} = R_{\infty} \exp(-\gamma\varepsilon(t)) \quad (C3)$$

Cette relation ne prend en compte ni le clivage ni des ruptures intragranulaires. Or nous avons vu dans le chapitre précédent, pour des temps de palier et des temps avant démoulage assez longs que parfois les ruptures deviennent intragranulaire (pour le produit A par exemple).

Passons maintenant à l'étude de l'influence de la nature des produits ainsi que les paramètres du cycle de compression sur les résistances à la rupture des comprimés.

C.1.2. Etude expérimentale de l'évolution de la résistance à la rupture des comprimés de produits purs

La résistance des comprimés est calculée à partir de la force de rupture appliquée diamétralement mesurée sur un duromètre VANDERKAMP VK 200 Tablet Hardness Tester. La résistance à la rupture R (MPa) est donnée par la relation reprise par Fell et Newton[C.6] :

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

avec :
 * F : force de rupture mesurée au duromètre
 * D : diamètre du comprimé
 * e : épaisseur du comprimé

Dans un premier nous allons voir l'influence de la nature des produits (granulométrie des aspirines et du produit A) sur la résistance à la rupture.

C.1.2.1. Influence de la nature des produits

C.1.2.1.1. Influence des granulométries des poudres initiales.

✓ Etude des aspirines

Pour évaluer la cohésion des comprimés nous mesurons la résistance à la rupture grâce au test de compression diamétrale. Ces mesures sont représentées en figure C.1 pour les comprimés obtenus avec les conditions de compression suivantes ($v_m = 10 \text{ mm.min}^{-1}$; P_{max} variable; $t_p = 3 \text{ min}$; $v_d = 10 \text{ mm.min}^{-1}$; $t_d = 0 \text{ min}$; $t_r = 24 \text{ h}$).

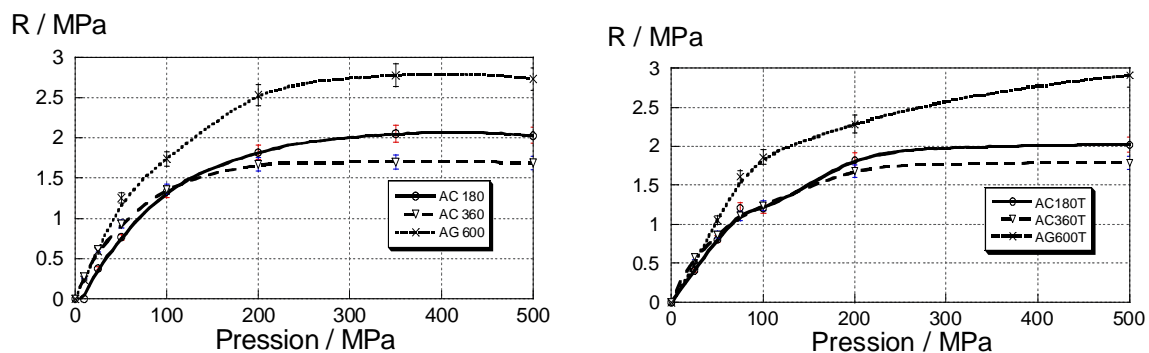


figure C.1 : résistance à la rupture des comprimés d'aspirines en fonction de la pression de compression

Ces courbes présentent une forme identique pour une même aspirine tamisée ou non. Nous obtenons toujours des comprimés d'AG 600 plus cohésifs que ceux d'AC 180, eux même plus cohésifs que ceux de AC 360, que l'aspirine soit tamisée ou non.

La cohésion ne dépend pas de la granulométrie initiale de la poudre. Le tamisage n'a pas d'effet sur la cohésion pour une même aspirine. Les comprimés d'AG 600 sont plus cohésifs que les comprimés d'aspirines cristallisées. Donc le fait de granuler l'aspirine permet d'acquérir une meilleure cohésion.

Une explication est que l'aspirine granulée ne se présente pas sous forme d'aiguilles comme celle cristallisée. La forme sphéronisée favoriserait la cohésion des comprimés. La différence observée entre les résistances à la rupture des comprimés des deux aspirines cristallisées peut être expliquée par l'effet de la surface spécifique qui est plus grande pour l'AC 180 (0.18 contre $0.03 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$) même si ces valeurs très faibles sont sujettes à caution.

Une autre hypothèse est que plus les grains sont gros et plus ils ont une forme sphérique et non plus aciculaire, ceci permettant de créer des nombres et des surfaces de contacts dans toutes les directions de l'espace et d'améliorer la cohésion des comprimés.

Pour conclure, la cohésion des comprimés d'aspirine dépend surtout de la forme des grains de poudre initiaux.

✓ Etude des amidons

Les résultats de la résistance à la rupture des amidons en fonction de la pression de compression sont présentés en figure C.2 pour les comprimés obtenus avec les conditions de compression suivantes ($v_m = 10 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$; P_{max} variable ; $t_p = 3 \text{ min}$; $v_d = 10 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$; $t_d = 0 \text{ min}$; $t_r = 24 \text{ h}$).

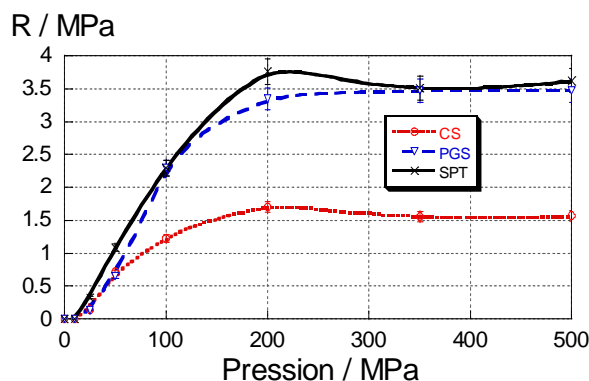


figure C.2: résistance à la rupture des comprimés en fonction de la pression de compression pour les trois amidons

Les amidons pré-gélatinisés présentent une résistance mécanique plus importante que celle notée sur l'amidon standard de maïs. En effet, la différence de nature des amidons se traduit par une différence de taille et de forme des grains. Les grains de CS sont sphériques et de petite taille ($25 \mu\text{m}$) tandis que les amidons pré-gélatinisés se présentent sous forme de plaques de taille différentes (125 et $200 \mu\text{m}$).

Nous remarquons donc que c'est davantage la forme des grains qui influe sur la cohésion des comprimés. Il semble que les contacts entre des plaques de PGS ou SPT soient plus cohésifs que ceux entre des sphères de CS.

A cette remarque sur le rôle de la forme se rajoute le rôle du mode de synthèse, qui en modifiant la nature des groupements chimiques de la surface, influe aussi sur les propriétés d'adhésion.

Donc la différence constatée peut être expliquée par des raisons physiques ou chimiques voire même les deux.

✓ Etude du produit A

Les courbes exprimant la résistance à la rupture en fonction de la pression de compression pour les quatre tranches granulométriques sont représentées en figure C.3 pour les comprimés obtenus avec les conditions de compression suivantes ($v_m = 10 \text{ mm.min}^{-1}$; P_{max} variable ; $t_p = 1 \text{ min}$; $vd = 10 \text{ mm.min}^{-1}$; $td = 0 \text{ min}$; $tr = 24 \text{ h}$).

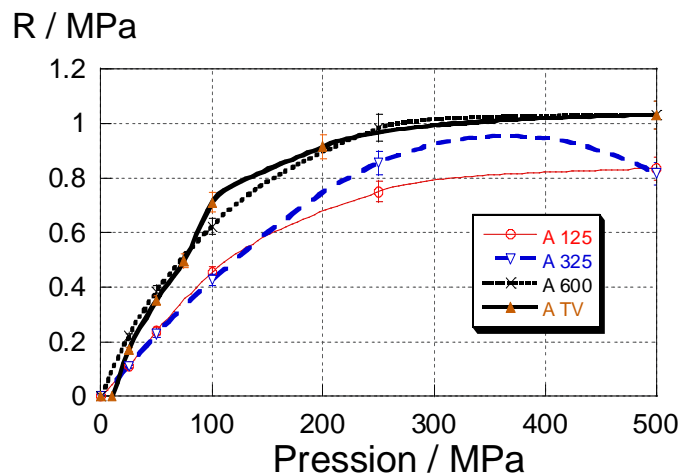


figure C.3 : résistance à la rupture des comprimés en fonction de la pression de compression pour les tranches granulométriques du produit A

Toutes les résistances à la rupture observées sont au maximum égales à 1 MPa, ce qui n'est pas très élevé : les comprimés de produit A ne sont pas très cohésifs et c'est pour cette raison qu'une étude est réalisée afin de tenter d'améliorer la cohésion dans le cadre d'une application pour la compaction à rouleaux.

De plus, nous remarquons que pour les gros grains de produit A (A 600), les comprimés sont les plus cohésifs. Deux hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ce fait, la première est que si les grains du produit A sont plus gros, ils peuvent se fragmenter plus et générer des plus petits grains : les nombres de contacts et de surfaces de contacts sont alors plus grandes dans le comprimé et le comprimé est plus cohésif.

De même, la résistance des comprimés de produit ATV se comporte aux faibles pressions comme les petits grains, et à fortes pressions comme les plus gros grains.

C.1.2.1.1. Influence des conditions de stockage.

✓ Etude des amidons

Les résultats des expériences menées avec l'amidon CS stocké à diverses humidités relatives sont portés en figure C.4. Tous les essais sont effectués à la température du laboratoire c'est à dire 25 °C. Les conditions de compression sont toujours les mêmes ($v_m = 10 \text{ mm.min}^{-1}$; $t_p = 3 \text{ min}$; $v_d = 10 \text{ mm.min}^{-1}$; $t_d = 0 \text{ min}$; $t_r = 24 \text{ h}$).

La porosité relaxée est calculée avec la masse volumique théorique indépendante du taux d'humidité.

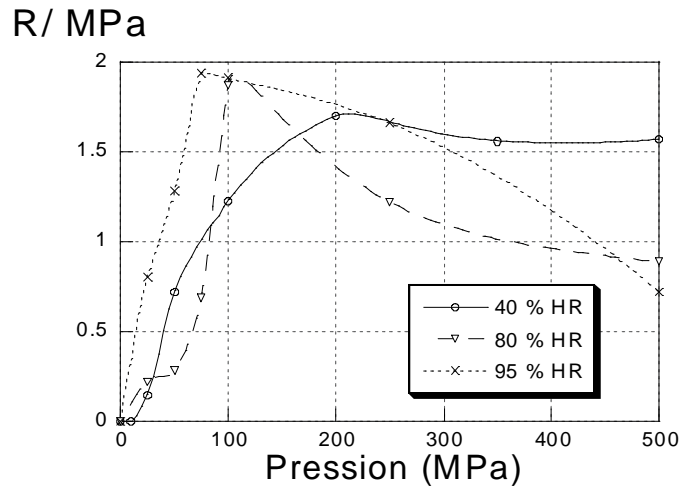


figure C.4 : influence de l'humidité relative sur les courbes donnant la résistance à la rupture des comprimés d'amidon CS en fonction de la pression de compression

Pour l'amidon PGS les résultats sont représentés sur les courbes de la figure C.5.

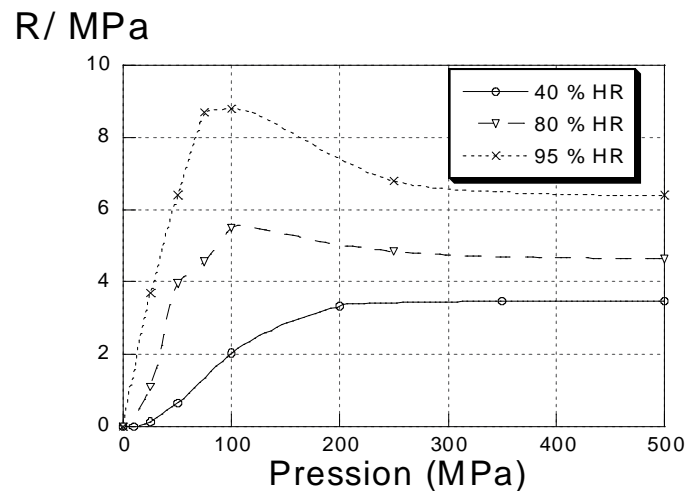


figure C.5 : influence de l'humidité relative sur les courbes donnant la résistance à la rupture des comprimés d'amidon PGS en fonction de la pression de compression

Pour l'amidon CS, la résistance à la rupture des comprimés varie peu avec P_{H_2O} , sauf aux fortes pressions où elle chute de plus de moitié ($P > 250$ MPa).

Pour le PGS, nous remarquons une forte augmentation de la résistance à la rupture pour les comprimés réalisés à partir du PGS stocké aux fortes humidités relatives. De plus, nous observons les mêmes phénomènes de perte de cohésion pour les fortes pressions de compression ($P > 100$ MPa), une décohésion partielle des interfaces solide - solide est donc à envisager.

Le phénomène de clivage est d'autant plus fort que le stockage de la poudre se fait sous une humidité relative forte.

Par ailleurs, pour le PGS, les résistances à la rupture sont de 10 MPa, ce qui est le maximum de l'appareil que nous possédons, parfois même les comprimés ne se sont pas cassés.

Pour essayer de comprendre un peu mieux les phénomènes, deux séries de comprimés à partir d'une poudre de CS stockée à une humidité relative de 60 % sont réalisés avec les conditions de compression suivante ($v_m = 10$ mm.min⁻¹ ; $t_p = 1$ min ; $v_d = 10$ mm.min⁻¹ ; $t_d = 0$ min ; $t_r = 24$ h).

Ensuite, une série de comprimé sera placée avant caractérisation dans le laboratoire avec une humidité relative de 30 % et une autre série de comprimé dans l'enceinte avec une humidité relative de 60 %. Les résistances à la rupture pour ces deux séries sont portées en figure C.6.

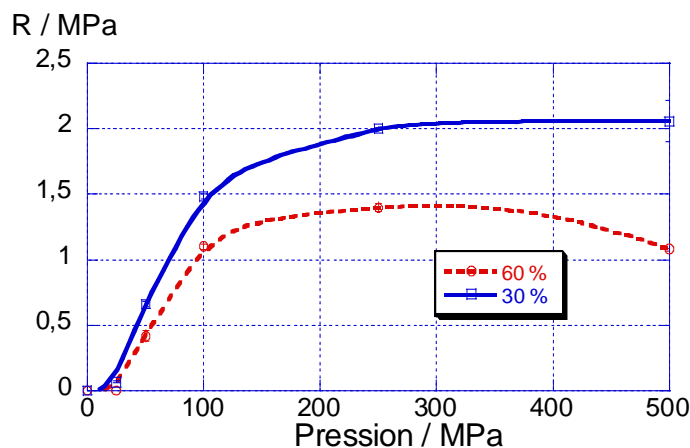


figure C.6 : influence de l'humidité relative sur la résistance à la rupture des comprimés d'amidon CS

Les résultats obtenus sont un peu inattendus. En effet, le fait de laisser séjourner une journée la poudre à une humidité relative plus basse renforce le comprimé. Donc lorsque l'eau fixée par les grains d'amidon part, elle laisse un comprimé plus cohésif. Lorsque l'eau reste, cela fragilise le comprimé et aux fortes pressions le phénomène de clivage est assez conséquent. Cela montre que l'équilibre est rapidement atteint c'est à dire que l'amidon fixe et relargue l'eau rapidement.

L'hypothèse qui peut être échaudée est que lorsque de l'eau est fixée par les grains d'amidon la solution d'amylose diffuse entre les grains d'amidon. Aux joints de grains l'amylose peut alors se répartir entre les grains et les joints de grains sont renforcés. Mais ces joints de grains sont d'autant plus renforcés lorsque les grains d'amidons ont relargé l'eau.

✓ Etude du produit A

Les résultats des expériences menées sur les tranches granulométriques de produit A stocké à deux humidités relatives différentes (40 % et 60 %) sont portés en figure C.7. Les conditions de compression sont toujours les mêmes ($v_m = 10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$; $t_p = 3 \text{ min}$; $v_d = 10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$; $t_d = 0 \text{ min}$; $t_r = 24 \text{ h}$).

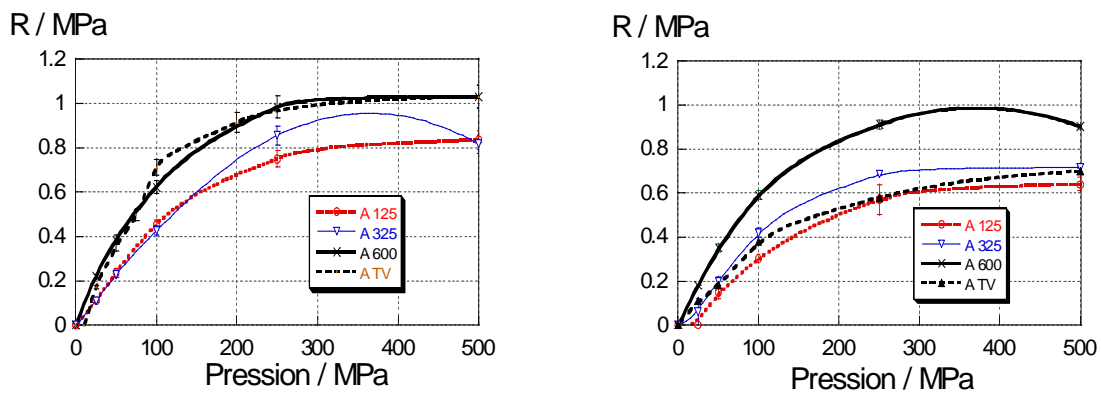


figure C.7 : résistance à la rupture des comprimés des tranches granulométriques du produit A stockés sous une humidité relative de 40 % (à gauche) et de 60 % (à droite)

Les résistances à la rupture sont différentes pour les comprimés de produit A stocké sous des humidités relatives différentes. En effet, les comprimés de produit A stocké sous 40 % d'humidité relative ont une résistance à la rupture maximale comprise entre 0.8 et 1 MPa tandis que pour les autres comprimés les résistances ont une valeur maximale comprise entre 0.6 et 0.9 MPa. Pour essayer de préciser cette influence nous avons appliqué aux résultats la modélisation de Ryshkevitch dont les courbes sont en Annexe C.1 et les paramètres sont portés dans le tableau C.1.

produit	A 125	A 325	A 600	A TV	A 125	A 325	A 600	A TV
R / MPa ⁻¹	1,91	2,09	2,21	1,80	2,09	1,91	1,86	1,52
γ	15,96	17,77	14,62	14,59	21,17	18,56	15,24	17,36

tableau C.1 : paramètres de Ryshkevitch pour les tranches granulométriques du produit A stockés sous une humidité relative de 40 % et de 60 % (en grisé)

Le paramètre R_∞ est donc une résistance à la rupture d'un comprimé totalement massif et est une caractéristique intrinsèque du produit. Ces résistances à la rupture à l'infini sont plus faibles pour les comprimés de produit A stockés sous une humidité relative de 60 % que celles des comprimés de produit A stockés sous 40 %. Donc le fait de stocker les poudres sous une humidité relative plus forte rend les comprimés moins cohésifs.

Pour conclure, l'influence de la pression de vapeur d'eau sur la résistance à la rupture des comprimés est assez complexe et nécessitera une étude complète et très précise. Nous avons essayé ici de dégager des tendances et certaines différences entre les produits.

C.1.2.2. Influence des paramètres du procédé

Après cette étude de l'influence de la nature des produits purs, dans un désir de se rapprocher des conditions industrielles où les durées de toutes les parties du cycle sont minimales, nous avons étudié l'influence des paramètres du cycle de compression sur les résistances à la rupture des comprimés de produits purs

C.1.2.2.1. Influence de la vitesse de montée en pression

Dans un premier temps, nous avons choisi trois vitesses de montée en pression différentes en prenant $10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$ comme vitesse intermédiaire avec une vitesse très faible égale à $0.2 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$ et une très rapide de $500 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$. Les autres paramètres restent toujours les mêmes, c'est à dire le temps de palier est nul ($t_p = 0 \text{ min}$) la descente en pression se fait à une vitesse de $10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$ le temps de démoulage est nul également ($t_d = 0 \text{ min}$) et le temps avant caractérisation est de 24 heures.

✓ Etude des aspirines

Regardons l'influence que ce paramètre peut avoir sur les résistances à la rupture des comprimés d'aspirines. Commençons par les comprimés réalisés avec les trois vitesses d'avancée du poinçon différentes avec l'aspirine AC 180T dont les résultats sont portés en figure C.8.

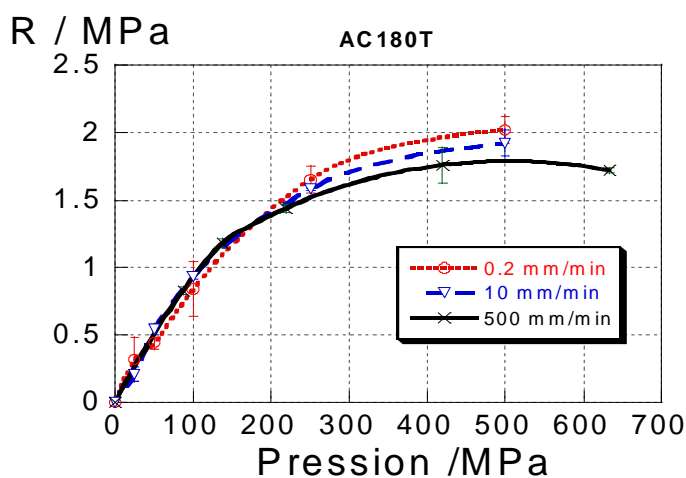


figure C.8 : résistance à la rupture des comprimés d'AC 180 T en fonction de la pression de compression pour les trois vitesses de compression

La vitesse de montée en pression ne joue pas une grande influence pour l'AC 180T. Nous pouvons juste dire que pour des fortes pressions (> 250 MPa) la résistance à la rupture des comprimés d'AC 180 T est plus grande pour les comprimés obtenus à des vitesses faibles.

Ceci peut s'expliquer par le fait que plus la vitesse est lente, plus le réarrangement granulaire est facilité. Le réarrangement est meilleur, ce qui permet d'augmenter les nombres et les surfaces de contacts entre grains : les résistances à la rupture sont alors un peu plus grandes.

Mais ce raisonnement n'est pas toujours correct comme le montrent les résultats obtenus avec l'aspirine AG 600T portés en figure C.9.

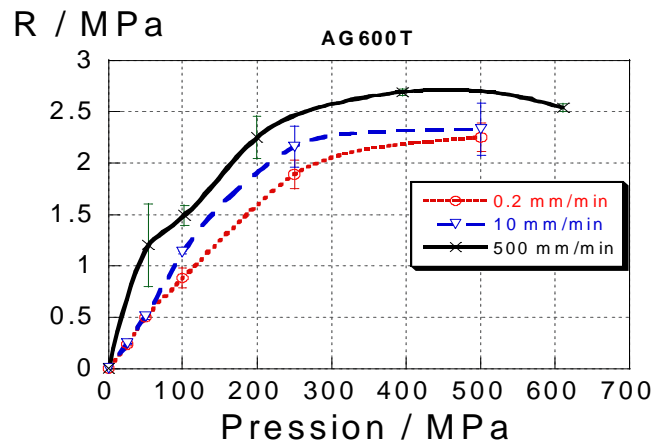


figure C.9 résistance à la rupture des comprimés d'AG 600 T en fonction de la pression de compression pour les trois vitesses de compression

Dans ce cas nous avons une influence de la vitesse de montée en pression sur les résistances à la rupture bien marquée. En effet, ici plus la vitesse est rapide plus la résistance à la rupture des comprimés obtenus est grande et ceci pour toutes les pressions de compression maximales atteintes.

Pour avoir plus d'informations, nous avons fait ces expériences avec l'aspirine AC 360T pour savoir si ce comportement est dû à la taille des grains ou bien au fait que cette aspirine est granulée. Les résultats sont portés sur les courbes de la figure C.10.

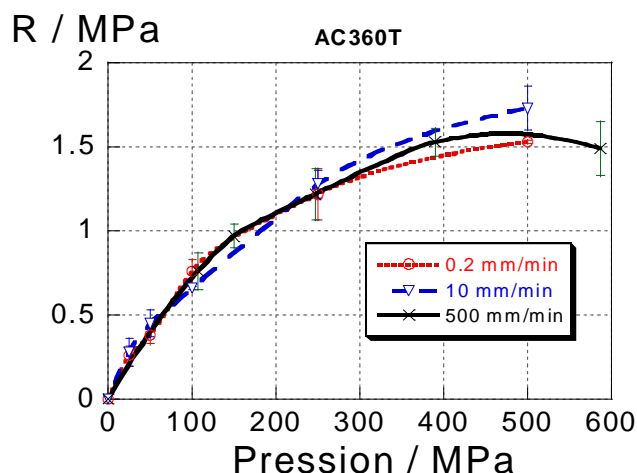


figure C.10 : résistance à la rupture des comprimés d'AC 360 T en fonction de la pression de compression pour les trois vitesses de compression

Ces résultats sont proches de ceux trouvés avec les comprimés d'AC 180T. *Donc le fait que l'aspirine soit granulée est responsable du comportement de l'aspirine AG 600 vis à vis de la vitesse de montée en pression.*

L'influence de la vitesse de montée en pression n'est pas la même pour les trois aspirines différentes. Il y a peu d'influence pour les aspirines AC 360T et AC 180T mais une influence notable pour l'AG 600T.

Une hypothèse qui expliquerait ce comportement est que plus la vitesse est grande, plus la fragmentation est prépondérante par rapport au réarrangement granulaire. Donc, plus la vitesse est grande plus la fragmentation est forte. C'est le cas de l'aspirine AG 600T : cela se traduit par une augmentation de la résistance à la rupture alors que la porosité ne varie pas de façon significative. Il y a donc fragmentation des agrégats qui génèrent des fragments plus petits permettant une cohésion plus forte.

Pour corroborer ces résultats nous avons appliqué les relations de Ryshkevich sur les trois aspirines pour diverses vitesses de montée en pression. Les courbes de la figure C.11 représentent les points expérimentaux reliés avec la loi exponentielle.

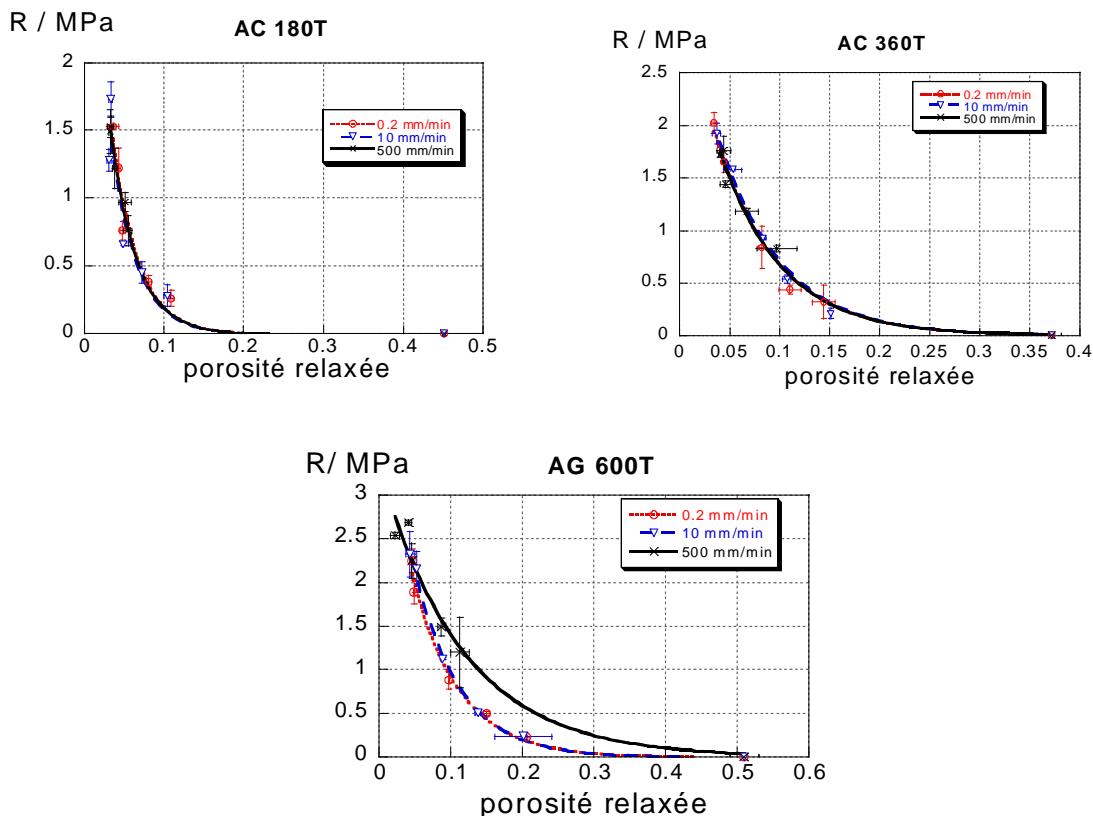


figure C.11 : résistance à la rupture des comprimés des aspirines en fonction de la porosité relaxée pour les trois vitesses de compression

Nous avons bien la confirmation que pour les aspirines cristallisées la vitesse de montée en pression n'influe pas sur les résistances à la rupture car les courbes de la figure C.11 pour ces deux produits sont confondues. Mais pour l'aspirine granulée l'influence de la vitesse est surtout marquée pour la vitesse de $500 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$ dont la courbe est bien différente des deux autres.

Ces observations sont confirmées par les résultats de porosimétrie par intrusion de mercure présenté dans le chapitre précédent sur la figure B.28. En effet pour les comprimés d'aspirine AG 600 T réalisé à 10 MPa, les tailles de pores sont plus petites pour les comprimés obtenus avec les vitesses les plus élevées. Ce changement de microstructure dans le comprimé ne se traduit pas notablement au niveau de la porosité des comprimés mais la résistance à la rupture change.

De même, pour les aspirines cristallisées, les distributions de tailles de pores (figure B.28 du chapitre précédent pour des comprimés d'AC 180T) sont quasiment les mêmes pour les diverses vitesses de montée en pression.

Pour conclure, l'influence de la vitesse de montée en pression n'est pas notable pour les aspirines cristallisées. Pour l'aspirine granulée, plus la vitesse est grande, plus la cohésion des comprimés est forte et leurs porosités faibles.

✓ Etude des amidons

Regardons maintenant l'influence de la vitesse de montée en pression sur les propriétés des comprimés d'amidon PGS. Les résultats sont de même nature pour les autres amidons. La figure C.12 représente les courbes de variations de la résistance à la rupture en fonction de la pression de compression des comprimés de PGS.

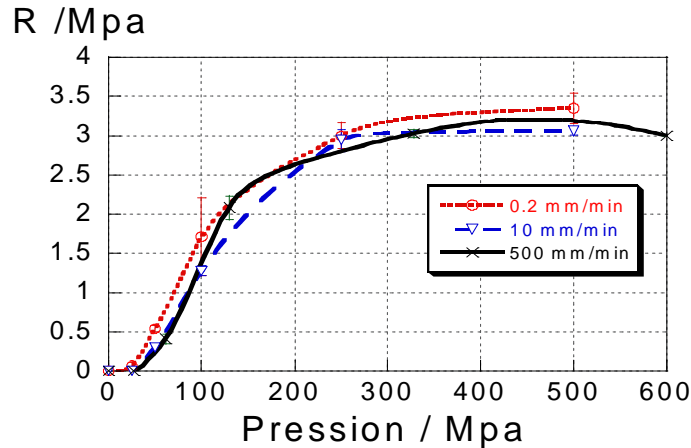


figure C.12 : résistance à la rupture des comprimés d'amidon PGS en fonction de la pression de compression pour les trois vitesses de compression

Les résistances à la rupture de ces comprimés sont sensiblement les mêmes quelle que soit la vitesse de montée en pression. Pour les fortes pressions ($P_{max} > 100$ MPa) les résistances à la rupture plafonnent à 3 MPa.

Comme précédemment nous allons utiliser la relation de Ryshkevitch (figure C.13) pour bien déterminer l'influence de la vitesse de montée en pression.

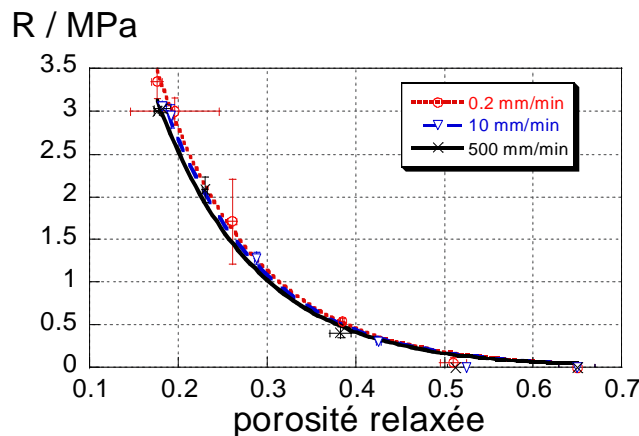


figure C.13 : résistance à la rupture des comprimés de l'amidon PGS en fonction de la porosité relaxée pour les trois vitesses de compression

Les courbes sont assez proches, mais il semble se détacher une tendance indiquant que plus la vitesse de montée en pression est faible et plus la résistance à la rupture est élevée. Donc plus la vitesse est lente et meilleur le réarrangement est. Ceci donnerait une meilleure cohésion aux comprimés.

Donc, l'influence de la vitesse de montée en pression dans le cas de l'amidon, un produit élastique, est légère. Pour ces grains visco-elasto-plastiques, un meilleur réarrangement induirait une meilleure cohésion des comprimés.

✓ Etude du produit A

Nous avons ensuite fait des expériences sur diverses tranches granulométriques du produit A. Nous avons eu à chaque fois le même résultat. La résistance à la rupture des comprimés d' A 600 en fonction de la pression de compression pour les trois vitesses sont représentés sur les courbes de la figure C.14.

