



HAL
open science

Étude de l'influence de la texture et de la structure des produits pharmaceutiques sur leur comprimabilité

Odile Saint-Raymond

► **To cite this version:**

Odile Saint-Raymond. Étude de l'influence de la texture et de la structure des produits pharmaceutiques sur leur comprimabilité. Génie des procédés. Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne, 1995. Français. NNT : 1995INPG4205 . tel-00843179

HAL Id: tel-00843179

<https://theses.hal.science/tel-00843179>

Submitted on 10 Jul 2013

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.

THESE

Présentée par

Odile SAINT-RAYMOND

pour obtenir le grade de

DOCTEUR

**DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE GRENOBLE
ET DE L'ECOLE NATIONALE SUPERIEURE DES MINES DE SAINT-ETIENNE**

(Spécialité : GENIE DES PROCÉDES)

**ETUDE DE L'INFLUENCE DE LA TEXTURE ET DE LA
STRUCTURE DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES
SUR LEUR COMPRIMABILITE**

Soutenue à Saint-Etienne le 12 juillet 1995

COMPOSITION du JURY

Monsieur	M. SOUSTELLE	Président
Messieurs	D. BERNACHE G. FANTOZZI	Rapporteurs
Madame Messieurs	D. CHULIA M. DELEUIL G. THOMAS	Examineurs

**ECOLE NATIONALE SUPERIEURE
DES MINES DE SAINT-ETIENNE**

N° d'ordre 126 CD

THESE

Présentée par

Odile SAINT-RAYMOND

pour obtenir le grade de

DOCTEUR

**DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE GRENOBLE
ET DE L'ECOLE NATIONALE SUPERIEURE DES MINES DE SAINT-ETIENNE**

(Spécialité : GENIE DES PROCEDES)

**ETUDE DE L'INFLUENCE DE LA TEXTURE ET DE LA
STRUCTURE DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES
SUR LEUR COMPRIMABILITE**

Soutenue à Saint-Etienne le 12 juillet 1995

COMPOSITION du JURY

Monsieur

M. SOUSTELLE

Président

Messieurs

**D. BERNACHE
G. FANTOZZI**

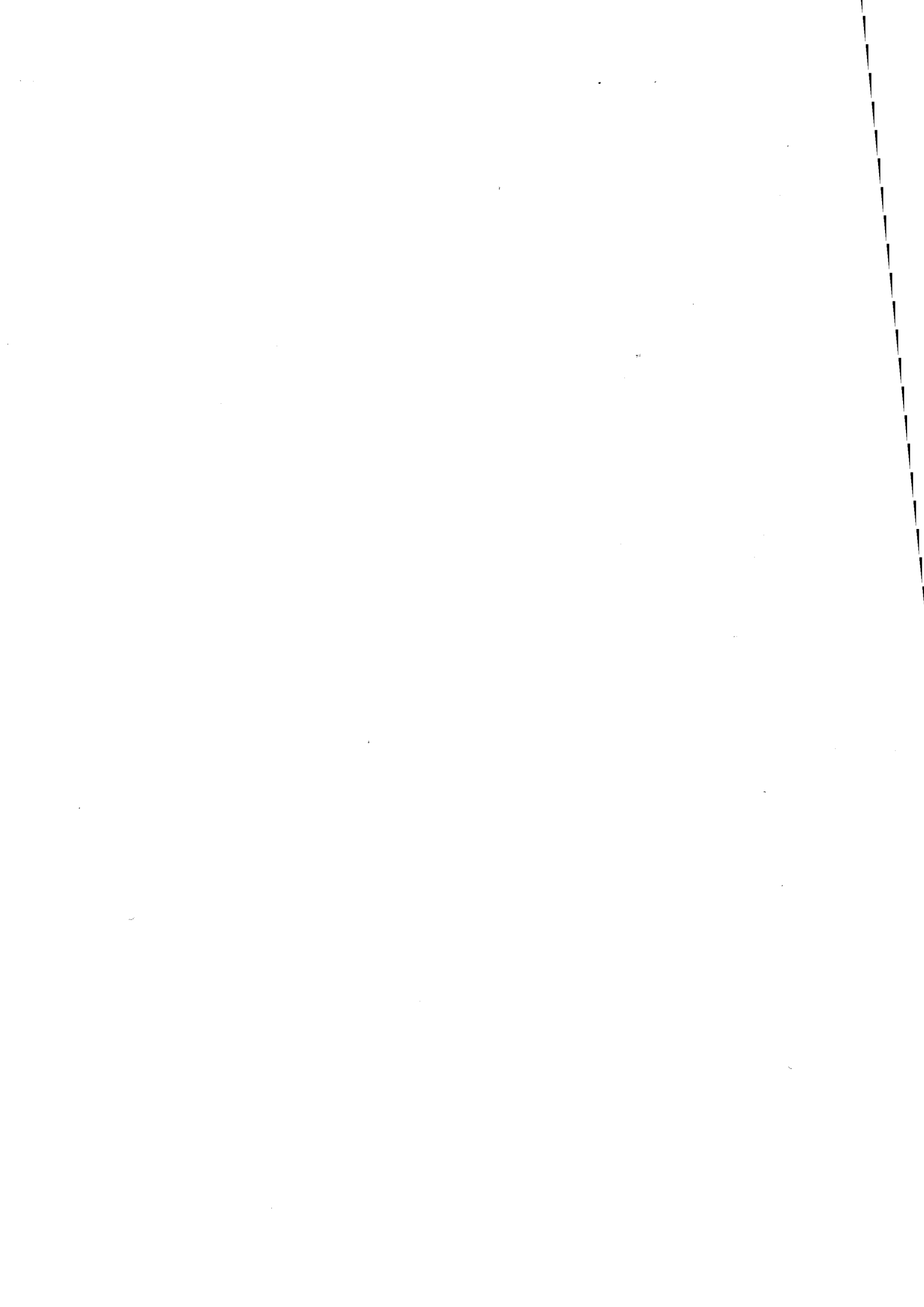
Rapporteurs

**Madame
Messieurs**

**D. CHULIA
M. DELEUIL
G. THOMAS**

Examineurs

Thèse préparée au Centre "Sciences des Processus Industriels et Naturels"



le 02 oct 1995

ECOLE NATIONALE SUPERIEURE DES MINES DE SAINT ETIENNE

Directeur
Directeur adjoint, chargé de la recherche
Directeur adjoint, chargé de l'enseignement et de la formation
Secrétaire général

M. Philippe HIRTZMAN
M. Michel SOUSTELLE
M. Albert MATHON
Mme. Geneviève HOCQUET

PROFESSEURS DE 1ère CATEGORIE

MM.	BISCONDI	Michel	Matériaux
	COURNIL	Michel	Génie des procédés
	DAVOINE	Philippe	Environnement
	FORMERY	Philippe	Mathématiques Appliquées
	LALAUZE	René	Génie des procédés
	LANCELOT	Francis	Génie Industriel
	LE COZE	Jean	Matériaux
	LOWYS	Jean-Pierre	Physique
	MAGNIN	Thierry	Matériaux
	MATHON	Albert	Gestion
	PEROCHE	Bernard	Informatique
	PLA	Jean-Marie	Mathématiques
	RIEU	Jean	Matériaux
Mme	SAYETTAT	Claudette	Informatique
	SOUSTELLE	Michel	Génie des procédés
	THOMAS	Gérard	Génie des procédés
	VAUTRIN	Alain	Mécanique et Matériaux

PROFESSEURS DE 2ème CATEGORIE

MM.	DI BENEDETTO	Dominique	Génie des procédés
	PRADEL	Jean	Sciences humaines
	TOUCHARD	Bernard	Physique Industrielle
	LEONARDON	Jori	Informatique

DIRECTEURS DE RECHERCHE

MM.	BLONDEAU	Régis	Matériaux
	DRIVER	Julian	Matériaux
	GUILHOT	Bernard	Génie des procédés
	THEVENOT	François	Génie des Matériaux
	GRAILLOT	Didier	Environnement

MAITRES DE RECHERCHE

MM.	GIRARDOT	Jean-Jacques	Informatique
Mme.	GOEURJOT	Dominique	Matériaux
	GOEURJOT	Patrice	Matériaux
	BOURGOIS	Jacques	Environnement
	GREDIAC	Michel	Matériaux
	GUY	Bernard	Géologie
	KOBYLANSKI	André	Matériaux
	MONTHEILLET	Frank	Matériaux
	PIJOLAT	Christophe	Génie des procédés
Mme.	PIJOLAT	Michèle	Génie des procédés
	SURREL	Yves	Mécanique et Matériaux
	TRAN MINH	Cahn	Génie Bio-Procédés
	VINCENT	Lucien	Informatique

PERSONNALITES HABILITEES OU DOCTEURS D'ETAT

MM.	BIGOT	Jean-Pierre	Génie Bio-Procédés
	BILAL	Assaïd	Géologie
	BRODHAG	Christian	Environnement
	DECHOMETTS	Roland	Environnement
	FOREST	Bernard	Matériaux
	LONDICHE	Henry	Environnement
	MICHELUCCI	Dominique	Informatique

PERSONNALITES EXTERIEURES A L'ECOLE AUTORISEES A ENCADRER DES THESES

M.	BENHASSAINE	Ali	Génie des procédés (Ecole des mines Ales))
----	-------------	-----	--



PRESIDENT DE L'INSTITUT **Monsieur Maurice RENAUD**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Année 1994-1995

BARIBAUD	Michel	ENSERG	RIMET	Roger	ENSERG
BARRAUD	Alain	ENSIEG	ROBERT	François	ENSIMAG
BARTHELEMY	Alain	ENSHMG	ROGNON	Jean-Pierre	ENSIEG
BAUDELET	Bernard	ENSPG	ROSSIGNOL	Michel	ENSPG
BAUDIN	Gérard	UFR PGP	ROUSSET DE PINA	Xavier	ENSERG
BAUDON	Jean-Yves	ENSIEG	ROUX	Jean-Claude	UFR/PGP
BEAUFILS	Jean-Pierre	ENSIEG/ILL	ROYE	Daniel	ENSIEG
BOIS	Philippe	ENSHMG	SABONNADIERE	Jean-Claude	ENSIEG
BOUVARD	Didier	ENSPG	SAGUET	Pierre	ENSERG
BOUVIER	Gerard	ENSERG	SAUCIER	Gabrièle	ENSIMAG
BRECHET	Yves	ENSEEG	SCHLENKER	Claire	ENSPG
BRINI	Jean	ENSERG	SCHLENKER	Michel	ENSPG
BRUN-PICARD	Daniel	ENSIEG	SILVY	Jacques	UFR/PGP
BRUNET	Yves	CUEFA	SOHN	Jean-Claude	ENSEEG
CAILLERIE	Denis	ENSHMG	SOLER	Jean-Louis	ENSIEG
CAVAIGNAC	Jean-François	ENSPG	SOUQUET	Jean-Louis	ENSEEG
CHARTIER	Germain	ENSPG	TICHKIEWITCH	Serge	ENSHMG
CHENEVIER	Pierre	ENSERG	TROMPETTE	Philippe	ENSHMG
CHERUY	Ariette	ENSIEG	TRYSTRAM	Denis	ENSHMG
CHOVET	Alain	ENSERG	VEILLON	Gérard	ENSIMAG
COGNET	Gerard	ENSGI	VERJUS	Jean-Pierre	ENSIMAG
COLNET	Catherine	ENSEEG	VINCENT	Henri	ENSPG
COMMAULT	Christian	ENSIEG			
CORNUT	Bruno	ENSIEG			
COLOMB	Jean-Louis	ENSIEG			
COUTRIS	Nicole	ENSIMAG			
CROWLEY	James	ENSEEG			
DALARD	Francis	ENSHMG			
DARVE	Félix	ENSHMG			
DELLA DORA	Jean	ENSHMG			
DEPEY	Maurice	ENSERG			
DEPORTES	Jacques	ENSPG			
CEROD	Daniel	ENSEEG			
DESRE	Pierre	ENSEEG			
DIARD	Jean-Paul	ENSEEG			
DUMAZON	Jean-Marc	ENSERG			
DURAND	Francis	ENSEEG			
DURAND	Jean-Louis	ENSPG			
FAUTRELLE	Yves	ENSHMG			
FAVRE-MARINET	Michel	ENSHMG			
FOGGIA	Albert	ENSIEG			
FORAY	Pierre	ENSHMG			
FOULARD	Claude	ENSIEG			
FREIN	Yannick	ENSGI			
GALERIE	Alain	ENSEEG			
GANDINI	Alessandro	UFR/PGP			
GAUBERT	Claude	ENSPG			
GENTIL	Pierre	ENSERG			
GENTIL	Sylviane	ENSIEG			
GUERON	Bernard	ENSERG			
GUILLEMOT	Nadine	ENSERG			
GLUYOT	Pierre	ENSEEG			
IVANES	Marcel	ENSIEG			
JACQUET	Paul	ENSIMAG			
JAILLUT	Christian	ENSEEG			
JANOT	Marie-Therese	ENSERG			
JAUENT	Patrick	ENSGI			
JAUSSAUD	Pierre	ENSIEG			
JOST	Remy	ENSPG			
JOUBERT	Jean-Claude	ENSPG			
JOURDAIN	Geneviève	ENSIEG			
KUENY	Jean-Louis	ENSHMG			
LABEAU	Michel	ENSPG			
LACHENAL	Dominique	UFR PGP			
LACOLME	Jean-Louis	ENSIEG			
LADET	Pierre	ENSIEG			
LE NEST	Jean-François	UFR/PGP			
LESIEUR	Marcel	ENSHMG			
LESPIARD	Georges	ENSHMG			
LIENARD	Jôël	ENSIEG			
LONGQUELE	Jean-Pierre	ENSPG			
LORET	Benjamin	ENSHMG			
LOUCHET	François	ENSEEG			
LUCAZEAU	Guy	ENSEEG			
LIX	Augustin	ENSIMAG			
MASSE	Philippe	ENSPG			
MASSELOT	Christian	ENSIEG			
MAZARE	Guy	ENSIMAG			
MICHEL	Gérard	ENSIMAG			
MOHR	Roger	ENSIMAG			
MGREAU	René	ENSHMG			
MCRET	Roger	ENSIEG			
MOSSIERE	Jacques	ENSIMAG			
NADOFF	Denis	ENSIMAG			
NGUYEN-XUAN DANG	Michel	LGI/ENSIMAG			
OBLED	Charles	ENSHMG			
OZIL	Patrick	ENSEEG			
PANANAKAKIS	Georges	ENSERG			
PAULEAU	Yves	ENSEEG			
FERRER	Robert	ENSIEG			
FERRIER	Pascal	ENSERG			
PIAU	Jean-Michel	ENSHMG			
PIE	Etienne	ENSERG			
PLATEAU	Brigitte	ENSIMAG			
POIGNET	Jean-Claude	ENSEEG			
POLYET	Christian	ENSERG			
RAMEAU	Jean-Jacques	ENSEEG			
REINISCH	Raymond	ENSPG			
RENAUD	Maurice	UFR/PGP			