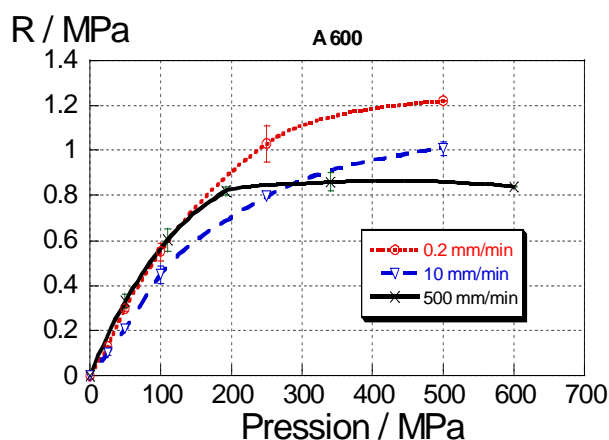


figure C.14 : résistance à la rupture des comprimés du produit A 600 en fonction de la pression de compression pour les trois vitesses de compression

Nous remarquons que pour le produit A 600 (les expériences ont été aussi menées sur les autres tranches granulométriques) nous avons une légère influence de la vitesse de montée en pression sur les résistances à la rupture des comprimés. Plus la vitesse est faible, plus la résistance à la rupture des comprimés obtenus est forte. Mais pour les comprimés réalisés à une vitesse rapide les résistances à la rupture atteignent un palier égal à 0,8 MPa pour des pressions supérieures à 100 MPa.

Pour expliquer ce phénomène nous pouvons penser qu'avec cette vitesse de compression et pour des fortes pressions, il y a endommagement du comprimé : des fissures se créent dans le comprimé et si la pression de compression augmente, celles ci se propagent, limitant la résistance à la rupture à une valeur seuil. Pour les autres vitesses c'est le réarrangement granulaire qui est prépondérant, ce qui a pour conséquence une porosité plus faible et une résistance à la rupture plus grande pour les comprimés ainsi obtenus.

Nous allons examiner cette hypothèse en regardant les courbes issues de la modélisation de Ryshkevitch (figure C.15).

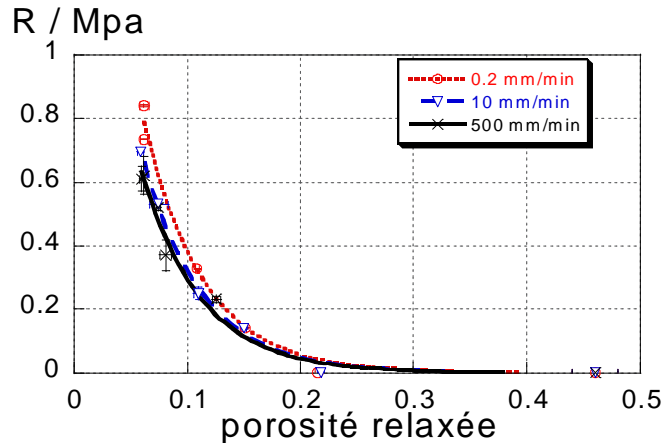


figure C.15 : résistance à la rupture des comprimés du produit A 600 en fonction de la porosité relaxée pour les trois vitesses de compression

Nous retrouvons, de façon plus marquée que pour l'amidon CS, que la résistance à la rupture est plus grande pour les vitesses de montée en pression faible.

En conclusion, l'influence de la vitesse de montée en pression est assez variée. Nous pouvons dire que deux phénomènes en dépendent. Le réarrangement granulaire est favorisé par des vitesses de montée en pression faibles qui laissent le temps aux grains de glisser entre eux et en améliorant ainsi les contacts entre eux ce qui induit une meilleure cohésion

Les vitesses rapides favorisent, elles, la fragmentation des grains comme dans le cas de l'AG 600T ce qui peut entraîner aussi une amélioration de la résistance à la rupture.

C.1.2.2.2. Etude du palier isobare

Nous avons vu dans le chapitre précédent que lors du palier isobare, deux phénomènes visqueux, un rapide et un lent, entraînent une chute de la porosité. Cette chute est aussi en deux phases : une rapide et une lente. Nous allons voir si ces phénomènes ont aussi une influence sur la résistance à la rupture des comprimés.

✓ Etude des aspirines

Examinons l'influence du temps de palier sur le comportement d'un composé qui possède un caractère fragmentaire comme l'aspirine AC 180 T. Les résistances à la rupture en fonction du temps de palier sont sur les courbes de la figure C.16 ($v_m = 10 \text{ mm.min}^{-1}$; t_p variable ; $v_d = 10 \text{ mm.min}^{-1}$; $t_d = 0 \text{ min}$; $t_r = 24 \text{ h}$).

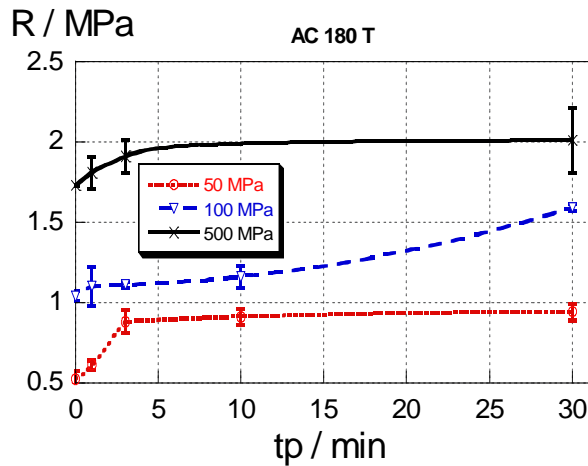


figure C.16 : résistance à la rupture en fonction du temps de palier pour les comprimés d'aspirine AC 180 T.

Dans un premier temps, le phénomène visqueux ($t_p < 5$ min) entraîne une baisse de la porosité relaxée et fait également augmenter la résistance à la rupture (cf courbes à 50 MPa). Puis un gain de cohésion plus faible est observé (comprimés réalisés à 50 et 500 MPa) correspondant au phénomène visqueux lent.

Nous avons donc une augmentation de la résistance à la rupture des comprimés plus le palier isobare est long.

✓ Etude des amidons

Les résultats obtenus pour l'amidon CS sont représentés sur la figure C.17 ($v_m = 10$ mm.min⁻¹ ; $v_d = 10$ mm.min⁻¹ ; $t_d = 0$ min ; $t_r = 24$ h).

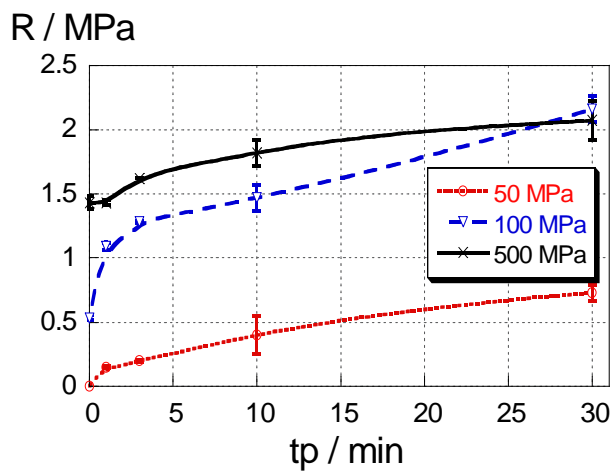


figure C.17 : résistance à la rupture des comprimés d'amidon CS en fonction du temps de palier pour différentes pressions

Nous remarquons que pour des t_p croissants, la résistance à la rupture des comprimés augmente. Pour 50 MPa aucune cohésion n'est observée à temps de palier nul, le fait d'avoir un palier isobare de 30 minutes permet d'acquérir une cohésion même s'il elle demeure relativement faible. De plus, nous remarquons que pour 100 et 500 MPa la résistance à la rupture augmente également en fonction du temps.

Donc lors du palier isobare les grains d'amidon se déforment et cela entraîne une chute de la porosité des comprimés et cela est accompagné par un gain de cohésion. Pour les comprimés réalisés à 100 MPa nous remarquons plus particulièrement la présence de deux phénomènes car la résistance à la rupture augmente rapidement pendant les 3 premières minutes et puis elle augmente de façon plus lente. Ceci est la résultante des deux déformations (viscosité rapide et lente) des grains observés lors du palier sous pression.

✓ Etude du produit A

Maintenant, suivons l'influence du temps de palier sur les propriétés des comprimés réalisés avec un autre produit : le produit A TV. Les résultats sont présentés en figure C.18 ($v_m = 10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$; $v_d = 10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$; $t_d = 0 \text{ min}$; $t_r = 24 \text{ h}$).

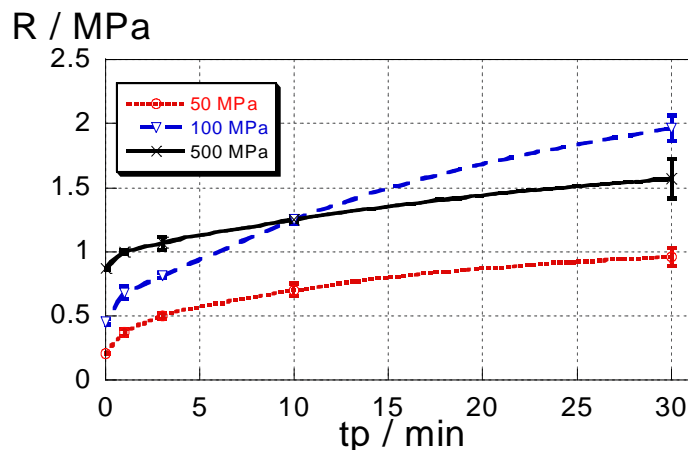


figure C.18 : évolution de la résistance à la rupture des comprimés de produit A avec le temps de palier isobare t_p

Lors du palier isobare, nous observons un gain de cohésion des comprimés de produit A non négligeable pour les trois pressions de compressions. Pour ce produit A, il est plus difficile de discerner l'influence particulière du phénomène visqueux rapide et du lent.

De plus, nous observons le phénomène d'endommagement des comprimés trop longtemps soumis à une forte pression (les résistances à la rupture pour les comprimés obtenus à une pression de 100 MPa sont plus fortes que celles des comprimés obtenus à 500 MPa pour $t_p > 10 \text{ min}$). Ceci se rapproche du comportement que nous avons décrit pour l' A 600 avec des vitesses de montée en pression rapide.

Pour conclure, nous avons une forte influence du temps de palier sur les résistances à la rupture des comprimés. En effet, la résistance à la rupture peut être multipliée par quatre au bout d'une demi-heure de temps de palier

C.1.2.2.3. Etude de la vitesse de descente en pression

✓ Etude des aspirines

Examinons l'influence de la vitesse de descente en pression sur le comportement de l'aspirine AC 180 T. Les résistances à la rupture en fonction des trois pressions de compressions choisies ($P_{max} = 50, 100$ et 500 MPa) et pour les trois vitesses de descente en pression ($0.2 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$, $10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$ et $500 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$) sont présentées sur les courbes de la figure C.19 avec les conditions de compressions suivantes ($v_m = 10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$; $t_p = 0 \text{ min}$; v_d variable ; $t_d = 0 \text{ min}$; $t_r = 24 \text{ h}$).

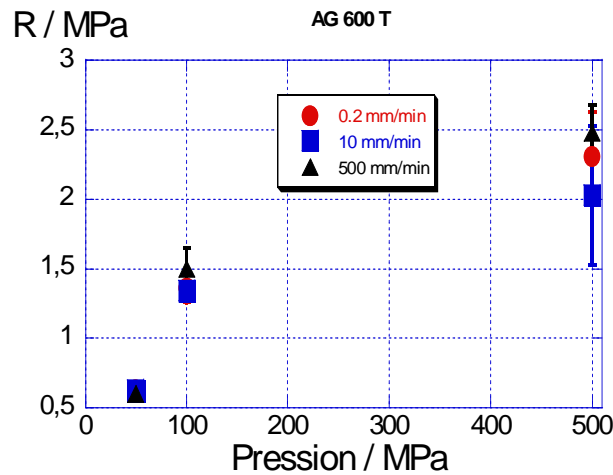


figure C.19 : évolution de la résistance à la rupture en fonction de la pression de compression pour les trois vitesses de descente en pression pour les comprimés d'AC 180T

La vitesse de descente en pression n'a pas une grande influence sur les résistances à la rupture des comprimés d'aspirines. En effet, pour les trois pressions les résistances à la rupture sont presque confondues : les évolutions ne sont pas plus importantes que les barres d'erreurs. Nous retrouvons les mêmes résultats que dans le chapitre précédent sur les porosités relaxées.

✓ Etude des amidons

Examinons maintenant le comportement de l'amidon CS. Les résistances à la rupture en fonction des trois pressions de compressions choisies sont présentées sur les courbes de la figure C.20 avec les conditions de compressions suivantes ($v_m = 10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$; $t_p = 0 \text{ min}$; v_d variable ; $t_d = 0 \text{ min}$; $t_r = 24 \text{ h}$).

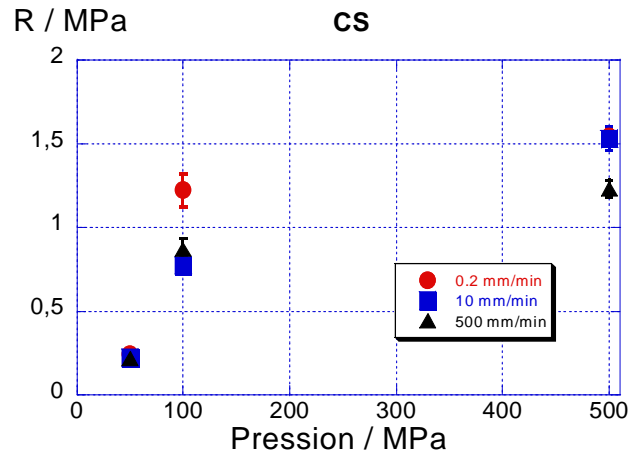


figure C.20 : évolution de la résistance à la rupture en fonction de la pression de compression pour les trois vitesses de descente en pression pour les comprimés d'amidon CS

Pour la pression de compression de 100 MPa la résistance à la rupture est la plus élevée pour les comprimés avec une vitesse de descente la plus faible. Pour la pression de 500 MPa la résistance est la plus faible pour les comprimés avec une vitesse de descente la plus forte.

Comme nous l'avons expliqué au chapitre précédent, plus la vitesse de descente est lente et plus le temps que le comprimé passe sous pression est long. Donc pour la pression de 100 MPa le fait d'avoir une vitesse de descente en pression faible améliore la cohésion (phénomène de relaxation visqueuse).

Pour ce qui est du comportement à 500 MPa, une vitesse de descente en pression trop rapide ne permet pas aux contraintes de se relâcher lentement et cela crée des micro - fissures et endommage le comprimé. Il en résulte une résistance à la rupture plus faible.

✓ Etude du produit A

Examinons pour finir le comportement du produit A 600. Les résistances à la rupture en fonction des trois pressions de compressions choisies sont présentées sur les courbes de la figure C.21 ($v_m = 10 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$; $t_p = 0 \text{ min}$; v_d variable ; $t_d = 0 \text{ min}$; $t_r = 24 \text{ h}$).

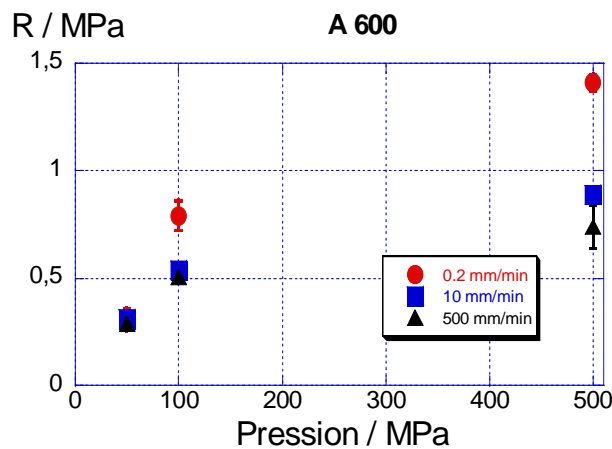


figure C.21 : évolution de la résistance à la rupture en fonction de la pression de compression pour les trois vitesses de descente en pression pour les comprimés de produit A

Dans ce cas nous avons une évolution bien nette des résistances à la rupture en fonction de la vitesse de descente en pression. Mais comme nous l'avons dit précédemment, ces vitesses différentes correspondent aussi à des temps avant démoulage différents. C'est pour cela que nous avons cette évolution bien nette pour le produit A qui, lui, est très sensible à ce paramètre, chose que nous allons approfondir dans le paragraphe qui suit.

C.1.2.2.4. Etude du temps avant démoulage (t_d)

✓ Etude des aspirines

Les conditions de compression sont les suivantes ($v_m = 10 \text{ mm.min}^{-1}$; $P_{\max} = 500 \text{ MPa}$; $t_p = 1 \text{ min}$; $v_d = 10 \text{ mm.min}^{-1}$; t_d variable; $t_r = 24 \text{ h}$) et les résultats présentés en figure C.22.

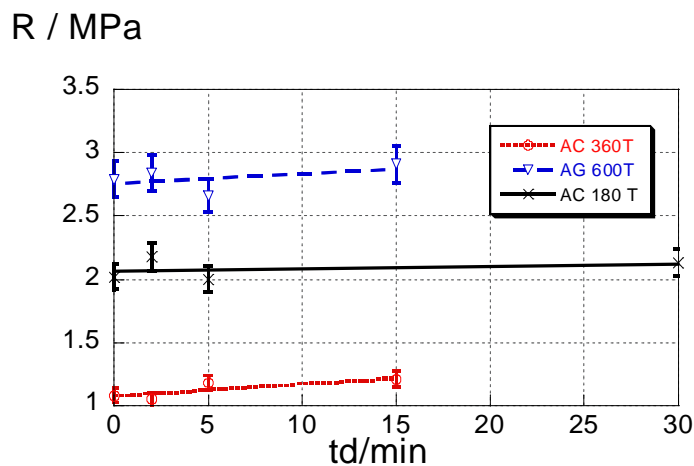


figure C.22 : influence du temps avant démoulage sur la résistance à la rupture des comprimés d'aspirines

Les variations observées relèvent plus d'erreurs expérimentales que d'une réelle influence du temps avant démoulage. Ce paramètre ne semble jouer aucun rôle sur la résistance à la rupture des comprimés d'aspirine.

✓ Etude des amidons

L'influence de ce temps avant démoulage pour l'amidon est étudiée avec les conditions de compression suivantes ($v_m = 10 \text{ mm.min}^{-1}$; $P_{\max} = 500 \text{ MPa}$; $t_p = 1 \text{ min}$; $v_d = 10 \text{ mm.min}^{-1}$; t_d variable; $t_r = 24 \text{ h}$). Les résultats sont présentés sur les courbes de la figure C.23.

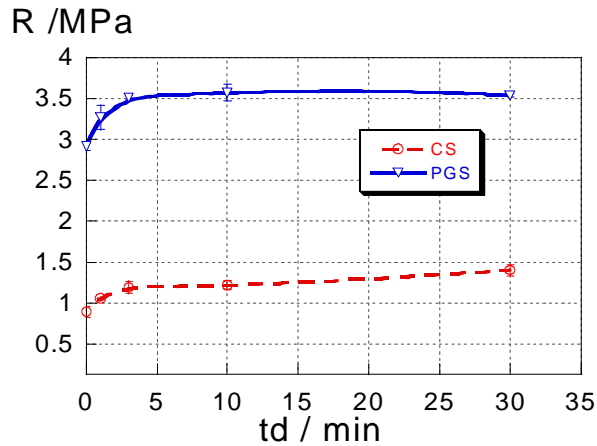


figure C.23 : influence du temps avant démoulage sur la résistance à la rupture des comprimés d'amidon CS et PGS

La résistance à la rupture augmente avec le temps de démoulage pour les comprimés réalisés à partir des deux amidons. Nous avons une augmentation rapide de la résistance pendant les cinq premières minutes puis l'augmentation qui suit cette période est très légère. Nous retrouvons la même évolution que lors du palier isobare, nous pouvons donc supposer que se sont les mêmes phénomènes visqueux qui sont à l'origine de cette évolution. C'est ce que nous allons développer dans l'étude du produit A qui suit.

✓ Etude du produit A

Les premiers essais pour le produit A ont été menés sur l'A TV pour trois pressions de compression de 50, 100 et 500 MPa ($v_m = 10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$; $t_p = 1 \text{ min}$; $v_d = 10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$; $t_r = 24 \text{ h}$). Les résultats sont présentés sur la figure C.24.

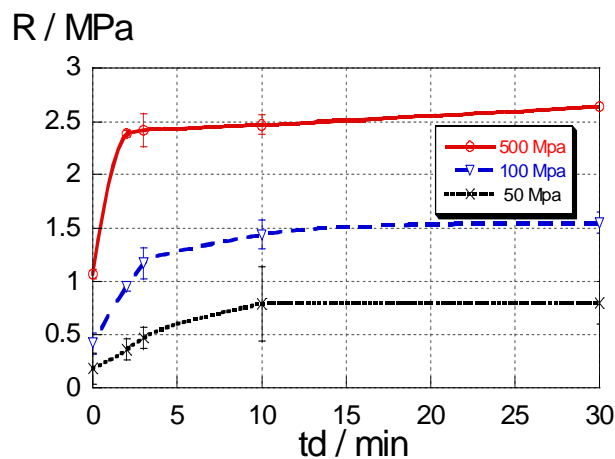


figure C.24 : influence du temps avant démoulage sur la résistance à la rupture des comprimés du produit A

Pour bien préciser l'évolution de la résistance à la rupture nous avons calculé le rapport de la résistance mesurée au temps t_d divisé par la résistance initiale, que nous avons portés sur le graphique de la figure C.25.

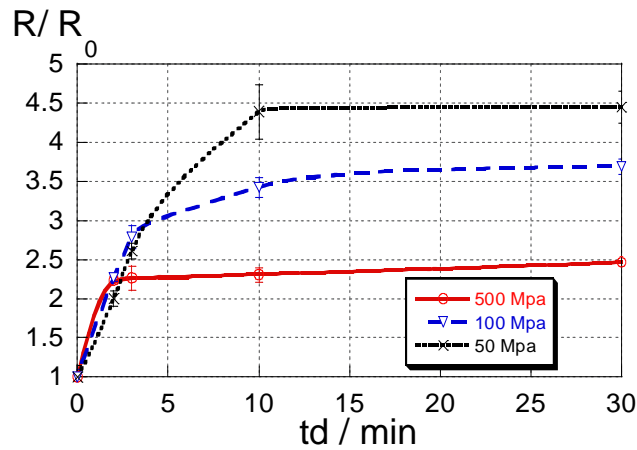


figure C.25 : influence du temps avant démoulage sur la résistance à la rupture des comprimés d'A TV

L'augmentation de la résistance à la rupture des comprimés est assez importante (350% pour 50 MPa) et ceci pour toutes les pressions. Nous observons dans le même temps une chute globale de la porosité des comprimés (cf chapitre précédent).

De plus, pour les diverses tranches granulométriques nous avons considéré l'influence du temps avant démoulage pour une pression de 500 MPa pour les mêmes conditions opératoires que précédemment (figure C.26).

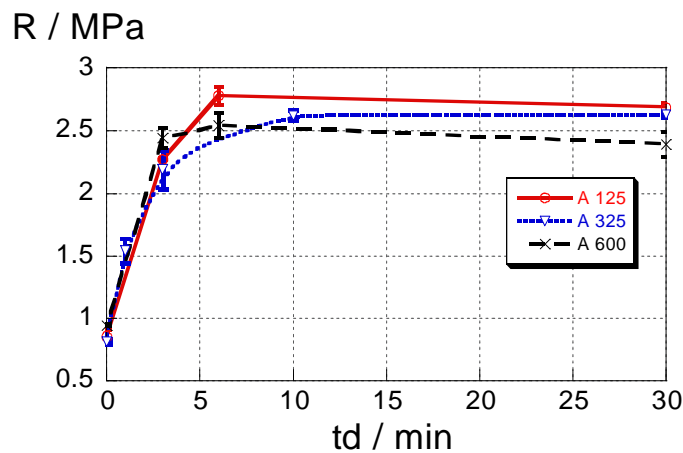


figure C.26 : influence du temps avant démoulage sur la résistance à la rupture des comprimés du produit A pour des granulométries différentes

Nous remarquons que ce phénomène de gain de cohésion avec le temps avant démoulage est commun quelle que soit la taille des grains du produit A. Donc, ceci est une propriété intrinsèque du produit A.

Donc, le temps avant démoulage a une forte influence sur les propriétés des comprimés du produit A, une faible influence sur ceux d'amidons et pas du tout sur ceux d'aspirine. Nous pouvons donc en conclure que ce temps avant démoulage présente une l'influence pour les produits viscoélastiques.

Pour essayer de comprendre ce phénomène nous avons essayé de suivre l'évolution des contraintes sur les parois de la matrice grâce à des essais d'expulsion technique utilisée surtout pour les matériaux composites [C.7].

✓ *Essais d'expulsion*

Le but de ces expériences est d'éjecter le comprimé de la matrice en utilisant la presse à une vitesse déterminée. Nous pouvons suivre l'évolution de la force appliquée en fonction du déplacement de la traverse, et donc du comprimé dans la matrice. Le schéma du procédé est présenté en figure C.27. En fait, il suffit de retourner la matrice, de placer un anneau et une plaque en acier pour pouvoir presser afin de démouler le comprimé. La force qui est appliquée est celle nécessaire pour décoller le comprimé et ensuite pour l'éjecter.

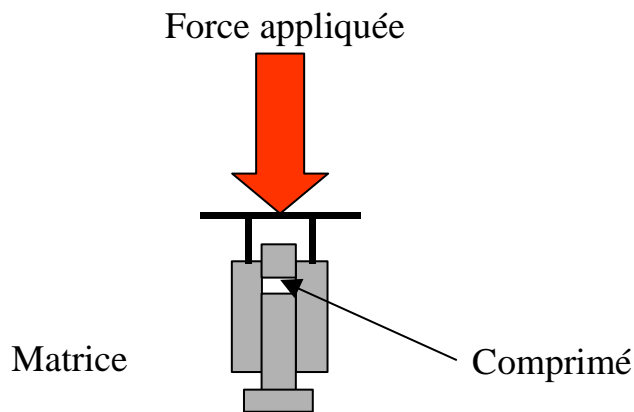


figure C.27 : description des essais d'expulsion

Nous avons donc réalisé ces essais sur les comprimés après avoir effectué le cycle de compression et attendu un temps t_d . On suit ensuite l'évolution de la force appliquée en fonction de l'avancement du poinçon d . Les résultats sont ceux présentés en figure C.28 pour l'A TV avec les conditions de compression du chapitre précédent.

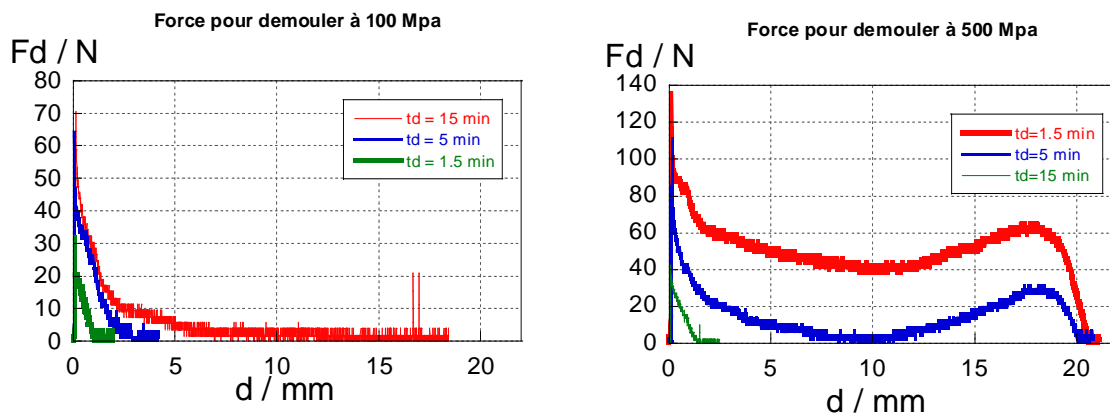


figure C.28 : force nécessaire pour démouler les comprimés du produit A réalisés à deux pressions différentes

Les courbes obtenues comptent deux voire trois parties. Dans un premier temps, il faut fournir un effort important ($F_{d_{max}}$) pour décoller le comprimé. Ceci est représenté par le premier pic des courbes. Ensuite, nous avons une partie décroissante qui représente le glissement du comprimé sur les parois de la matrice pour finir avec un pic qui est dû au démoulage lui-même car la matrice se resserre un peu (usure de la partie centrale).

La partie la plus importante est la partie initiale qui donne une idée des contraintes résiduelles entre le comprimé et la matrice. La deuxième partie est plus difficile à interpréter : les coefficients de glissement sont variables avec la vitesse.

Sur les courbes obtenues pour le démoulage des comprimés réalisés aux pressions de 100 et de 500 MPa, nous pouvons remarquer que la force nécessaire pour démouler ($F_{d_{max}}$) est de plus en plus petite en fonction de t_d comme nous pouvons l'observer avec les valeurs du tableau C.2.

t_d / min	$F_{d_{max}}$ / N ($P_{max} = 100$ MPa)	$F_{d_{max}}$ / N ($P_{max} = 500$ MPa)
1.5 min	70 N	148 N
5 min	64 N	97 N
15 min	38 N	46 N

tableau C.2. : force maximale pour démouler maximale en fonction du temps avant démoulage

La force à exercer pour démouler baisse avec le temps de démoulage. Donc, les contraintes entre la matrice et le comprimé sont de plus en plus faibles quand le temps de démoulage s'écoule.

Pour vérifier ces faits nous avons réalisé ces essais d'expulsion sur des comprimés d'aspirine AC 360T et AG 600T avec les mêmes conditions de compression que précédemment.

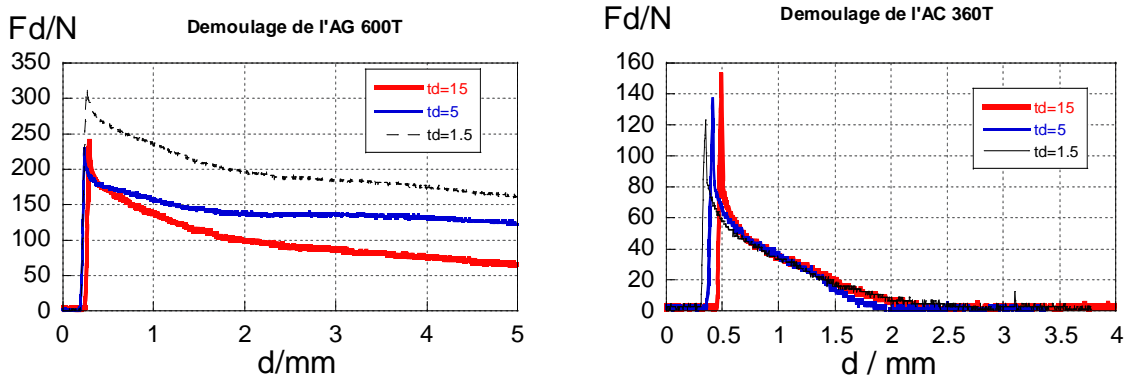


figure C.29: Force nécessaire pour démouler les comprimés d'aspirines différentes

Nous remarquons que pour l'AC 360T les courbes ont la même allure tandis que pour l'AG 600T la force F_d chute légèrement quand t_d augmente.

Plus le temps d'attente avant le démoulage est grand (surtout pour le produit A) plus la chute des contraintes est importante. Ces chutes de contraintes s'accompagnent d'un gain de cohésion des comprimés du produit A.

La question peut alors être posée de savoir si la relaxation des contraintes entre paroi de matrice et grains ou entre différents grains, est la cause du gain de cohésion pour le produit A alors que ce n'est pas le cas pour l'aspirine.

Pour comprendre et interpréter ce phénomène nous avons étudié l'influence de ce temps avant démoulage sur la taille des pores dans le comprimé. Les distributions de taille ont été trouvées à partir d'expériences de porosimétrie par intrusion de mercure. Les courbes de distribution (pour les comprimés d' A 125 réalisés à 100 MPa) sont reportées figure C.31.

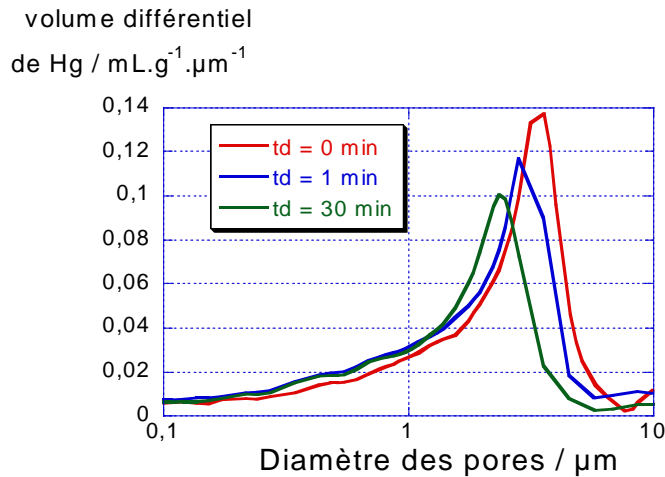


figure C.30 : influence du temps avant démoulage sur la taille des pores des comprimés d' A 125

Plus le temps de démoulage est grand et plus les pores sont petits, ce qui indique un réarrangement du système lors du maintien en matrice, même sous pression axiale nulle (la pression radiale étant évolutive, liée à un phénomène visqueux).

Des photographies au microscope électronique à balayage ont été réalisées sur ces mêmes comprimés.

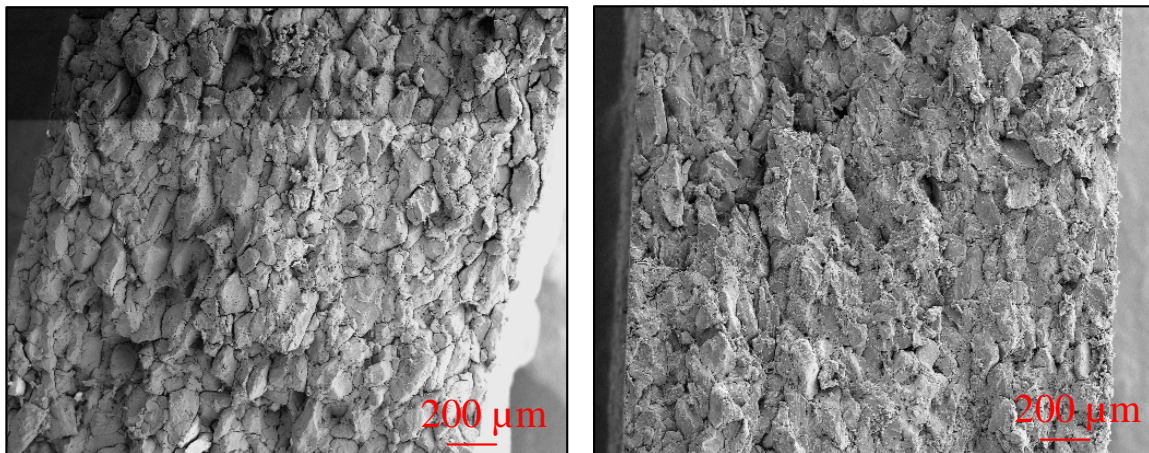


figure C.31 : influence du temps avant démoulage sur les faciès de rupture des comprimés d' A 125 à td=0 min (à gauche) et td=30 min (à droite)

Sur les photographies MEB, on distingue bien les grains du produit A pour td = 0 min tandis que pour td = 30 min on les distingue mal. On passe d'une rupture inter granulaire à td = 0 min à une rupture intra granulaire pour td = 30 min.

Ceci suppose une réorganisation des contacts (au départ micro-déformations sur les cristallites en contact entre les grains donnant de la cohésion inter grains, puis micro-déformations entre cristallites internes aux grains sur des échéances plus longues). Cela permet d'expliquer le fait que la résistance à la rupture augmente, et que la taille des pores diminue quand td augmente.

Une étude par diffraction des rayons X a été menée sur la poudre et sur des comprimés de produit A afin de déterminer d'éventuels changements microstructuraux lorsque le temps de démoulage varie.

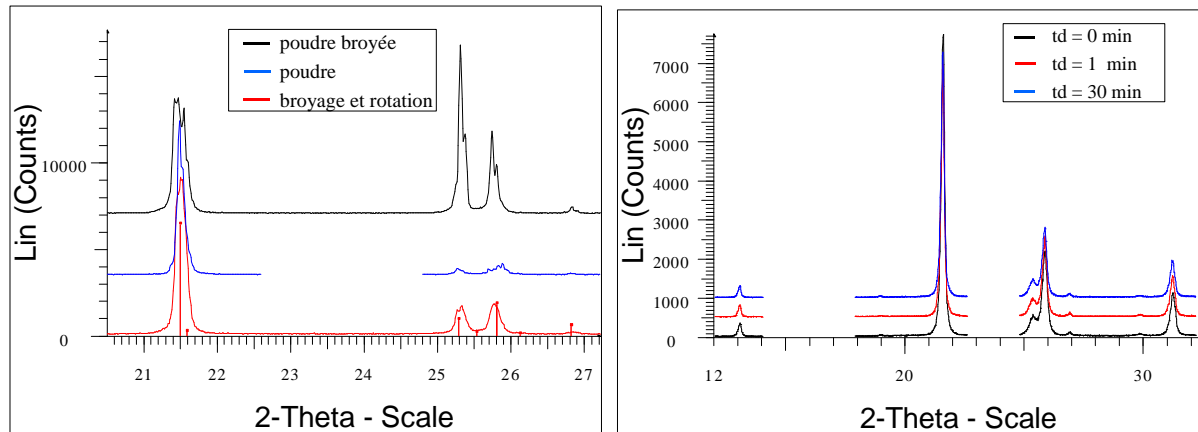


figure C.32 : influence de la rotation de l'échantillon et du broyage sur les diffractogrammes de la poudre initiale (à gauche) puis influence du temps avant démoulage sur comprimés d' A 125 à td=0 min, td= 1 min et td=30 min (à droite)

Les diffractogrammes sur poudre montrent des profils de raies mal définis et des intensités relatives non conformes à celles de la fiche JCPDS ; on suppose donc la présence d'orientations préférentielles au sein de cette poudre. Un broyage et une rotation de l'échantillon (15 tr.min^{-1}) atténuent fortement ce phénomène ; cela permet de disposer d'une référence correcte. Par ailleurs, les pics de diffraction observés sur les comprimés pour des temps avant démoulage croissants présentent des profils adéquats, et sont peu différents.

Nous pouvons donc obtenir des informations concernant les imperfections micro-structurales de ces comprimés, par l'analyse fondée sur l'interprétation de l'élargissement des raies de diffraction (méthode de Langford [C.8]). Après correction de l'élargissement expérimental (grâce à la modélisation obtenue à partir de la configuration de l'appareillage), nous pouvons extraire de la mesure de largeur d'une raie, la taille des cristallites et un taux de micro-déformations. La taille des cristallites est fixée à 130 nm (valeur obtenue pour la poudre de référence). Elle est supposée constante quelle que soit la valeur du temps de démoulage (ceci semble en accord avec les observations MEB).

Les résultats sont présentés pour différents plans réticulaires sur des comprimés d' A 125 réalisés à une pression de 100 MPa (figure C. 33). Nous observons une tendance à la baisse assez significative quand td augmente (baisse de 15% après 30 min).

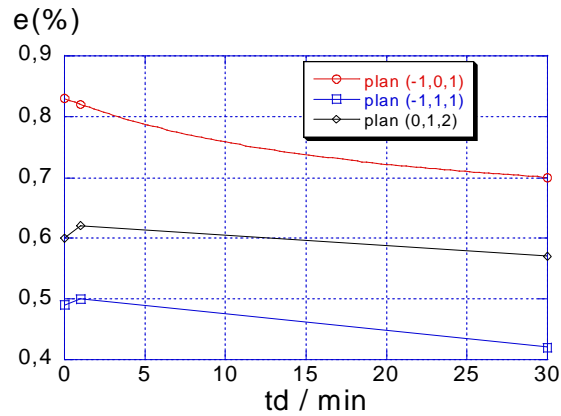


figure C.33 : influence du temps de démoulage sur les micro-déformations (e) des comprimés d'A 125

L'influence du temps avant démoulage se fait ressentir par des effets au niveau des cristallites qui composent les grains du produit A. Pour les expliquer, nous avons émis l'hypothèse qu'avant démoulage, une réorganisation à l'échelle de quelques micromètres intervient d'abord, aux contacts intergrains, sans modifier la majorité des contacts inter cristallites à l'intérieur des grains.

Ceci est vérifié au niveau des tailles de pores intra-granulaires qui diminuent dès les faibles temps avant démoulage ($t_d = 1\text{min}$), alors que les micro-déformations restent sensiblement les mêmes. Puis nous avons une réorganisation à l'intérieur des grains, modifiant leur forme, ce qui se traduit par une diminution plus forte des tailles de pores tandis que les micro-déformations chutent.

Ce phénomène peut aussi être rapproché des déformations visqueuses rapides et lentes qui sont observées lors de l'étude du temps de palier.

Nous pouvons proposer le schéma de la figure C.34 pour expliquer les phénomènes qui se déroulent lors du temps avant démoulage pour quatre grains.

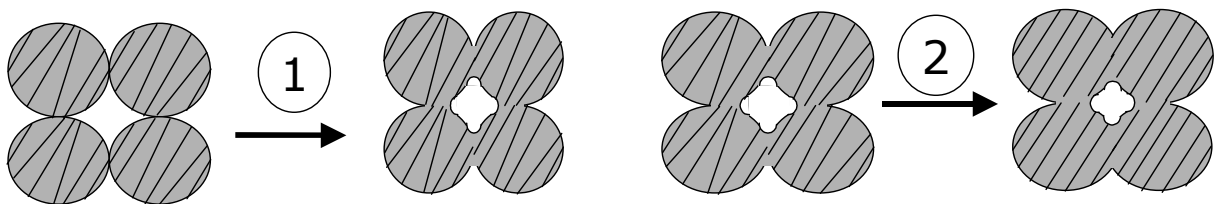


figure C.34 : représentation de l'influence du temps de démoulage sur quatre grains

En effet, dans un premier temps une chute rapide de la porosité et le gain en cohésion sont représentés par l'étape 1. Ensuite une réorganisation interne dans les grains est responsable d'une faible baisse de la porosité des comprimés et une légère augmentation de la résistance à la rupture (étape 2).

Nous pouvons résumer ce qui se passe lors de ce temps avant démoulage par le schéma (figure C.35).

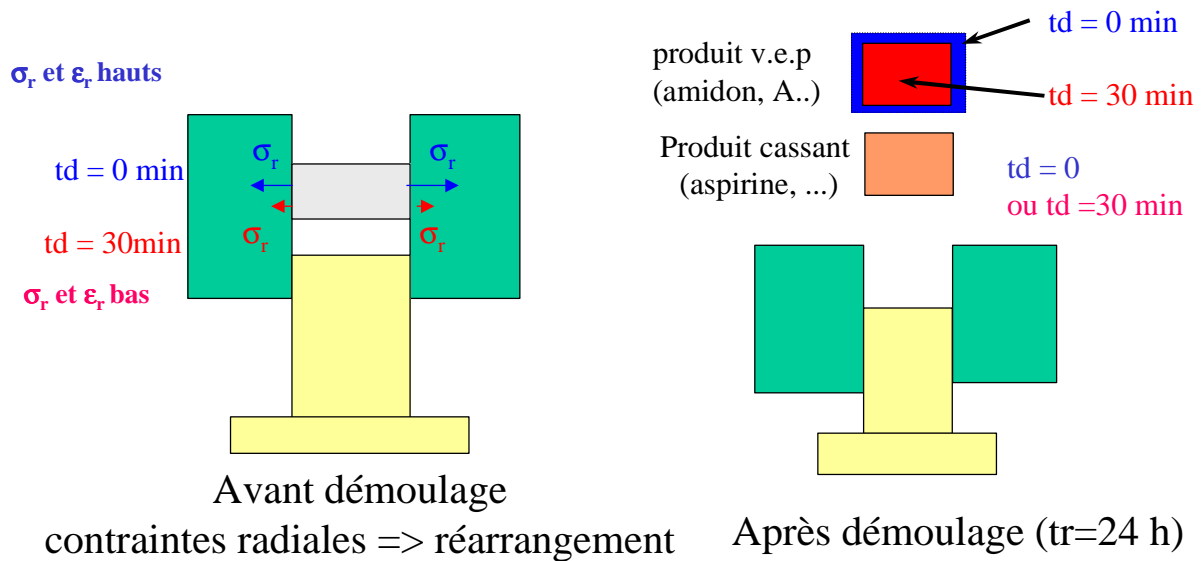


figure C.35 : schéma récapitulatif de l'influence du temps avant démoulage (td)

Avant le démoulage, l'évolution des contraintes radiales a été mise en évidence par les essais d'expulsion. Ensuite après le démoulage, les comprimés n'évoluent pas dans le cas de l'aspirine. Pour les produits visco-elasto-plastiques comme le produit A et l'amidon, la porosité relaxée des comprimés chute alors que la résistance à la rupture augmentent pour les temps de démoulage longs.

C.1.3. Conclusions

↳ les produits "naturels" ont une cohésion moins bonne que ceux qui ont été retravaillés pour avoir une meilleure compressibilité (PGS, SPT, AG 600), ce qui est logique.

↳ les conditions de stockage des produits ont une influence assez grande sur la cohésion des comprimés d'amidon et de produit A. L'humidité améliore la cohésion des comprimés de PGS et diminue celle du CS et du Produit A

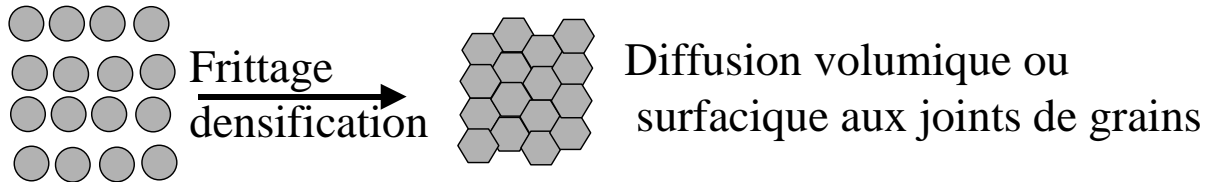
↳ la vitesse de montée en pression joue au niveau de la compétition entre réarrangement granulaire et fragmentation des grains. Plus la vitesse est faible, plus le réarrangement granulaire est important. Plus la vitesse est rapide, plus la fragmentation est importante. Pour l'aspirine AG 600T la résistance à la rupture est plus forte pour les vitesses de montée en pression rapide. Pour les autres produits la tendance contraire semble être observée.

↳ l'augmentation du temps de palier induit une augmentation de la résistance à la rupture des comprimés. Elle est assez importante pour tous les produits, grâce aux déformations visqueuses. Ceci est très marqué pour des produits visco-elasto-plastiques comme l'amidon et le produit A.

↳ la vitesse de descente en pression a très peu d'influence sur la porosité relaxée des comprimés.

↳ Lors de la période avant démoulage, surtout pour le produit A et l'amidon, une forte augmentation de la résistance à la rupture est observée. Les études en porosimétrie par intrusion de mercure et en diffraction des rayons X ont permis de montrer que le gain de cohésion est dû à une double réorganisation : d'abord à l'échelle du grain puis dans le grain lui-même.

Ces derniers résultats sur le produit A (notamment les résultats en diffraction des rayons X) montrent que l'évolution des grains lors de la compression peut nous faire penser à un phénomène de densification identique à celui observé lors du frittage.



C.2. Compression des mélanges

L'influence des paramètres de la compression et de la nature des produits sur la résistance à la rupture de comprimés mélange de poudre d'aspirine et d'amidon va maintenant être étudiée, en examinant les modèles théoriques existant en proposant aussi notre propre modélisation comme support explicatif de nos expériences présentées ensuite.

C.2.1. Etude théorique de l'évolution de la résistance à la rupture des mélanges

C.2.1.1. Modélisations existantes

La plupart des études de l'évolution de la résistance à la rupture se font en fonction de la fraction massique. Elles sont phénoménologiques. Ce sont en fait des études de cas pour tester les nouveaux excipients et décrire leurs comportements lors de la compression en mélange. Deux grandes tendances semblent se dégager pour les courbes de la résistance à la rupture en fonction de la fraction massique.

D'un côté nous avons des courbes minimums qui reflètent un manque de cohésion entre les deux constituants. C'est le cas par exemple des mélanges lactose - chlorure de sodium [C.9], saccharose - chlorure de sodium [C.10] et aussi amidon de pomme de terre pré-gélatinisé - chlorure de sodium [C.11].

Il y a aussi des courbes à maximum qui représentent des interactions liantes fortes entre les constituants. C'est le cas de mélanges lactose - cellulose [C.12].

Mais parmi les études théoriques proprement dites, [C.13,C.14,C.15] rares sont celles qui essaient de proposer des modèles de résistances à la rupture pour des mélanges binaire.

Leuenberger reprend son modèle établi pour les produits purs et l'applique pour les mélanges d'un composé A avec un composé B :

$$R_m = R_{\infty m} [1 - \exp(-A_m P \rho_m)] \quad (C5)$$

En posant $R_{\infty m} = (R_{\infty A})^{x_a} (R_{\infty B})^{(1-x_a)}$ et $A_m = x_a A_A + (1-x_a) A_B$ avec :

$R_{\infty A}, A_A, R_{\infty B}, A_B$: les paramètres du modèle de Leuenberger pour les produits A et B
 x_a : la fraction massique en produit A

Ce modèle a été amélioré en prenant en compte les interactions entre les produits avec des termes qu'il rajoute dans ces lois de mélange pour retrouver $R_{\infty m}$ et A_m .

Récemment des modèles basés sur les phénomènes de percolation ont été établis [C.15] toujours par Leuenberger suivant à l'équation :

$$R_m = k_1 (\rho_m - \rho_{cm})^{Tf} \quad (C6)$$

- k_1 : est un coefficient de proportionnalité
- ρ_m : est la masse volumique du mélange
- ρ_{cm} : est la masse volumique critique
- Tf : est un exposant de fracture

Ce modèle a été bâti pour des mélanges Avicel PH101, paracétamol et micro cristalline cellulose (MCC) et semble donner de bons résultats. Mais il reste fondé sur des relations macroscopiques sans justification théorique permettant de guider l'interprétation.

Nous allons maintenant développer un modèle plus simple de rupture intragranulaire, où les coefficients utilisés ont une signification physique précise.

C.2.1.2. Modèle de rupture intergranulaire

Dans un comprimé d'un mélange d'un produit 1 et 2 nous avons trois types d'interfaces : des interfaces 1-1, des interfaces 2-2 et des interfaces 1-2. Notre modélisation prend en compte les nombres de contacts N_{ij} , les énergies de surfaces γ_{ij} et les aires s_{ij} de contacts. Nous écrivons la résistance à la rupture sous la forme :

$$R_{12} = N_{11} \gamma_{11} s_{11} + N_{12} \gamma_{12} s_{12} + N_{22} \gamma_{22} s_{22} \quad (C7)$$

Avec R la résistance à la rupture du comprimé, N_{ij} le nombre de contact d'un grain i avec un grain j , γ_{ij} l'énergie de surface du joint i - j et s_{ij} la surface de contact entre i et j .

De plus pour les produits purs nous avons $R_1^0 = N_{11}^0 \gamma_{11} s_{11}$ et aussi $R_2^0 = N_{22}^0 \gamma_{22} s_{22}$.

Ces termes sont ceux des produits purs non mélangés ce qui nous permet d'évaluer les termes $s_{11}\gamma_{11}$ et $s_{22}\gamma_{22}$, à condition de connaître le nombre de contact N_{ii}^0 .

Donc, pour finir nous obtenons l'expression: $R_{12} = \frac{N_{11}}{N_{11}^0} R_1^0 + N_{12} \gamma_{12} s_{12} + \frac{N_{22}}{N_{22}^0} R_2^0$

Pour un mélange binaire de poudre de tailles différentes les nombres de contacts peuvent être calculés par le modèle de Dodds [C.16] ou alors de Suzuki-Oshima [C.17] corrigé (Annexe B.3).

Les courbes représentant la résistance à la rupture en fonction de la composition présentent la plupart du temps un minimum de valeur inférieure aux valeurs des produits purs.

Prenons par exemple le cas de notre mélange aspirine - amidon, les surfaces de contacts et énergies des produits purs servent de référence avec les points aux origines, les nombres de contacts sont estimés avec le modèle de Suzuki - Oshima corrigé et il ne reste qu'un paramètre ajustable $s_{12}\gamma_{12}$, les résultats sont représentés sur la figure C.36.

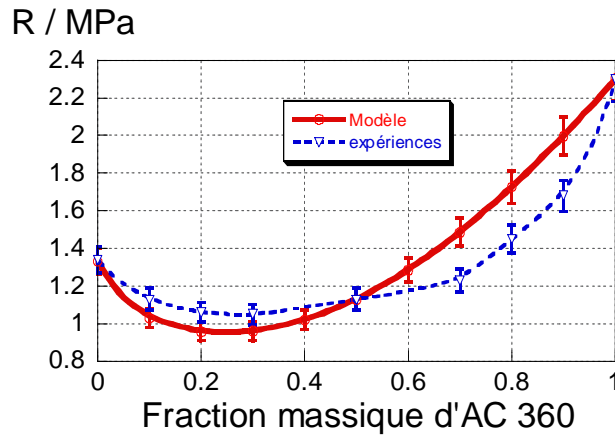


figure C.36 : comparaison entre résistance à la rupture calculée et expérimentale pour des comprimés d'aspirine AC 360

Nous avons obtenu ce résultat après une optimisation du paramètre $s_{12}\gamma_{12}$ que nous avons pris finalement égal à zéro. Cette valeur signifie une absence totale de cohésion entre les grains d'aspirine et d'amidon. Si nous reprenons la photographie MEB d'un mélange avec 75 % en masse d'amidon CS avec De l'aspirine AC 360, nous pouvons observer cette décohésion (figure C.37).

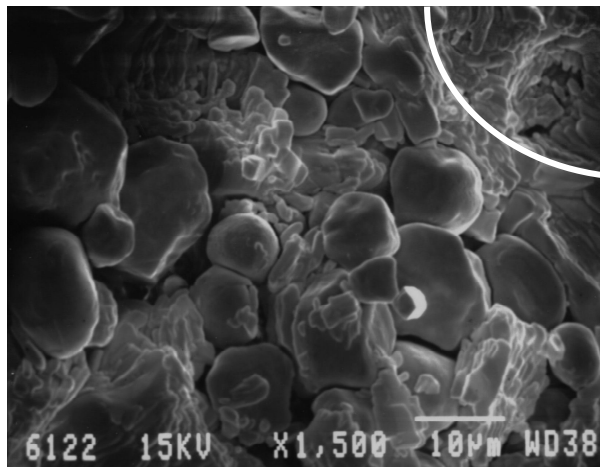


figure C.37 : photographie MEB d'un faciès de rupture d'un comprimé de mélange AC 360 et amidon CS réalisé à une pression de 180 MPa

En effet, dans le coin en haut à droite on observe les empreintes des grains d'amidon CS : la rupture du comprimé s'est donc faite entre les grains. De plus nous identifions bien tous les grains d'amidons en contact avec l'aspirine, à cause de cette très faible cohésion entre les grains d'aspirine et d'amidon.

Ce modèle n'est pourtant pas très bon. Ceci est dû aux hypothèses relativement simples que nous avons considérées : une distribution des contraintes uniforme, des contacts entre grains aléatoires, et une cohésion entièrement due aux contacts intergranulaire.

C.2.2. Etude expérimentale de l'évolution de la résistance à la rupture des mélanges

Après avoir étudié la résistance à la rupture des comprimés de façon théorique nous allons voir les paramètres qui peuvent avoir de l'influence sur cette propriété. Nous étudions le même mélange : aspirine - amidon.

C.2.2.1. Influence de la nature des produits

Dans un premier temps nous allons regarder l'influence de la nature des produits sur la résistance à la rupture des comprimés de mélange d'aspirine - amidon.

C.2.2.1.1. Influence de la granulométrie des poudres initiales

Les courbes d'évolution de la résistance à la rupture en fonction de la fraction massique de l'aspirine dans le mélange sont présentées sur la figure C.38 pour chacune des trois différentes aspirines mélangées avec de l'amidon standard CS. Les vitesses de montée et de descente en pression sont égales à 10 mm.min^{-1} , le temps de palier est d'une minute, le temps avant démoulage étant nul.

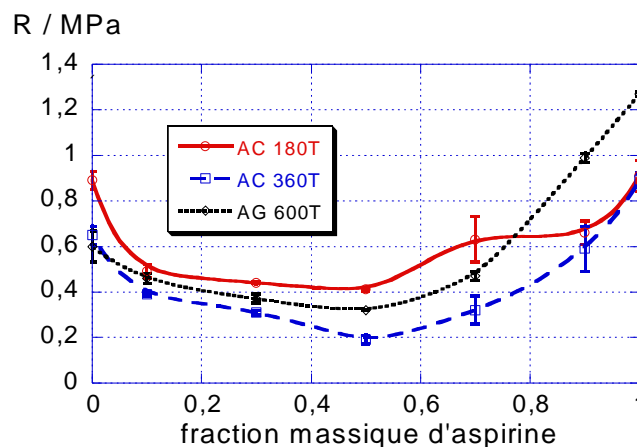


figure C.38 : résistance à la rupture des comprimés de mélanges en fonction de la fraction massique d'aspirine pour une pression de compression de 100 MPa

Les courbes de la résistance à la rupture (des comprimés de mélanges) ont la même forme pour les trois aspirines. Les résistances à la rupture des comprimés possèdent une valeur minimum inférieure aux résistances à la rupture des produits purs. Ceci peut être attribué à la très mauvaise cohésion entre l'aspirine et l'amidon comme nous l'avons montré précédemment.

Pour expliquer cette mauvaise cohésion, on peut retenir que l'aspirine est un produit cristallin fragmentaire alors que l'amidon est un produit visco-élastique avec une structure particulière en oignon.

De plus, les grains d'aspirines ont une forme aciculaire et les grains d'amidons sont plutôt circulaires. Pour ces raisons les contacts entre les grains d'aspirines et d'amidon sont peu liants et très réduits. Ainsi des effets liés à la structure des produits et à leur forme sont considérés.

Comme l'amidon existe avec différentes structures, il est intéressant de préciser ces effets en examinant l'influence de sa nature.

C.2.2.1.2. Influence de la nature de l'amidon

Regardons maintenant l'influence de la nature de l'amidon sur la résistance à la rupture des comprimés pour un mélange avec une aspirine donnée (AC 180T) et des amidons différents. Les conditions de compression sont identiques à celles utilisées lors des essais précédents ($P_{max} = 100 \text{ MPa}$; $v_m = v_d = 10 \text{ mm.min}^{-1}$; $t_p = 1 \text{ min}$; $t_d = 0 \text{ min}$). Les résultats sont représentés sur la figure C.39.

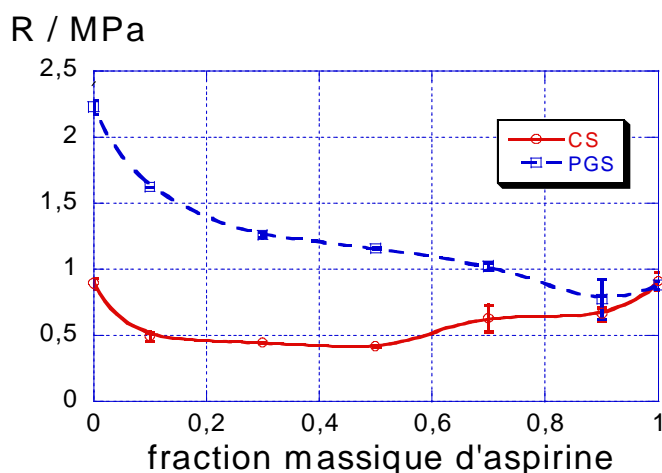


figure C.39 : résistance à la rupture des comprimés de mélanges en fonction de la fraction massique d'aspirine AC 180T pour une pression de compression de 100 MPa

Deux courbes différentes sont obtenues cette fois-ci. La courbe de la résistance à la rupture des comprimés de mélange réalisé avec l'amidon CS est voisine de celle vue lors du paragraphe précédent. La courbe de l'évolution de la résistance à la rupture des comprimés de mélange d'amidon PGS et d'aspirine AC 180T présente une allure analogue à celle obtenue avec pour les comprimés de mélange avec de l'amidon CS.

C.2.2.1.3. Influence du stockage de l'amidon

Nous avons réalisé des comprimés avec des mélanges aspirine - amidon qui ont été stockés pendant plus d'un mois sous une humidité relative de 95% et la température est de 22 °C. Les conditions de compression sont identiques à celles utilisés lors du paragraphe précédent ($P_{max} = 100 \text{ MPa}$; $v_m = v_d = 10 \text{ mm.min}^{-1}$; $t_p = 1 \text{ min}$; $t_d = 0 \text{ min}$). Les résultats sont représentés sur la figure C.40.

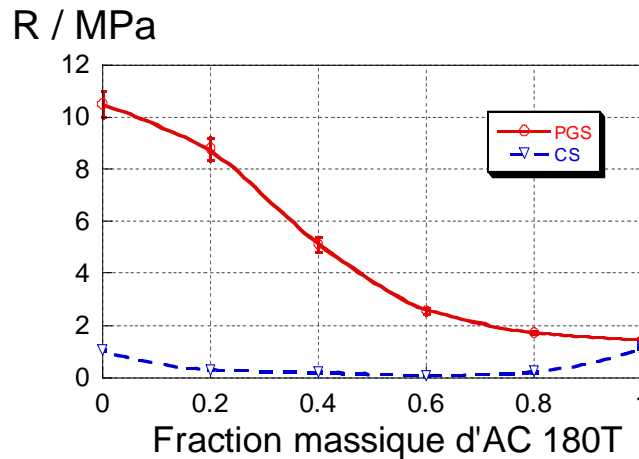


figure C.40 : résistance à la rupture des comprimés de mélanges en fonction de la fraction massique d'aspirine pour une pression de compression de 100 MPa

Le fait de stocker les produits sous une forte humidité relative et pendant un temps assez long ne fait qu'amplifier le comportement en compression des mélanges. En effet, les courbes de la figure C.40 ressemblent à celle de la figure C.39. Les comprimés de mélange réalisés avec de l'amidon CS présentent très peu de cohésion pour n'importe quelle fraction massique en aspirine. Le phénomène de décohésion est donc encore plus fort.

C.2.2.2. Influence des paramètres du procédé

Après avoir vu l'influence de la nature des produits sur la résistance à la rupture étudions maintenant celle des paramètres de la compression. Pour cela nous avons choisi de prendre des mélanges avec l'amidon CS et une aspirine cristallisée.

C.2.2.2.1. Influence de la pression de compression

Nous allons voir tout d'abord l'influence de la pression de compression sur les courbes de résistance à la rupture des comprimés de mélanges en fonction de la fraction massique d'aspirine. Les résultats pour des mélanges d'aspirine AC 180T / CS sont présentés en figure C.41 (protocole de compression : $v_1, v_d = 10 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$; $t_p = 1 \text{ min}$; $t_r = 24 \text{ h}$).

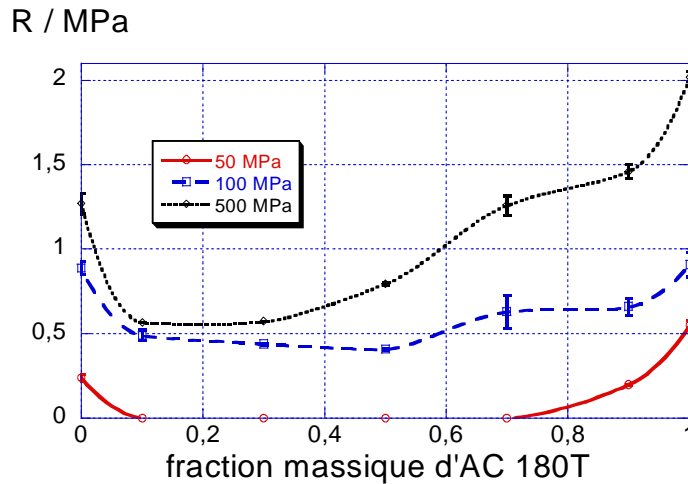


figure C.41 : résistance à la rupture des comprimés de mélanges en fonction de la fraction massique d'aspirine pour une pression de compression de 100 MPa (mélange AC 180T -CS)

Les mêmes formes de courbes à minimum sont observées pour les trois pressions de compression choisies. Le phénomène de décohésion se remarque d'autant plus à la pression de compression de 50 MPa où initialement les comprimés des produits ont une résistance à la rupture faible mais réelle. Pour quasiment toutes les fractions massiques d'aspirine, les comprimés de mélanges ont une résistance à la rupture nulle.

Donc nous avons le même comportement à la compression des mélanges aspirine - amidon CS pour les pressions de compressions différentes.

C.1.2.2.2. Influence de la vitesse de montée en pression

Etudions maintenant l'influence de la pression de compression sur les courbes de porosité relaxée en fonction de la fraction massique d'aspirine. Les résultats pour des mélanges d'aspirine AC 180T /CS sont présentées en figure C.42. La procédure de compression est la suivante : v_1 variable; $t_p = 1$ min; $t_r = 24$ h; $P_{max} = 100$ MPa.

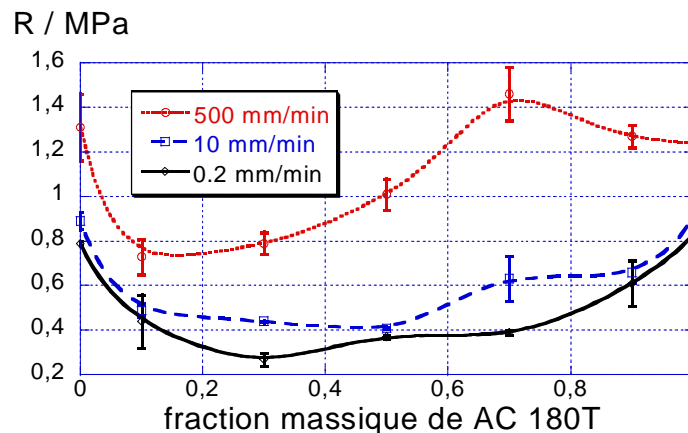


figure C.42 : résistance à la rupture des comprimés de mélanges en fonction de la fraction massique d'aspirine pour une pression de compression de 100 MPa (mélange AC 180T -CS)

L'influence de la vitesse de montée en pression sur les résistances à la rupture des comprimés ne semble pas évidente. En effet, pour les deux vitesses les plus faibles ($0.2 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$ et $10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$), les courbes sont quasiment identiques aux précédentes avec un minimum.

Mais la courbe des résistances à la rupture pour les comprimés passe à la fois par un minimum et aussi un maximum pour une fraction massique de 0.75. Il semble en effet un peu bizarre d'avoir un maximum pour ces courbes c'est à dire un comprimé qui possède une meilleure cohésion que les produits de départ. Donc l'hypothèse d'une erreur expérimentale semble la plus plausible, d'autant que les barres d'erreurs sont telles qu'il est possible de penser que la résistance à la rupture doit plutôt être constante pour les fractions massiques en aspirine de 0.75 à 1.

C.1.2.2.3. Influence du temps de palier isobare

L'influence du palier isobare sur les courbes de résistances à la rupture en fonction de la fraction massique d'aspirine pour des mélanges d'aspirine AC 180T / CS est présentée en figure C.43 (procédure de compression : $v_1 = v_d = 10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$; $P_{\text{max}} = 100 \text{ MPa}$; t_p variable ; $t_r = 24 \text{ h}$).