DIRECTEURS DE RECHERCHE CNRS

ABELLO
 ALDEBERT
 ALEMANY
 ALLIBERT
 ALLIBERT
 ANSARA
 ARMAND
 AUDIER
 AUGOYARD
 AVIGNON
 BERNARD
 BINDER
 BLAISING
 BONNET
 BORNARD
 BOUCHERLE
 CAILLET
 CARRE
 CHASSERY
 CHATILLON
 CIBERT
 CLERMONT
 COURTOIS
 CRIQUI
 CRISTOLOVEANU
 DAVID
 DION
 DOUSSIERE
 DRICOLE
 DUCHET
 DUGARD
 DURAND
 ESCUDIER
 EUSTATHOPOULOS
 FINON
 FRUCHARD
 GARNIER
 GIROD
 GLANGEAUD
 GUELIN
 HOPFINGER
 JORRAND
 JOU
 KAMARENOS
 KLEITZ
 KOPMAN
 LACROIX
 LANDAU
 LAULHERE
 LEGRAND
 LEJEUNE
 LEPROVOST
 MADAR
 MARTIN
 MERMIET
 MEUNIER
 MICHEL
 NAYROLLES
 PASTUREL
 PEUZIN
 PHAM
 PIAU
 PIQUE
 POINSIGNON
 PREJEAN
 RENOARD
 SENATEUR
 SIFAKIS
 SIMON
 SUERY
 TEDDOSIU
 VACHAUD
 VAUCLIN
 WACK
 YAVARI
 YONNET

Louis
 Pierre
 Antoine
 Colette
 Michel
 Ibrahim
 Michel
 Marc
 Jean-François
 Michel
 Claude
 Gilbert
 Jean-Jacques
 Roland
 Guy
 Jean-Xavier
 Marcel
 René
 Jean-Marc
 Christian
 Joël
 Jean-Robert
 Bernard
 Patrick
 Soria
 René
 Jean-Michel
 Jacques
 Jean
 Pierre
 Luc
 Robert
 Pierre
 Nicolas
 Dominique
 Robert
 Marcel
 Jacques
 François
 Pierre
 Emil
 Philippe
 Jean-Charles
 Georges
 Michel
 Walter
 Claudine
 Ioan
 Jean-Pierre
 Michel
 Gerard
 Christian
 Roland
 Jean-Marie
 Jean
 Gerard
 Jean-Marie
 Bernard
 Alain
 Jean-Claude
 Antoine
 Monique
 Jean-Paul
 Christiane
 Jean-Jacques
 Dominique
 Jean-Pierre
 Joseph
 Jean-Paul
 Michel
 Christian
 Georges
 Michel
 Bernard
 Alain-Reza
 Jean-Paul

PERSONNES AYANT OBTENU LE DIPLOME
 D'HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

BALESTRA
 BALME
 BECKER
 BENECH
 BERTHOUD
 BIGEON
 BINDER
 BOE
 BOUVIER
 BRECHET
 CABANEL
 CABON
 CADOT
 CAFERRA
 CANI-GASCUEL
 CHASSERY
 CANUDAS DE WIT
 CARTELLIER
 CHAMPENOIS
 CHARRE
 CHOLLET
 COEY
 COLINET
 COMHAULT
 CORNUEJOLS
 COULOMB
 COURNIL
 CRASTES DE PAULET
 CRISTOLOVEANU
 DALARD
 DALLERY
 DANES
 DEROO
 DESCOTES-GENON
 DION
 DIARD
 DUBOIS
 DUGARD
 DURAND
 DURAND
 FERRIEX
 FEUILLET
 FORAY
 FORTUNIER
 FREIN
 GAGNOUD
 GALERIE
 GALTHIER
 GIBALDO
 GRANGEAT
 GUILLAUD-MARTIN
 GUILLEMET
 GUYOT
 HAMAR
 HAMAR
 HORAUD
 JACQUET
 KEVORKIAN
 KUENY
 LACHENAL
 LADET
 LATOMBE
 LAVERGNE
 LE CORREC
 LE HUY
 LEMARQUAND
 LEON
 LOZANO-LEAL
 MACOVOSCHI
 MADAR
 MAHEY
 MARTIN
 MAZILU
 METAIS
 MEUNIER
 MICHEL
 MICHOLD
 MONNISSON-PICQ
 MORY
 MULLER
 MULLER
 MUNTEAN
 NGUYEN TRONG
 NIEZ
 PASTUREL
 PERRIER
 PERTIN
 PLA
 RAUCH
 REBOLD
 RECHENMANN
 RIVEILL
 ROGNON
 ROUDET
 ROUGER
 ROUX
 ROYER
 ROYIS
 SKOTNICKI
 STRABONI
 TCHENTE
 THOMAS
 THOMAS
 TIXADOR
 TRYSTRAM
 TSOLKALAS
 VAHLAS
 VALETTE
 VERGER-GAUGRY
 VERNADAT
 VINCENT
 YAVARI

Francis
 Louis
 Monique
 Pierre
 Georges
 Jean
 Zdenek
 Louis-Jean
 Gérard
 Yves
 Régis
 Béatrice
 Claude
 Ricardo
 Marie-Paule
 Jean-Marc
 Carlos
 Alain
 Gérard
 Madeleine
 Jean-Pierre
 John
 Catherine
 Christian
 Gérard
 Jean-Louis
 Michel
 Michel
 Sorin
 Francis
 Yves
 Florin
 Daniel
 Bernard
 Jean-Michel
 Jean-Paul
 Sylviane
 Luc
 Madeleine
 Robert
 Jean-Paul
 René
 Pierre
 Roland
 Yannick
 Annie
 Alain
 Jean-Paul
 Gerard
 Pierre
 Nadine
 Nadine
 Alain
 Sylvaine
 Roger
 Patrice
 Paul
 Antoine
 Jean-Louis
 Dominique
 Pierre
 Claudine
 Christian
 Bernard
 Hoang
 Guy
 Jean-Claude
 Rogelio
 Mihail
 Roland
 Philippe
 Nadine
 Petrisor
 Olivier
 Gerard
 Gerard
 Veronique
 Georgette
 Mathieu
 Jean
 Jean-Michel
 Traian
 Bernadette
 Jean-Jacques
 Alain
 Pascal
 Jocelyne
 Fernand
 Edgar
 Jean-Luc
 François
 Michel
 Jean-Pierre
 James
 Jean
 Jean-Claude
 Pascal
 Patrick
 Tomasz
 Alain
 Maurice
 Olivier
 Pascal
 Denis
 Dimitrios
 Constantin
 Serge
 Jean-Louis
 François
 Henri
 Alain-Reza

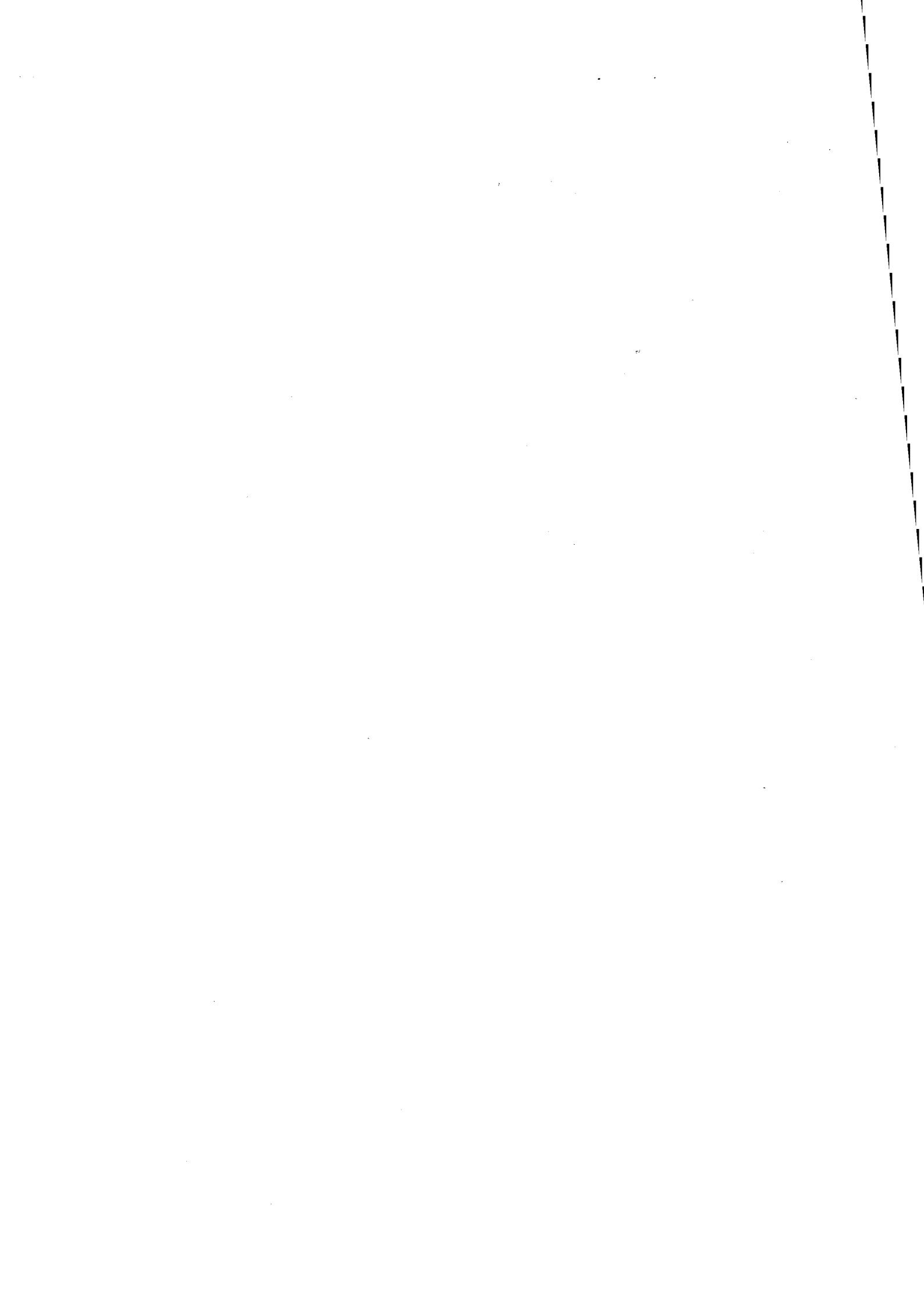
On commence par dire "cela est impossible" pour se dispenser de le tenter ; et cela devient impossible, en effet, parce qu'on ne le tente pas.

Fourier

A la mémoire de Victor,

A mes parents,

A Hubert et Charlotte.



Ce travail a été réalisé, dans sa plus grande partie, au centre des Sciences des Processus Industriels et Naturels de l'Ecole des Mines de Saint-Etienne.

Je remercie Monsieur le Professeur M. Soustelle de m'avoir accueillie dans son laboratoire durant ces quelques années. Aussi bien en qualité d'ancienne élève que de doctorante, je tiens à lui exprimer ma profonde reconnaissance pour l'extrême sollicitude dont il a toujours témoignée à mon égard.

Que Monsieur le Professeur G. Thomas, sous la direction duquel j'ai effectué l'essentiel de ce travail, accepte ma profonde reconnaissance pour ses précieux conseils et le soutien constant qu'il m'a toujours prodigué.

Que Madame le Professeur D. Chulia, du laboratoire de Pharmacie Galénique de l'Université de Limoges, codirectrice de cette thèse, accepte tous mes sincères remerciements pour l'agréable accueil qu'il m'a été réservé dans son laboratoire, pour sa disponibilité et ses encouragements.

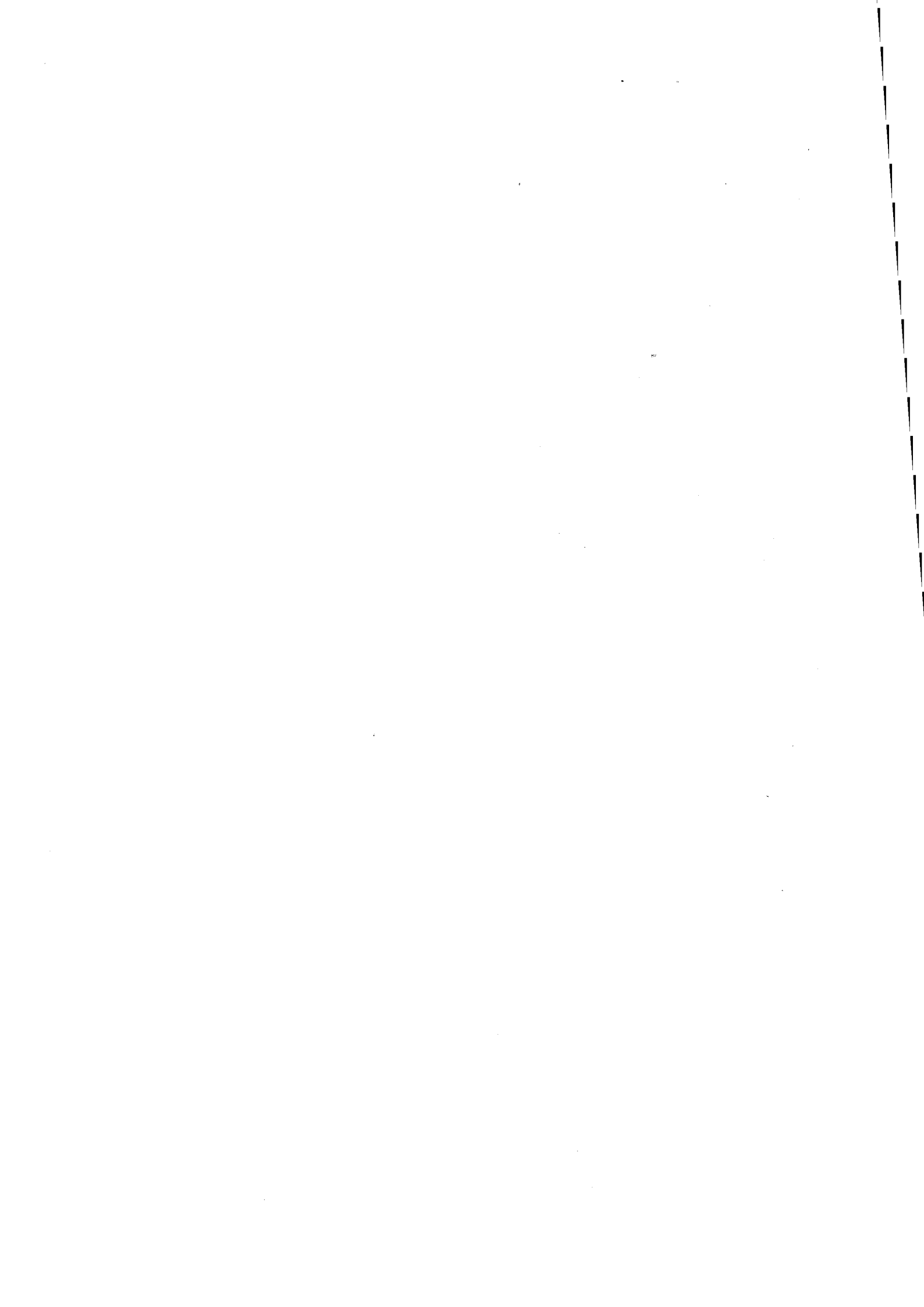
Je suis très reconnaissante à Monsieur M. Deleuil de la société Rhône-Poulenc Rorer d'avoir initié ce sujet d'étude, et je le remercie sincèrement de ses conseils et de l'intérêt constant qu'il a toujours manifesté pour ce travail.