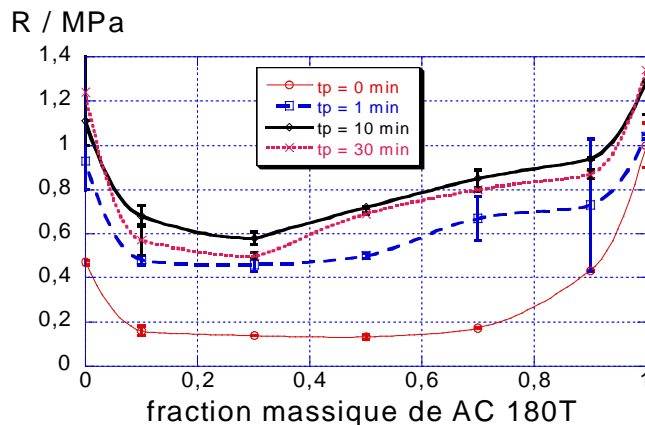


figure C.43 : résistance à la rupture des comprimés de mélanges en fonction de la fraction massique d'aspirine pour une pression de compression de 100 MPa (mélange AC 180T -CS)

Nous obtenons un ensemble de courbes qui ont toutes la même forme à minimum, décalées les unes par rapport aux autres en grande partie à cause des variations des résistances R_i^0 et R_j^0 avec un temps de palier croissant.

Lors du palier isobare les phénomènes qui rentrent en jeu sont lents et rapides et nous avons vu en début de chapitre que les résistances à la rupture des comprimés d'amidon CS augmentent assez fortement pour des temps de palier long.

C.1.2.2.4. Influence de la descente en pression

L'influence de la vitesse de descente en pression sur la résistance à la rupture des mélanges d'aspirine AC 360T / CS en fonction de la fraction massique d'aspirine est présentée en figure C.44 (procédure de compression : $v_1 = 10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$; $P_{\text{max}} = 100 \text{ MPa}$; $t_p = 1 \text{ min}$; $t_r = 24 \text{ h}$; v_d variable).

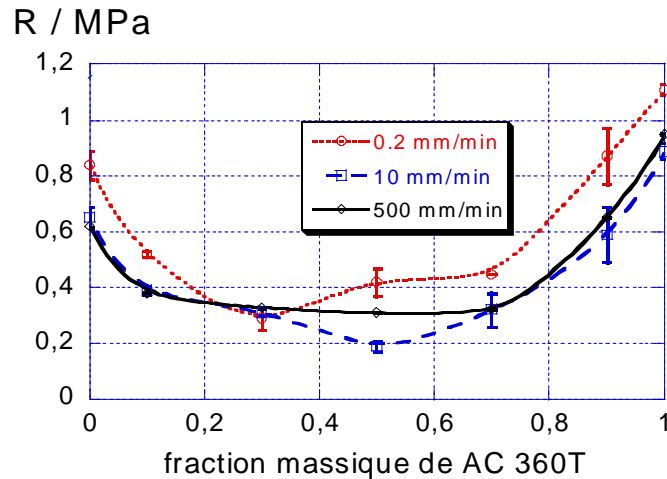


figure C.44 : résistance à la rupture des comprimés de mélanges en fonction de la fraction massique d'aspirine pour une pression de compression de 100 MPa (mélange AC 360T -CS)

Les courbes sont quasiment confondues aux erreurs de mesures près. Mais les courbes possèdent toujours un minimum. L'influence de la vitesse de descente en pression n'est donc pas notable pour la résistance à la rupture des comprimés de mélange aspirine amidon.

C.1.2.2.5. Influence du temps avant démoulage

Les résultats pour des mélanges d'aspirine AC 360T / CS sont présentés en figure C.45 (procédure de compression : $v_1, v_d = 10 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$; $P_{\text{max}} = 100 \text{ MPa}$; $t_p = 1 \text{ min}$; t_d variable ; $t_r = 24 \text{ h}$).

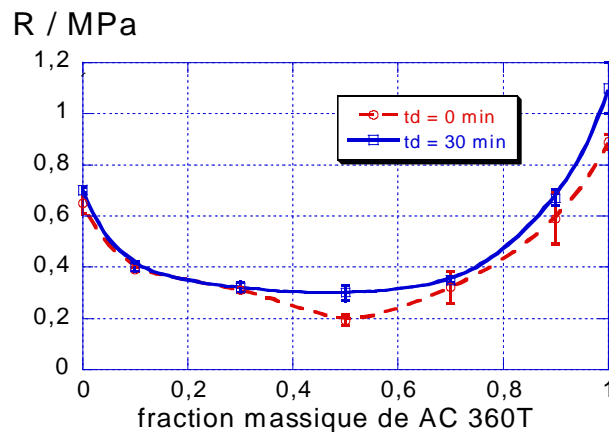


figure C.45 : résistance à la rupture des comprimés de mélanges en fonction de la fraction massique d'aspirine pour une pression de compression de 100 MPa (mélange AC 360T -CS)

Nous avons dans ce cas la très peu d'influence du temps avant démoulage sur les résistances à la rupture des comprimés de mélanges aspirines - amidon CS.

Ces résultats semblent logiques car les produits purs sont eux-mêmes très peu sensibles à ce paramètre.

C.2.3. Conclusions

L'étude de l'influence des paramètres sur les résistances à la rupture des comprimés de mélanges aspirines - amidon nous a permis de dégager les conclusions suivantes :

↳ un modèle de rupture intragranulaire reliant la résistance à la rupture avec des nombres de contacts entre les grains, des surfaces de contacts et des énergies de contacts a été établi. Ce modèle décrit correctement l'allure des évolutions des résistances à la rupture des comprimés de mélanges aspirine - amidon en fonction de la fraction massique.

↳ le mélange aspirine - amidon est caractérisé par une très mauvaise interaction entre les grains. Il en résulte des résistances à la rupture des comprimés en fonction de la fraction massique d'aspirine qui sont inférieures aux résistances à la rupture des comprimés de produits purs.

↳ l'évolution de la résistance à la rupture des comprimés est la même pour les trois aspirines mélangées avec l'amidon CS et l'amidon PGS. Ces évolutions sont exacerbées si nous prenons les produits stockés sous une humidité relative élevée.

↳ pour ce qui est de l'influence des paramètres du cycle, elle se fait ressentir sur les produits purs et de façon liée aux mélanges. En effet, les mêmes courbes à minimum d'évolution de la résistance à la rupture en fonction de la fraction massique en aspirine des comprimés sont observées. Les paramètres du cycle donnent les résistances à la rupture des produits purs, et les résistances à la rupture des comprimés sont ensuite fixées.

Bibliographie

- C.1. E. Ryshkevitch
Compression strength of porous alumina and zirconia
J. Am. Ceram. Soc., 36(2), 65-68, 1953
- C.2. H. Leuenberger, B.D. Rohera
I. Compactibility and compressibility of pharmaceutical powders
Pharm. Research, 3(1), 12-22, 1986
- C.3. N.G. Stanley-Wood, A. Abdelkarim, M-E. Johansson, G. Sadegnejad and N. Osborne
The variation, and correlation of, the energetic potential and surface areas of powders with degree of uniaxial compaction stress
Powder Tech., 60, 15-26, 1990
- C.4. E.N. Hiestand
Mechanical properties of compacts and particles that control tableting success
Journal of Pharm. Sci., 86(9), 985-990, 1997
- C.5. J.C. Masteau
Compressibilité et cohésion de produits pharmaceutiques. Etude et modélisation du comportement de mélanges binaire.
Thèse, Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne, 1998
- C.6. J.T. Fell and J.M. Newton
Determination of tablet strength by the diametral-compression test
Journal of Pharm. Sci., 59(5), 688-691, 1970
- C.7. P. Boustingorry
Elaboration d'un matériau composite à matrice gypse et renfort bois fragmenté - Amélioration de la résistance au vissage de produits préfabriqués en gypse.
Thèse, Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne, 2002
- C.8. J.I. Langford.
The use of the Voigt function in determining microstructural properties from diffraction data by means of pattern decomposition
Accuracy in powder Diffraction, E. Prince & J.K. Stalick Eds (NIST special publi. 846, 1992) 132, 166
d'après N. Audebrand, D. Louÿer
Modélisation et analyse des profils de raies de diffraction X par des solides nanocristallins
Proceedings, J. Phys IV France, 8, 5-109-5-118, 1998

- C.9. M. Sheikh-Salem, J.T. Fell
Compaction characteristics of mixtures of materials with dissimilar compaction mechanisms
Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 2(1), 309-314, 1981
- C.10. M.H.H. Es-Saheb
The compaction characteristics of binary powders
Eng. Sci., 137, 79-94, 1992
- C.11. B. van Veen, K. van der Voort Maarschalk, G.K. Bolhuis, K. Zuurman, H.W. Frijlink
Tensile strength of tablets containing two materials with a different compaction behaviour
Int. J. Pharm., 203, 71-79, 2000
- C.12. H.Vronams, C.F. Lerk
Densification behaviour of powder mixtures in relation to their bonding properties
Chem. Ing. Tech., 61(3), 256-257, 1989
- C.13. W. Jetzer, H. Leuenberger, H. Sucker
Compressibility and compactibility of powder mixtures
Pharm. Tech., 11(7), 33-48, 1983
- C.14. H. Leuenberger, B.D. Rohera
Fundamentals of powder compaction. II. The compression of binary powder mixtures
Pharm. Reserch, 3(2), 65-74, 1986
- C.15. M. Kuentz, H. Leuenberger
A new theoretical approach to tablet strength of a binary mixture consisting of a well and a poorly compactable substance
Eur. J. of Pharm. and Biopharm., 49, 151-159, 2000
- C.16. J.A. Dodds
The porosity and contact points in multicomponent radom sphere packings calculated by a simple statistical geometric model
J. Coll. and Int., 77(2), 317-327, 1980
- C.17. M.Suzuki, T. Oshima
Estimation of the coordination number in a two-component mixture of cohesive spheres
Powder technol., 36, 181-188, 1983

Chapitre D : Propriétés chimiques des comprimés : aptitude à la dissolution

"La nature voulant faire vraiment de la chimie a finalement créé le chimiste"
G.Bachelard (1884-1962)

Après la réalisation des comprimés, nous allons étudier leurs comportements lors de la dissolution. Cette étude a pour but de déterminer l'influence de divers paramètres sur la cinétique de dissolution et surtout d'optimiser la réalisation du comprimé pour avoir une meilleure dissolution. Ces paramètres sont caractéristiques du comprimé lui-même, comme la porosité relaxée par exemple mais dépendent du mode opératoire employé pour réaliser cette dissolution.

Dans un premier temps, nous allons considérer le cas de la dissolution du produit pur, avec pour commencer la présentation une étude théorique qui permet de poser les équations d'évolution de la concentration en produit pur en fonction du temps de dissolution. Ensuite, nous allons décrire les divers montages utilisés pour réaliser la dissolution pour terminer par l'étude expérimentale de la dissolution de l'aspirine comprimée ou en poudre.

Dans la seconde partie du chapitre nous présentons l'étude de la dissolution des comprimés de mélanges aspirine / amidon. Nous allons essayer de réaliser dans un premier temps une simulation du délitement du comprimé de mélange en utilisant l'analyse d'image. Ensuite, la partie expérimentale sera divisée en deux avec d'abord l'influence des paramètres de compression et des produits sur la dissolution des comprimés. Pour finir une étude de ces phénomènes par granulométrie laser sera exposée.

D.1. Produits Purs

D.1.1. Etude théorique de la dissolution des produits purs[D.1]

Tout d'abord nous ne traiterons que le cas des comprimés à dissolution rapide (pas de dissolution prolongée et modulée). Dans la littérature, l'équation décrivant l'évolution de la masse de produit dissoute en fonction du temps qui est utilisée dans le domaine pharmaceutique [D.2,D.3,D.4] est la formule de Noyes et Whitney [D.5] ou de Hixson et Crowell [D.6].

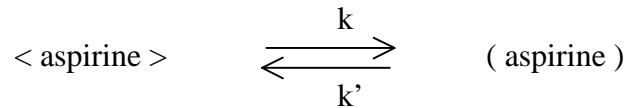
$$-\frac{dm}{dt} = k_D S(C_s - C) \quad (\text{Noyes et Whitney}) \quad \text{ou} \quad \frac{dC}{dt} = \frac{k_D S}{V}(C_s - C) \quad (\text{Hixson et Crowell}) \quad (\text{D.1})$$

m est la quantité non dissoute, k_D est le coefficient de transfert, S la surface de solide en contact avec le liquide, C est la concentration dans le liquide, C_s la concentration en surface égale dans ce cas à la solubilité du produit, et V le volume de liquide.

D.1.1.1. Etude cinétique de la dissolution

Pour retrouver ces équations nous allons considérer que la dissolution est composée de deux étapes, une étape interfaciale et un transfert diffusionnel vers le volume.

L'équation de la dissolution qui est une étape interfaciale élémentaire est :



Dans cette équation, $\langle \text{aspirine} \rangle$ représente les fragments solides d'aspirine dans la solution et (aspirine) représente l'aspirine dissoute en solution, k et k' sont les constantes cinétiques des réactions aller et retour. On suppose que l'aspirine moléculaire ne se dissocie pas

↳ Si la réaction chimique est l'étape limitante nous obtenons l'équation suivante dans la plupart des cas :

$$v = \frac{V_{\text{liq}}}{S} \frac{dC}{dt} = k - k' C \quad (\text{D.2})$$

Avec v la vitesse spécifique, C la concentration en aspirine dans la solution, S la surface externe développée des fragments d'aspirine, V_{liq} est le volume total de liquide, k et k' les constantes cinétiques de l'équation (D.1).

$$v = \frac{V_{\text{liq}}}{S} \frac{dC}{dt} = k \left(1 - \frac{C}{C_{\infty}}\right) \quad \text{avec} \quad C_{\infty} = \frac{k}{k'} \quad (\text{D.3})$$

Dans cette équation C_{∞} est la concentration à l'équilibre thermodynamique, et k est la constante cinétique de la réaction aller. Cette constante suit la loi d'Arrhénius avec une énergie d'activation E_a .

$$k = k_0 e^{-\frac{E_a}{RT}} \quad (\text{D.4})$$

↳ Si le transfert externe est limitant, nous considérons une approche globale et nous appliquons la théorie de la diffusion à travers un film d'épaisseur δ . Nous obtenons :

$$v = \frac{V_{\text{liq}}}{S} \frac{dC}{dt} = J_{\text{diff}} \quad \text{avec} \quad J_{\text{diff}} = \frac{D}{\delta} (C_{\text{éq}} - C) \quad (\text{D.5})$$

Avec v qui est la vitesse spécifique de dissolution, C la concentration en aspirine dans la solution, $C_{\text{éq}}$ la concentration de l'aspirine à l'équilibre, S la surface du produit en contact avec le liquide et D/δ le coefficient de transfert. C'est le flux diffusionnel qui impose la vitesse spécifique.

Nous remarquons que nous avons une équation différentielle qui est de la même forme dans les deux cas. Nous n'envisagerons que le cas d'un transfert externe limitant avec l'équation différentielle suivante :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D}{\delta V_{\text{liq}}} S (C_{\text{éq}} - C) \quad (\text{D.6})$$

D.1.1.2.Cas particuliers

Nous allons traiter maintenant l'influence de la géométrie des grains sur la vitesse de dissolution. Nous allons considérer divers cas qui correspondent à diverses formes géométriques (surface plane "infinie", un grain sphérique et un ensemble de grains sphériques).

D.1.1.2.1. Surface plane

Dans un premier temps considérons le produit avec une surface de solide S qui reste constante dans le temps. L'équation devient alors intégrable :

$$\frac{dC}{(C_{\text{éq}} - C)} = \frac{D}{\delta V_{\text{liq}}} S dt \quad \text{donc} \quad C(t) = C_{\text{éq}} \left(1 - \alpha e^{-\frac{D}{\alpha V_{\text{liq}}} S t} \right) \quad (\text{D.7})$$

Nous obtenons une équation littérale de la concentration en fonction du temps qui présente une forme exponentielle. La constante d'intégration α est déterminée par la concentration initiale du produit.

D.1.1.2.2. Un grain sphérique

Si nous considérons les fragments d'aspirine comme un grain sphérique de rayon R et de volume molaire V_m nous avons la variation homothétique de volume des grains en fonction de la vitesse spécifique v [D.7] :

$$dV = -4\pi R^2 V_m v dt = 4\pi R^2 dR \quad \text{on a donc} \quad V_m v dt = dR \quad (\text{D.8})$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = \frac{S(t)}{V_{\text{liq}}} v = \frac{S(t)}{V_{\text{liq}}} \frac{D}{\delta} (C_{\text{éq}} - C(t)) \quad (\text{D.9})$$

Nous avons dans ce cas une équation différentielle un peu plus complexe que dans le cas précédent. Nous pouvons calculer le rayons sur un petit intervalle de temps dt et ainsi calculer la surface en contact avec la solution $S(t)$.

L'équation D.9 permet d'avoir la vitesse de dissolution en fonction du temps, de la concentration et des divers constantes liées aux produits et aux conditions de dissolution (D , δ , V_m , R , N), variables selon les méthodes expérimentales choisies.

D.1.2. Etude expérimentale de la dissolution des produits purs

D.1.2.1. Modes opératoires et méthode de dosage

Les protocoles opératoires de la dissolution des comprimés effectués par les pharmaciens sont réglementés et décrits dans les pharmacopées européennes ou américaines. Nous nous en sommes inspirés pour faire notre étude exploratoire.

D.1.2.1.1. Schémas du montage

✓ Réacteur à fond profilé (RFP)

Ne disposant pas d'appareils dédiés à ce type d'expérience, dans un premier temps nous avons réalisé un montage original schématisé ci-dessous (figure D.1) qui est un réacteur à fond profilé (RFP).

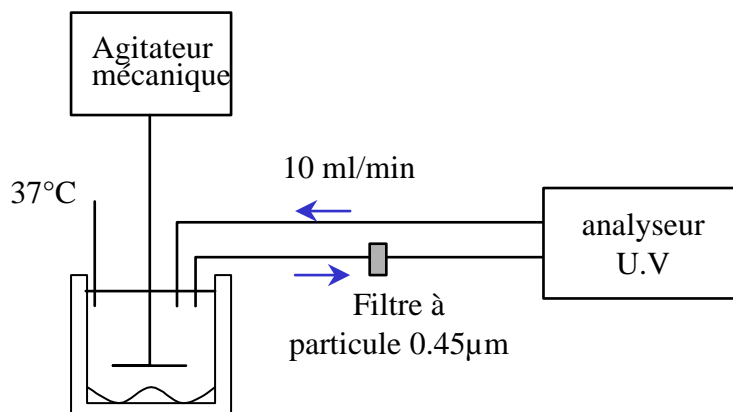


figure D.1 : schéma du dissolutest de notre laboratoire

Le réacteur à fond plat n'étant pas le plus performant du point de vue des conditions hydrodynamiques nous avons donc choisi un réacteur à fond profilé. Les dimensions du réacteur ont été choisies de telle sorte qu'il contienne un litre de liquide. Le rayon intérieur et la hauteur sont égaux à 11 centimètres.

Nous travaillons avec une solution d'acide acétique tampon de $\text{pH} = 4,5$, nous gardons un volume constant de 1 litre. L'agitateur magnétique est constitué d'un moteur à vitesse variable entraînant une pale d'agitation de diamètre 40 mm à quatre panneaux inclinés à 45° qui se situe à un tiers de la hauteur du liquide.

Un filtre (à particules) de $0.45 \mu\text{m}$ est installé pour arrêter les particules d'amidon en suspension ainsi que les particules solides d'aspirine non dissoutes. L'analyseur spectrométrique de lumière ultraviolet est un VARIAN SCAN 300 double faisceaux que nous utilisons en continu grâce à une pompe péristaltique de débit $10 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ connectée à une cuve à circulation de trajet optique de 1cm.

✓ Cellule à flux continu (CFC)

Le montage décrit précédemment n'étant pas reconnue par la pharmacopée pour étudier la dissolution des comprimés, il est nécessaire de se référer à une méthode reconnue par la pharmacopée américaine : la méthode du flux continu. Selon cette méthode, une pompe à piston refoule le solvant à partir d'un réservoir de stockage dans la cellule. Le milieu de dissolution s'écoule de façon pulsée dans la direction verticale à travers la cellule et la quitte par un système de filtration qui retient les particules non dissoutes. Une fois que le liquide a quitté ce système, il est renvoyé dans le réservoir de stockage.

L'équipement commercial pour des études expérimentales (appelé DISSOTEST et mis au point par SOTAX SA) est constitué de l'appareil de dissolution SOTAX CE 1 et de la pompe à piston SOTAX CY 1 D. Un bain thermostatique est nécessaire en complément de cet appareillage. Ce bain, dans lequel l'appareil de dissolution SOTAX CE 1 sera plongé, a une température de 37°C . Ce dispositif correspond à l'appareil 4 de la pharmacopée américaine et est représenté sur la figure suivante :

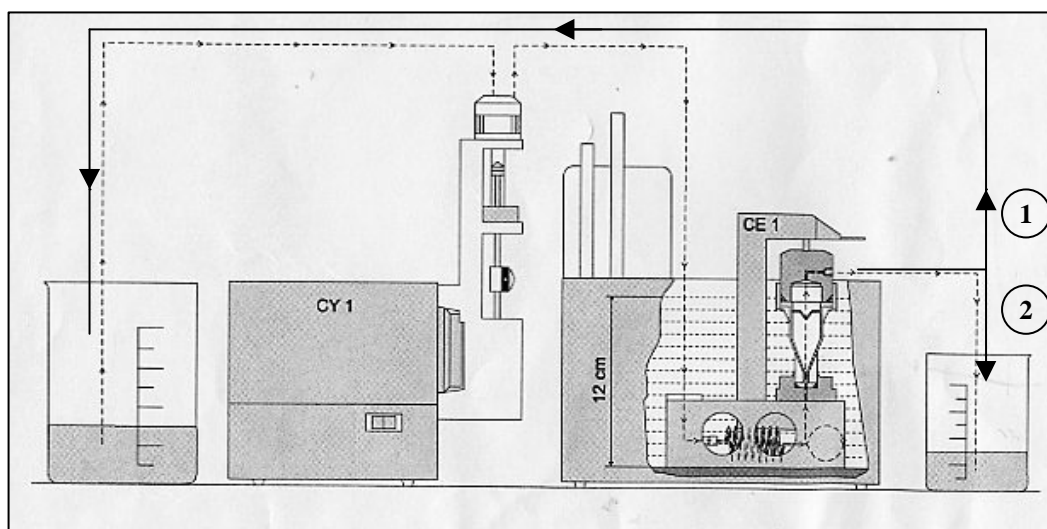


figure D.2 : schéma de la cellule de dissolution à flux continu (SOTAX CE 1) et de la pompe à piston (SOTAX CY1)

La pompe à piston SOTAX CY 1 D permet de régler le débit du milieu de dissolution entrant dans la cellule. La technique de dosage est la même que celle qui a été décrite précédemment. Le volume est maintenu constant (1 litre) et le dosage s'effectue par prélèvement continu dans le réacteur grâce à la pompe péristaltique (chemin 1 sur le schéma précédent). Le pH et la température du milieu sont identiques. Il est à noter qu'avec ce système, une étude en circuit ouvert peut et sera effectuée c'est à dire que le réservoir de stockage et celui contenant la solution à prélever pour le dosage seront différents (chemin 2 sur le schéma précédent).

Pour suivre la cinétique de dissolution de l'aspirine, il est possible de doser l'aspirine en solution. Même si la méthode par pHmetrie est parfois utilisée [D.8], celle du dosage par absorption dans l'ultraviolet du rayonnement est la plus répandue [D.9,D.10]. De plus, cette méthode est préconisée par les différentes pharmacopées.

D.1.2.1.2.Méthode de dosage par absorption dans l'ultraviolet

L'aspirine absorbe dans l'ultra violet comme le prouve le spectre d'absorption ci - dessous (figure D.3). L'expérience a été réalisée avec une solution d'aspirine à $5 \cdot 10^{-3} \text{ g.L}^{-1}$ dans une solution tampon d'acide acétique.

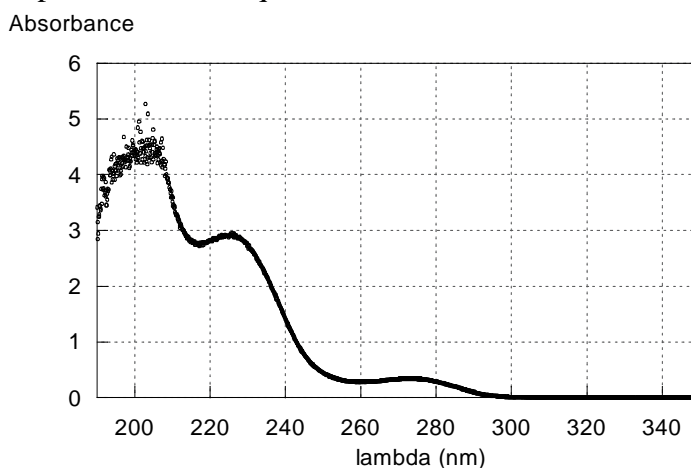


figure D.3 : spectre d'absorption de l'aspirine

La loi de Beer relie la concentration en aspirine avec la valeur d'absorption par la relation suivante :

$$A = \epsilon bC$$

Où A est l'absorbance

b le chemin optique (en cm),

ϵ l'absorptivité molaire (en $\text{L.g}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)

C la concentration en aspirine (en g.L^{-1}).

Nous observons, sur ce spectre, trois pics d'absorption à 180 nm, 230 nm, et 275 nm. Les deux premiers possèdent un maximum très élevé, le troisième étant moins intense.

Le choix de la longueur d'onde qu'il faut sélectionner pour effectuer les mesures n'a pas été facile. Comme nous voulons doser des comprimés contenant 0.25 g ou 0.5 g d'aspirine il ne faut pas que l'absorbance pour ces concentrations soit trop élevée. Or, même l'intensité du dernier pic est trop forte pour des concentrations proches de 0.5 g.L^{-1} . C'est pour cette raison que les mesures ont été effectuées à une longueur d'onde de 258 nm ou se situe le minimum, ce qui nous permet d'avoir une bonne gamme d'absorbance pour toutes les concentrations en aspirine.

De plus, il faut noter qu'une réaction d'hydrolyse de l'aspirine a lieu dès que celle-ci est en solution. Nous avons donc étudié la cinétique de cette réaction pour savoir si elle influe sur les valeurs de concentrations calculées par la loi de Beer.

Comme la durée de l'expérience peut dépasser une heure et que l'hydrolyse prend plus d'un mois pour être complète (la vitesse d'hydrolyse reste assez faible), nous pouvons donc négliger les variations d'absorbance dues à cette réaction. Nous avons pu vérifier ces hypothèses par des travaux exposés en Annexe D.1.

Nous utiliserons souvent le degré d'avancement de la réaction de dissolution $\lambda(t)$ qui est égal à la concentration au temps t divisé par la concentration à la fin de la réaction de dissolution. Ce nombre λ est adimensionnel et est compris entre 0 et 1.

D.1.2.2. Influence des paramètres liés aux dissolutests

Dans un premier temps, nous allons étudier la dissolution de l'aspirine seule sous la forme de comprimé et de poudre.

D.1.2.2.1. Influence de la vitesse d'agitation

✓ Réacteur à fond profilé (RFP)

Pour savoir quel est le phénomène limitant, nous avons effectué des expériences avec des comprimés identiques. Nous avons juste changé la vitesse d'agitation. Si la vitesse d'agitation n'a pas d'influence sur la vitesse de dissolution alors la réaction d'interface est l'étape limitante. Dans le cas contraire, il s'agit de phénomènes de transfert diffusionnel.

Nous avons effectué des mesures à différentes vitesses (de 0 à 400 tr.min⁻¹). Les résultats sont présentés en figure D.4; toutes les expériences ont été faites avec des mélanges contenant 0.25g d'aspirine AC 360T et 10 % en masse d'amidon CS comprimés à 100 MPa.

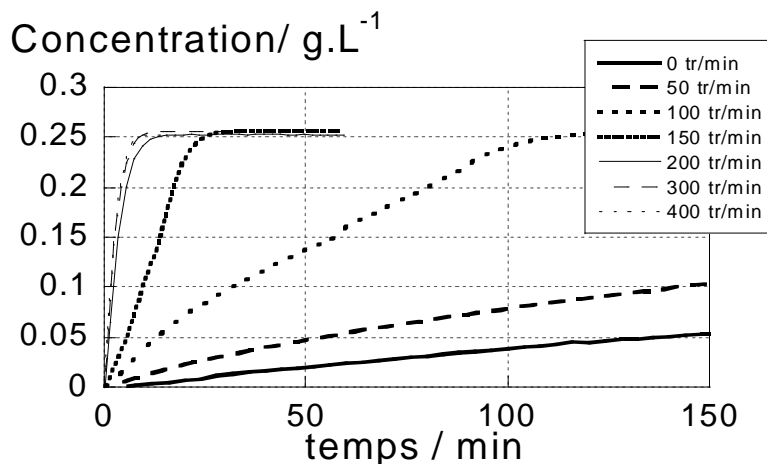


figure D.4 : influence de la vitesse d'agitation sur la dissolution.

Nous pouvons remarquer que plus la vitesse d'agitation augmente, plus la dissolution est rapide. Mais à partir d'une certaine vitesse, celle-ci n'a plus d'influence. Nous avons donc en premier un régime où la réaction limitante est le transfert externe pour des vitesses d'agitation faibles. Pour les vitesses d'agitation élevées ($\geq 200 \text{ tr}\cdot\text{min}^{-1}$) nous avons un régime limité par la réaction d'interface.

Notons qu'il existe une valeur minimale de vitesse en deçà de laquelle les essais réalisés ne sont pas exploitables. En effet, si la vitesse d'agitation est inférieure à $150 \text{ tr}\cdot\text{min}^{-1}$, l'aspirine fragmentée après délitement n'est plus maintenue en suspension mais reste au fond du réacteur.

✓ Cellule à flux continu (CFC)

L'étude de la cellule à flux continu est divisée en deux parties. Dans un premier temps, les conditions hydrodynamiques de la méthode du flux continu (variation du débit de la pompe et présence de billes) sont abordées.

Dans un deuxième temps, la nature du circuit (fermé ou ouvert) est étudiée. Ceci va permettre de trouver les meilleures conditions d'utilisation de la cellule.

✓ Influence du débit

Dans un premier temps, il est nécessaire de vérifier le débit de la pompe. En fait, ce test permettra de vérifier deux choses : la valeur du débit elle-même mais aussi le fait de savoir si la pompe permet de maintenir un débit constant. En effet, il est important que la pompe soit assez puissante pour que le débit soit le même pour tous les types d'expériences effectuées. Cependant, il ne sera possible de calculer qu'un débit moyen car la pompe à piston fonctionne, par définition, par à-coups c'est-à-dire que le liquide est pompé (puis rejeté) par jets successifs. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau de l'Annexe D.2.

Le débit de la pompe est donc constant, la valeur de celui-ci est très proche de la valeur de consigne qui sera donc prise comme valeur exacte. La pompe à piston SOTAX CY 1 D permet un débit réglable allant de $5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ à $50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$. L'étude de l'influence du débit sur la vitesse de dissolution est faite pour 5 débits différents. La courbe donnant le degré d'avancement pour la réaction de dissolution pour des comprimés d'AC 180T + 10% CS en fonction du temps est présentée sur la figure D.5.

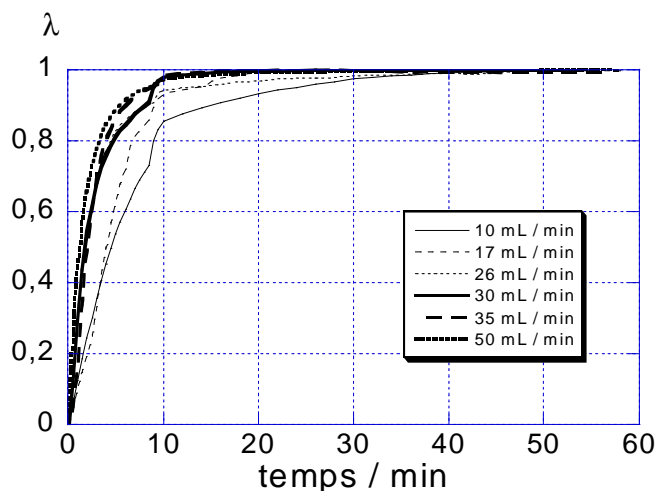


Figure D.5 : Degré d'avancement en fonction du temps pour différents débits de la pompe à piston SOTAX CY 1 D

A partir des courbes obtenues, il est possible de tirer la conclusion suivante : la vitesse de dissolution augmente avec le débit. Cependant, à partir de $26 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, une augmentation de débit a peu d'effet sur la vitesse de dissolution.

Il existe donc un débit limite à partir duquel la vitesse de dissolution ne varie plus. Pour les expériences suivantes, le débit sera fixé à $30 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$.

✓ Ajout de billes dans la cellule

Pour pouvoir travailler avec un flux laminaire dans la cellule, il faut ajouter des billes de verre dans la cellule. L'ajout des billes est quantifié dans la pharmacopée : la masse de billes à placer dans la cellule est de six grammes. Le diamètre de celles-ci est de 1 mm.

Le débit sera réglé au maximum soit $50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ pour un comprimé d'AC 180T + 10% CS. La courbe obtenue est présentée figure D.6.

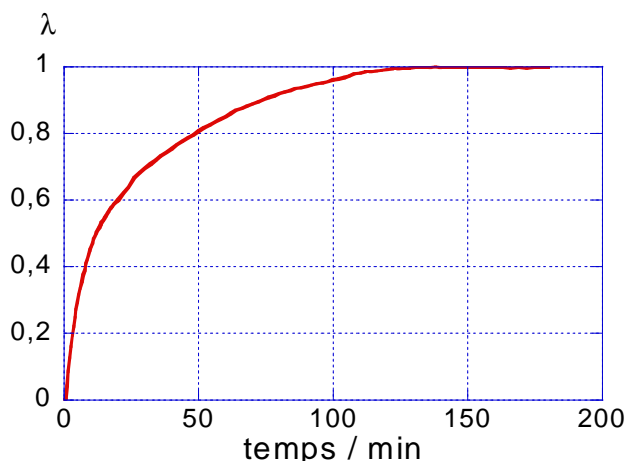


Figure D.6 : degré d'avancement en fonction du temps pour un débit de 50 ml/min avec 6 grammes de billes dans la cellule – système fermé

Cette courbe montre que la dissolution est bien plus lente avec les billes que sans elles : il faut 140 minutes au lieu de 20 minutes pour avoir une dissolution complète avec un débit est maximal. Ceci est dû au fait que les billes rendent certes le flux laminaire mais aussi l'agitation bien plus faible.

Pour obtenir une limitation de la vitesse de dissolution pour la réaction d'interface en utilisant cette méthode, il faudrait donc une pompe à piston bien plus puissante. C'est pour cette raison que la méthode sans les billes a été retenue.

✓Etude du circuit ouvert

Jusqu'à présent, l'étude de la vitesse de dissolution s'est faite en circuit fermé. Il est maintenant intéressant de procéder à cette étude en circuit ouvert. Nous aurons d'un côté le réservoir de stockage du milieu de dissolution et de l'autre le réservoir où est prélevé la solution à doser.

Le milieu de dissolution (préalablement élevé à la température de $37 \pm 0,5$ °C conformément à la pharmacopée) est prélevé du réservoir grâce à la pompe puis est envoyé dans la cellule où se produit la dissolution. Il est enfin transféré dans un autre réservoir de grande contenance où il sera dosé. Le dosage se fera par prélèvement d'échantillons à intervalles de temps réguliers ce qui donne les résultats en figure D.7.

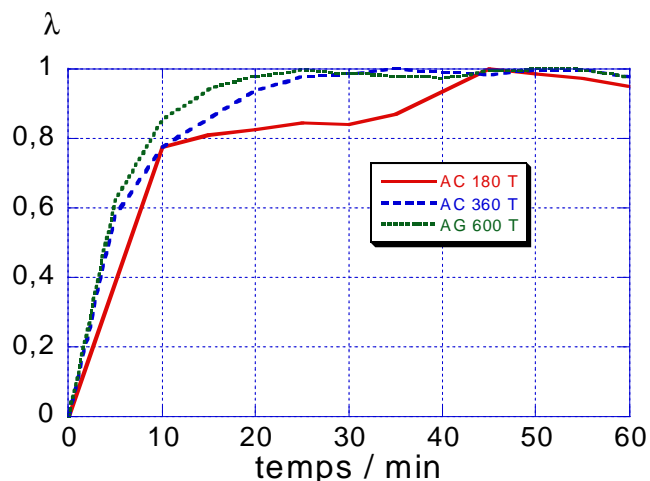


Figure D.7 : degré d'avancement en fonction du temps pour les comprimés des trois aspirines en circuit ouvert (258 nm)

Les résultats sont un peu atypiques et les expériences sont non reproductibles. Ceci peut être dû aux problèmes rencontrés dans cette méthode. En effet, les premières concentrations ne sont pas accessibles car il y a trop d'aspirine par volume de liquide faible et même à 258 nm l'absorbance est trop élevée donc nous ne pouvons pas déterminer la concentration d'aspirine. Ensuite, il n'est pas possible d'utiliser la pompe péristaltique, il faut donc prélever des échantillons dans le récipient, ce qui pose le problème de l'échantillonnage dans les liquides.

C'est pour toutes ces raisons qu'il a été préféré la méthode en circuit fermé.

D.1.2.3. Influence de la nature des produits

D.1.2.3.1. Dissolution des poudres d'aspirine pure

En ce qui concerne la dissolution des poudres d'aspirines, se pose le problème de la mouillabilité de la poudre. Cette dernière reste à la surface du liquide si rien n'est fait. Pour pallier ce problème, il faut soit rajouter un tensio-actif (T.A.) à l'eau soit remuer la surface du liquide à l'aide d'une spatule (agitation mécanique A.M).

Nous avons effectué la dissolution des poudres d'aspirine à une vitesse d'agitation de $200 \text{ tr} \cdot \text{min}^{-1}$. Les résultats pour ces deux procédés, permettant d'éviter les problèmes liés à la mouillabilité de l'aspirine, sont présentés sur la figure D.8.

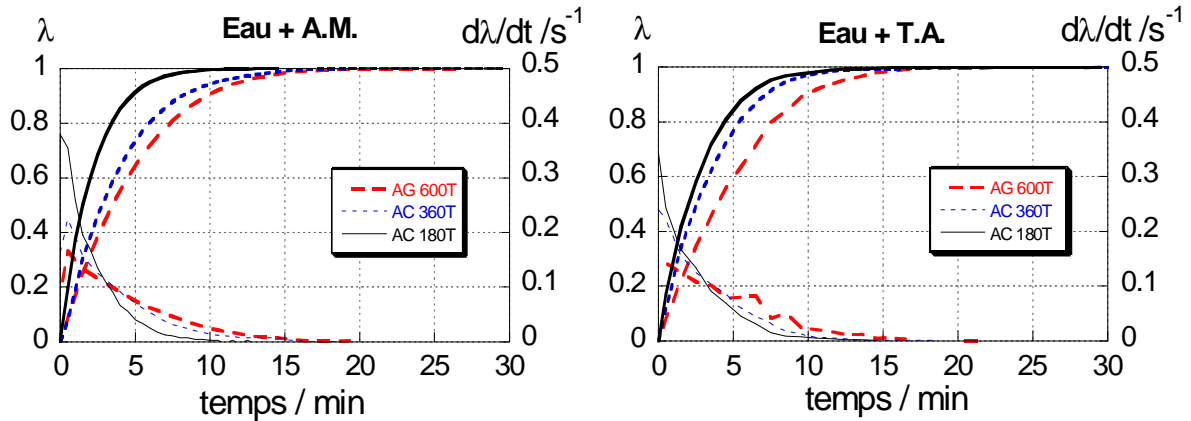


figure D.8 : dissolution des poudres d'aspirines avec tensio - actif ou agitation

Nous pouvons remarquer que nous obtenons des courbes similaires. Plus le grain d'aspirine est petit, plus la dissolution est rapide. L'AC 180T se dissout plus rapidement que l'AC 360T qui elle même se dissout plus vite que l'AG 600T. Cependant des différences existent entre les deux séries de courbes. En effet, pour l'AC 360T la dissolution est plus rapide lorsque le tensio - actif est ajouté, car il est difficile de disperser les grains d'AC 360T avec une agitation manuelle.

Cependant, aucune mesure ne pourra être faite dans le cas de la méthode du flux continu car le problème de mouillabilité ne peut pas être résolu pour des questions pratiques. La poudre colle aux parois de la cellule en plastique dès les premières secondes où la solution pénètre dans celle-ci. Le milieu n'étant pas assez agité, il n'est pas possible de la décoller et ainsi de la dissoudre.

D.1.2.3.1. Dissolution des comprimés d'aspirine pure

Nous avons comprimé environ 0.25 g des trois aspirines AC 180T, AC 360T, et AG 600T à une pression de 100 MPa puis nous avons effectué la dissolution des comprimés ainsi obtenus avec une vitesse d'agitation de 200 tr.min⁻¹. Les résultats sont présentés figure D.10 :

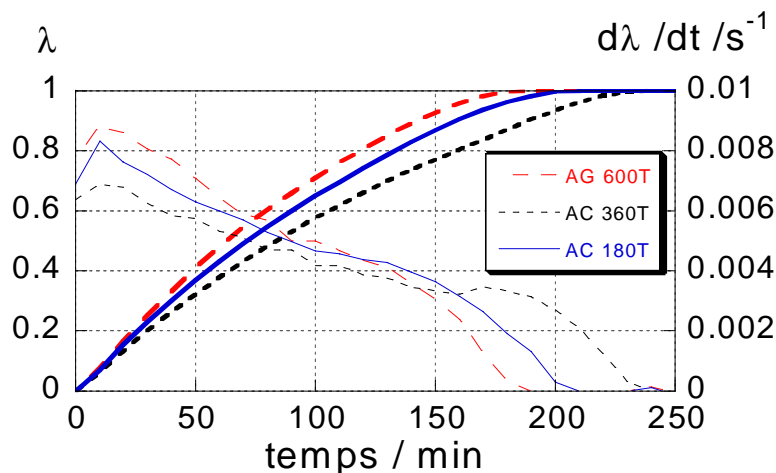


figure D.10 : degré d'avancement et sa dérivée en fonction du temps pour trois comprimés d'aspirine AC 180T, AC 360T, AG 600T

Le premier enseignement tiré de cette figure est que la dissolution des comprimés d'aspirine seule est longue (environ 4 heures). De plus, les trois courbes sont loin d'être superposées même si nous avons trois comprimés d'aspirine de masse équivalente. Pour trouver les raisons de cette disparité nous avons considéré les porosités et les surfaces spécifiques des trois comprimés qui ont été dissous (tableau D.1).

comprimé d'aspirine	AC 180T	AC 360T	AG 600T
porosité relaxée/%	4.33	2.6	5.9
surface spécifique ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)	0.07	0.05	0.21

tableau D.1 : surface spécifique et porosité relaxée des comprimés d'aspirine

Il apparaît que la dissolution est plus rapide si le comprimé possède une porosité plus élevée, et si le comprimé offre plus de surface accessible à l'eau.

Les comprimés d'AG 600T offrent une surface accessible à l'eau plus grande que les comprimés des deux autres aspirines. Nous voyons donc que la dissolution des comprimés d'aspirine pure ne dépend pas de la granulométrie des poudres initiales. Elle dépend des propriétés du comprimé final (porosité et surface spécifique).

Pour l'étude dans la cellule à flux continu, le débit est fixé à $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$. Cependant, les résultats obtenus ne sont pas tout à fait identiques (figure D.12) à ceux obtenus précédemment :

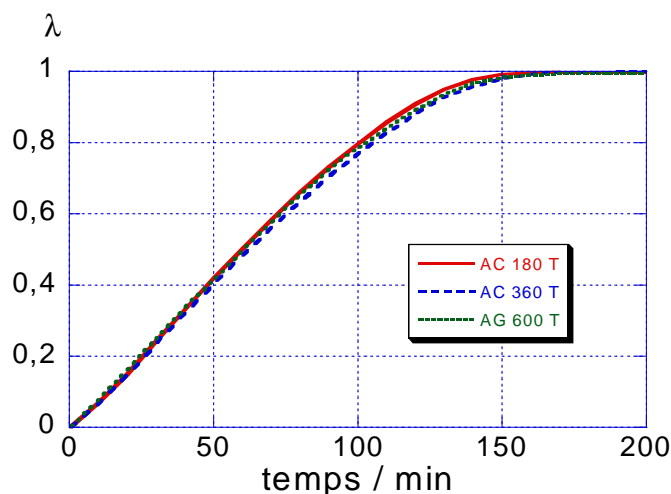


Figure D.12 : Degré d'avancement en fonction du temps pour trois comprimés d'aspirine AC 180T, AC 360T, AG 600T de porosité relaxée voisine dans la cellule à flux continu

Dans le cas présent, deux conclusions peuvent être tirées. Tout d'abord, la dissolution paraît plus rapide que pour la méthode du réacteur à fond profilé. Ensuite, les trois comprimés se dissolvent à la même vitesse. Pour expliquer tout cela, il faut de nouveau considérer la porosité relaxée (tableau D.3) des comprimés :

Comprimé d'aspirine	AC 180T	AC 360T	AG 600T
Porosité relaxée / %	6,71	6,83	6,68

Tableau D.3 : Porosité relaxée des comprimés d'aspirine

En considérant les erreurs de mesures, les porosités relaxées sont pratiquement les mêmes. Il est donc normal que les vitesses de dissolution soient les mêmes.

En mettant en relation les résultats obtenus par les deux méthodes, il est possible de formuler la conclusion suivante : la vitesse de dissolution des comprimés d'aspirine pure ne dépend pas de la granulométrie des poudres initiales mais de la surface externe du comprimé obtenu.

D.1.3. Conclusions

↳ pour conclure, les résultats concernant le réacteur à fond profilé semblent plus exploitables que pour la cellule à flux continu. En effet, que ce soit au niveau de l'hydrodynamique du système ou encore au niveau de la facilité d'exécution de la procédure c'est le RFP qui semble le mieux. De plus cette CFC est aussi discutée dans la littérature[D.11], donc elle ne sera pas retenue pour tirer des informations cinétiques fondamentales sur nos produits.

↳ l'étude de la dissolution totale des comprimés dure environ quatre heures mais lorsque l'aspirine est sous forme de poudre la dissolution ne dure plus qu'une petite dizaine de minutes. De plus l'aspirine est un produit qui possède une faible mouillabilité. C'est pour ces raisons qu'il faut adjoindre à l'aspirine un excipient délitant pour son utilisation sous forme de comprimé.

D.2. Mélanges de poudres

Le problème majeur de l'aspirine est qu'elle se comprime trop facilement et ainsi le bloc formé se dissout trop lentement comme nous venons de le voir dans le paragraphe précédent. Pour pallier ce problème, l'amidon est utilisé comme excipient : d'une part il isole partiellement les grains d'aspirine, et limite leur surface de contact, et d'autre part, il gonfle au contact de l'eau et provoque un délitement rapide du comprimé. Nous allons donc commencer par une étude théorique de la dissolution des comprimés de mélanges

D.2.1. Etude théorique de la dissolution des comprimés de mélange : utilisation de l'analyse d'image pour déterminer la taille des fragments

D.2.1.1 Dissolution d'un comprimé de mélange

Pour comprendre et expliquer les phénomènes qui ont lieu pendant la dissolution de comprimé de mélange, nous allons décrire les étapes qui se déroulent lorsque le comprimé est plongé dans la solution. Un schéma simplifié des différentes étapes de dissolution est présenté sur la figure D.13 :

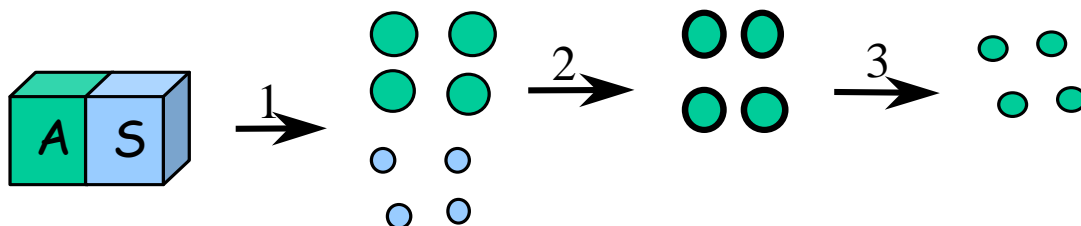


Figure D.13 : étapes de la dissolution d'un comprimé de mélange aspirine A / amidon S

- 1 : le délitement des comprimés
- 2 : la réaction d'interface de dissolution elle-même
- 3 : le transfert externe de l'espèce dissoute (l'aspirine).

Sur les trois étapes, une seule (étape 1) est nouvelle par rapport à l'étude faite au paragraphe précédent. Cette étape 1 est le délitement du comprimé grâce à un excipient qui est dans notre cas l'amidon de maïs. C'est ce délitement qui peut être rapide ou lent si le comprimé est à effet immédiat ou alors à relargage contrôlé. Nous ne traiterons uniquement le cas d'un délitement rapide qui sera considéré comme immédiat.

D.2.1.2. Utilisation de l'analyse d'image pour simuler le délitement des comprimés

Le but de cette étude est de simuler le délitement du comprimé au contact de l'eau. Lors de l'immersion du compact, l'amidon gonfle au contact de l'eau et fait exploser le comprimé. Nous avons pensé à utiliser l'analyse d'image pour estimer la taille des fragments d'aspirine libérés dans l'eau [D.12, D.13, D.14].

Nous allons essayer de simuler le délitement des comprimés en créant des fragments d'aspirines dont les lignes de fractures passent par le centre des grains d'amidon.

Pour cela nous avons utilisé un amidon qui a été au préalable coloré par une solution de bleu de méthylène de concentration 5.10^{-3} mol.L⁻¹ dans de l'éthanol. Ensuite, le comprimé est réalisé suivant les procédures habituelles.

D.2.1.2.1. Première approche

Dans un premier temps nous avons fait des essais avec un mélange d'aspirine AC 360 et d'amidon SPT2 coloré comprimé à 100 MPa dont la photographie d'une face de comprimé réalisé avec ces constituants se trouve sur la figure D.14.

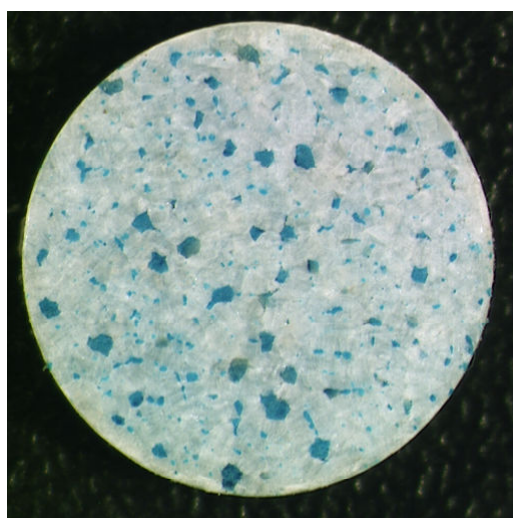


Figure D.14 : photographie d'une face d'un comprimé d'aspirine AC 360 avec 10 % en masse d'amidon coloré SPT2 réalisé à 100 MPa

Nous avons choisi ce comprimé car le seuillage n'est pas difficile : les grains d'amidon (en gris sur la photographie) sont bien distincts des grains d'aspirines. Ensuite nous avons mis au point une suite d'opérations de morphologie mathématique sur l'image binaire des grains d'amidon obtenu par seuillage. Les étapes sont décrites dans l'Annexe D.3. Le résultat obtenu est sur la figure D.15 qui représente des fragments d'aspirine.

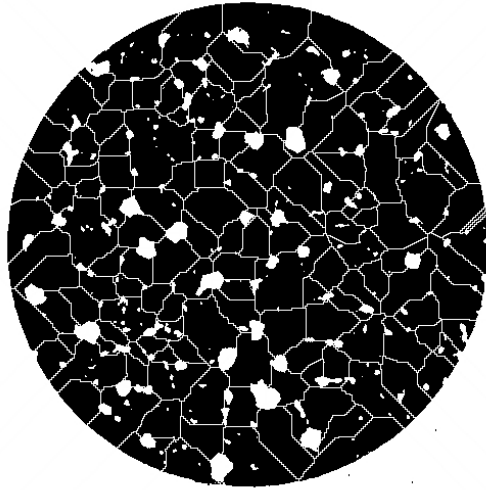


Figure D.15 : fragments d'aspirine (en noir)

Nous avons bien des fragments d'aspirine dont les lignes de fracture passent par le centre des grains d'amidon (en blanc sur la figure).

Maintenant pour utiliser ces résultats, il faut reprendre l'équation D.9 du premier paragraphe qui donne une expression de la vitesse de dissolution en fonction du rayon des grains qui se dissolvent.

$$\frac{dC(t)}{dt} = \frac{S(t)}{V_{liq}} v = \frac{S(t)}{V_{liq}} \frac{D}{\delta} (C_{\text{éq}} - C(t))$$

Il faut donc trouver les rayons de ces fragments. Le problème est que nous avons une image en deux dimensions et que les fragments d'aspirines qui se dissolvent sont eux en trois dimensions. Nous avons donc fait une hypothèse simplificatrice : en considérant que ces fragments sont des sphères, nous obtenons la répartition des tailles des fragments qui est représenté sur la figure D.16.

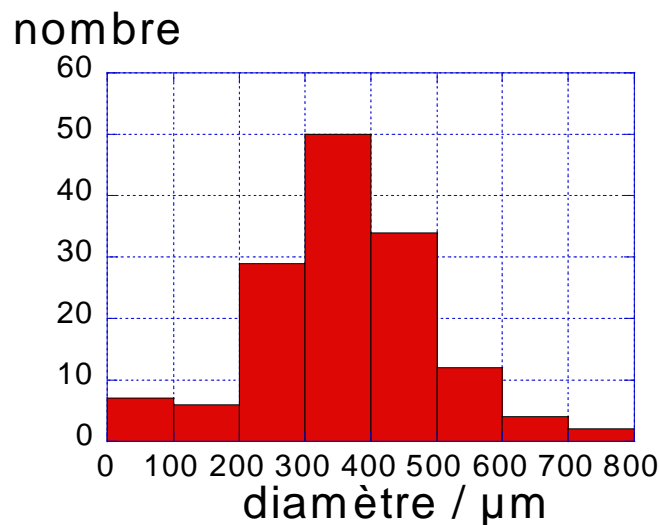


Figure D.16 : distribution des tailles des fragments d'aspirines

Nous pouvons remarquer que la taille des fragments obtenus est assez proche de la taille initiale des grains d'aspirine.

Nous avons une répartition de taille de fragment issu de l'analyse d'une face de comprimé. Mais le comprimé est lui aussi en trois dimensions et possède une certaine épaisseur. Nous avons fait l'hypothèse que l'amidon est réparti de la même façon à la surface du comprimé et dans le comprimé lui-même. Cela donne la répartition totale des fragments d'aspirine en contact avec le liquide après le délitement du comprimé.

Ensuite la vitesse de dissolution et la concentration sont calculées grâce à la formule D.9 à l'aide d'un programme écrit en pascal. Le seul paramètre de cette équation est le coefficient de transfert D/δ . Des calculs de D existent et sont portés en Annexe D.4.

Nous avons confronté les données simulées avec ce modèle avec des résultats expérimentaux de la dissolution d'un comprimé d'aspirine AC 360 avec 10 % en masse d'amidon SPT2 non coloré. La vitesse d'agitation est de 50 tr.min^{-1} . Les résultats sont présentés sur la figure D.17.

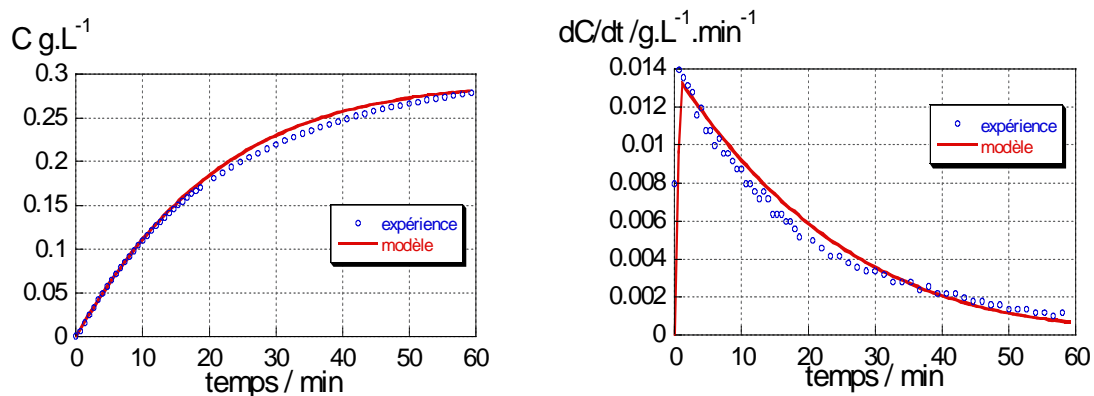


Figure D.17 : comparaison expérience modèle pour la vitesse de dissolution et la concentration en aspirine en fonction du temps

Pour une valeur de D/δ de $3.5.10^{-4} \text{ m}^{-2}.\text{s}^{-1}$, les points obtenus par le modèle sont proches des points expérimentaux. La répartition granulométrique des fragments d'aspirine obtenus par analyse d'image semble proche de la réalité.

L'analyse d'image permet donc de simuler le délitement des comprimés. L'étude d'un cas qui ne présentait pas de difficulté au niveau du seuillage nous a permis de mettre au point une procédure qui permet d'arriver à un résultat correct.

Nous allons maintenant essayer d'appliquer cette approche pour des cas un peu plus complexes, au niveau du seuillage, ou au niveau de la procédure.

D.2.1.2.2. Application à des cas plus complexes

Dans ce premier cas nous avons sur la figure D.18 des photographies de deux faces de comprimés. Ces comprimés ont été réalisés avec de l'amidon CS coloré et de l'aspirine AC 180T et AC 360T.

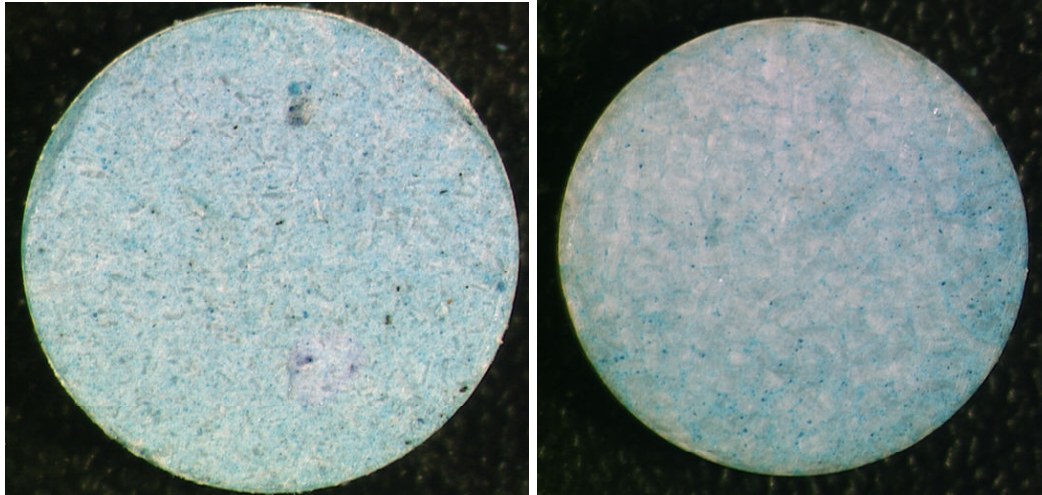


Figure D.18 : photographies d'une face d'un comprimé d'aspirine AC 360T (à gauche) et d'aspirine AC 180T (à droite) avec 10 % en masse d'amidon coloré CS réalisé à 100 MPa

Il apparaît que le seuillage semble un peu plus difficile que pour le cas précédent ou les grains d'amidon étaient bien distincts. Mais avec un seuillage approprié nous obtenons le résultat ci dessous après avoir utilisé la même procédure que pour le premier exemple.

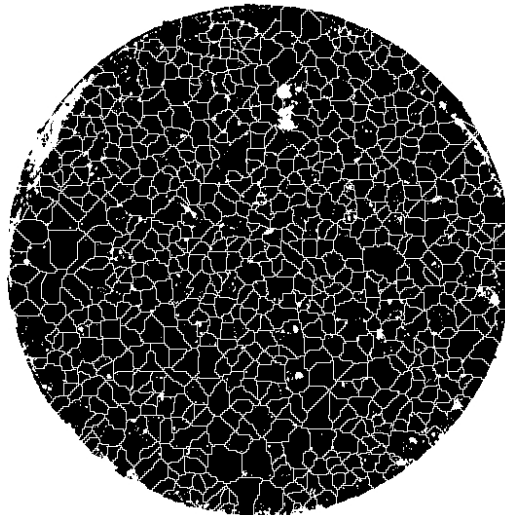


Figure D.19 : fragments d'aspirine (en noir)

Si nous faisons les mêmes hypothèses de fragments sphériques, la répartition des tailles des fragments est représentée par le graphique de la figure D.20.

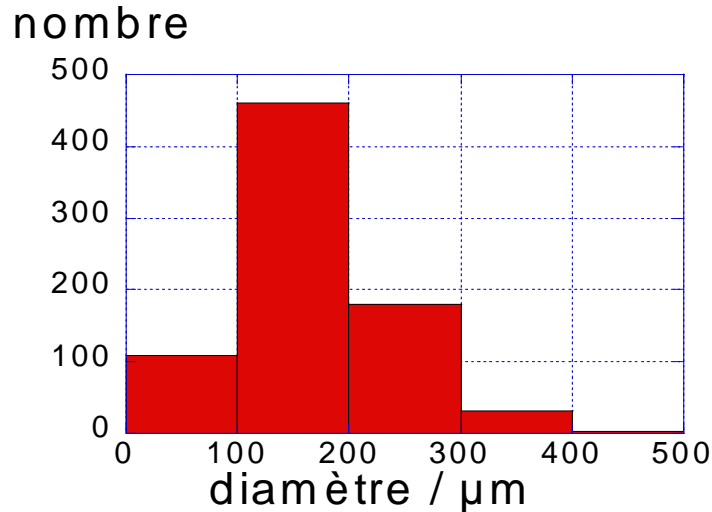


Figure D.20 : distribution des tailles des fragments d'aspirines

Dans ce cas la taille des fragments est encore proche de la taille des grains d'aspirine initiaux : les grains d'amidon, très petits, et en grand nombre devant le nombre de grains d'aspirine, enrobent chacun des grains d'aspirine présents initialement dans la poudre, et le délitement du à l'amidon restituera ces grains d'aspirine presque intacts.

Passons maintenant à un dernier exemple où le problème ne vient pas uniquement du seuillage. Les photographies de la figure D.21 représentent une face d'un comprimé de mélange d'aspirine AC 360T et de 5% d'amidon CS coloré et une face de comprimé d'aspirine AG 600T mélangée avec 10 % d'amidon CS.

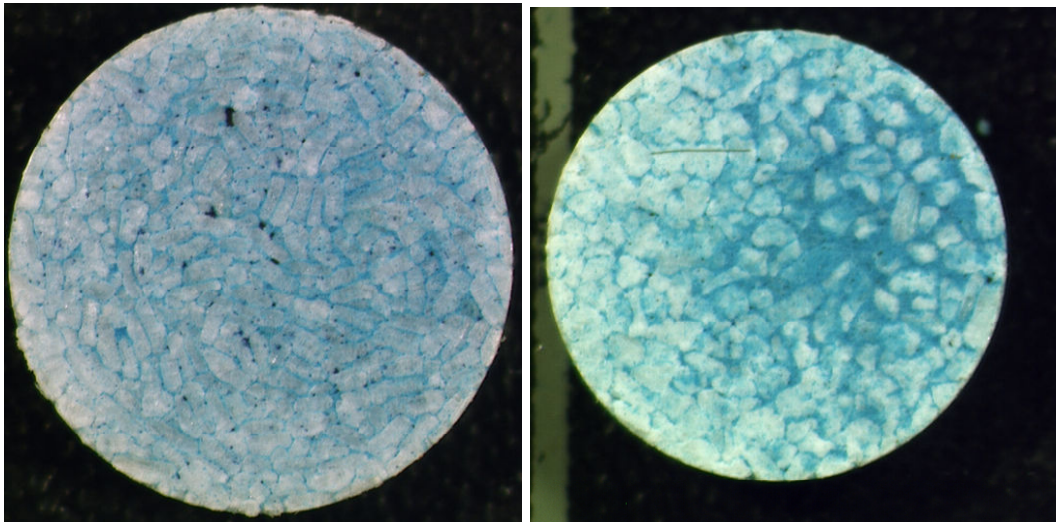


Figure D.21 : photographie d'une face d'un comprimé d'aspirine AC 360T avec 5 % en masse d'amidon coloré CS (à gauche) et d'aspirine AG 600T avec 10 % en masse d'amidon coloré CS (à droite) réalisé à 100 MPa

Nous avons, dans ce cas là, une individualisation des grains d'aspirine par les grains d'amidon CS coloré. Ceci est du soit à un manque d'amidon pour le comprimé de gauche soit à une ségrégation due à la différence de taille des grains lors de la mise en place de la poudre pour le comprimé de droite.

Dans ces deux cas nous pouvons imaginer que lors du délitement les lignes de fractures passent entre les grains d'aspirine et non pas dans les grains. C'est ce que nous avons essayé de réaliser en changeant de procédure (Annexe D.5). Le résultat de ces opérations est présenté sur la figure D.22.

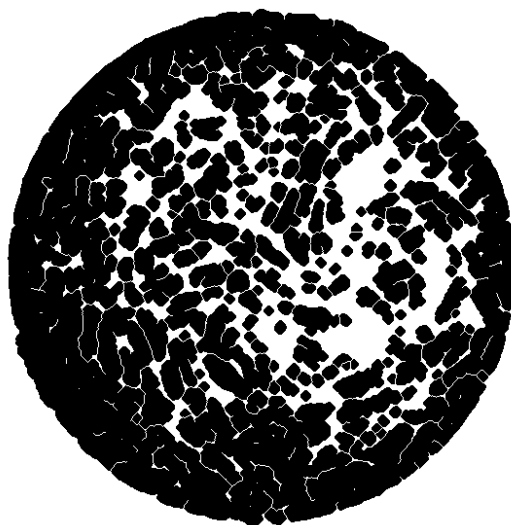


Figure D.22 : fragments d'aspirines (en noir)

Les fragments d'aspirine ainsi obtenus ont bien la forme aciculaire des grains d'aspirine initiaux. Il est à noter la présence de gros fragments qui sont sur les bords du comprimé à cause du manque d'amidon. Ceci se retrouve sur la répartition des tailles des fragments de la figure D.23 obtenues à partir de la figure D.22 en considérant toujours les fragments sphériques.

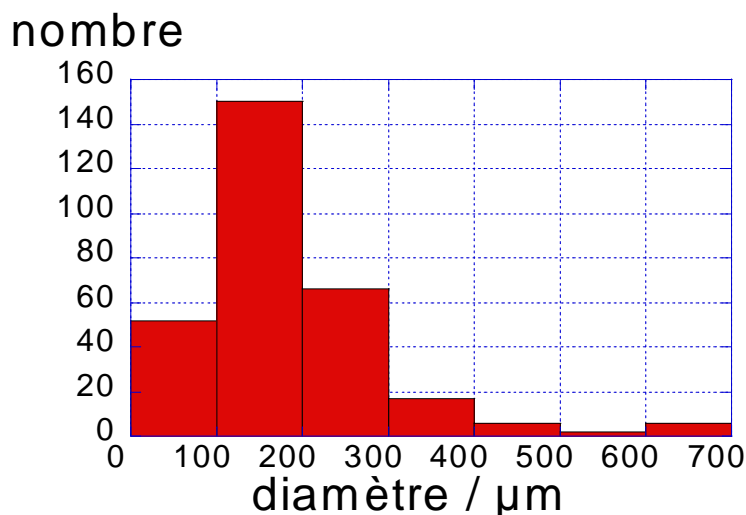


Figure D.23 : distribution des tailles des fragments d'aspirines

Nous retrouvons dans la tranche granulométrique 600 - 700 μm les gros fragments du bord du comprimé avec une taille bien plus grande. Même si ces fragments sont peu nombreux, la dissolution sera bien plus lente qu'en présence de 10% en masse d'amidon.