Que Messieurs les Professeurs D. Bernache-Assolant du laboratoire de Céramiques Nouvelles de l'Université de Limoges, et G. Fantozzi du laboratoire GEMPPM de l'INSA de Lyon soient assurés de ma profonde reconnaissance pour avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse.

Je remercie tout particulièrement Messieurs D. Tanguy et P. Lamy du service de Chimie Physique de Rhône-Poulenc à Décines pour les conseils et l'aide expérimentale qu'ils m'ont aimablement apportés.

Mademoiselle Nathalie Berne acceptera, je l'espère, toute ma reconnaissance pour sa patience et sa gentillesse lors de la dactylographie de ce manuscrit.

J'associe à ces remerciements toutes les personnes qui ont participé par leur compétence ou par leur amical soutien à la réalisation de ce travail.



SOMMAIRE

Introduction	I.1
<hr/>	
Chapitre I : le lactose	1
<hr/>	
Introduction	1
A. Les lactoses α monohydratés	3
1. Structure cristallochimique	3
<i>1.1. Analyse par spectroscopie infrarouge</i>	3
<i>1.2. Analyse par diffraction de rayons X</i>	6
2. Texture	11
2.1. Paramètres texturaux de l'espace des grains	11
2.1.1. <i>Observation par microscopie électronique à balayage</i>	11
2.1.2. <i>Tamisage</i>	13
2.1.3. <i>Analyse par granulométrie laser</i>	15
2.2. Paramètres texturaux de l'espace des pores	17
2.2.1. <i>Surface spécifique</i>	19
2.2.2. <i>Volume poreux</i>	22
2.2.3. <i>Distribution poreuse</i>	23
3. Comprimabilité	28
3.1. Coulabilité	28
3.2. Compressibilité	30
3.2.1. <i>Etapas de consolidation des systèmes granulaires</i>	30
3.2.2. <i>Equations empiriques de la compression</i>	32
3.2.3. <i>Cycles de compression. Courbes de Heckel-Gonthier</i>	35
3.3. Cohésion	43
3.3.1. <i>Mécanismes de rupture. Paramètres influant sur la cohésion</i>	43
3.3.2. <i>Caractérisation expérimentale de la cohésion</i>	46
3.3.3. <i>Equations de rupture</i>	47
4. Conclusion	52

B. Les lactoses α anhydres	53
1. Obtention	53
1.1. Désydratation sous air	53
1.1.1. <i>Mode opératoire</i>	53
1.1.2. <i>Analyse des lactoses α monohydratés traités sous air</i>	53
1.2. Etude thermodynamique	57
1.2.1. <i>Hypothèse d'un système monovariant</i>	58
1.2.2. <i>Hypothèse d'un système divariant</i>	60
1.3. Aspect cinétique	70
1.4. Déshydratation sous atmosphère contrôlée	71
1.4.1. <i>Réacteur de traitement</i>	72
1.4.2. <i>Mode opératoire</i>	73
2. Structure cristallographique	74
2.1. <i>Analyse par spectroscopie infrarouge</i>	74
2.2. <i>Analyse par diffraction de rayons X</i>	75
3. Texture	81
3.1. Paramètres texturaux de l'espace des grains	81
3.1.1. <i>Observation par microscopie électronique à balayage</i>	81
3.1.2. <i>Analyse par granulométrie laser</i>	81
3.2. Paramètres texturaux de l'espace des pores	84
3.2.1. <i>Surface spécifique</i>	84
3.2.2. <i>Volume poreux</i>	86
3.2.3. <i>Distribution poreuse</i>	89
4. Comprimabilité	92
4.1. <i>Coulabilité</i>	92
4.2. <i>Compressibilité</i>	92
4.2.1. <i>Exploitation des cycles de compression</i>	93
4.2.2. <i>Paramètres de Heckel-Gonthier</i>	96
4.3. <i>Cohésion</i>	97
5. Conclusion	99
Conclusion du chapitre	101

Introduction	103
1. Structure cristallochimique	104
<i>1.1. Analyse par spectroscopie infrarouge</i>	104
<i>1.2. Analyse par diffraction de rayons X</i>	105
2. Texture	110
<i>2.1. Paramètres texturaux de l'espace des grains</i>	110
2.1.1. <i>Observation par microscopie électronique à balayage</i>	110
2.1.2. <i>Analyse par granulométrie laser</i>	112
<i>2.2. Paramètres texturaux de l'espace des pores</i>	113
2.2.1. <i>Surface spécifique</i>	113
2.2.2. <i>Volume poreux</i>	115
2.2.3. <i>Distribution poreuse</i>	117
3. Comprimabilité	121
<i>3.1. Coulabilité</i>	121
<i>3.2. Compressibilité</i>	122
3.2.1. <i>Exploitation des cycles de compression</i>	122
3.2.2. <i>Paramètres de Heckel-Gonthier</i>	126
<i>3.3. Cohésion</i>	127
4. Conclusion	130
Conclusion du chapitre	131

Chapitre III : modélisation de la fragmentation et de la déformation plastique lors de la compression des poudres pharmaceutiques	133
<hr/>	
Introduction	133
A. Equations décrivant les modifications de texture du milieu granulaire en cours de compression	134
1. Modélisation des phénomènes de fragmentation et de déformation plastique des grains	134
1.1. Fragmentation granulaire	135
1.1.1. Hypothèses	135
1.1.2. Mise en équations	135
1.1.3. Bilans de population	137
1.2. Déformation plastique des grains	141
1.2.1. Hypothèses	141
1.2.2. Mise en équations	142
1.2.3. Bilans de population	143
1.3. Phénomènes simultanés	143
2. Expressions de deux paramètres texturaux	144
2.1. Surface spécifique	144
2.2. Porosité	147
2.3. Influence des constantes de fragmentation et de déformation plastique sur $S_g(P)$ et $\phi(P)$	150
2.3.1. Influence de k sur les courbes $S_g(P)$ et $\phi(P)$	150
2.3.2. Influence de B sur les courbes $S_g(P)$ et $\phi(P)$	152
2.4. Réarrangement granulaire	153
2.4.1. Modèle de Ben Aïm (1970)	153
2.4.2. Application à un mélange multitaille de sphères	158

B.	Cas particuliers d'application du modèle	162
1.	Cas de matériaux purement plastiques	162
1.1.	<i>Equation empirique de Heckel</i>	162
1.2.	<i>Modèle théorique limité au phénomène de déformation plastique</i>	163
1.3.	<i>Application aux matériaux granulaires décrits par Heckel</i>	164
2.	Modèle de fragmentation symétrique	166
2.1.	<i>Equations du modèle simplifié</i>	167
2.1.1.	<i>Bilans de population</i>	167
2.1.2.	<i>Surface spécifique et porosité</i>	168
2.2.	<i>Avantages et inconvénients</i>	168
C.	Application aux poudres pharmaceutiques	170
1.	Modélisation des évolutions de la surface spécifique et de la porosité avec la pression de consolidation	170
1.1.	<i>Surface spécifique</i>	170
1.2.	<i>Porosité</i>	173
2.	Influence des paramètres secondaires du modèle	176
2.1.	<i>Porosité intra-granulaire</i>	176
2.2.	<i>Puissances f et q_d des lois de probabilité de fragmentation et de déformation plastique</i>	179
2.3.	<i>Influence du rayon initial des grains</i>	182
2.3.1.	<i>Détermination du rayon initial des grains</i>	182
2.3.2.	<i>Incertitudes sur les constantes de fragmentation et de déformation plastique liées à l'erreur faite sur la détermination de R_0</i>	185
3.	Constantes de fragmentation et de déformation plastique de nos poudres	186
3.1.	<i>Incertitude sur k/R_0^2 et $B.R_0^3$</i>	186
3.2.	<i>Relations entre les caractéristiques physico-chimiques et la compressibilité explicitée à travers les constantes de fragmentation et de déformation plastique</i>	188
3.2.1.	<i>Comparaison du lactose au kétoprofène</i>	188

3.2.2.	<i>Comparaison des deux variétés de kétoprofène</i>	189
3.2.3.	<i>Comparaison des lactoses α</i>	190
3.2.4.	<i>Conclusions</i>	191
4.	Répartitions granulométriques	192
	Conclusion du chapitre	199
	Conclusion	201
<hr/>		
	Annexes	205
<hr/>		
	Bibliographie	215
<hr/>		

Introduction

Les procédés industriels de fabrication des comprimés sont de deux types, les procédés faisant appel à une granulation et le procédé de compression directe (figure 1).

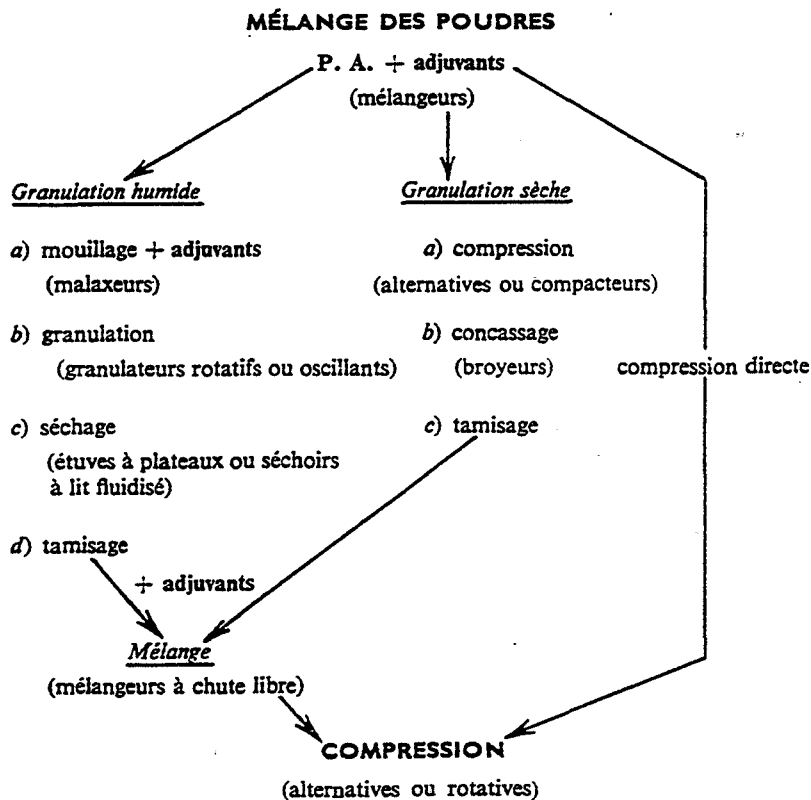


Figure 1 : différentes possibilités de fabrication des comprimés (A. Le Hir "Abrégé de Pharmacie Galénique", Ed. Masson, 6^{ème} éd., 1992).

La granulation est réalisée préalablement à la compression, et comporte un nombre d'étapes variable selon qu'elle nécessite un mouillage préalable de la poudre. Le mouillage, effectué le plus souvent à l'eau, définit la voie humide de la granulation et implique un séchage ultérieur de la poudre granulée. Cette voie est la plus délicate à mettre en oeuvre, en raison du risque de dégradation chimique des produits actifs favorisée par la présence d'eau. Lorsque les propriétés pharmacologiques ou mécano-chimiques du milieu granulaire sont trop altérées par le mouillage ou le séchage, une granulation par voie sèche peut être réalisée. Notons cependant que l'étape de broyage que comporte la voie sèche peut également induire des modifications chimiques du produit ainsi traité.

Seul le procédé de compression directe assure un maximum de stabilité chimique des formulations établies. De plus, l'absence d'étapes intermédiaires entre le mélange des poudres pures et la compression de la formulation limite la ségrégation. Ceci minimise les fluctuations de la qualité des comprimés produits, et assure une faible variabilité du dosage en produit actif d'un comprimé à l'autre. De plus, certains auteurs remarquent qu'à pression de compaction égale, les comprimés réalisés par compression directe se désagrègent plus facilement que ceux issus de granulés. D'un point de vue thérapeutique, une bonne désagrégation du comprimé est indispensable afin de libérer le produit actif et qu'il puisse agir sur l'organisme.

Outre ces nombreux avantages galéniques, la compression directe présente des atouts économiques. En effet, le faible nombre d'étapes de fabrication des comprimés limite l'équipement industriel nécessaire à la compression directe, et permet une production beaucoup plus rapide. Ceci se traduit par un plus faible prix de revient des comprimés.

Malgré ses avantages et la simplicité apparente de son principe, la compression directe demeure difficile à réaliser et reste peu utilisée, car rares sont les poudres qui réunissent les propriétés nécessaires à une bonne comprimabilité.

La comprimabilité d'une poudre est une notion complexe intégrant trois propriétés mécaniques du milieu granulaire : la coulabilité de la poudre, sa compressibilité et la cohésion des comprimés réalisés. La coulabilité traduit la fluidité de la poudre. La compressibilité correspond à l'aptitude du milieu granulaire à se densifier sous l'effet d'une contrainte mécanique. Enfin, la cohésion d'un comprimé est définie comme son aptitude à résister à une contrainte mécanique qui lui est imposée : la cohésion caractérise l'intensité des liaisons inter-particulaires établies dans le comprimé.

Lorsque la comprimabilité d'une poudre n'est pas satisfaisante en vue d'une compression directe, il faut avoir recours à des excipients, additifs apportés pour améliorer la (les) propriété (s) déficiente (s) de la poudre. Les excipients destinés à améliorer l'aptitude d'une poudre vis-à-vis de la compression directe sont appelés liants de compression directe. Une formulation pharmaceutique peut également comporter des lubrifiants, des diluants, des colorants, des aromatisants, ... qui sont autant d'excipients ne possédant pas forcément de bonnes propriétés vis-à-vis de la compression directe.

La mise au point de comprimés nécessite de déterminer souvent par tâtonnement la nature des excipients et leurs proportions afin d'établir la formulation la plus favorable à une compression directe. Cette démarche totalement empirique conduit à des formulations souvent très complexes, comportant de nombreux excipients.

Une tendance actuelle de l'industrie pharmaceutique est de rationaliser l'ajout d'excipients tout en développant la compression directe. Ceci nécessite d'améliorer la comprimabilité des poudres pharmaceutiques en agissant sur leurs propriétés physico-chimiques au cours de la synthèse ou après celle-ci. Une telle démarche passe naturellement par une bonne compréhension de l'influence des caractéristiques physico-chimiques d'un produit sur ses propriétés mécaniques : coulabilité, compressibilité et cohésion. C'est à cette étape que se situe notre étude.

Nous avons retenu pour cette étude des produits pharmaceutiques purs, présentant une grande diversité tant au niveau de leurs propriétés chimiques que mécaniques. Nous étudierons successivement un excipient, le lactose α monohydraté, existant sous trois variétés présentant des aptitudes différentes vis-à-vis de la compression directe, et un produit actif, le kétoprofène dont l'une des variétés est directement comprimable alors que la seconde ne l'est pas.

Dans une première étape, nous réaliserons une étude détaillée des caractéristiques physico-chimiques des lactoses α monohydratés. Ainsi nous définirons la structure cristallographique de chaque lactose, puis nous déterminerons leurs caractéristiques texturales liées à l'espace des grains et à l'espace des pores.

La comprimabilité de chacune des poudres sera alors examinée, et nous chercherons à mettre en évidence les relations liant les caractéristiques physico-chimiques des poudres étudiées à leurs propriétés mécaniques. Nous tenterons dans la mesure du possible d'améliorer l'aptitude à la compression directe des lactoses α monohydratés en modifiant certaines de leurs caractéristiques physico-chimiques.

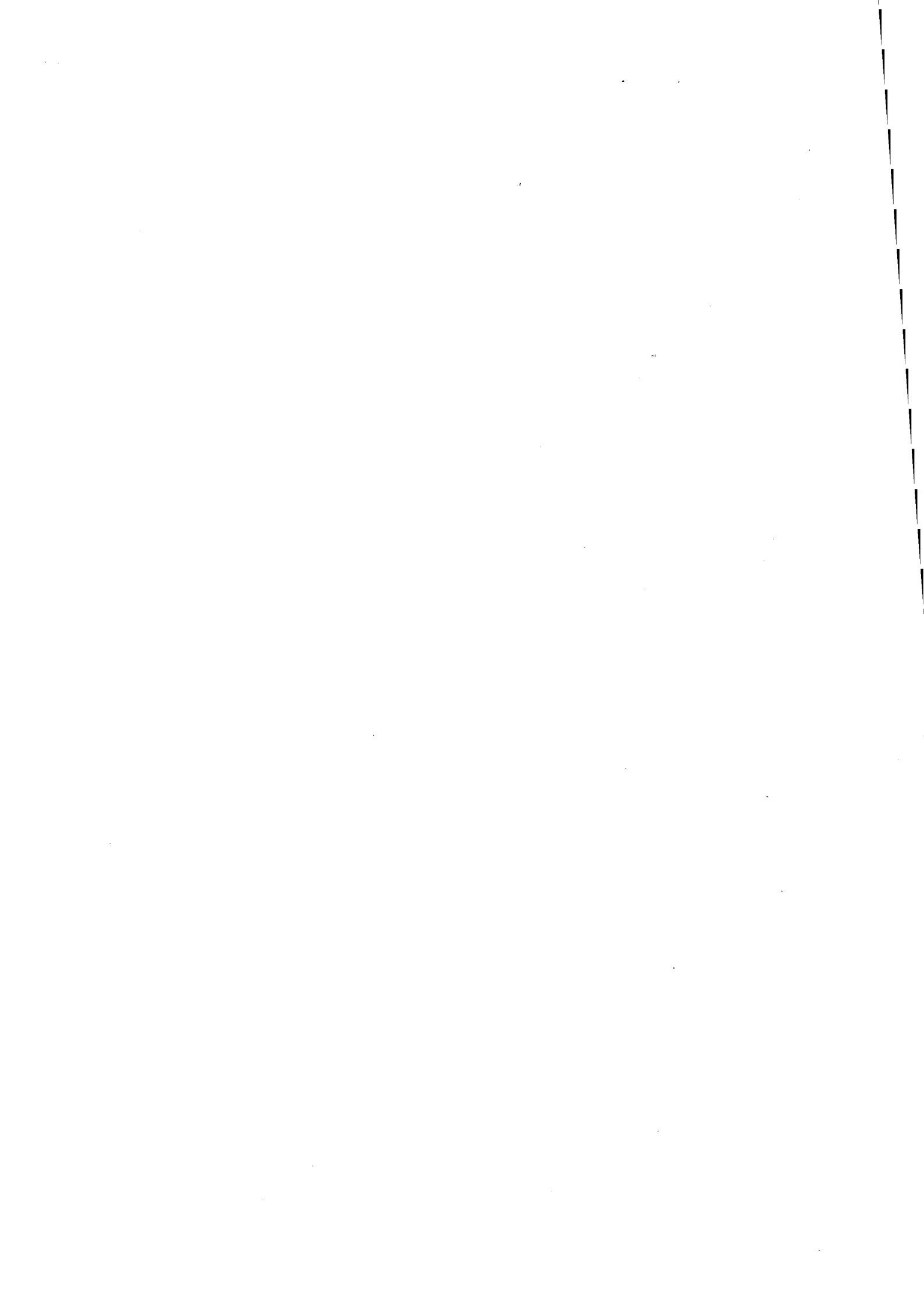
La même démarche sera reprise pour l'étude des deux variétés de kétoprofène.

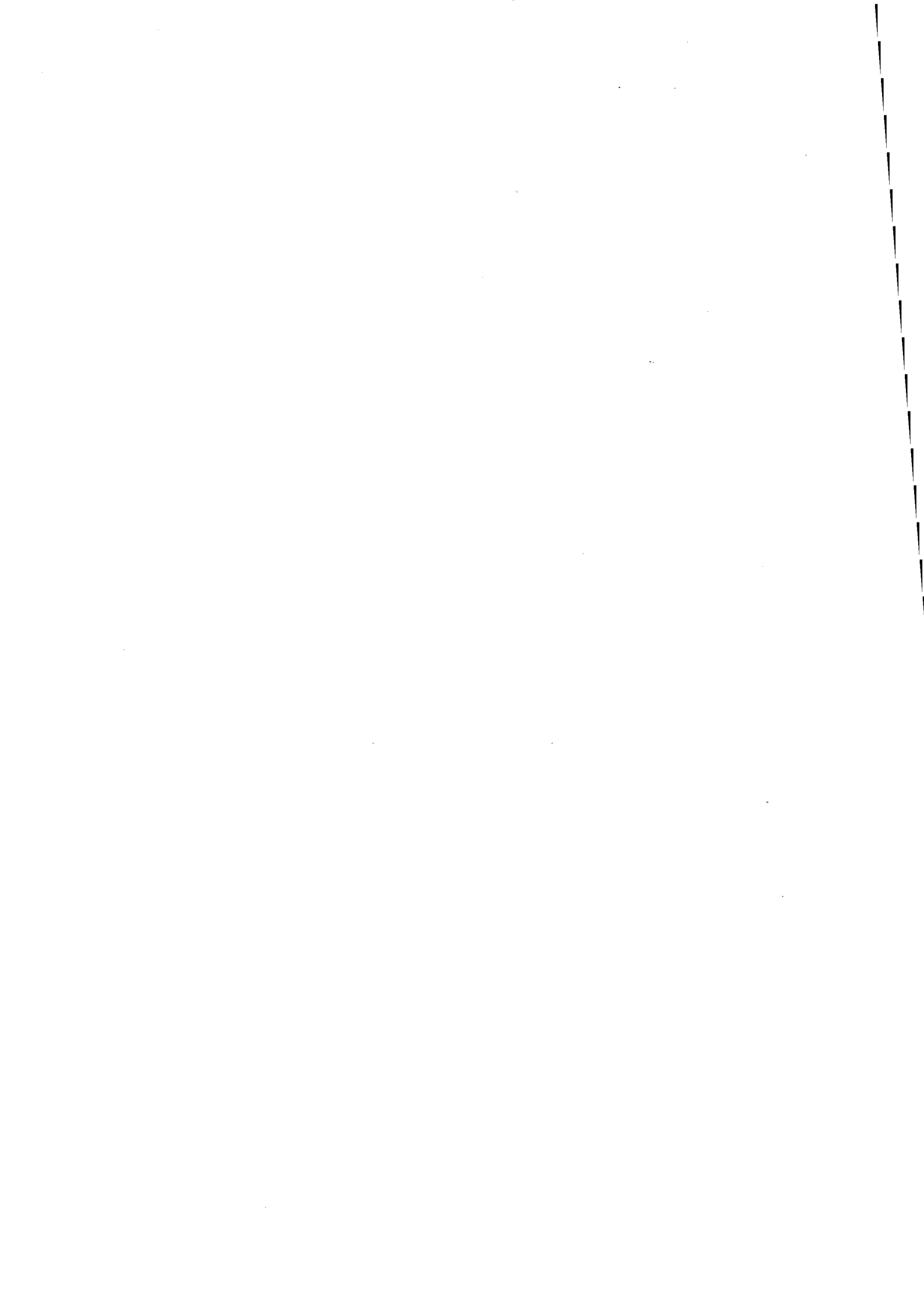
A l'issue de cette première étape, nous nous attacherons à mieux identifier et comprendre l'action des paramètres gouvernant la comprimabilité d'une poudre, et à quantifier cette comprimabilité afin d'établir des comparaisons entre divers produits. Nous essaierons de définir l'influence sur la comprimabilité des caractéristiques physico-chimiques des poudres, telles que le système cristallin, la forme et la taille des grains, la porosité intra-granulaire, ...

Concernant la coulabilité, de nombreuses études ont montré que cette propriété est essentiellement liée aux caractéristiques morphologiques des grains de la poudre. Une poudre coule d'autant mieux que ses grains sont de grande taille. L'amélioration de la coulabilité ne posant pas de problème majeur, nous ne nous attacherons pas à une étude détaillée de cette composante de la comprimabilité.

La seconde étape de notre étude consistera à mieux définir les phénomènes granulaires mis en jeu au cours de la compression directe, et à modéliser leur influence sur certaines caractéristiques physico-chimiques au travers desquelles se manifeste la compressibilité de la poudre.

Nous espérons alors mieux comprendre et quantifier les différences de comprimabilité pouvant exister d'une poudre pharmaceutique à une autre, et peut-être développer une démarche prédictive du comportement des poudres pharmaceutiques pures vis-à-vis de la compression directe. Ceci permettrait d'agir sur le procédé de synthèse d'une poudre, ou de définir un nouveau procédé afin d'élaborer des matériaux granulaires directement comprimables puisque dotés des caractéristiques physico-chimiques nécessaires.





Chapitre I : le lactose

Introduction

Le lactose est un excipient courant utilisé essentiellement comme composé inerte diluant les produits actifs dans les formulations pharmaceutiques. Le terme générique "lactose" désigne les disaccharides de formule chimique $C_{12}H_{22}O_{11}$ constitués d'une molécule de D-glucose et d'une molécule de β D-galactose liées par une liaison glucosidique (figure I.1.).

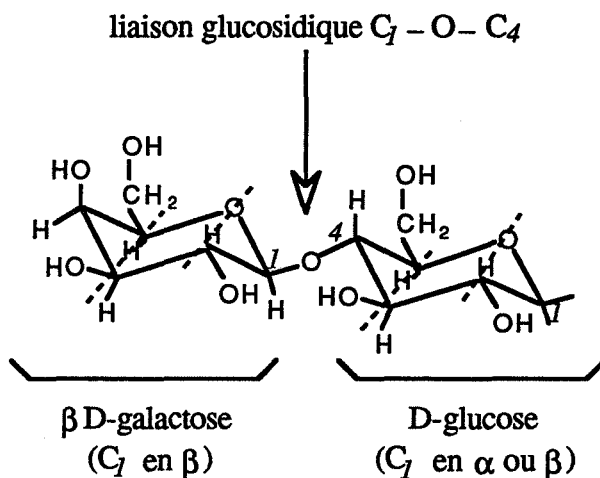


Figure I.1. : formule semi-développée de la molécule de lactose $C_{12}H_{22}O_{11}$.

Deux types de lactose sont décrits dans la littérature [1, 2] notés α et β (figure I.2.), chaque lactose existant sous forme monohydratée.