Nous allons voir dans l'étude expérimentale si les résultats de nos simulations en utilisant l'analyse d'image sont représentatifs de la réalité.

D.2.2. Etude expérimentale de la dissolution des comprimés de mélange :

Passons maintenant à l'étude expérimentale de la dissolution des comprimés de mélange aspirine - amidon. Nous allons voir l'influence des paramètres liés au comprimé sur la dissolution de celui-ci.

D.2.2.1. Influence de la nature des produits

L'étude qui a été précédemment menée sur la dissolution des comprimés d'aspirine - amidon [A.17] a montré que le mélange des poudres jouait un rôle important. C'est pour cette raison que nous avons effectué des dissolutions sur une série de comprimés qui provenaient d'un même mélange de grosses quantités (plusieurs grammes) et non plus avec des mélanges individuels pour chaque comprimé.

Nous pouvons grâce à la dissolution du comprimé connaître la masse d'aspirine dissoute et en déduire la composition exacte du comprimé. Si nous comparons la composition réelle du comprimé avec celle du mélange initial nous devons obtenir une estimation de la qualité du mélange

D.2.2.2.1. Influence de la granulométrie des aspirines

Des lots de mélanges ont été réalisés à partir d'aspirines AC 180T, AC 360T et AG 600T et 10% en masse d'amidon CS. De ces lots, 0,28 grammes de mélange sont extraits. Il est ensuite compacté à une pression de 100 MPa. La dissolution du comprimé ainsi obtenu est étudiée. Les résultats sont représentés sur la figure D.24, la vitesse d'agitation étant fixée à 200 tr.min⁻¹ suite aux résultats présentés dans le premier paragraphe.

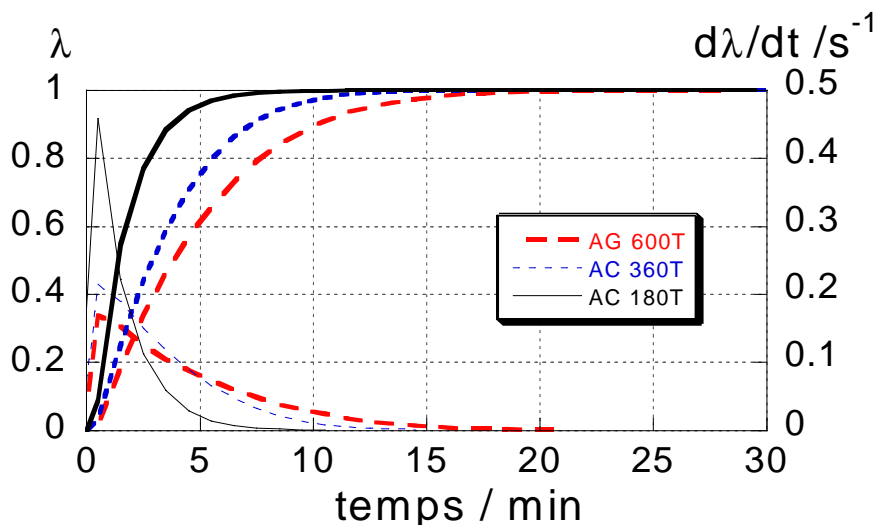


figure D.24 : degré d'avancement et sa dérivée en fonction du temps pour les comprimés d'aspirine

Nous pouvons remarquer que les comprimés d'aspirine AC 180T se dissolvent plus rapidement que les comprimés d'aspirine AC 360T et AG 600T. Nous mesurons des vitesses de dissolution cohérentes avec le classement des granulométries initiales. Ces courbes sont aussi semblables à celles que nous avons obtenues précédemment pour les poudres d'aspirine initiales. Nous reviendrons sur ce point là lors de l'étude granulométrique.

Grâce à ces expériences permettant de doser la quantité d'aspirine, nous pouvons savoir si le mélange est homogène ou pas. Nous avons donc étudié la dissolution de plusieurs comprimés (6) élaborés à partir d'un même lot. Après la compaction du mélange, la masse exacte d'aspirine contenue dans le comprimé est connue grâce au dosage de celle-ci dans la solution en fin de dissolution. En comparant cette fraction massique obtenue avec les 10% d'amidon introduits au départ nous pouvons savoir si la répartition de l'amidon est homogène ou non dans le récipient. Les résultats obtenus pour les comprimés étudiés précédemment sont résumés dans le tableau D.5 :

mélange CS +aspirine	fraction massique en amidon (%)	écart - type
AC 180T	9.63	0.41
AC 360T	9.48	0.62
AG 600T	9.11	1.27

tableau D.5 : fractions massiques en amidon pour les comprimés

Le premier enseignement qui peut être tiré de ce tableau est que les "gros" mélanges réalisés sont homogènes en composition car la teneur en amidon dans les comprimés est très proche des 10% du mélange initial.

De plus, nous remarquons que plus la taille de l'aspirine augmente, plus la teneur en amidon s'éloigne des 10% initiaux. De même l'écart - type devient de plus en plus grand. En effet, si la différence de taille entre l'aspirine et l'amidon grandit, le nombre de contact entre les grains d'aspirine et d'amidon est plus faible. Donc il y a moins de grains d'amidon qui sont en contact avec des gros grains d'aspirine. Ceci entraîne des pertes d'amidon dont les grains vont se coller sur des parois externes (récipient servant à mélanger, cuillère ...) plutôt que se fixer sur des grains du mélange.

Nous pouvons donc conclure que les gros mélanges de plusieurs grammes sont homogènes, du moins en composition, ce qui n'était pas le cas pour des mélanges dosés individuellement [A.17].

Pour comparer la méthode RFP et CFC des lots de mélanges réalisés à partir d'aspirines AC 180T, AC 360T et AG 600T et 10% en masse d'amidon ont été utilisés. De ces lots, une quantité de 0,28 gramme de mélange est extrait. Il est ensuite compacté à une pression de 100 MPa. La dissolution du comprimé ainsi obtenu est étudiée.

Par la méthode du flux continu, les courbes de variation du degré d'avancement pour des comprimés identiques à ceux étudiés précédemment sont présentées figure D.25.

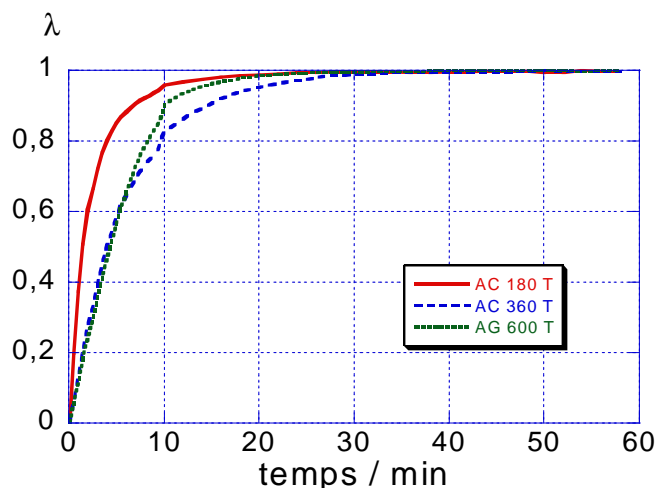


Figure D.25 : degré d'avancement en fonction du temps pour les comprimés d'aspirine dans la cellule à flux continu

Comme précédemment, les comprimés contenant de l'AC 180T se dissolvent plus rapidement. Cependant, les comprimés d'AG 600T se dissolvent plus vite que ceux contenant l'AC 360T. Ceci est en désaccord avec les résultats précédents.

Après avoir vérifié que les comprimés possédaient la même fraction massique d'amidon, cette différence serait due à l'hydrodynamique du système.

D.2.2.2.2 Influence de la fraction massique d'amidon

Après avoir étudié l'influence de la granulométrie de l'aspirine sur la dissolution, nous avons examiné celle de la fraction massique d'amidon. Pour cela, nous avons réalisé plusieurs lots de mélanges comprenant différentes fractions massiques d'amidon et de l'aspirine AC 180T. Nous avons ensuite pris plusieurs échantillons aléatoirement dans ces lots, et nous avons réalisé des comprimés, à 100 MPa.

La dissolution a été effectuée avec une vitesse d'agitation de 200 tr.min^{-1} . Les résultats du degré d'avancement pour des fractions massiques différentes sont présentés sur le graphique de la figure D.26.

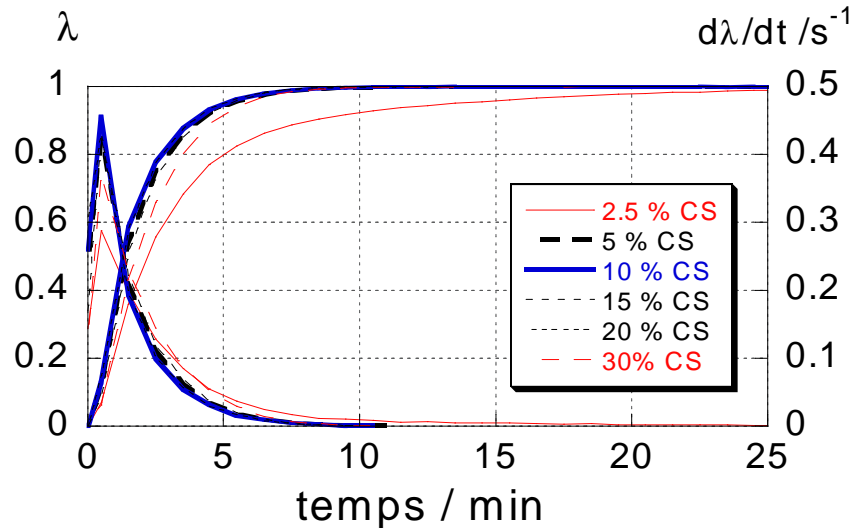


figure D.26 : degré d'avancement et sa dérivée en fonction du temps pour les comprimés d'aspirines avec une fraction massique d'amidon m_s variable

L'influence de la fraction massique d'amidon sur la vitesse de dissolution n'est pas évidente comme le prouve les courbes quasi superposées de la figure D.26. Il nous donc fallu trouver un paramètre pertinent pour pouvoir préciser l'influence de la fraction massique d'amidon.

Nous avons choisi de comparer pour chaque type de comprimé le temps $t_{0,95}$ pour lequel le degré d'avancement λ est égal à 0.95. Les valeurs de $t_{0,95}$ en fonction de la fraction massique m_s des comprimés dissous sont données dans le tableau D.6.

fraction massique de CS/%	2.5	5	10	15	20	30
$t_{0,95}$ /min	12.8±3	5.5±0.5	5±0.5	5±0.5	5±0.5	5.7±0.7

tableau D.6 : $t_{0,95}$ pour les comprimés d' AC 180T avec diverses fractions massiques d'amidon

Nous pouvons remarquer qu'il existerait bien un taux d'amidon optimum vers une fraction massique comprise entre 10 -20 % car le temps $t_{0,95}$ est minimal pour ces comprimés. Les comprimés contenant 2.5% en masse d'amidon se dissolvent bien plus lentement que tous les autres : la présence des gros fragments libérés est sans doute la cause du ralentissement de la dissolution.

Pour vérifier ces résultats, nous avons aussi réalisé des essais similaires mais cette fois-ci avec des comprimés dosés individuellement et dissous avec une vitesse d'agitation plus faible de 100 tr.min^{-1} . Les résultats sont présentés sur la courbe de la figure D.27.

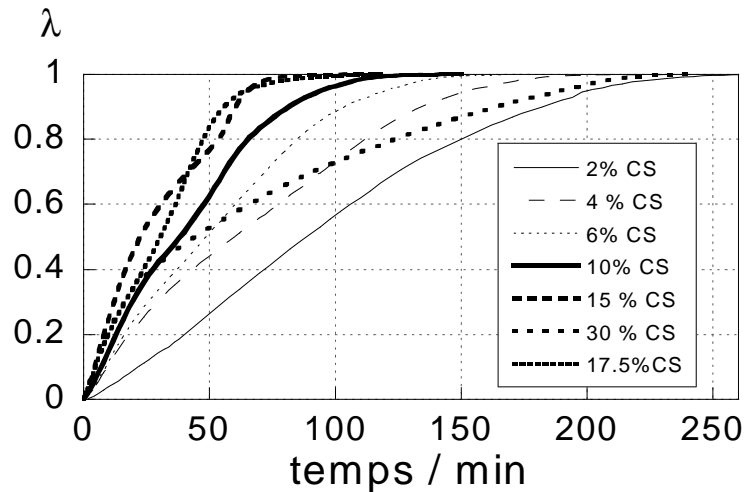


figure D.27 : degré d'avancement des comprimés d'aspirine AC 180T avec une fraction massique d'amidon variable en fonction du temps

Ces courbes semblent confirmer l'hypothèse selon laquelle une fraction massique d'amidon entre 10 et 20% semble nécessaire pour obtenir une dissolution rapide du comprimé. La rupture de pente observée sur la courbe de dissolution du comprimé contenant 15 % en masse d'amidon est liée à l'inhomogénéité du comprimé et à l'agitation.

Les résultats obtenus par chaque méthode permettent de penser que la cinétique de dissolution des comprimés de mélange aspirine - amidon est lié à la proportion d'amidon qu'il contient. En effet, elle doit être suffisante pour que l'amidon soit réparti de façon homogène. C'est pour cette raison que la fraction massique d'amidon est de 10 % environ dans les comprimés industriels ce qui permet une répartition correcte de l'amidon.

D.2.2.2.3. Influence des conditions de stockage des produits

Dans le chapitre C, nous avons étudié l'influence de l'humidité relative sur les propriétés des comprimés d'amidon seul. Maintenant voyons si cela affecte les propriétés de délitant. Nous avons donc fait des mélanges de l'amidon stocké pendant un mois sous une humidité relative de 95% et une température de 22°C avec de l'aspirine AC 180T.

Les résultats obtenus pour des comprimés contenant 10% d'amidon et réalisés à une pression de 100 MPa sont présentés en figure D.28 pour le RFP et pour la CFC.

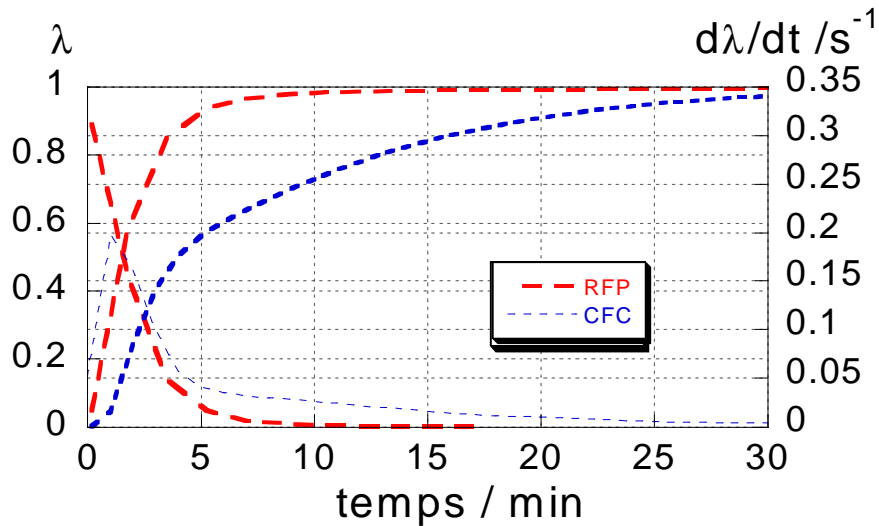


figure D.28 : degré d'avancement et sa dérivée en fonction du temps pour les comprimés d'aspirine dans le réacteur à fond profilé et dans la cellule à flux continu

La dissolution est aussi rapide que pour l'amidon stocké dans le laboratoire (figure D.24 et figure D.25). Donc, le fait que l'amidon soit stocké sous une forte humidité relative n'altère pas ses propriétés de délitant.

D.2.2.3.4. Influence de la porosité des comprimés

Enfin nous avons étudié l'influence de la pression de compression. En effet, ce paramètre influe directement sur la porosité du comprimé final. Donc l'étude de l'influence de ce paramètre de compression permet d'évaluer l'influence de la porosité du comprimé sur la dissolution.

L'influence de la porosité sur la vitesse de dissolution lorsque le comprimé de mélange d'AC 180T avec 10% de CS est placé directement dans le réacteur à fond profilé est présenté figure D.29 :

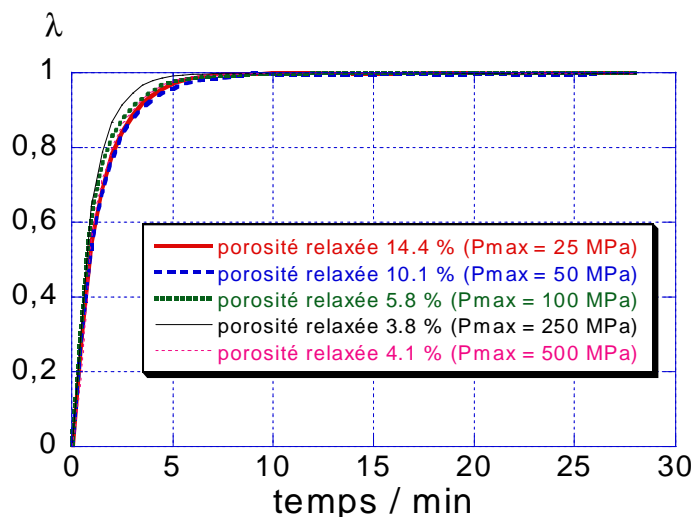


figure D.29 : Influence de la porosité sur la cinétique de dissolution pour des comprimés de mélange AC 180T - CS par la méthode du réacteur à fond profilé

Les observations des courbes obtenues permettent de conclure que dans le cas des comprimés de mélange aspirine - amidon, la porosité n'a peu d'influence sur la cinétique de dissolution. Tous les comprimés semblent se dissoudre à la même vitesse.

Un des comprimés semble se dissoudre un peu plus rapidement que les autres. Celui qui a été fabriqué à 250 MPa. Pour expliquer cela, il faut se référer au tableau D.7 qui permet d'analyser les proportions en amidon dans les comprimés.

Pression du comprimé / MPa	25	50	100	250	500
Porosité relaxée / %	14,4	10,1	5,8	3,8	4,1
Fraction massique d'amidon / %	9,20	8,64	9,28	9,72	9,12

Tableau D.7 : Porosité relaxée et fraction massique en amidon des comprimés d'aspirine fabriqués à des pressions différentes

Il apparaît que le comprimé de mélange réalisé à 250 MPa possède une fraction massique en amidon plus importante que les autres. De plus, le comprimé de mélange réalisé à 50 MPa a une fraction massique en amidon un peu plus faible que les autres : c'est celui qui se dissout le moins vite.

Pour confirmer ces résultats, la dissolution des comprimés d'aspirine AC 180T - 10% CS par la méthode du flux continu donne les courbes de résultats suivantes :

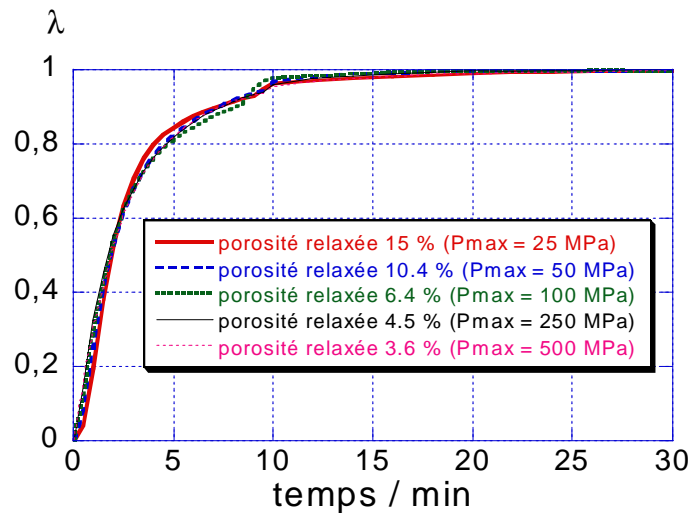


Figure D.30 : Influence de la porosité sur la cinétique de dissolution pour des comprimés de mélange AC 180T - CS par la méthode du flux continu

La première conclusion qui peut être tirée de l'étude de ces courbes est que la dissolution est plus longue que dans le cas du réacteur à fond profilé. Il faut environ 25 minutes pour que la dissolution soit totale dans la cellule alors qu'il faut à peine 10 minutes dans le réacteur.

De plus, dans le cas présent, la vitesse de dissolution est la même pour tous les comprimés. Pour expliquer ceci, il faut de nouveau comparer les fractions massiques d'amidon (tableau D.8).

Pression du comprimé / MPa	25	50	100	250	500
Porosité relaxée / %	15	10,4	6,4	4,5	3,6
Fraction massique d'amidon / %	9,11	9,28	9,09	9,32	9,35

Tableau D.8 : Porosité relaxée et fraction massique en amidon des comprimés d'aspirine fabriqués à des pressions différentes

La comparaison des fractions massiques en amidon dans les comprimés montre qu'elles sont très proches. Pour les mêmes raisons qu'auparavant, il est normal que les vitesses de dissolution soient très voisines pour tous ces comprimés.

Donc, cette étude de la dissolution des comprimés d'aspirine montre la nécessité de la présence d'amidon pour une dissolution rapide. De plus, pour les comprimés de mélanges, il faut avoir assez d'amidon (entre 10 % et 20 % en masse) pour que celui-ci soit réparti de façon homogène.

D.2.2.1. Homogénéité de répartition de l'amidon

Lorsque nous avons débuté cette étude, nous avons choisi de prendre une vitesse d'agitation de 150 tr.min^{-1} pour la dissolution.

Les résultats (figure D.31), que nous avons obtenus pour des comprimés d'aspirine pris aléatoirement dans un lot d' AC 180T avec 10% en masse d'amidon CS, sont très dispersés.

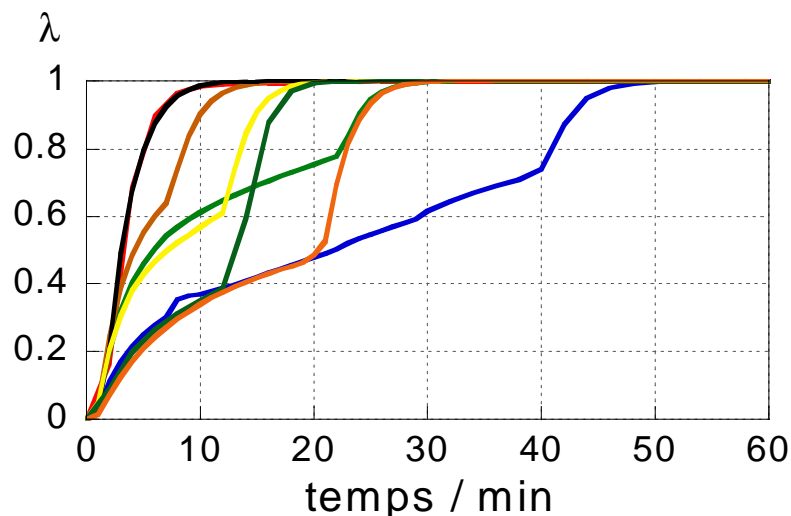


figure D.31 : reproductibilité avec une vitesse d'agitation de $150 \text{ tr} \cdot \text{min}^{-1}$

D'abord nous avons pensé à une non homogénéité du mélange en composition et une fraction massique d'amidon variable d'un comprimé à l'autre. Mais les résultats donnent une fraction massique d'amidon moyenne de $9.32 \pm 0.52\%$ pour les douze comprimés pris dans le même lot.

Donc, les différences qui sont observées ne sont peut être dues qu'aux différences de répartition de l'amidon dans les comprimés : nous sommes en présence d'une hétérogénéité spatiale avec une échelle de ségrégation très petite. Ceci se remarque d'autant plus que l'agitation du milieu n'est pas assez forte et que les fragments ne sont pas en suspension mais restent au fond du réacteur. Ce résultat nous a aussi conforté dans notre choix d'une vitesse d'agitation plus élevée de $200 \text{ tr} \cdot \text{min}^{-1}$.

D.2.2.3 Etude de la dissolution par granulométrie laser

Nous allons maintenant étudier la dissolution de l'aspirine grâce à la granulométrie laser, car la taille des fragments d'aspirine permet de suivre la vitesse de dissolution.

Les granulométries laser ont été réalisées au moyen d'un granulomètre LS 130 de Coulter permettant des mesures de taille de particules comprises entre $0.1 \mu\text{m}$ et $900 \mu\text{m}$. Les grains des poudres étudiées ont une taille supérieure à $5 \mu\text{m}$ et nous avons pu faire le traitement des distributions granulométriques grâce au modèle optique de Fraunhofer.

Pour pouvoir faire de l'analyse granulométrique initiale de l'aspirine sans risque de dissolution, il faudrait normalement travailler avec un solvant du type du n-hexane. Mais comme nous étudions la dissolution de l'aspirine dans l'eau nous étudierons la granulométrie dans une solution aqueuse saturée d'aspirine pour bloquer le système à un temps donné et suivre le phénomène à différent temps.

D.2.2.3.1. Comparaison eau / eau saturée en aspirine

Des premiers essais ont été réalisés avec de l'eau concentrée en aspirine fraîchement préparée (3 g.L^{-1} à 25°C saturation théorique) pour bloquer la dissolution de celle-ci. Les résultats sont comparés avec ceux obtenus avec de l'eau pure comme milieu dispersant.

Les répartitions granulométriques des fragments d'un comprimé d'AC 360 avec 10 % en masse d'amidon CS sont présentées en figure D.32.

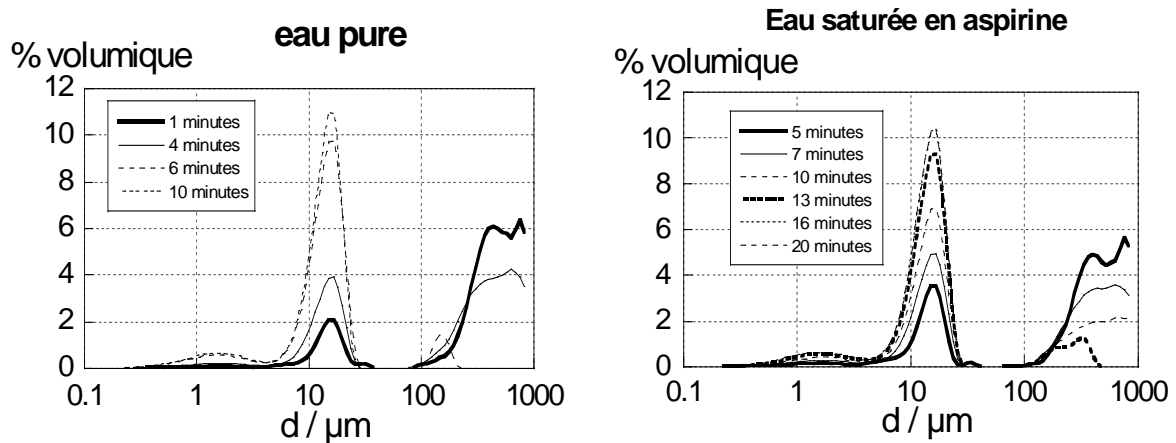


figure D.32 : évolution temporelle des répartitions granulométriques. Influence du milieu dispersant eau et eau saturée en aspirine pour un comprimé d'AC 360 + 10 % CS

La dissolution dans une eau saturée en aspirine peut se poursuivre en pratique car nous avons un échauffement du milieu dispersant. En effet, pour permettre la mesure avec les conditions hydrodynamiques adéquates, la température du milieu augmente et cela déplace l'équilibre entre l'aspirine dissoute et solide. Cela permet donc de dissoudre un surplus d'aspirine dans le milieu.

Nous regardons l'évolution de la répartition granulométrique de l'aspirine c'est à dire la partie de la courbe où les particules sont supérieures à $50 \mu\text{m}$. Nous remarquons que les courbes ont la même allure. La seule différence est que la durée de l'expérience est un peu plus longue pour un milieu dispersant avec de l'eau concentrée en aspirine (16 min contre 10 min).

Nous pouvons remarquer que les répartitions granulométriques ont la même forme avec un pic vers $20 \mu\text{m}$ qui représente l'amidon de maïs qui reste toujours présent en suspension dans la solution.

Donc, le fait de travailler dans une solution saturée en aspirine s'avère peu utile et contraignante, c'est pour cette raison que les expériences suivantes ont été menées dans de l'eau déminéralisée.

D.2.2.3.2. Granulométrie des poudres

Dans un premier temps, nous avons étudié la granulométrie des poudres d'aspirines seules. La mouillabilité de l'aspirine étant un problème, nous avons choisi d'opérer avec une petite agitation manuelle de la surface pour éviter que les grains d'aspirine ne restent à la surface de l'eau.

Nous avons observé que la première répartition granulométrique obtenue expérimentalement est proche de celle de la poudre initiale. Ceci est vrai pour les trois poudres AC 180T, AC 360T, et AG 600T dont les répartitions sont reportées sur les graphes ci dessous en figure D.33.

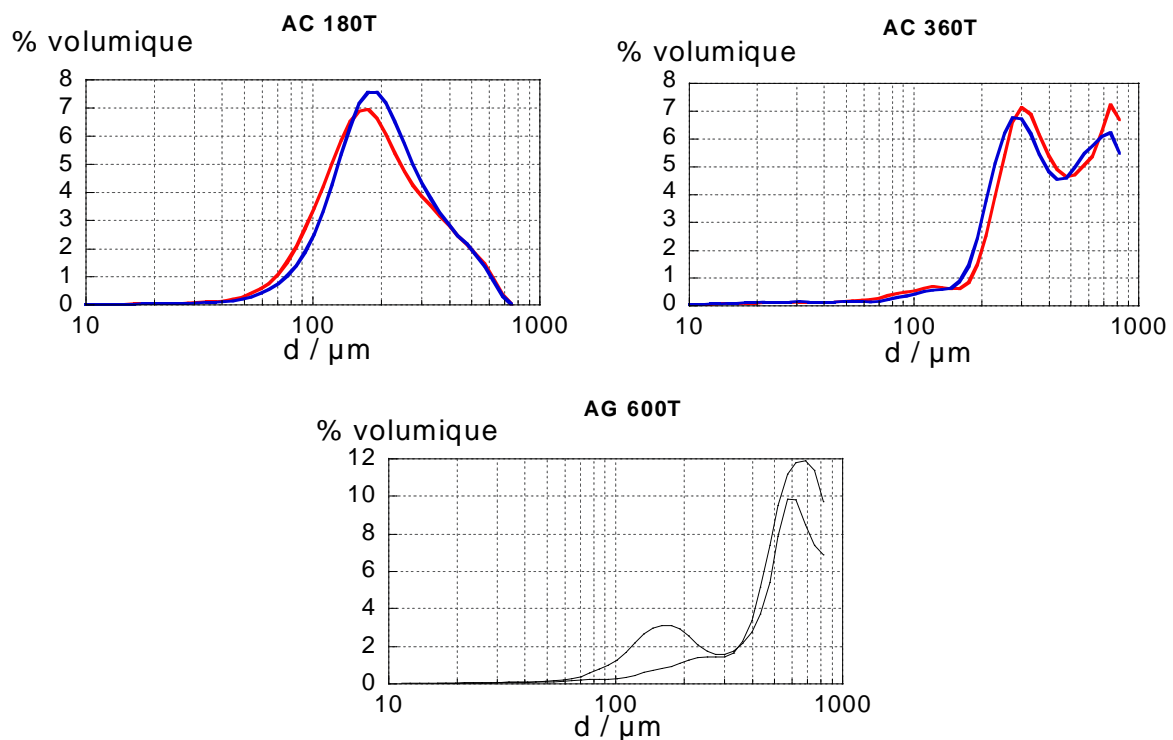


figure D.33 : granulométrie des poudres initiales tamisées

Les deux courbes indiquées sur chaque graphe donnent une idée de la reproductibilité des phénomènes.

Nous pouvons remarquer que les résultats sont cohérents par rapport aux granulométries supposées de départ. Pour les aspirines AC 180T et AG 600T nous obtenons une répartition granulométrique conforme à celle que nous avons obtenue par tamisage. Pour l'aspirine AC 360T deux pics sont mis en évidence, un vers 360 μm, et un autre à la limite de la détection vers 750 μm. Ce dernier pic est peut être du à une mauvaise agitation initiale qui défavorise la désagrégation des grains, problème déjà rencontré pour cette poudre dans le premier paragraphe lors de la dissolution des poudres d'aspirine seule.

D.2.2.3.3. Dissolution des comprimés des aspirines avec 10 % d'amidon CS

Le but de cette étude granulométrique de la dissolution de l'aspirine est double : d'abord de comprendre ce qui se passe lorsque l'amidon gonfle et provoque le délitement du comprimé et ensuite de vérifier les résultats obtenus grâce à l'analyse d'image.

Donc, nous avons pris des comprimés avec les trois aspirines tamisées et 10% en masse d'amidon CS et nous avons suivi l'évolution de la répartition granulométrique des fragments d'aspirine au cours du temps.