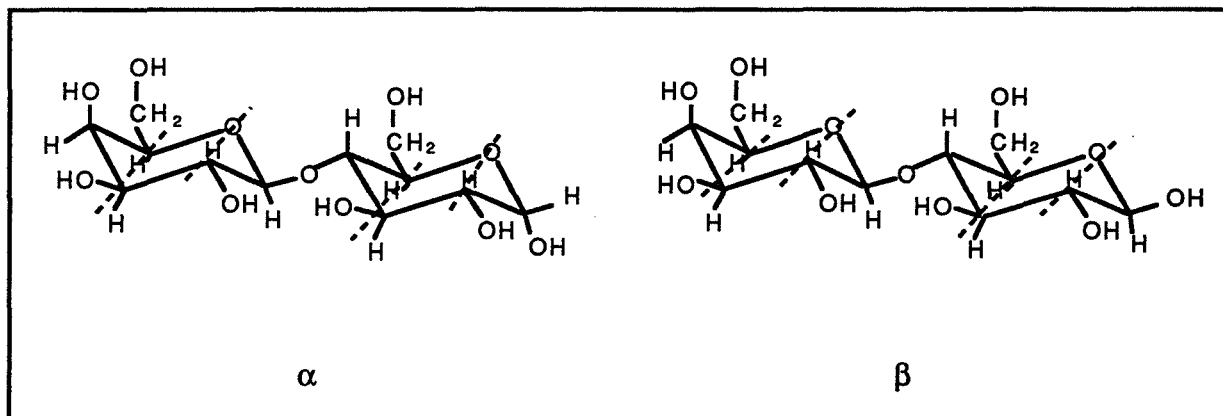


Figure I.2. : formes α et β du lactose.

D'un point de vue chimique, les différentes variétés de lactose peuvent être identifiées à partir des valeurs de leur masse moléculaire, de leur pouvoir rotatoire, de leur hygroscopie ou encore de leur solubilité.

A partir des phases α et β hydratées ou anhydres, de nombreuses formes commerciales du lactose sont développées. Ces variétés diffèrent par leurs proportions en phases α et β , leur état d'hydratation, leur méthode de synthèse et leur granulométrie. Leurs propriétés chimiques et physiques ne sont pas identiques ; ce qui explique que certains de ces lactoses sont utilisés préférentiellement pour des procédés de mise en forme faisant appel à la granulation, alors que d'autres sont plutôt réservés à la compression directe.

Les produits que nous étudions sont trois lactoses α monohydratés purs présentant des aptitudes différentes vis-à-vis de la compression directe :

- le lactose poudre fine (PF) ne permet pas l'obtention de comprimés par voie de compression directe.
- le Tablettose (TAB) est développé spécialement en vue d'une compression directe.
- le lactose à cristaux extra-fins (EFK) a un comportement intermédiaire vis-à-vis des comportements des lactoses précédents.

Le Tablettose est commercialisé par la firme "Meggle", les lactoses PF et EFK sont commercialisés par la société anonyme du "Sucre de Lait".

Pour chaque lactose, nous étudierons d'abord les caractéristiques physico-chimiques de la forme hydratée et ses propriétés mécaniques en compression directe.

Dans une seconde partie, nous verrons comment modifier par traitement thermique les caractéristiques physico-chimiques de ces lactoses hydratés afin de chercher à améliorer leurs propriétés mécaniques.

L'étude des caractéristiques physico-chimiques, structure et texture, est réalisée sur les poudres et sur des comprimés obtenus sous différentes pressions de compression. En effet, le fait d'exercer une pression sur une poudre peut apporter des modifications de sa structure et de sa texture.

A. Les lactoses α monohydratés

Le lactose α monohydraté ($C_{12}H_{22}O_{11}, H_2O$) a une masse moléculaire de $360,31 \text{ g.mol}^{-1}$ et un point de fusion de 202°C . Il renferme 5 % en masse d'eau de cristallisation et présente 0,1 % en masse d'eau adsorbée. A 120°C sous air, la totalité de l'eau de cristallisation peut être éliminée [1], le produit est alors anhydre.

1. Structure cristallographique

1.1. Analyse par spectroscopie infrarouge

L'ensemble des fréquences pour lesquelles l'absorption des radiations infrarouges par un composé chimique passe par un maximum constitue le spectre d'absorption infrarouge de ce composé. Chaque bande d'absorption infrarouge, caractérisée par la fréquence à laquelle elle est maximale, correspond à un mouvement d'un groupement moléculaire dont le moment dipolaire est non nul. Disposant de l'ensemble des fréquences d'absorption infrarouge, nous pouvons identifier les groupements chimiques présents dans les molécules et la nature d'éventuelles impuretés.

Les spectres d'absorption infrarouge des trois lactoses étudiés sont réalisés à l'aide d'un spectromètre à transformée de Fourier FTS 40 TGA/IR de Bio-Rad.

Avant analyse, chaque poudre est dispersée dans du bromure de potassium et les mélanges sont mis sous forme de pastilles.

Les spectres des trois lactoses, établis pour des nombres d'onde compris entre 400 cm^{-1} et 4000 cm^{-1} , sont tout à fait identiques (figure I.3.). Ils sont également similaires au spectre d'un lactose α monohydraté réalisé par Depecker [3]. Les spectres présentés sont des spectres en transmission qui permettent une observation plus fine des zones de faible absorption.

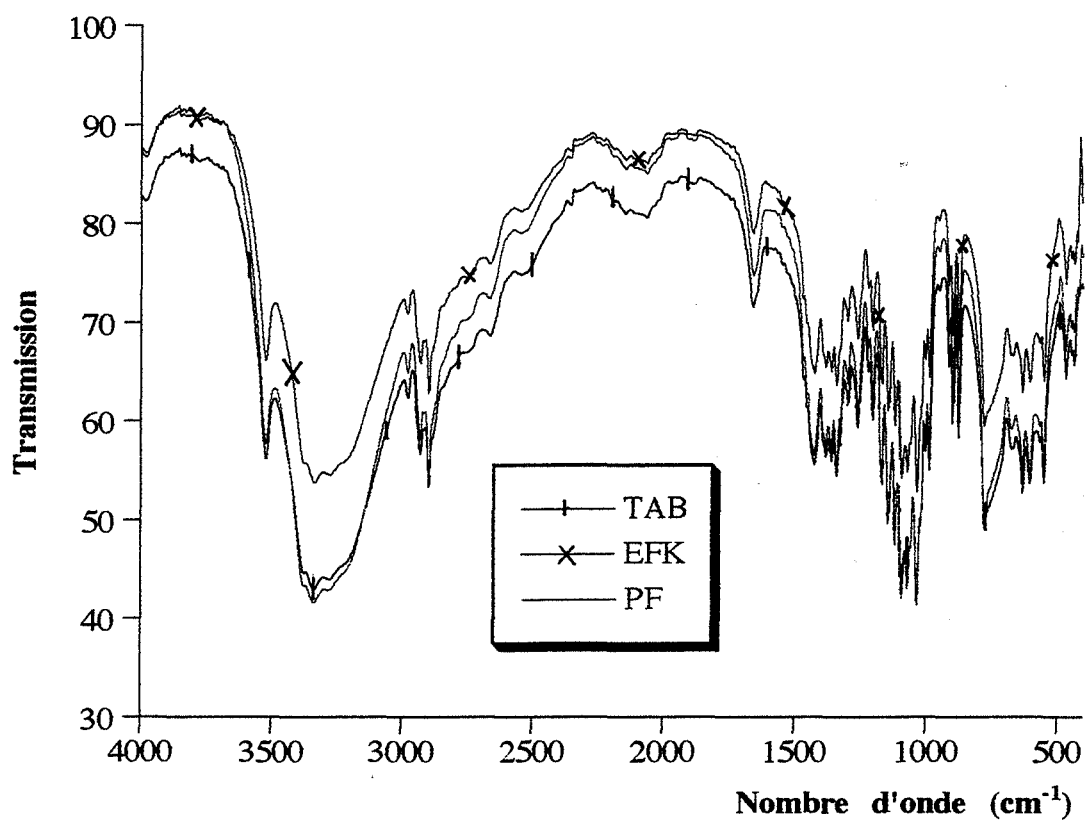


Figure I.3. : spectres de transmission infrarouge des lactoses α monohydratés.

Après une étude approfondie [4, 5, 6], il est possible de faire correspondre un certain nombre de pics de transmission à des mouvements bien définis des groupements fonctionnels des molécules de lactose (tableau I.1.). L'absence de pic pour le nombre d'onde 3700 cm^{-1} traduit l'absence d'eau libre dans les poudres qui ne renferment donc que de l'eau de cristallisation.

Nombre d'onde (cm^{-1})	Mouvement du groupement fonctionnel
3523	Vibration de valence asymétrique ν_3 des molécules d'eau de cristallisation
3375	Vibration de valence symétrique ν_1 des molécules d'eau de cristallisation
3300	Vibration des liaisons OH
2984	Vibration des liaisons CH
2932	Vibration antisymétrique des groupements CH_2
2899	Vibration symétrique des groupements CH_2
1658	Vibration de déformation ν_2 des molécules d'eau de cristallisation
1465	Vibration de déformation des groupements CH_2
1166 à 1092	Vibrations des groupements OH des alcools secondaires
1166 à 1000	Vibration des liaisons C-O-C
1034	Vibration des groupements OH des alcools primaires
910	Vibration de déformation asymétrique des cycles
892	Vibration de déformation des liaisons C_1H dans l'anomère α
873	Vibration du C_4H équatorial du D-galactose
784	Vibration de déformation symétrique des cycles
775	Rotation gênée de l'eau

Tableau I.1. : mouvements des groupements fonctionnels associés aux pics de transmission observés entre 4000 cm^{-1} et 400 cm^{-1} .

L'attribution de l'ensemble des pics à de l'eau et à des groupements de la molécule de lactose nous assure de l'absence d'impuretés à des taux supérieurs à 0,1 % en masse environ.

1.2. Analyse par diffraction de rayons X

La structure cristallographique des trois lactoses α monohydratés est analysée à l'aide d'un diffractomètre Siemens D 5000 à compteur proportionnel, équipé d'un tube à anti-cathode de cuivre. Le rayonnement X est filtré à la longueur d'onde $\lambda_{\text{CuK}\alpha} = 0,15418 \text{ nm}$.

Les diffractogrammes obtenus (figure I.4.) présentent des systèmes de raies analogues avec des intensités différentes. Les trois lactoses sont donc cristallisés avec le même système cristallin et des paramètres de maille identiques. Les intensités des pics de diffraction sont fonction des directions selon lesquelles les cristallites se développent préférentiellement. Les différences d'intensité constatées reflètent par conséquent des différences dans les procédés de synthèse des poudres.

Les lactoses PF et EFK résultent du même procédé de synthèse ; le lactose PF est un lactose EFK broyé. Ceci explique que les intensités des pics de diffraction de ces deux lactoses sont sensiblement identiques. Par ailleurs cela prouve que le broyage n'a pas tendance à créer des orientations privilégiées sur les cristallites.

Les caractéristiques cristallographiques des trois lactoses α monohydratés correspondent à celles répertoriées dans la fiche # 27-1947 du fichier JCPDS. Le lactose α monohydraté est cristallisé selon un réseau monoclinique et appartient au groupe d'espace P_{21} .

La cellule unité a pour dimensions et angles :

$$a = 0,797 \text{ nm}$$

$$b = 2,161 \text{ nm}$$

$$c = 0,483 \text{ nm}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 109,77^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

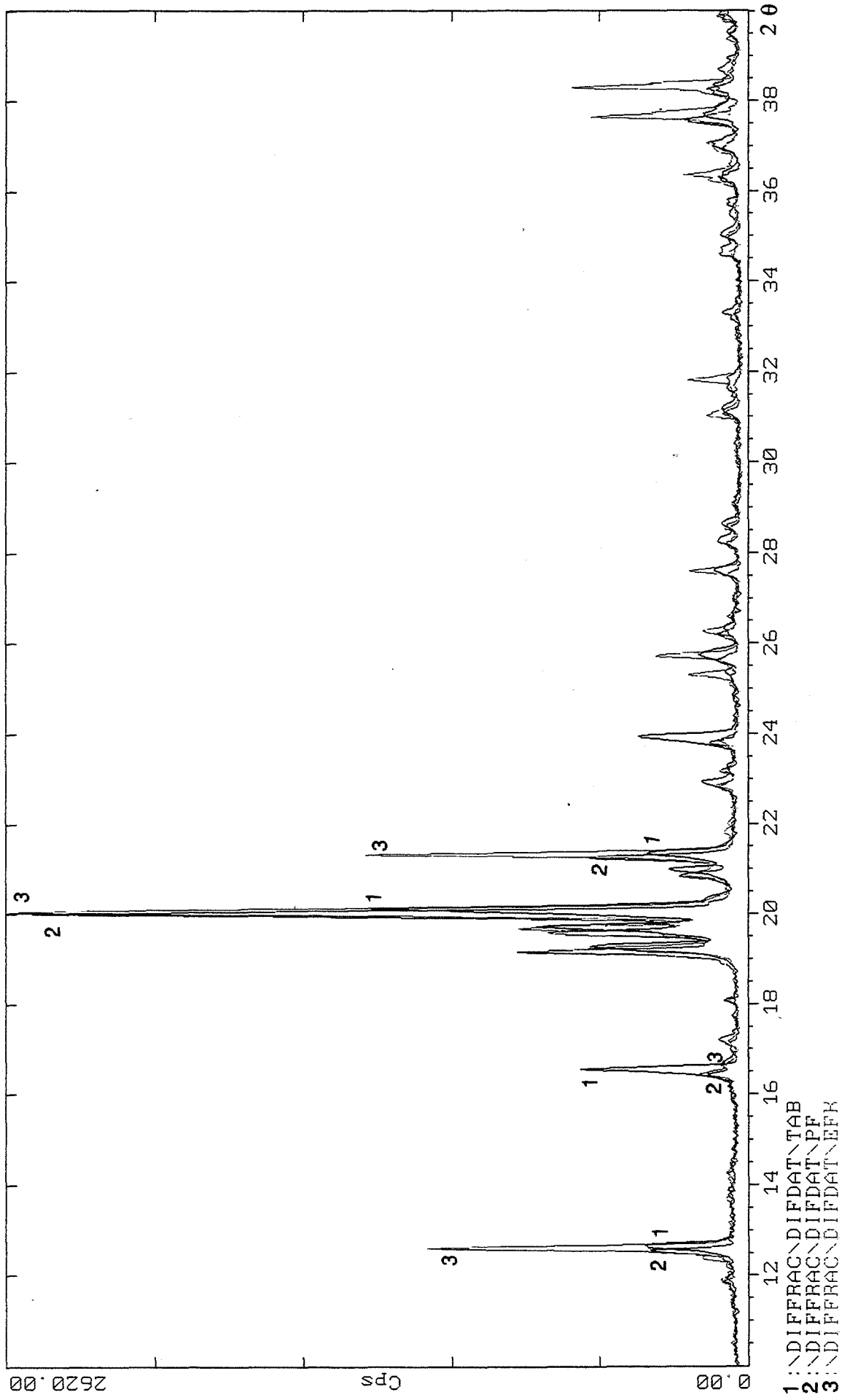


Figure I.4. : diffractogrammes de rayons X des lactoses α monohydratés.

Une cellule élémentaire, de volume égal à $0,78 \text{ nm}^3$, contient 2 molécules de lactose α monohydraté. En effet un calcul approximatif, réalisé à partir des longueurs des liaisons covalentes C-C, C-H, O-H et C-O, donne les dimensions de la molécule $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$ indiquées sur la figure I.5.

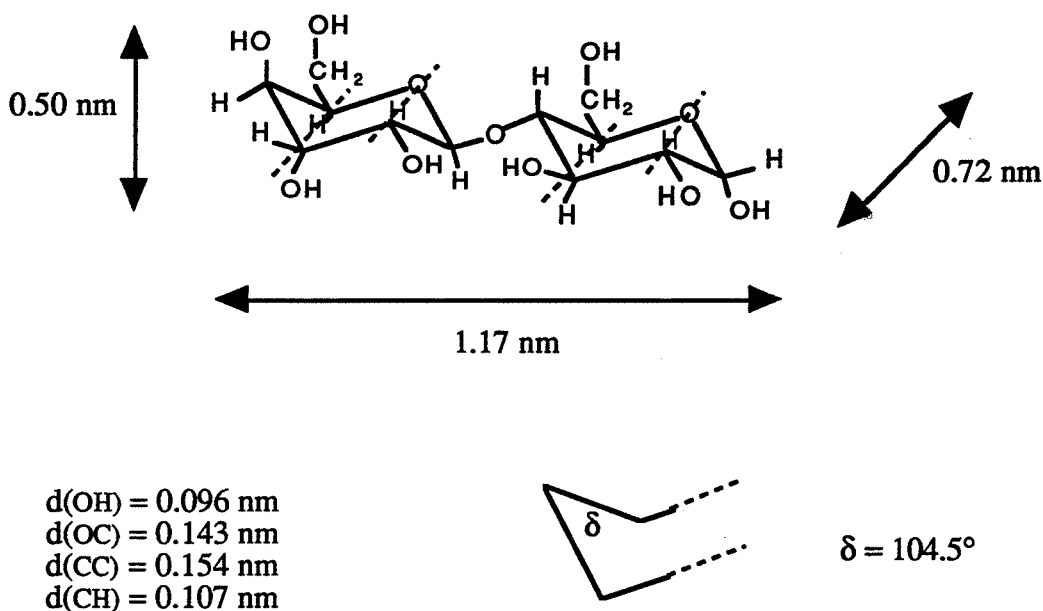
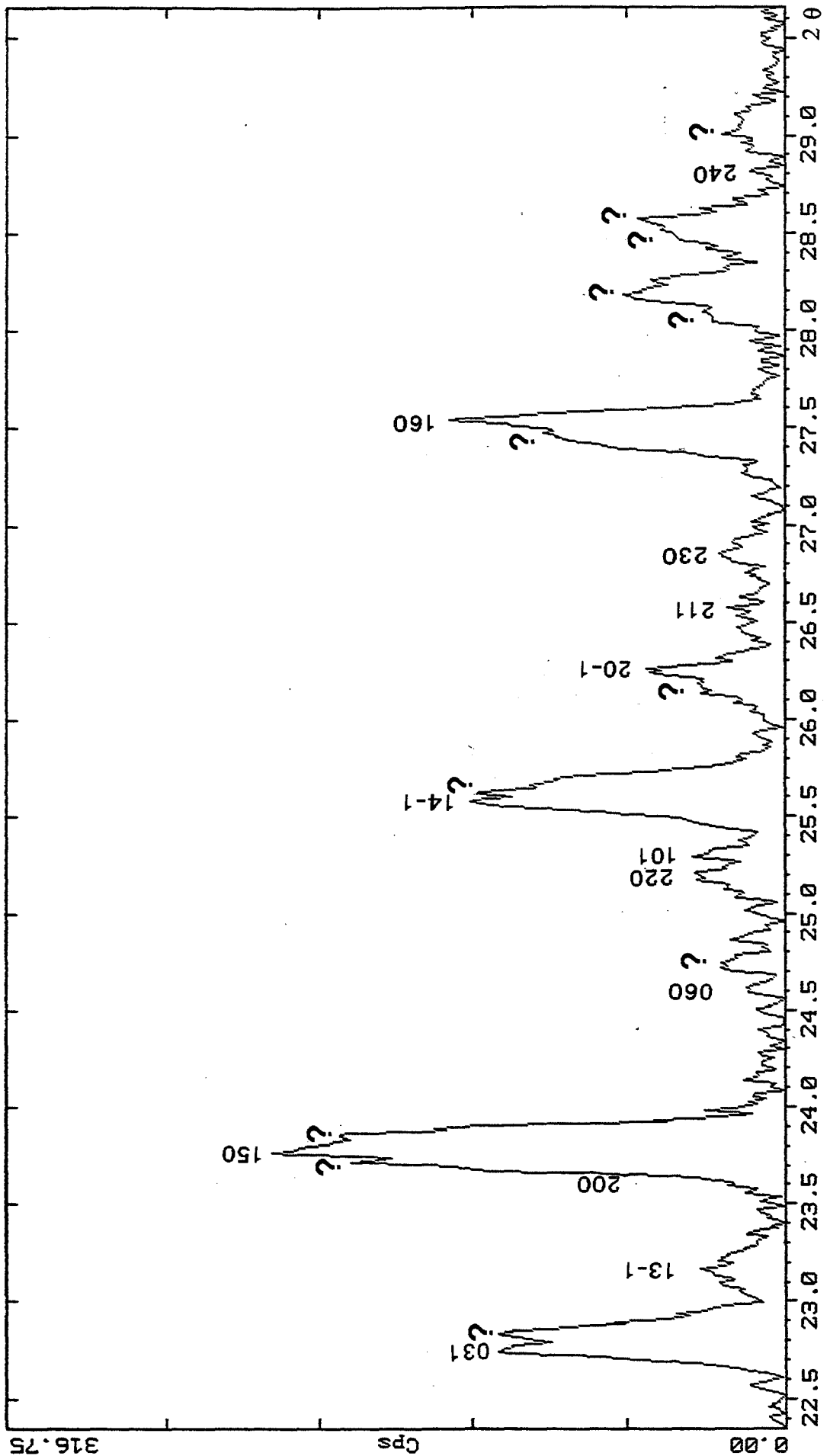


Figure I.5. : dimensions approximatives de la molécule de lactose $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$.

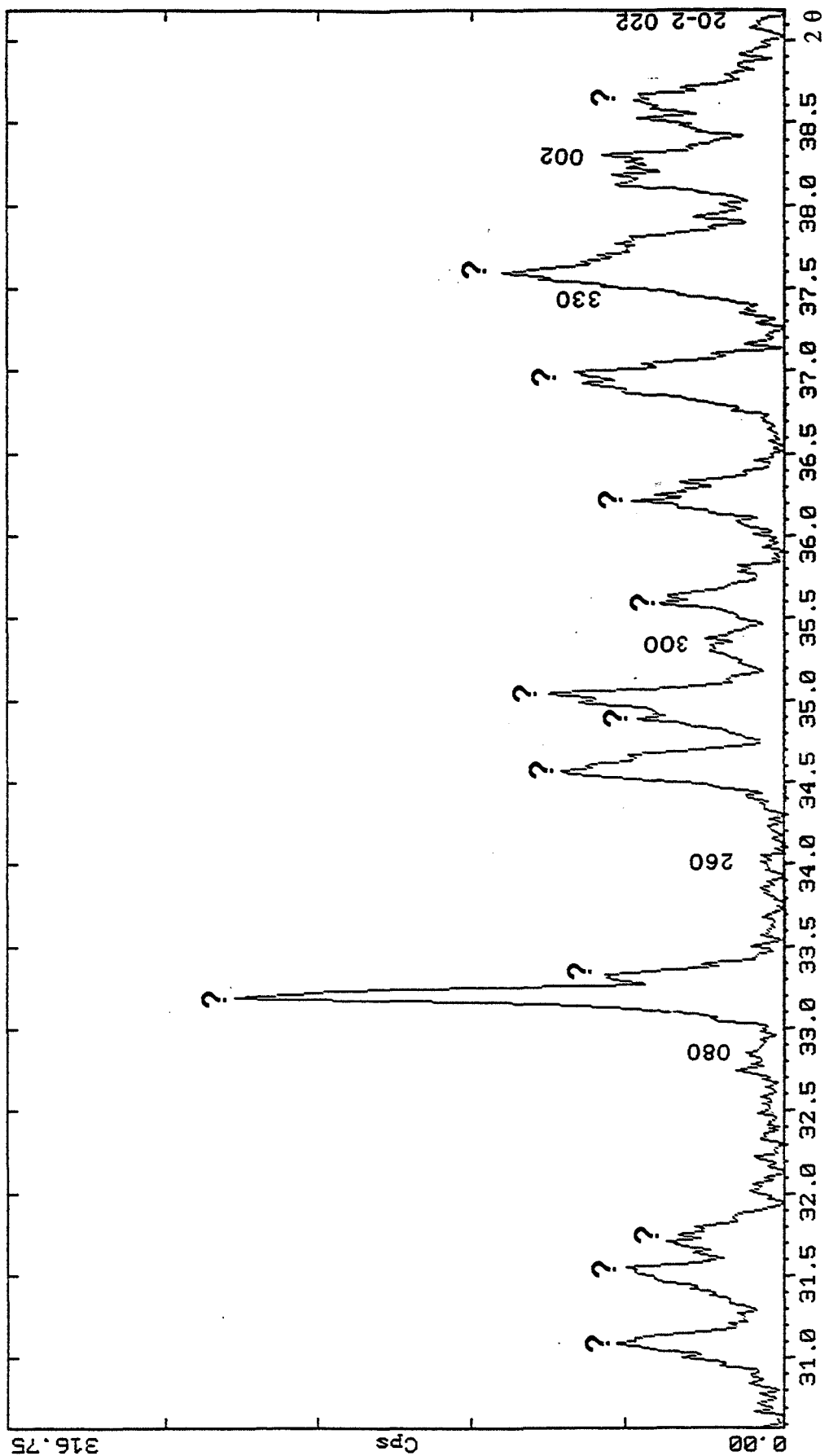
La position des molécules d'eau de cristallisation n'est pas définie avec précision. Elles s'intercalent entre deux molécules $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$ et sont liées à ces dernières par des liaisons hydrogènes.

Une analyse poussée des diffractogrammes des poudres hydratées révèlent l'existence de raies de diffraction étrangères peu intenses par rapport à la raie 100 du réseau cristallin défini précédemment. En effet, il est impossible d'indexer ces raies selon des indices hkl caractéristiques du réseau monoclinique (figure I.6.). Nous pouvons donc conclure à la présence d'un composé chimique étranger.

L'analyse par spectroscopie infrarouge n'ayant pas révélé l'existence de groupements chimiques fonctionnels autres que ceux du lactose et de l'eau, le composé chimique étranger ne peut être qu'un lactose. Outre celui du lactose α monohydraté, trois diffractogrammes de lactoses anhydres sont répertoriés dans le fichier JCPDS. La fiche # 29-1758 indique les valeurs des distances inter-réticulaires et des intensités des pics de diffraction dans le cas du lactose β anhydre pur. Les fiches # 39-1761 et # 39-1762 fournissent les valeurs des mêmes grandeurs pour des mélanges de lactoses α et β anhydres dans les proportions respectives 4/1 et 5/3. Aucune de ces fiches ne permet d'identifier le lactose inconnu présent dans les produits étudiés. Ce lactose est probablement une forme β hydratée dont le diffractogramme n'est pas répertorié dans le fichier JCPDS.



(a)



b)
 Figure I.6. : mise en évidence de raies de diffraction de rayons X non indexables selon les indices hkl caractérisant le réseau monoclinique du Tabletose.

Des analyses par diffraction de rayons X de comprimés réalisés à partir de nos poudres de lactose α monohydraté ont permis de vérifier que la structure cristallographique de ces matériaux n'est pas modifiée du fait de la compression.

2. Texture

L'analyse des poudres par diffraction de rayons X a montré que les directions privilégiées de croissance des cristaux des lactoses EFK et PF sont différentes de celles du Tablettose. Par ailleurs, le lactose PF est obtenu par broyage du lactose EFK. A partir de ces deux constatations, il apparaît nécessaire d'étudier les textures des trois lactoses α monohydratés par d'autres techniques.

2.1. Paramètres texturaux de l'espace des grains

Nous désignons par le terme "grains" les éléments constitutifs d'une poudre discernables macroscopiquement. D'un point de vue microscopique, un grain peut donc être un monocristal, un bloc polycristallin, un agrégat ou un agglomérat de particules plus petites.

La texture d'une poudre peut être étudiée à l'aide de plusieurs techniques. Nous en avons retenu trois : l'observation au microscope électronique à balayage, le tamisage et l'analyse par granulométrie laser. L'utilisation conjointe de ces moyens permet de mieux cerner les caractéristiques morphologiques des poudres.