Les comprimés qui ont été utilisés pour ces expériences subissent le même protocole opératoire ($P_{max} = 100 \text{ MPa}$, $v_m = v_d = 10 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$, $t_p = 3 \text{ min}$, $t_d = 0 \text{ min}$) dans la phase de compression c'est à dire que seule la taille de l'aspirine change. Les courbes représentant l'évolution de la taille des fragments d'aspirine qui se dissolvent sont celles de la figure D.34

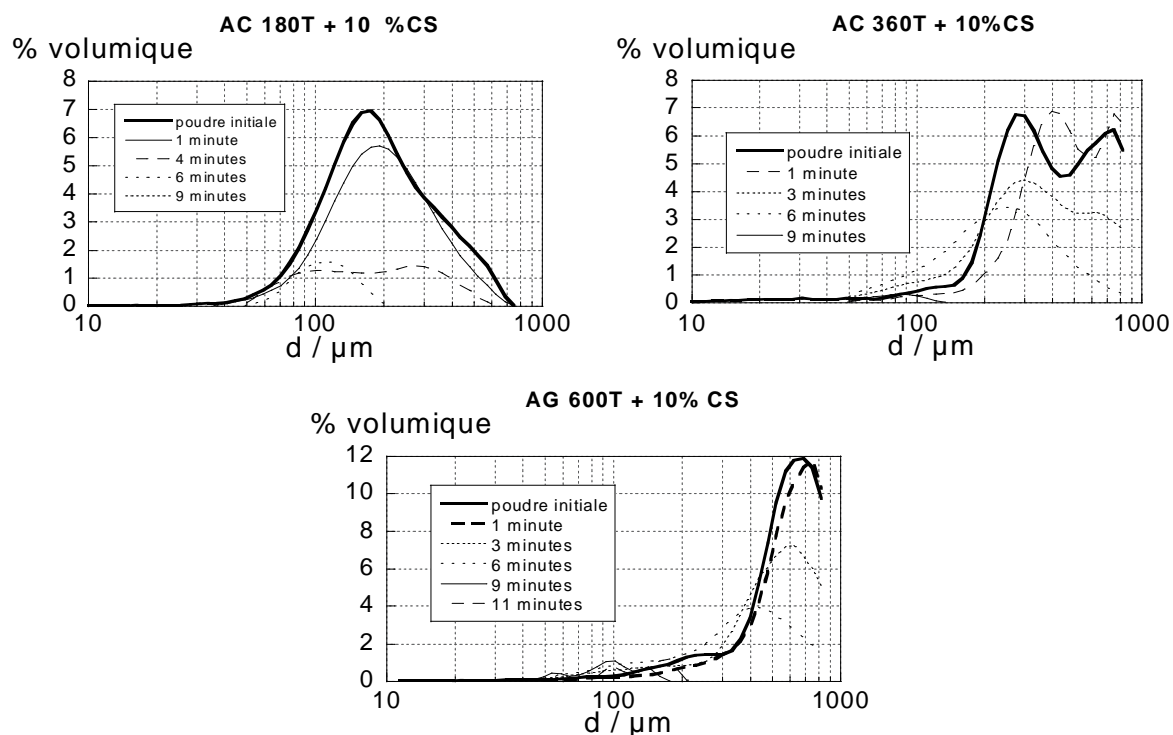


figure D.34 : évolution de la répartition granulométrique des comprimés des trois aspirines avec 10 % d'amidon CS

Sur ces courbes ne figurent pas les particules de moins de $30 \mu\text{m}$ qui sont principalement de l'amidon, comme nous l'avons vu sur les courbes de la figure D.32. Nous avons donc choisi de masquer cette partie et de ne présenter en abscisse que les particules entre 30 et $1000 \mu\text{m}$.

Si nous analysons ces trois graphiques nous pouvons remarquer que les tailles des fragments d'aspirines initiaux (courbes à 1 minute) sont très voisines de celles des poudres de départ.

Nous en déduisons que la taille des fragments d'aspirine issus du délitement est la même que celle des grains d'aspirines initiaux : l'amidon a rempli son rôle «d'isolation» des grains d'aspirine. De plus, nous avons la confirmation ces résultats de la simulation du délitement par analyse d'image.

Donc, pendant l'étape de compression la fragmentation de l'aspirine serait plutôt une fissuration des grains conduisant à des agrégats de même taille que les grains initiaux. Ces agrégats, pendant la phase de déformation plastique, prendraient une forme voisine de la forme initiale des grains par recollement, au moins partiel, des surfaces fissurées.

Une autre hypothèse est que l'aspirine se fragmente lors de la compression mais que l'amidon ne s'insère pas dans ces fissures, ce qui, lors du délitement, se traduit par une ligne de fracture entre les grains initiaux d'aspirine.

De plus, nous avons considéré que la répartition de l'amidon est homogène dans le comprimé. Si ce n'était pas le cas, nous aurions de gros fragments d'aspirine après délitement à cause de cette mauvaise répartition. Comme nous avons des tailles de fragments proches de la taille des grains d'aspirine, nous pouvons donc penser que cette hypothèse est correcte.

D.2.2.3.4. Influence de la fraction massique d'amidon

Nous avons étudié l'évolution des tailles des fragments d'aspirines issus du délitement de différents comprimés de mélange d'aspirine AC 180T avec des fractions massiques différentes d'amidon CS de 5% 10% et 15%. Le graphe de la figure D.36 représente les premières distributions granulométriques des fragments d'aspirines des comprimés.

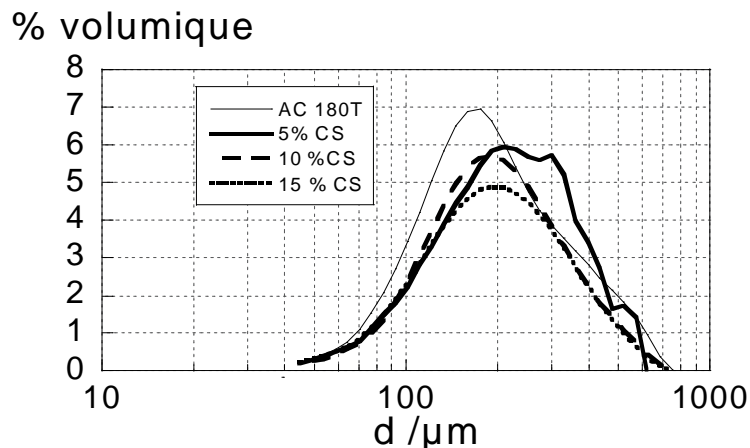


figure D.36 : influence de la fraction massique d'amidon sur le délitement des comprimés d'AC 180T

Nous remarquons que pour les comprimés dont la fraction massique d'amidon est de 10% et 15%, les tailles des fragments d'aspirine en solution sont à peu près les mêmes, et elles sont semblables à la taille de la poudre de départ.

Par contre, pour le comprimé du mélange d'aspirine AC 180T et de 5% de CS en masse, la répartition granulométrique des fragments est différente de celle de la poudre de départ.

En effet, les deux épaulements sur la courbe vers 300 et 600 μm sont dus à de gros fragments d'aspirine. Le peu d'amidon dans le comprimé initial tend à la formation de tels fragments. Ce résultat est également cohérent avec l'étude du délitement des comprimés avec l'analyse d'image.

Ces résultats sont cohérents avec les résultats de dissolution vus précédemment qui ont montré que pour des comprimés contenant 5 % en masse d'amidon, la dissolution est plus lente que pour des comprimés contenant 10 -15 % en masse d'amidon.

D.2.2.3.5. Divers

D'autres expériences ont été menées en granulométrie laser, une avec de l'aspirine du Rhône commercialisé par la société Bayer et une avec un comprimé d'un mélange d'aspirine AC 360 et 10% d'amidon SPT2 pour étudier l'effet de la nature de l'amidon. Les résultats sont présentés sur les graphes de la figure D.37.

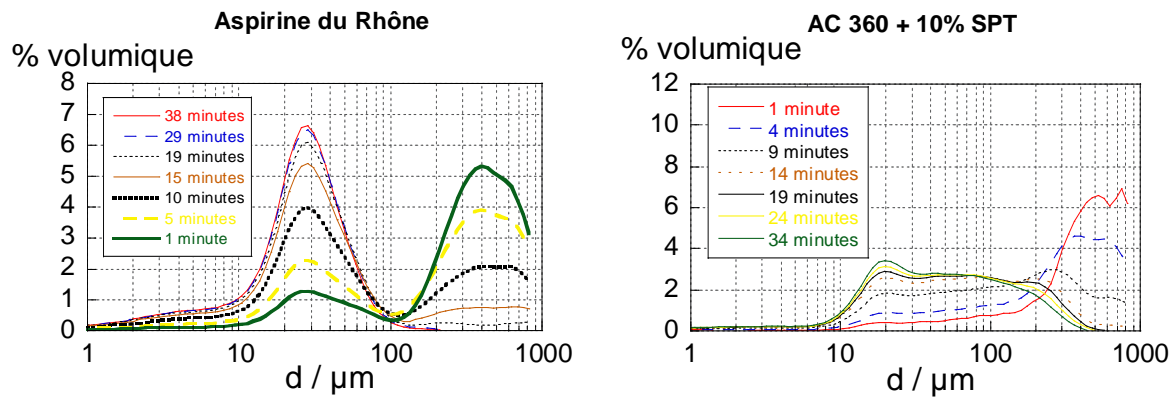


figure D.37 : évolution de la répartition granulométrique des fragments d'aspirine pour un comprimé du commerce et un comprimé d'AC 360 avec 10% de SPT2

Pour le cas de l'aspirine du Rhône les courbes sont similaires à celles que nous avons obtenues pour des comprimés de mélanges AC 360T + 10% en masse d'amidon CS. Donc, nous pouvons supposer que l'aspirine du Rhône contient de l'amidon CS et une aspirine de taille initiale d'environ 360 μm .

L'amidon SPT possède une granulométrie initiale de 200 μm et forme un empis d'amidon au contact de l'eau. Ce qui donne un pic de granulométrie large de 15 à 300 μm . Les résultats qui sont obtenus sont donc plus difficilement interprétables.

D.2.3. Conclusions

↳ pour conclure cette partie sur l'étude de la dissolution, les informations qui ont été apportées sont intéressantes sur plusieurs points.

↳ pour les comprimés réalisés à partir des trois aspirines différentes et 10% en masse d'amidon les fragments initiaux d'aspirine issus du délitement du comprimé ont une taille proche de celle de la poudre d'aspirine initiale. Ces résultats confortent ceux obtenus avec l'utilisation de l'analyse d'image.

↳ de plus, l'étude de l'influence de la fraction massique d'amidon sur la dissolution des comprimés de mélange, a montré qu'il existe une fraction massique minimum d'amidon (supérieure à 5%) qui permet une bonne répartition de celui-ci dans le comprimé pour éviter de générer de gros fragments lors du délitement.

↳ enfin, nous avons vu que la porosité des comprimés ne joue pas ou alors très peu sur la dissolution. *Donc pour avoir un comprimé qui se dissout rapidement il faut et il suffit d'avoir une certaine fraction massique d'amidon et que celui-ci soit à peu près bien reparti.*

↳ il est à noter également que l'apport de la cellule à flux continu n'a pas été concluant car elle ne permet pas d'améliorer la compréhension des phénomènes. Elle est aussi d'une facilité d'exécution discutable mais dont les résultats sont conformes aux règles dictées par la pharmacopée.

Bibliographie

- D.1. M. Mortha
Désagregation et dissolution des comprimés
Ecole de printemps du comité de développement du génie des procédés "solides divisés : de la physico-chimie au génie des procédés" volume II ,p18-1-p18-10, 1996
- D.2. J.T. Carstensen
Pharmaceutical preformulation
Technomic publishing company, Inc, Lancaster Pennsylvania, 1998, 185-198
- D.3. P. Humbert-Droz
Analyse des caractéristiques de compression des substances médicamenteuses en relation avec le phénomène de dissolution
Thèse, Université de Genève, 1982
- D.4. A. Watanabe, Y. Yamaoka and K. Takada
Crystal habits and dissolution behaviour of aspirin
Chem. Pharm. Bull., 30(8), 2958-2963,1982
- D.5. A. Noyes and W. Whitney
J. Am. Chem. Soc., 23, 698, 1897
- D.6. A.W. Hixson and J.H. Crowell
Dependence of reaction velocity upon surface and agitation, I Theoretical consideration
Ind. Eng. Chem., 23(8), 923-931, 1931
- D.7. M.Soustelle
Handbook of powder technology, Elsevier, 9, 54-58,1994
- D.8. P.B. Issopoulos,
Micelle-assisted dissolution for the analysis of aspirin by second-order derivative potentiometry
Fresenius J. anal. chem, 358, 663-666, 1997
- D.9. H.O Ammar, S.A. El-Nahhas, L.H. Emara, M.M. Ghorab and H.A. Salama
Discrepancy among dissolution rates of commercial tablets as a function of the dissolution method, part 7 : aspirin
Phamazie, 52(2), 145-149, 1997
- D.10. A. Mahmud, and A. Li Wan Po
Investigation of the effect of additives on the dissolution rates of aspirin and paracetamol using a factorial design
Drug Dev. and Ind. Pharm., 17(5), 709-724, 1991

- D.11. G.H. Zhang, W.A. Vadino, T.T. Yang, W.P. Cho and I.A. Chaudry
Evaluation of the flow-through cell dissolution apparatus : effect of flow rate, glass beads and tablet position on drug release from different type of tablets
Drug Dev. and Indus. Pharm., 20(13), 2063-2078, 1994
- D.12. J.M. Missiaen
Etude par analyse d'image des milieux granulaires : caractérisations des contacts et de l'homogénéité
Thèse, Institut national polytechnique de Grenoble, 1989
- D.13. J.M. Missiaen, et G. Thomas
Contact analysis in grain mixture
Acta Stereol. 8(2), 181-186, 1989
- D.14. E.E. Underwood
Quantitative stereology
Addison-Wesley, Massachusetts, 1970

Conclusions

" Nous ne devons jamais oublier combien nos connaissances restent toujours limitées et de quelles évolutions imprévues elles sont susceptibles"

"L. de Broglie (1892-1987)"

Dans le dernier paragraphe de la thèse de Jean-Claude Masteau, menée sur la compression des poudres au laboratoire SPIN, et soutenue en 1998, nous pouvons lire en conclusion :

"Par la suite, une telle étude devrait permettre d'envisager des formulations plus complexes. La prise en compte d'autres phénomènes, négligés dans le cadre de nos travaux (comme l'élasticité), pourrait améliorer les modèles existants en les complétant. Des progrès sur la connaissance des propriétés mécaniques et des aptitudes à la dissolution des comprimés pourraient aider à la définition des conditions opératoires nécessaires à la production de comprimés. Ajoutées à une maîtrise plus complète du cycle de compressibilité, de telles études devraient ainsi assurer des conditions encore meilleures pour produire des comprimés."

Nous avons, tout au long de cette étude, tenté d'apporter des réponses aux questions posées lors de l'étude précédente sur la compression. En particulier, nous avons précisé les phénomènes qui se déroulent lors de la compression de différents types de poudres. L'étude de l'évolution de paramètres géométrique comme la porosité, ou de propriétés d'usage (résistance à la rupture, dissolution) en fonction des caractéristiques du cycle de compression (notamment la pression maximale attendue ou la vitesse de montée en pression) a été conduite avec l'objectif d'optimiser et de modéliser les procédés de compression.

Nous allons présenter en premier nos apports à l'étude phénoménologique du cycle de compression grâce à la technique d'émission acoustique. Puis, nous allons rappeler les principaux effets significatifs obtenus au cours de notre travail sur les propriétés des comprimés de produits purs ou de mélanges.

↳ **Apport à l'étude phénoménologique de la compression des poudres**

Nous avons couplé à une presse une technique originale qui enregistre l'émission acoustique se produisant lors de la compression des poudres. Les résultats - encourageants - ont permis de préciser que la fragmentation, les frottements des grains ainsi que les phénomènes se produisant sur des matériaux visco-élasto-plastiques présentent une émission acoustique caractéristique.

Ces études d'émission acoustique peuvent être encore approfondies pour montrer qu'il est possible de donner une signature acoustique aux phénomènes se déroulant lors du cycle de compression. Il semble également possible de relier ces caractéristiques avec les propriétés des cristaux. Par ailleurs, il sera aussi intéressant d'exploiter les possibilités offertes par l'émission acoustique pour localiser les signaux émis.

↳ **Modélisation de l'évolution de la porosité relaxée au cours du cycle de compression**

La bonne identification des phénomènes se déroulant pendant le cycle de compression nous a permis d'améliorer les modèles décrivant l'évolution de la porosité relaxée en fonction de la pression de compression. Une première approche des phénomènes élastiques par une modélisation géométrique a été tentée dans ce travail. Celle ci, au niveau de chaque grain,

décrit les déformations subies par ces grains, permet de calculer les répartitions des tailles de pores, et de donner leurs formes.

De plus, au niveau de l'évolution cinétique de la porosité lors du palier isobare, l'apport de la nouvelle presse pilotée par ordinateur a été déterminant. Nous avons en effet pu suivre très précisément les évolutions de la porosité sous pression lors du palier isobare. Cela nous a permis de proposer une modélisation cinétique quasi-chimique en prenant en compte un phénomène visqueux lent et un phénomène visqueux rapide.

La partie expérimentale a montré que les paramètres qui font évoluer la porosité relaxée des comprimés de produits purs sont surtout la pression de compression et la granulométrie des grains. Pour certains produits visco-elasto-plastiques la porosité chute assez fortement avec le temps de palier. Les autres paramètres liés au procédé (vitesse de montée et de descente) n'ont pas une influence sur les trois produits choisis.

Les résultats expérimentaux sur l'évolution de la porosité relaxée des mélanges montrent que, dans le cas du mélange aspirine amidon, les paramètres de compression n'ont pas d'influence sur le comportement du mélange. En effet, la porosité relaxée du mélange ne dépend que des porosités relaxées des produits purs et non des conditions de compression.

Il faudrait continuer les investigations sur le cycle de compression et les phénomènes qui se déroulent pendant les diverses étapes du cycle pour essayer de faire une modélisation complète prenant en compte tous ces phénomènes. De plus, il faudrait pouvoir intégrer les caractéristiques texturales et aussi mécaniques initiales des produits pour faire des modèles prédictifs à la fois pour la porosité relaxée et la résistance à la rupture.

↳ **Etude de la résistance à la rupture**

La cohésion des comprimés est intimement liée à la porosité relaxée des comprimés. Les modèles existant traduisent fidèlement cette relation. Seules les évolutions cinétiques ne sont pas encore bien cernées car peu étudiées, comme nous avons pu le rencontrer avec l'amidon et surtout avec le produit A. En effet, le produit A possède un comportement atypique lorsque celui-ci est laissé dans la matrice avant le démoulage. La résistance à la rupture des comprimés augmente fortement avec le temps de démoulage. Nous avons attribué cette amélioration de la cohésion des comprimés à un double réarrangement : l'un à la surface du grain, l'autre à l'intérieur même des grains.

Les autres paramètres qui font évoluer la résistance à la rupture sont la vitesse de montée en pression (alors que son influence est faible sur la porosité), le temps de palier (pour les produits visco-élasto-plastique et également les conditions de stockage des produits).

Pour les mélanges de poudres nous avons proposé un modèle de rupture intergranulaire qui traduit fidèlement les évolutions des résistances à la rupture des mélanges. La cohésion des comprimés de mélange aspirine - amidon est toujours inférieure à celle des produits purs et ceci quel que soit la procédure de compression. Ceci est dû à la très mauvaise cohésion entre les grains d'aspirine et les grains d'amidon. La résistance à la rupture des comprimés est donc seulement due aux contributions des contacts aspirine - aspirine et amidon - amidon.

↳ Dissolution

La dissolution de l'aspirine pure comprimée est très lente. C'est pour cette raison que l'excipient délitant amidon est ajouté pour son utilisation en comprimé. Dès lors la dissolution est bien plus rapide pour les comprimés de mélanges. La fraction massique d'amidon présente dans le comprimé est le facteur déterminant pour que la dissolution se fasse dans les meilleures conditions. Un minimum d'une fraction massique voisine de 10 % (non totalement ségrégé) en amidon permet au comprimé d'avoir une dissolution optimale. L'amidon ne doit cependant pas être complètement ségrégé.

L'approche du délitement des comprimés de mélange aspirine – amidon par analyse d'image a été intéressante malgré des difficultés techniques (au niveau du seuillage en particulier). En effet, nous avons pu évaluer une taille de fragments d'aspirine pour des comprimés réalisés avec des poudres différentes et pour des fractions massiques différentes.

Pour finir, une étude in situ dans le granulomètre laser nous a permis de valider les résultats précédemment obtenus à la fois par analyse d'image et également de retrouver des résultats analogues à ceux effectués dans les dissolutests.

Nous avons vu une application de l'analyse d'image pour simuler le délitement d'un comprimé mais celle ci peut être étendue à d'autres domaines. En effet, pour étudier ce qui se passe lors des premiers instants de la compression et saisir l'influence de la vitesse de compression sur le réarrangement granulaire, l'analyse d'image pourrait être également utilisée.

Nous pouvons envisager que le prolongement de ces travaux se fera en deux temps. Dans un premier temps, une étude plus approfondie des premiers instants de la compression devra être envisagée pour déterminer comment le réarrangement granulaire s'opère avec les divers produits utilisés (fragmentaires ou visco-élasto-plastiques). Dans un second temps, une extension de la modélisation pourra aboutir à une modélisation globale prédictive de l'évolution de la porosité en fonction :

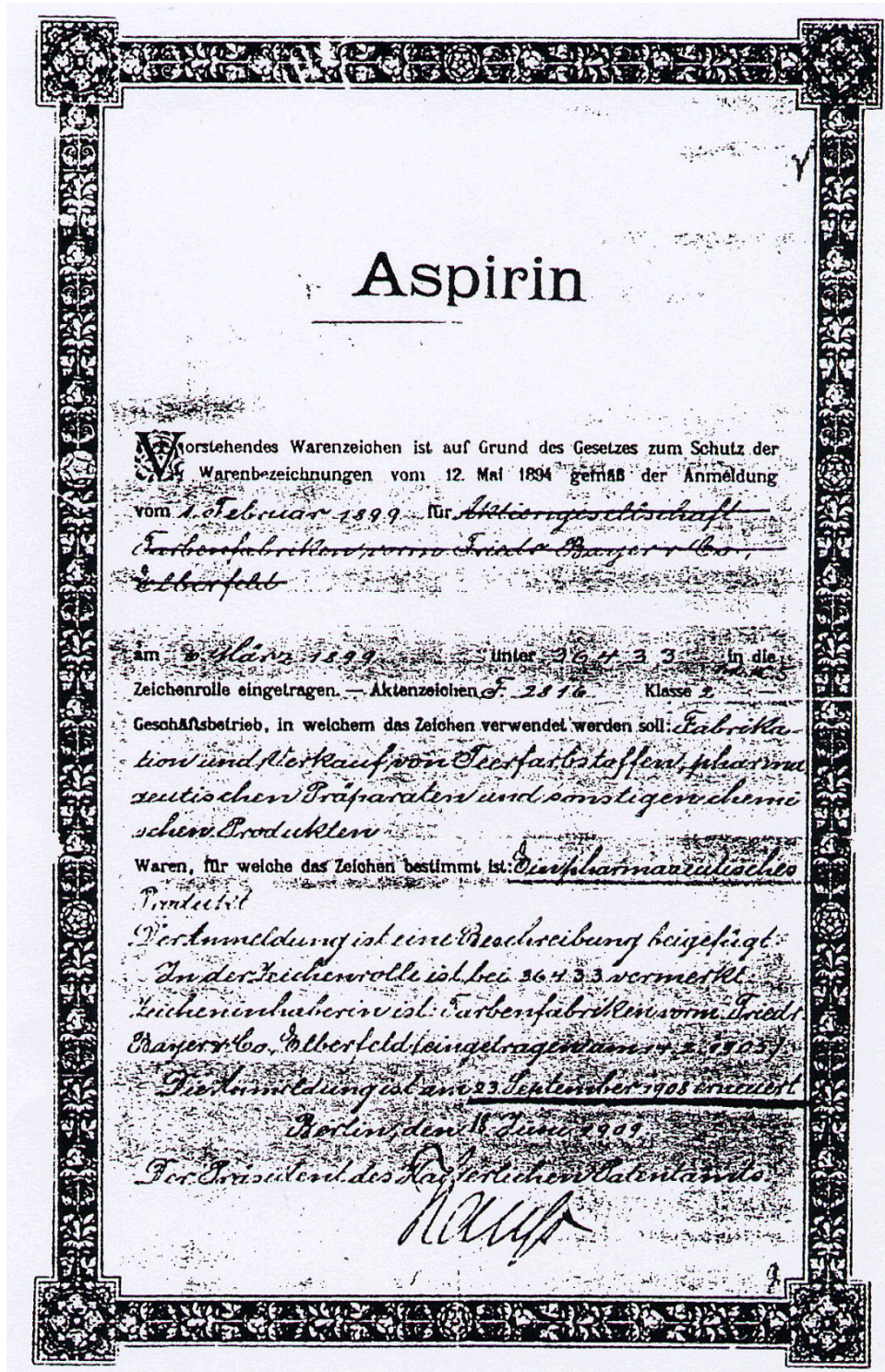
- * des paramètres de compression (vitesse de compression, temps de palier, ...)
- * des caractéristiques physico-chimiques des grains (granulométrie, dureté, ...).

" Toutes les bonnes maximes sont dans le monde, on ne manque qu'à les appliquer"

B. Pascal (1623-1662)

Annexe A.1

Document de l'office impérial des brevets d'invention indiquant que Aspirin est une marque déposée avec à la suite une photographie de F.Hoffmann.

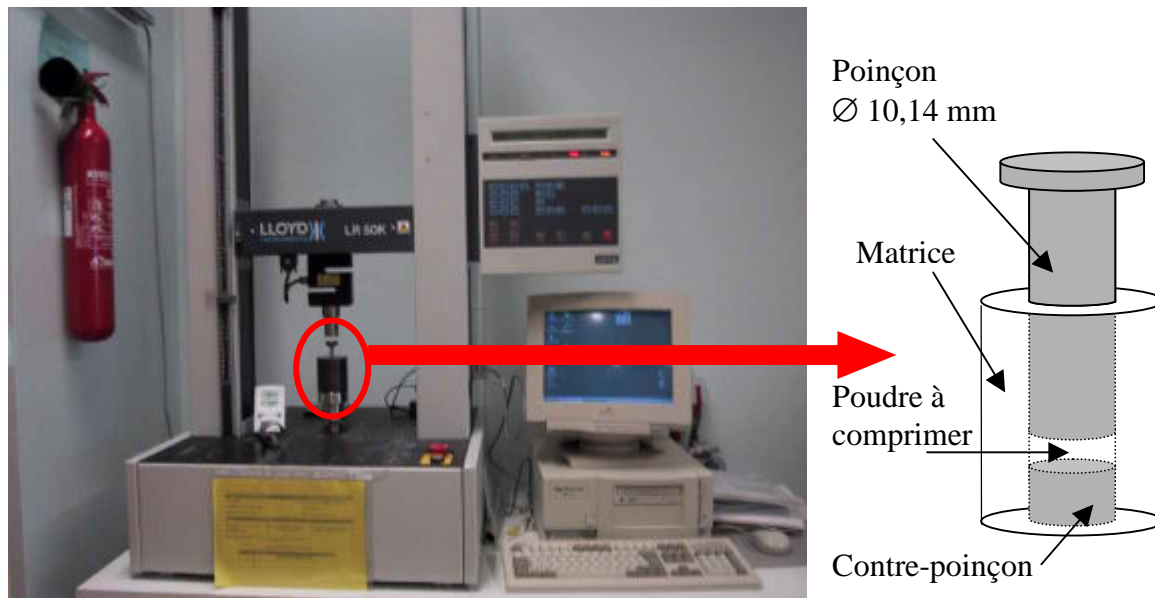




Felix Hoffmann (1868-1946)

Annexe A.2

Presse LR 50K de la société LLOYD INSTRUMENTS, et schéma détaillé de la matrice.

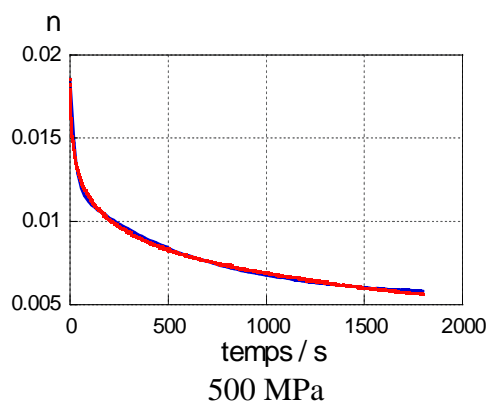
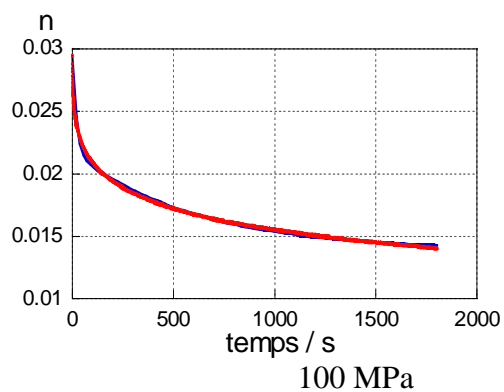
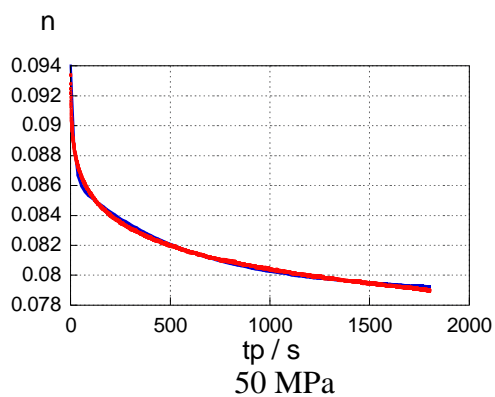


Grâce au système de pilotage par ordinateur, il est possible de programmer les paramètres de compression au préalable (vitesse d'avancée du poinçon, limite de pression, temps de maintien à la pression voulue, ...).

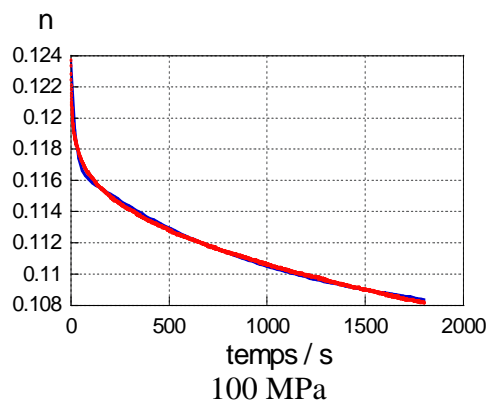
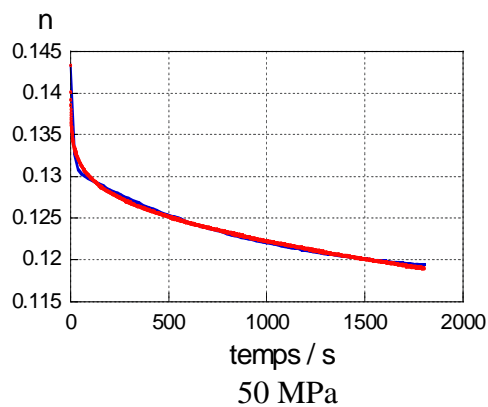
Annexe B.1

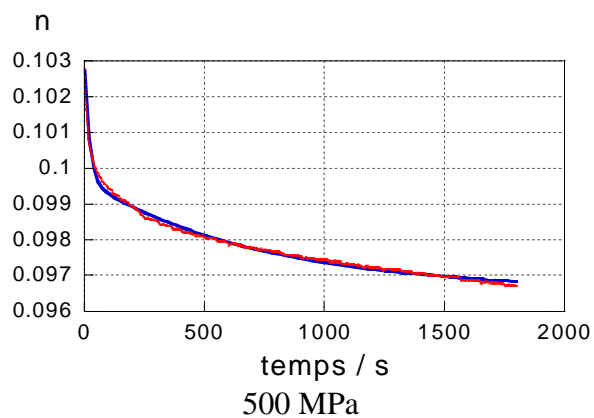
Les courbes expérimentales et théoriques donnant l'évolution de la porosité sous pression en fonction du temps de palier sont présentées pour divers produits :

✓ L'aspirine AC 180 T

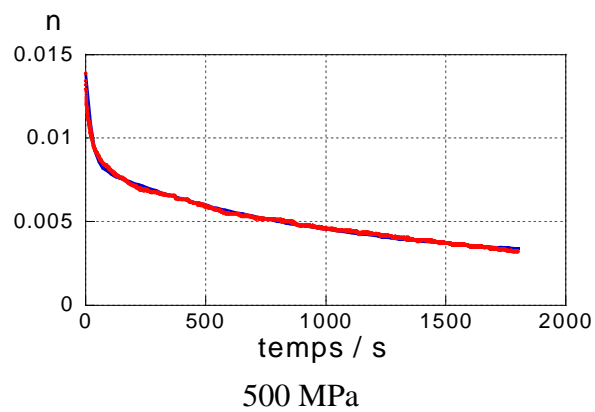
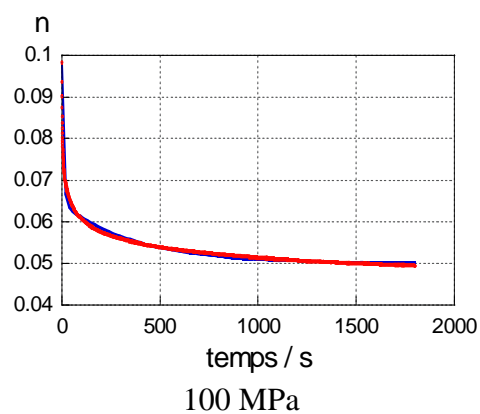
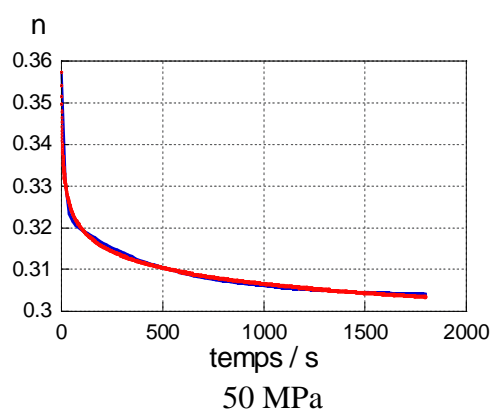


✓ Pour le produit A 600



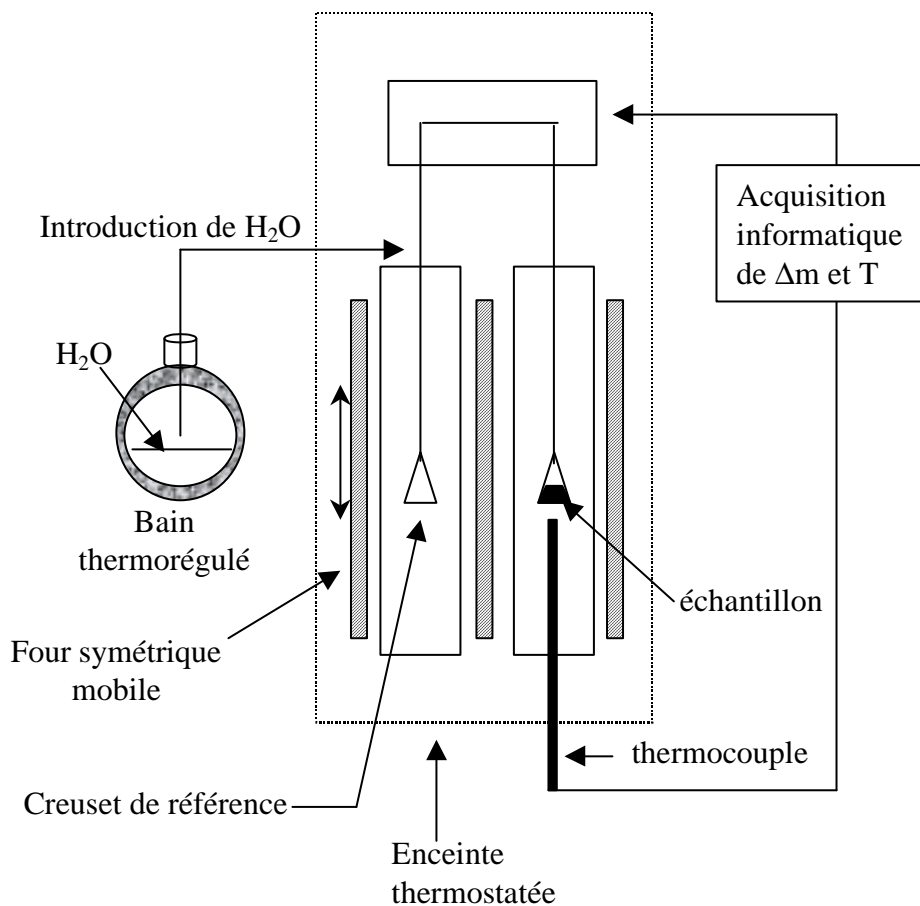


✓ L' amidon CS



Annexe B.2

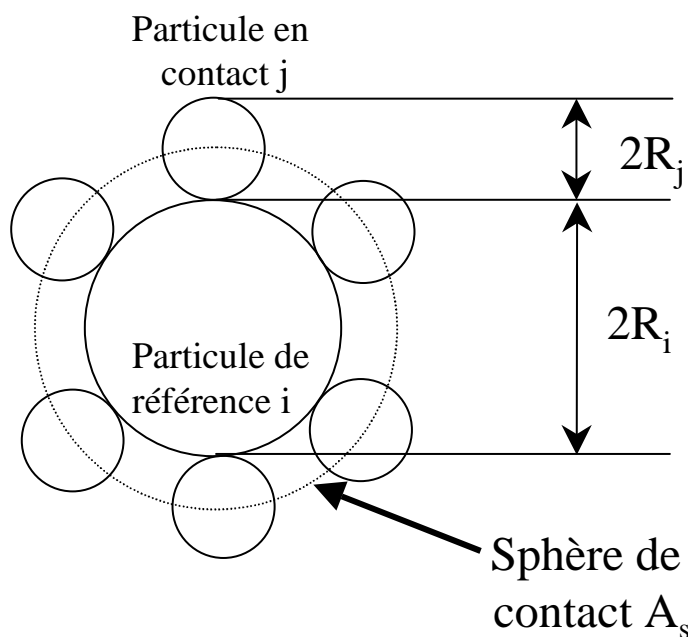
Schéma d'une thermobalance.