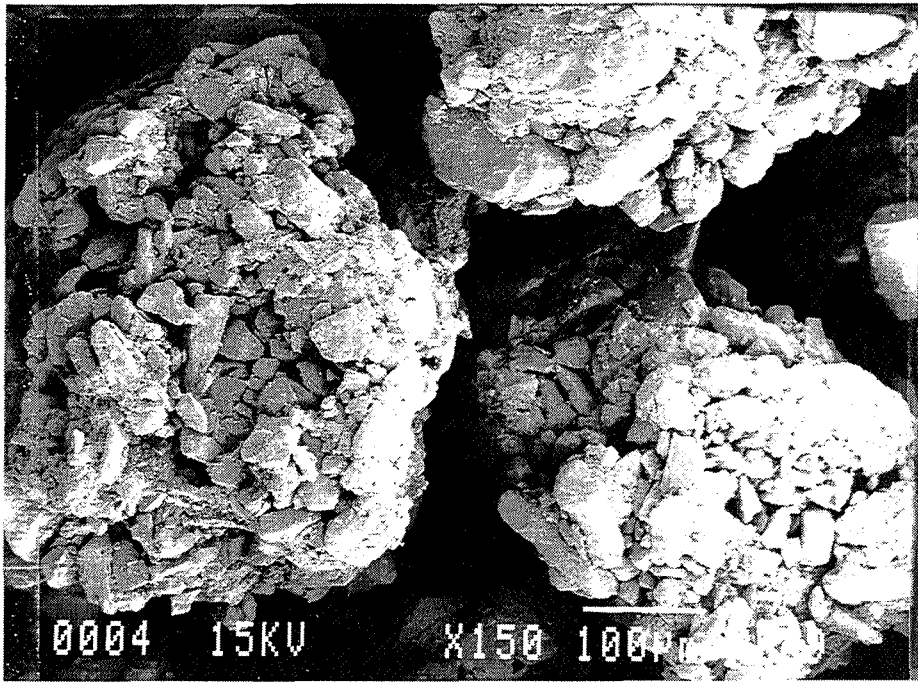
2.1.1. Observation par microscopie électronique à balayage

Les poudres observées au microscope électronique à balayage JEOL JSM 840 sont préalablement métallisées en surface à l'or fin. Comme nous l'avons prévu, les trois poudres présentent des textures différentes (figure I.7.).

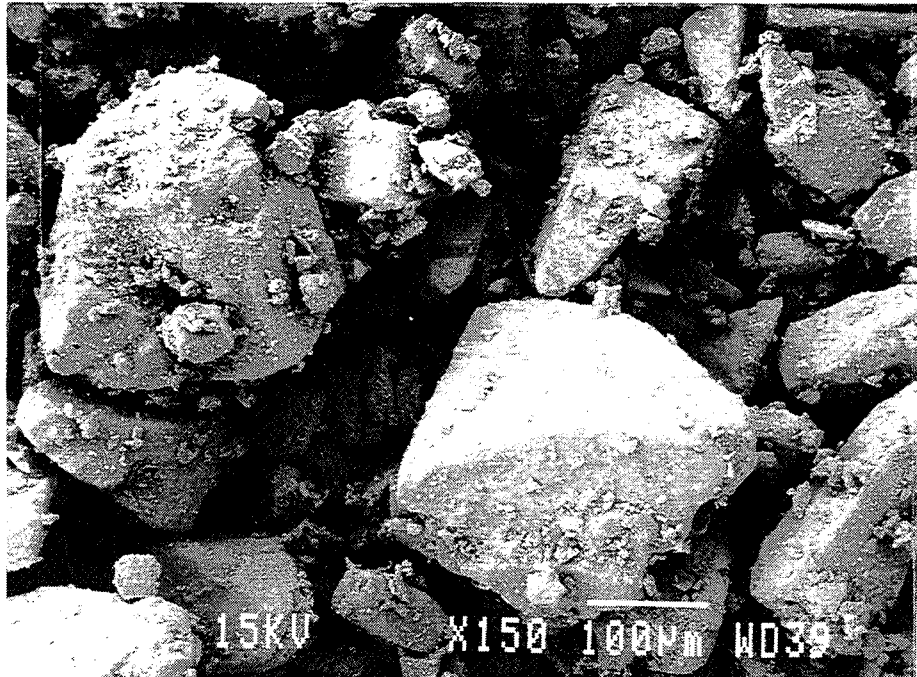
La texture granulaire des lactoses PF et EFK est très hétérogène. Ces deux poudres ont en commun de gros grains anguleux de diamètres supérieurs à 100 μm et recouverts de très fines particules.

Dans le cas du lactose à cristaux extra-fins, ces gros grains sont nombreux et entourés de grains de diamètres inférieurs à 50 μm . Le lactose poudre fine comporte peu de gros grains et une quantité importante d'agglomérats de diamètres inférieurs à 20 μm , composés de particules extrêmement fines.

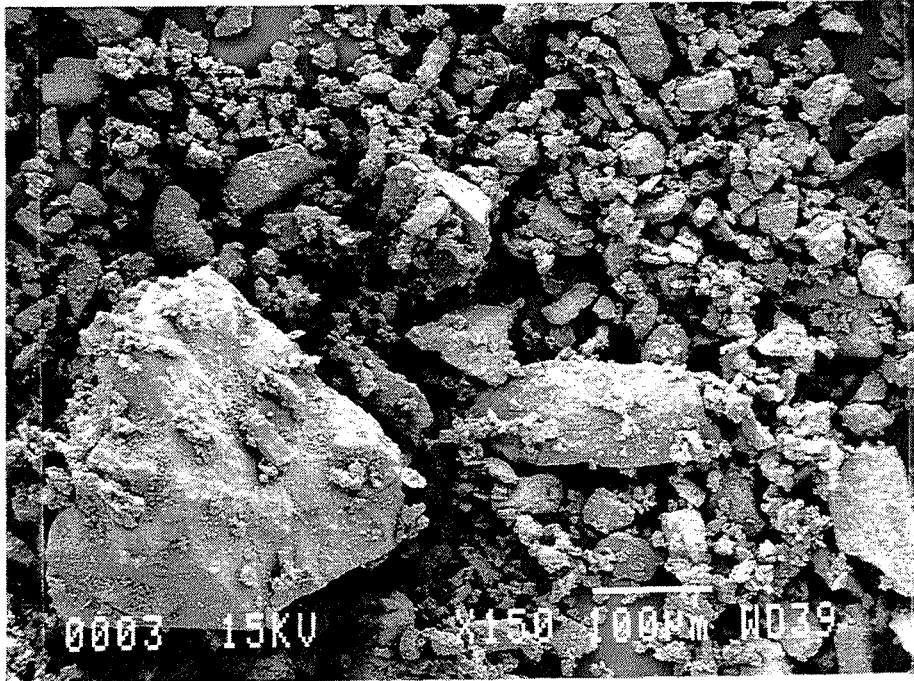
Ces différences dans la composition granulaire des poudres de lactoses PF et EFK sont attribuées à l'étape supplémentaire de broyage (suivi d'une réagglomération) que comporte le procédé de fabrication du lactose PF par rapport à celui du lactose EFK.



a)



b)



c)

Figure 7 : observation par microscopie électronique à balayage des poudres de lactose α monohydraté TAB (a), EFK (b) et PF (c).

La texture granulaire du *Tablettose* est fort différente de celles des deux autres lactoses. La répartition granulométrique apparaît plus homogène que celles des deux autres produits. Le *Tablettose* est constitué de grains de diamètres supérieurs à 400 μm , qui sont en fait des agrégats de particules de diamètres de l'ordre de 50 μm .

L'observation directe au microscope électronique à balayage est une méthode qualitative permettant d'avoir une bonne connaissance de la morphologie du matériau étudié. Cependant, la microscopie électronique à balayage doit être complétée par une technique quantitative fournissant une répartition granulométrique précise du matériau.

2.1.2. Tamisage

Cinq grammes de chaque lactose sont successivement tamisés à l'aide d'un vibreur électrique Fritsch. La poudre est versée sur le haut d'une pile de 9 tamis et soumise par l'intermédiaire du vibreur à des secousses d'amplitude constante à une fréquence constante. La durée du tamisage est fonction de la répartition granulométrique de la poudre. Plus la poudre est fine, plus les grains ont tendance à s'agglomérer et plus le tamisage est long. Ainsi, le *Tablettose* est tamisé plus rapidement que le lactose EFK, lui-même plus rapide à tamiser que le lactose PF.

Pour chaque poudre, nous avons représenté la fraction de passant en masse $F(d_t)$ en fonction du diamètre de tamisage d_t (figure I.8.) :

$$F(d_t) = \frac{M(x > d_t)}{M_T}$$

M_T : masse totale de poudre récupérée après tamisage

$M(x > d_t)$: masse cumulée des grains dont le diamètre x est supérieur à d_t .

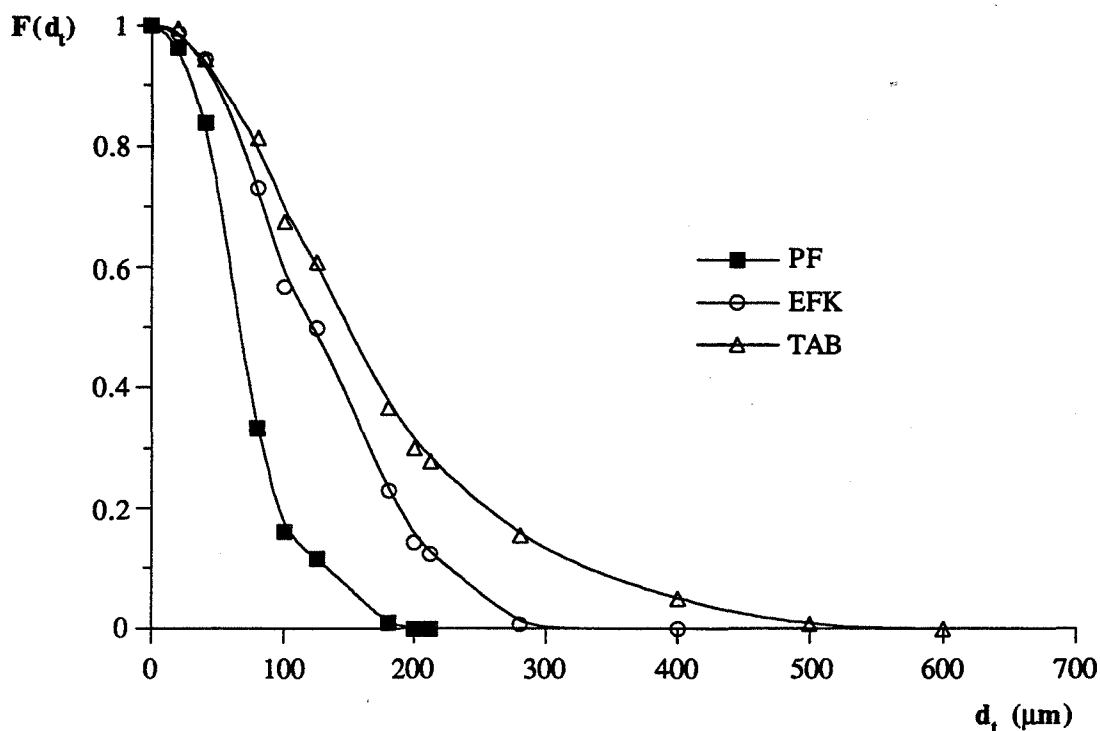


Figure I.8. : analyse par tamisage de la granulométrie des poudres de lactose α monohydraté.

En accord avec les durées des tamisages, les distributions granulométriques révèlent que le lactose PF est la poudre la plus fine et que le Tabletose comporte les grains de plus grand diamètre. Ceci rejoint les observations faites par microscopie électronique à balayage. Néanmoins, un désaccord entre les résultats des deux techniques est à souligner. En effet, la répartition granulométrique du Tabletose déterminée par tamisage ne correspond pas à l'aspect réel de la poudre observé par microscopie. La distribution granulaire calculée est très étalée ; la proportion en masse de grains de diamètre supérieur à 200 μm est faible et les grains de diamètre proche de 100 μm constituent la majeure partie de la population granulaire. Ceci n'est pas conforme à l'observation directe par microscopie à partir de laquelle nous prévoyions une distribution granulaire étroite centrée sur un diamètre de grain voisin de 300 μm . En fait, il apparaît que les vibrations, auxquelles est soumise la poudre lors du tamisage, provoquent une désagrégation des grains laissant place aux particules plus petites qui les composent.

Le tamisage n'est donc pas une technique d'analyse granulométrique quantitative judicieuse dans le cas du *Tabletose* constitué d'agrégats fragiles. Par ailleurs, des difficultés de tamisage apparaissent lorsque les particules ont une taille inférieure à 60 μm , les répartitions granulométriques des trois lactoses sont sans nul doute inexactes dans le domaine de diamètres inférieurs à 60 μm .

Par conséquent, le tamisage s'avère non adapté à l'étude granulométrique des lactoses α monohydratés. Mais cette technique a tout de même permis de montrer qu'il n'y avait pas de particules de diamètre supérieur à 400 μm .

2.1.3. Analyse par granulométrie laser

L'appareil utilisé est un granulomètre LS 130 de Coulter permettant de mesurer des tailles de particules comprises entre 0,1 μm et 900 μm . Nos poudres sont constituées de grains de taille supérieure à 5 μm ; par conséquent, les distributions granulométriques sont déterminées à partir du modèle optique de Fraunhofer sans application de la correction de Mie.

Pour réaliser la mesure, une très petite quantité de poudre est dispersée dans un fluide à l'aide d'une agitation par un barreau magnétique. Le milieu de dispersion utilisé est l'éthanol dans lequel le lactose est très peu soluble, mais qui mouille suffisamment le solide pour détacher les fines des grosses.

Les trois poudres présentent des distributions granulométriques monomodales avec une quantité plus ou moins importante de fines particules de diamètre inférieur à 10 μm . Les distributions obtenues sont en parfait accord avec les observations par microscopie électronique à balayage des poudres de lactose PF et EFK. La distribution granulométrique du lactose PF apparaît bien décalée vers les petites tailles de particules par rapport à celle du lactose EFK (figure I.9.). 11 % en volume des grains du lactose PF ont un diamètre inférieur à 10 μm contre 3,5 % dans le cas du lactose EFK et nous constatons que les grains de taille supérieure à 200 μm présents dans le lactose EFK (32 % en volume) ne se retrouvent plus dans le lactose PF (0,5 %). Ces différences d'état granulaire entre les lactoses EFK et PF sont, une fois encore, des conséquences de l'étape de broyage ajoutée au procédé de fabrication du lactose EFK pour obtenir la variété dite "poudre fine".

En ce qui concerne le *Tabletose*, la répartition granulométrique obtenue dans l'éthanol est sensiblement identique à celle du lactose EFK et ne correspond pas à la répartition suggérée par l'observation de la poudre au microscope électronique à balayage (figure I.10.).