Le bain thermostaté d'eau permet de fixer la pression de vapeur d'eau au sein même de la thermobalance. L'acquisition de la variation de masse se fait par différence avec le creuset de référence.

Annexe B.3

Le modèle de Suzuki - Oshima propose un calcul du nombre de coordinnce d'une sphère de rayon R_i dans un empilement de sphère de rayon R_j . Nous avons représenté cela sur le schéma qui suit.



La sphère de contact a pour rayon R_s et pour aire A_s avec $R_s = \sqrt{R_i^2 + 2R_i R_j}$

La surface de contact entre la sphère de coordinnce de rayon R_j et la sphère de contact est donnée par la relation :

$$A_c = 2\pi \left[R_i^2 + 2R_i R_j - \frac{(R_i (R_i + 2R_j))^{3/2}}{R_i + R_j} \right]$$

Si nous supposons que la coordinnce z_{ij}^0 (nombre de contact d'une particule i , premier indice, avec une particule j et dans ce cas exclusivement, l'indice 0) est proportionnelle à la surface A_s divisé par la surface A_c et nous avons alors.

$$z_{ij}^0 = \frac{A_s}{A_c} = \alpha \frac{2(1+k_i)}{1+k_i - \sqrt{k_i(2+k_i)}} \quad \text{avec} \quad k_i = \frac{R_i}{R_j}$$

De même

$$z_{ji}^0 = \frac{A_s}{A_c} = \alpha \frac{2(1+k_j)}{1+k_j - \sqrt{k_j(2+k_j)}} \quad \text{avec} \quad k_j = \frac{R_j}{R_i} = \frac{1}{k_i}$$

La constante α est calculée à partir de la coordonnée moyenne z dans un empilement de sphères de mêmes taille. $\alpha = \frac{2-\sqrt{3}}{4}z = 0.067z$

Nous posons une valeur de z qui est : $z = n_i(z_{ij} + z_{ii}) + n_j(z_{ji} + z_{jj})$ (n_i et n_j sont les fractions volumiques des sphères i et j) et nous poserons par définition (avec R_j plus petit que R_i) :

$$\begin{aligned} z_{ij} &= f_j z_{ij}^0 \\ z_{ii} &= f_i z_{ii}^0 = f_i z \quad \text{avec} \quad f_j = 1 - f_i \\ z_{jj} &= f_j z_{jj}^0 = f_j z \end{aligned}$$

La fraction f_i (comprise entre 0 et 1) des liaisons que représente la sphère i avec la sphère j est donné par la relation : $f_j = \frac{n_j R_j^2}{\sum n_j R_j^2}$

Nous allons maintenant calculer le nombre total de sphère par unité de volume apparent N_{va}

$$N_{va} = \frac{3C(k_i^3 v_j + v_i)}{4\pi R_i^3}$$

les fraction volumiques v_i sont reliée aux fractions massique par la relation $n_i = \frac{v_i}{k_i^3 + v_i - v_i k_i^3}$

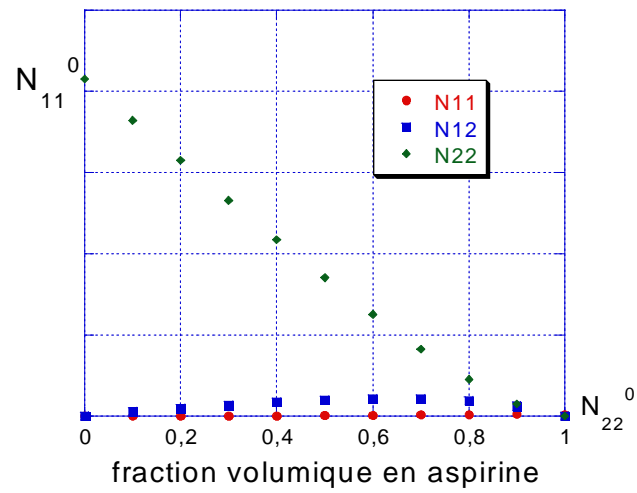
Ce qui donne un nombre de contact par unité de volume apparent de contact ij et ii :

$$N_{ijVa} = \frac{2n_i z_i n_j z_j}{z^2} \frac{N_{va} z}{2}$$

$$N_{iiVa} = \frac{n_i^2 z_i^2}{z^2} \frac{N_{va} z}{2}$$

Si nous prenons comme exemple le mélange binaire aspirine AC 180 T (indice 2) et amidon CS (indice 2) nous avons les nombres de contacts en fonction de la fraction volumique sur les courbes suivantes.

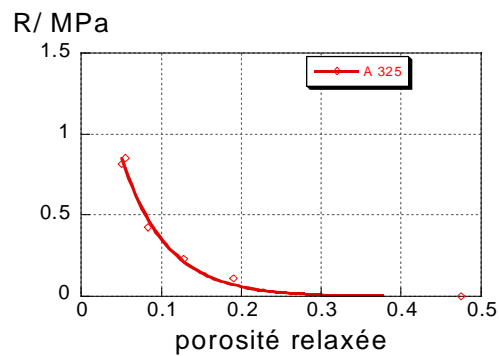
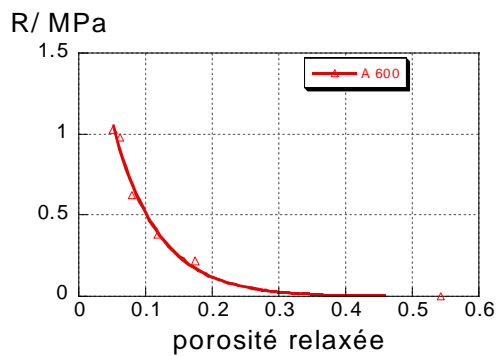
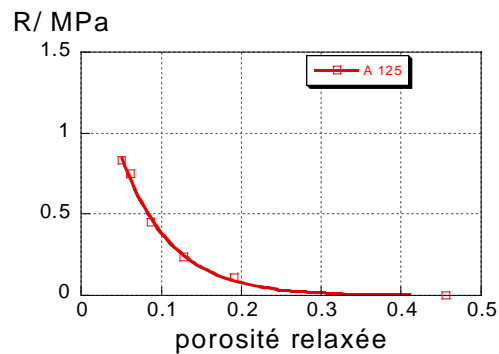
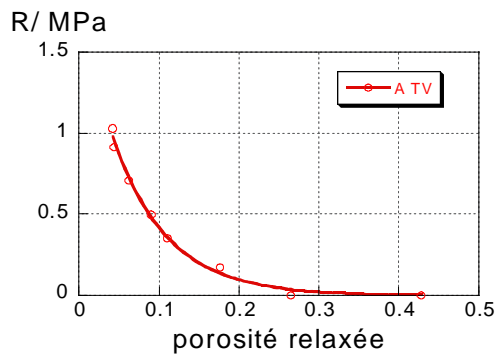
Nombre de contacts



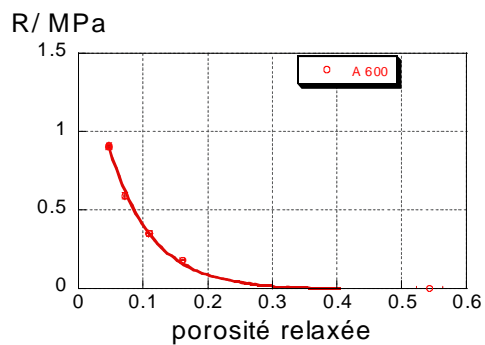
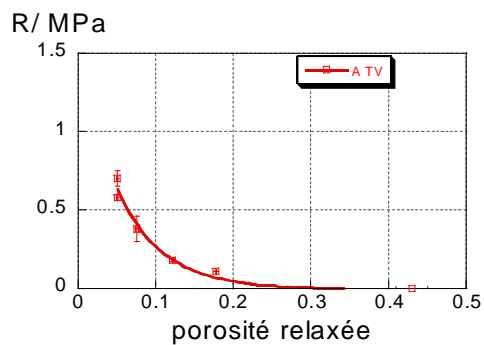
Nous voyons que les nombres de contacts entre grains d'amidons N_{11} sont bien plus nombreux que les contacts aspirine - aspirine et que les contacts aspirine - amidon. Ce résultat est valable dès les faibles fractions volumiques en amidon.

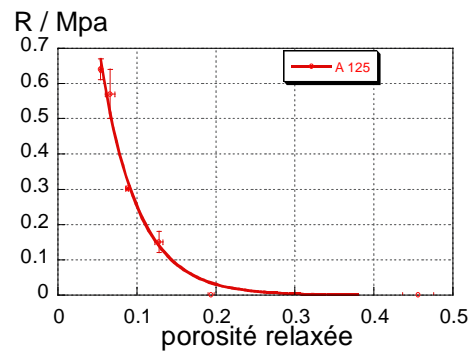
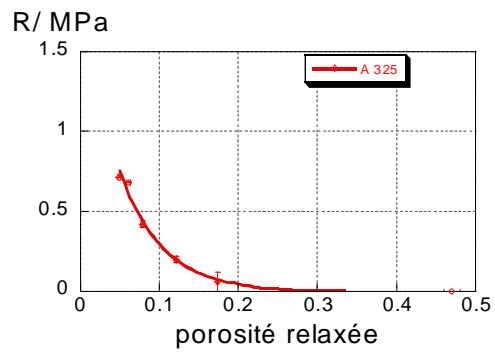
Annexe C.1

Résultats de l'application du modèle de Rhysevitch sur le produit A stockés sous 40 % HR à 25°C.



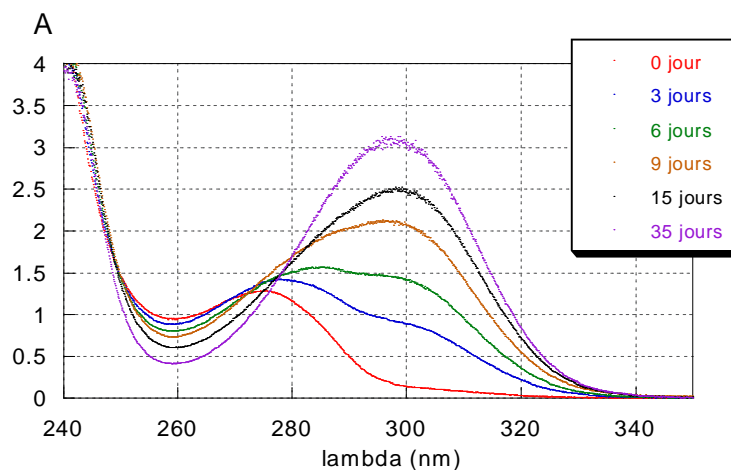
Résultats de l'application du modèle de Rhysevitch sur le produit A stockés sous 60 % HR à 25°C.





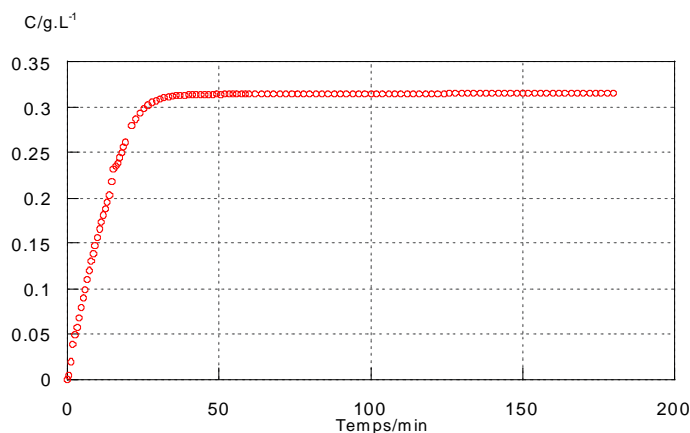
Annexe D.1

Lors de la dissolution de l'aspirine dans l'eau, la réaction qui peut être parasitaire est celle de dégradation de l'aspirine en acide acétique et en acide salicylique. Nous avons étudié cette réaction en suivant l'évolution au cours du temps du spectre d'absorption ultra - violet de l'aspirine.



Nous pouvons observer un pic localisé à 275 nm avec une absorbance égale à 1.3 pour l'aspirine. Au cours du temps il se déplace pour être localisé à 300 nm avec une valeur de l'absorbance égale à 3.2 au bout de 35 jours. Nous remarquons de plus que le minimum ou nous avons choisi de travailler (258nm) reste toujours au même endroit. Ceci nous a aussi poussé à choisir cette longueur d'onde pour faire nos expériences.

Pour vérifier que cette réaction n'influe pas trop sur nos expériences nous avons regardé l'évolution de la concentration d'aspirine pendant un temps assez long. Nous avons choisi de suivre la dissolution d'un comprimé de mélange d'aspirine AC 360T avec 10% d'amidon CS en masse. Le temps de l'expérience a été choisi pour être trois fois supérieur à celui de la dissolution complète. L'agitation est de 150 tr.min^{-1} .



Nous voyons que la concentration reste la même pendant le temps de l'expérience. Donc la réaction de dégradation de l'aspirine en acide acétique et acide salicylique ne gêne pas le déroulement de nos expériences qui sont assez courtes et a très peu d'effets sur la qualité des résultats qui en découlent.

Annexe D.2

Tableau de vérification des débits de la pompe à piston SOTAX CY 1 D

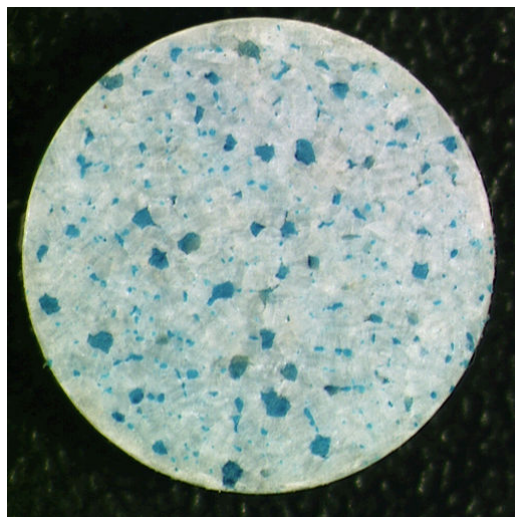
Débit théorique / ml.min ⁻¹	Conditions	Moyenne des débits / ml.min-1	Erreur relative / %
5	Pompe seule	5.47	2.22
	Avec la cellule	5.58	
	Cellule + billes	5.46	
25	Pompe seule	25.27	0.94
	Avec la cellule	25.04	
	Cellule + billes	25.20	
50	Pompe seule	49.79	0.34
	Avec la cellule	49.75	
	Cellule + billes	49.62	

Tableau 1 : Mesures des débits

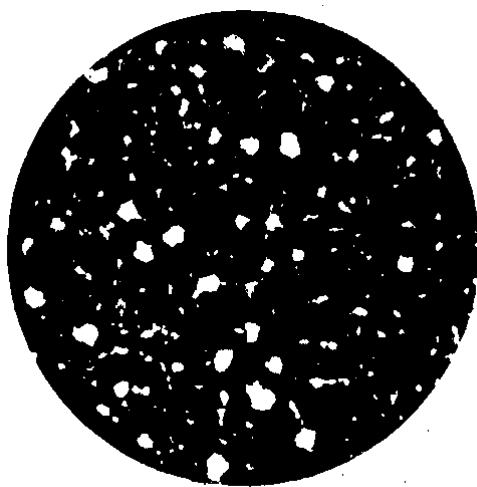
Le débit de la pompe est donc pratiquement constant. La valeur de celui-ci est très proche de la valeur de consigne qui sera donc prise comme valeur exacte.

Annexe D.3

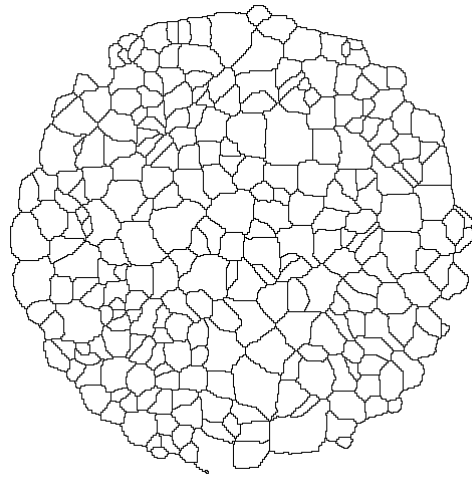
Photographie du comprimé de mélange aspirine AC 360 avec de l'amidon SPT coloré en bleu :



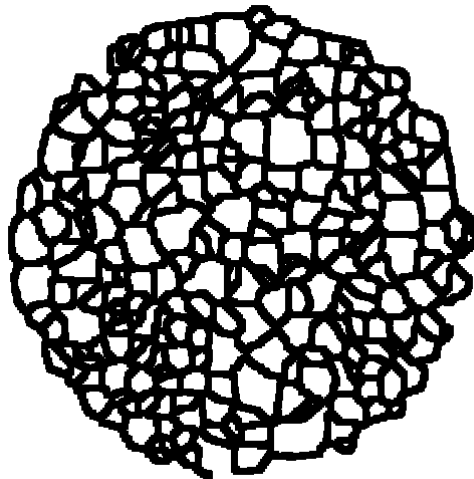
Après seuillage de la couleur bleue pour distinguer les grains d'amidon, nous obtenons donc la première image binaire qui suit.



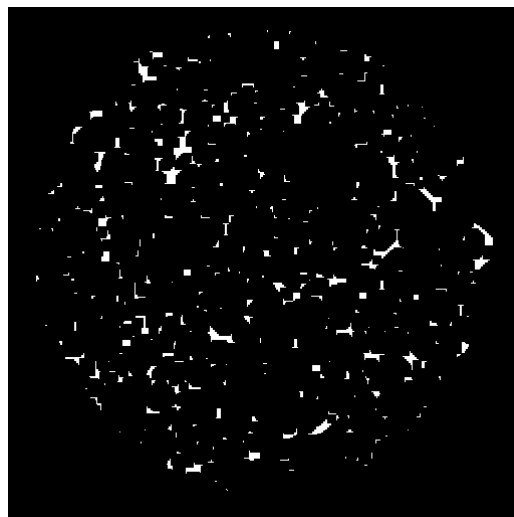
A partir de cette première image binaire nous opérons un squelette par zone d'influence et nous obtenons l'image binaire qui suit.



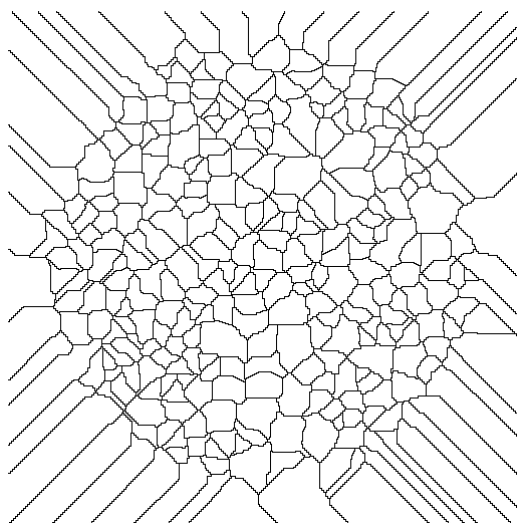
L'érosion suivante a pour effet d'augmenter la taille des traits noirs.



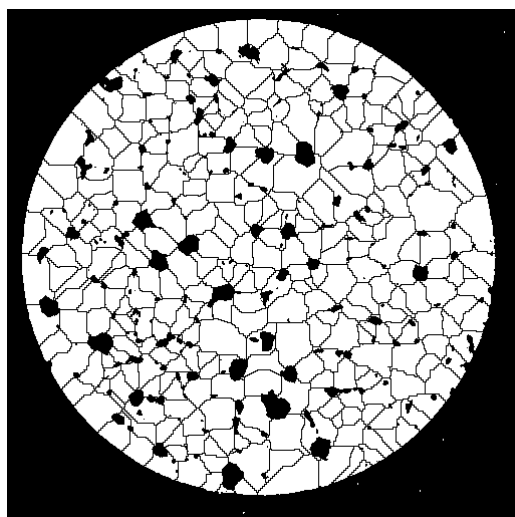
Maintenant nous allons faire une dilatation des parties blanches pour ne garde que les points d'intersections. Ensuite cette image est inversée, donc les parties blanches deviennent noires.



A partir de l'image précédente nous faisons encore une fois un squelette par zone d'influence et nous obtenons ainsi l'image suivante.



Il ne reste qu'à retrancher à cette image la première image binaire issue du seuillage et nous obtenons l'image binaire ci dessous.



Nous avons bien l'effet que nous désirions, c'est à dire des lignes qui joignent les grains d'amidon représenté. Nous pouvons donc traiter les objets en blanc qui sont pour nous les fragments d'aspirine issus du délitement.

Annexe D.4

Le coefficient k_D , constante de transfert par diffusion égal à $k_D = \frac{D_{AB}}{\delta}$ est donné par la relation de Ranz-Marshall* :

$$Sh = 2 + 0.6 * Re^{1/2} * Sc^{1/3}$$

avec Sh le nombre de Sherwood $Sh = k_D * \frac{2R}{D_{AB}}$

Re le nombre de Reynolds $Re = \frac{u 2R}{D_{AB}}$

Sc le nombre de Schmidt $Sc = \frac{\nu}{D_{AB}}$

avec D_{AB} .le coefficient de diffusion de l'aspirine dans l'eau

R le rayon des grains d'aspirine

u la vitesse fluide particule

ν la viscosité cinématique

Donc nous obtenons la définition suivante :

$$k_D = \left[\frac{2 + 0.6 u^{1/2} \nu^{-1/6} D_{AB}^{-1/3}}{(2R)^{1/2}} \right] * D_{AB}$$

Il faut donc connaître D_{AB} pour déterminer k_D . Pour cela plusieurs formules existent, mais nous avons choisi la corrélation de Wilke-Chang** qui est la plus utilisée avec un solvant aqueux:

$$D_{AB} = 7.4 \cdot 10^{-8} * \frac{(\phi M_B)^{1/2} T}{\eta_B V_A^{0.6}}$$

avec M_B volume moléculaire du solvant B en g.mol^{-1}

T la température absolue en K

η_B la viscosité du solvant en cP

V_A le volume molaire du soluté A en $\text{cm}^3 \cdot (\text{g.mol})^{-1}$

ϕ un facteur sans dimension égal à 2.6 pour l'eau

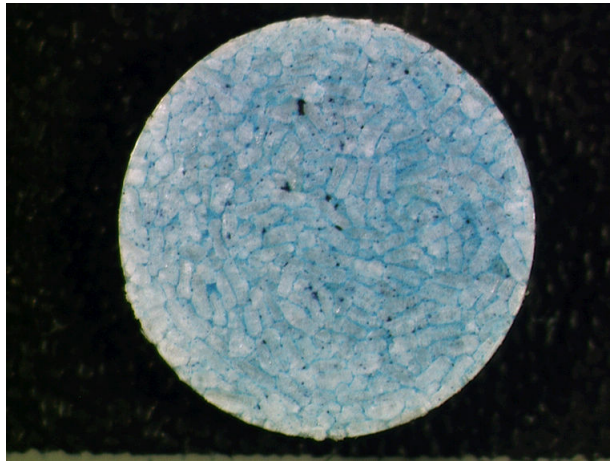
Ceci donne une valeur de $D_{AB} = 1.4 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$. Nous pouvons ensuite déduire les coefficients k_D pour chacune des poudres de tailles différentes, ainsi que pour les conditions hydrodynamiques différentes.

*J. Crank, the mathematics of diffusion. Claredon Press 2nd edition Oxford, 125, 1975

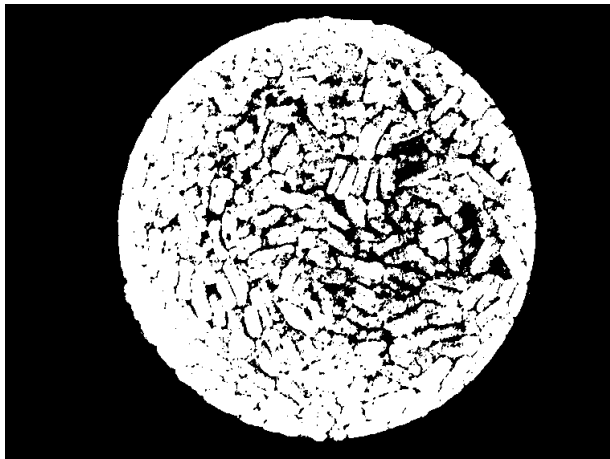
** R.Perry, D.GreenPerry's Chemical Engineer's Handbook, Mc.Graw-Hill international edition, 3-286-287,

Annexe D.5

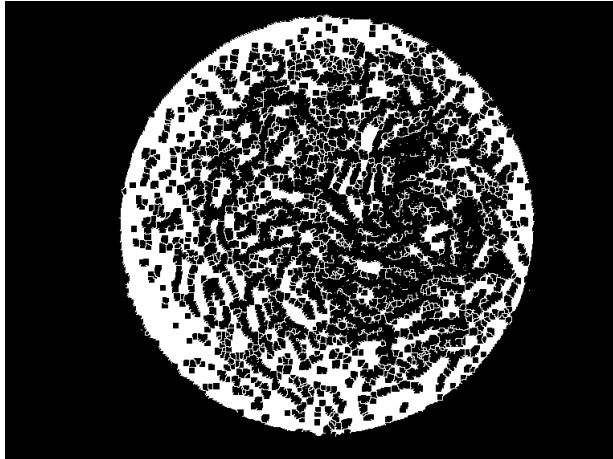
Etude d'un mélange avec une fraction massique d'amidon CS coloré de 5 % mélangé avec de l'aspirine AC 360T.



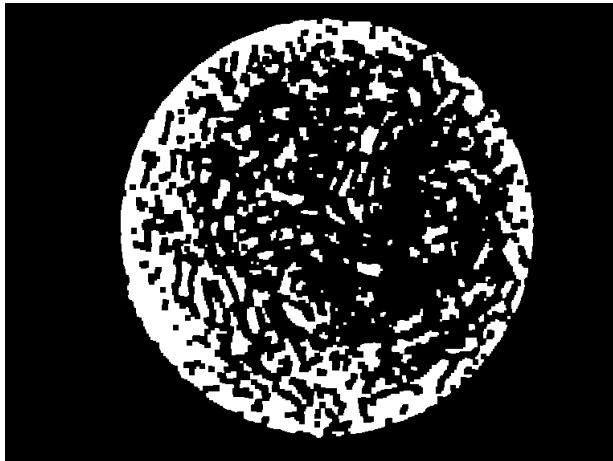
La première opération reste le seuillage dans le bleu.



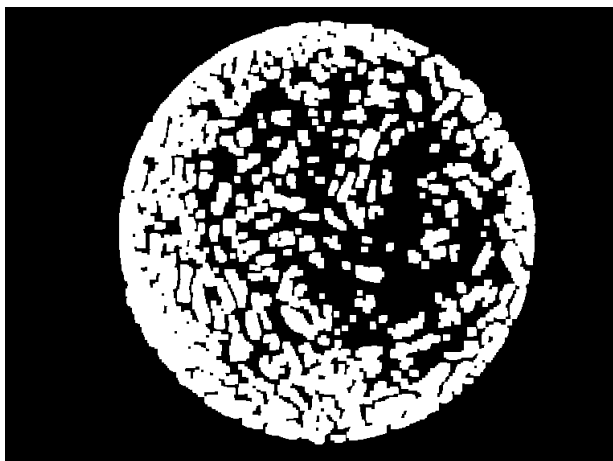
Nous avons cette image binaire a qui nous faisons subir un amincissement homotopique.



Maintenant nous faisons une opération d'ouverture que nous renouvelons trois fois.



Pour finir par une opération de dilatation effectuée deux fois.



Le résultat obtenu dépend énormément du seuillage initial.

Nom : Eric SERRIS

Titre : **INFLUENCE DES CONDITIONS DE COMPRESSION SUR LES PROPRIETES PHYSICO - CHIMIQUES DES COMPRIMES ISSUS DE POUDRES ORGANIQUES**

Spécialité : Génie des procédés

Mots clés : Compression
Emission acoustique
Analyse d'image
Poudres
Dissolution
Porosité
Modélisation
Cohésion

Résumé :

La compression des poudres est un procédé largement répandu et concerne, par exemple, 60% de la production de l'industrie pharmaceutique. Malgré cette importance, les connaissances scientifiques sur cette opération restent encore partiellement empiriques. Nous avons donc tenté au cours de cette thèse d'approfondir la connaissance des phénomènes qui se déroulent lors de la compression. L'objectif de ce travail était d'étudier l'influence des paramètres du procédé sur les propriétés d'usage des comprimés, pour modéliser les phénomènes, et dégager les conditions optimum de fabrication.

Dans un premier temps, nous avons caractérisé tous les phénomènes (réarrangement granulaire, fragmentation, déformations plastiques et visqueuses) qui se déroulent lors du cycle de compression grâce à l'étude de l'émission acoustique produite lors de la compression. L'étude des trois poudres différentes utilisées dans ce travail (aspirine, amidon et produit A) a donné des résultats montrant que la fragmentation et réarrangement granulaire initial sont les responsables majeurs de l'émission acoustique en cours de compression.

L'étude du cycle de compression a été menée pour dégager l'influence de chaque partie du cycle (montée en pression, palier isobare, descente en pression et temps avant démoulage) sur les propriétés (la porosité relaxée et la résistance à la rupture) des comprimés de produits purs, ou de mélanges. De plus, cette étude nous a permis d'améliorer les modèles existants avec notamment une modélisation de l'évolution de la porosité lors du palier isobare ainsi qu'une modélisation géométrique de l'élasticité.

Pour finir une étude de la dissolution des comprimés de mélanges aspirines / amidons a été menée. Comme l'aspirine comprimée seule se dissout lentement, il faut lui adjoindre un délitant comme l'amidon de maïs. Nous avons vérifié que le principal paramètre qui joue sur la vitesse de dissolution des comprimés de mélanges est la fraction massique en amidon. Un modèle de prévision du délitement des comprimés utilisant l'analyse d'image permet de prévoir la taille initiale des fragments d'aspirine en contact avec l'eau et donc de mener à bien une étude cinétique.