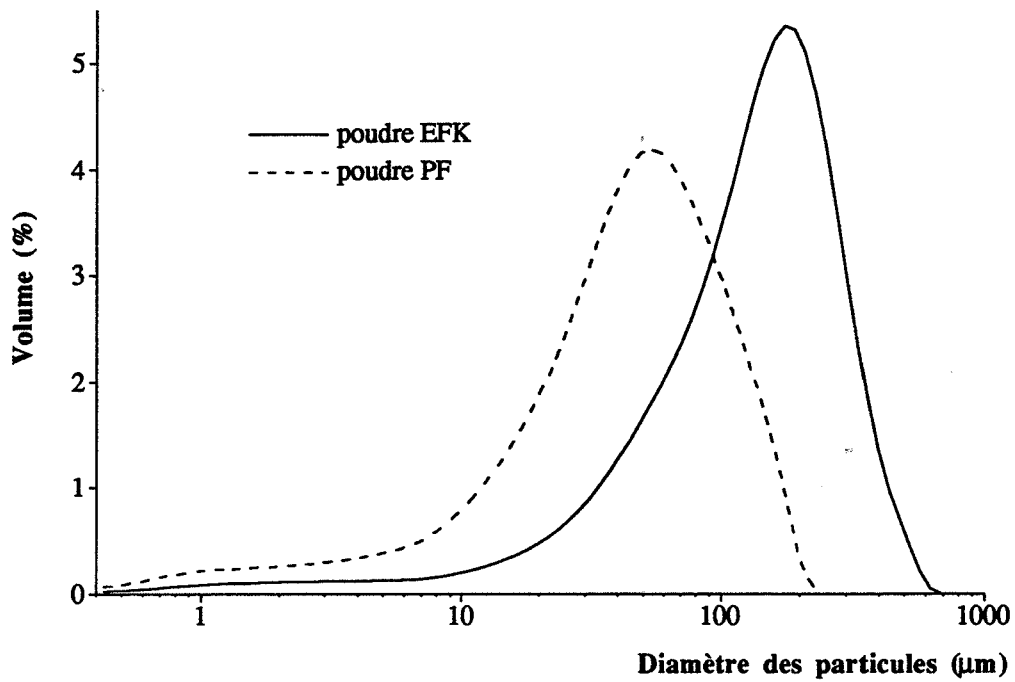


Figure I.9. : comparaison des distributions granulométriques des poudres de lactose α monohydraté, EFK et PF, analysées par granulométrie laser.

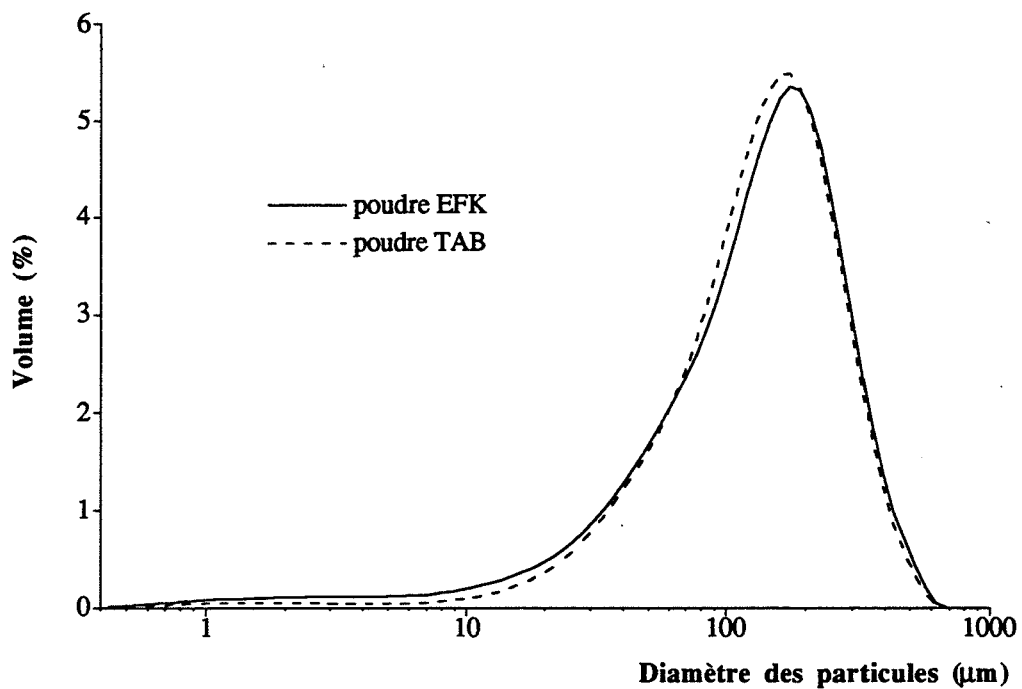


Figure I.10. : comparaison des distributions granulométriques des poudres de lactose α monohydraté, EFK et TAB, analysées par granulométrie laser.

En effet, la microscopie révèle une poudre de répartition granulométrique étroite et centrée sur un diamètre de grain proche de 300 μm , alors que par granulométrie laser, le diamètre moyen des grains est inférieur à 200 μm et la distribution obtenue est étalée vers les petites tailles de particules. Lorsque nous effectuons plusieurs analyses granulométriques successives dans le temps (figure I.11.), nous observons que la distribution évolue rapidement vers les petites tailles de grains contrairement aux distributions des lactoses PF et EFK qui restent stables. Ceci reflète une diminution de la taille des agrégats de Tablettose due aux actions conjointes de l'agitation magnétique et de l'éthanol. De la même façon que lors des vibrations du tamiseur, les chocs entre les grains eux-mêmes et avec l'agitateur magnétique et les parois de la cellule d'analyse brisent les agrégats fragiles du Tablettose. A ceci, s'ajoute peut-être une détérioration des joints de grains dans les agrégats par action de l'éthanol dans lequel le lactose est très légèrement soluble.

La dispersion du lactose dans les fluides tels que l'éther et le chloroforme dans lesquels le lactose est totalement insoluble ne peut être réalisée en raison de la nature fortement volatile de ces produits. Des analyses réalisées dans le n-hexane n'ont donné aucun résultat valable car nous observons une agglomération des agrégats de lactose hydraté du fait du caractère hydrophobe du n-hexane.

Par conséquent, l'étude de la granulométrie du Tablettose n'est réalisée que d'un point de vue qualitatif à l'aide des clichés obtenus par microscopie électronique.

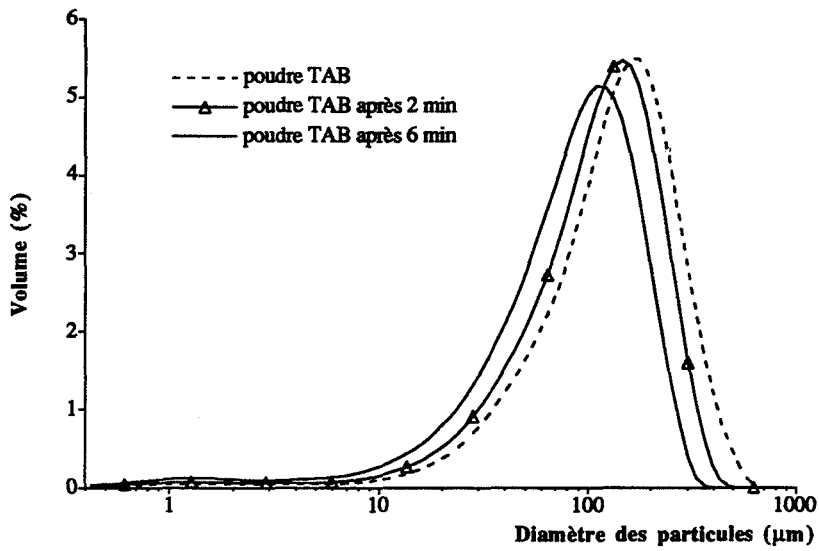
2.2. Paramètres texturaux de l'espace des pores

La texture poreuse d'un solide est définie à partir de quatre paramètres [7] :

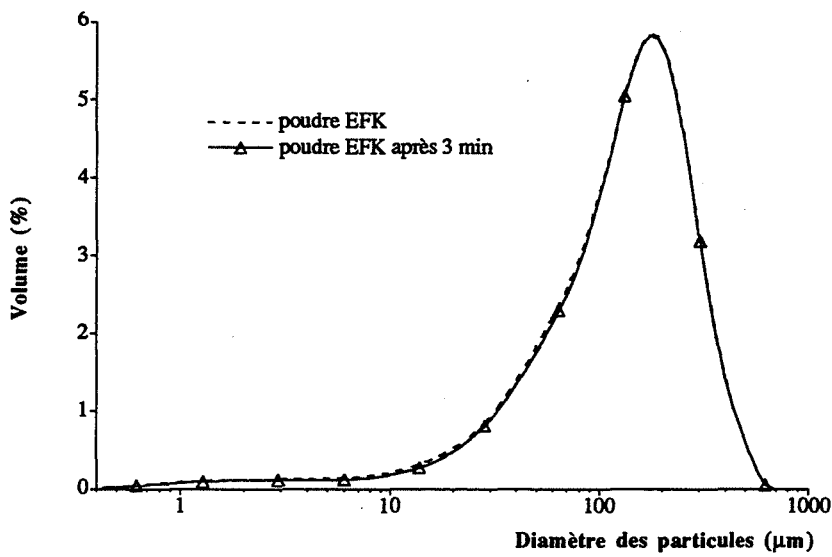
- sa surface spécifique,
- son volume poreux,
- la forme de ses pores,
- la distribution du rayon de ses pores ou distribution poreuse.

Ces paramètres peuvent être déterminés à partir d'isothermes d'adsorption et de désorption de gaz sur la surface du solide. Cependant, en raison de difficultés expérimentales, seule la surface spécifique est obtenue à partir de la méthode d'adsorption de gaz. Les trois autres paramètres sont déterminés à l'aide de la technique de porosimétrie par intrusion de mercure.

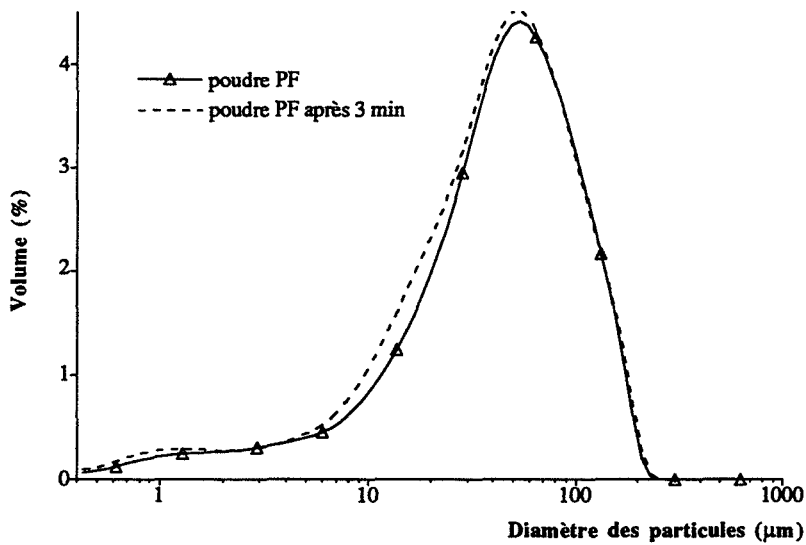
L'évolution de ces quatre grandeurs traduit les modifications texturales du matériau lors de l'application par l'expérimentateur de diverses contraintes d'ordre chimique ou physique, telles que la compression.



a)



b)



c)

Figure I.11. : évolutions dans le temps des distributions granulométriques des poudres de lactose α monohydraté TAB (a), EFK (b) et PF (c) analysées par granulométrie laser.

2.2.1. Surface spécifique

La surface spécifique est définie comme la surface du matériau offerte aux molécules d'un gaz. Expérimentalement, elle est obtenue à partir de la détermination du volume gazeux nécessaire pour former une monocouche de gaz adsorbé à la surface du solide à la température de l'azote liquide (77 K).

Ce volume est déterminé en appliquant l'équation de Brunauer, Emmett et Teller aux isothermes d'adsorption de gaz dans la gamme de pressions relatives comprises entre 0,05 et 0,33.

En raison des faibles valeurs de surface spécifique de nos produits ($< 1 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$), l'adsorbat choisi est le krypton dont les atomes ont un maître-couple égal à $0,195 \text{ nm}^2$. L'adsorption est réalisée à l'aide d'un appareil Sorptomatic 1800 de Carlo-Erba après dégazage des échantillons 3 heures à 40°C .

En raison de l'état d'hydratation variable des lactoses, la durée et la température du dégazage doivent être scrupuleusement respectées afin de pouvoir ensuite comparer les valeurs de surface spécifique entre elles.

a. Les poudres

Les mesures sont effectuées sur des masses de poudre d'environ 10 g de façon à ce que la surface offerte au gaz soit au moins égale à 1 m^2 . Les valeurs des surfaces spécifiques indiquées dans le tableau I.2. sont des moyennes de trois mesures sur des échantillons différents. L'erreur sur les surfaces est de l'ordre de 15 %.

	TAB	EFK	PF
BET	0,09	0,04	0,08
Géométrique	0,08	0,02	0,07

Tableau I.2. : surfaces spécifiques et géométriques des poudres de lactose α monohydraté exprimées en $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$.

Les très faibles valeurs des surfaces spécifiques sont caractéristiques de grains de diamètre important et révèlent l'absence de microporosité. Ceci est par ailleurs confirmé par comparaison des surfaces spécifiques aux surfaces géométriques. Ces surfaces géométriques (tableau I.2.) sont calculées, en supposant les grains de forme sphérique :

$$S_g = \frac{3}{\rho \bar{R}} \quad (\text{m}^2/\text{g})$$

ρ : masse volumique vraie du lactose considéré

\bar{R} : rayon moyen en volume des grains de la poudre.

Les rayons moyens pris en compte dans le cas des lactoses PF et EFK sont ceux résultant des analyses par granulométrie laser. Concernant le Tablettose, le rayon moyen est déterminé à partir des observations de la poudre au microscope électronique à balayage. Les agrégats fragiles se séparant facilement en leurs particules constitutives, nous avons considéré le rayon moyen de ces particules ($\bar{R} = 25 \mu\text{m}$) et non celui des agrégats pour le calcul de la surface géométrique.

b. Les comprimés

Afin d'étudier l'évolution de la surface spécifique d'un milieu granulaire en fonction de la pression appliquée, nous avons réalisé, à l'aide d'une presse de laboratoire, des comprimés sous différentes valeurs de la pression. Un comprimé est obtenu à partir de 0,5 g de poudre versée dans une cellule de consolidation cylindrique de 1,13 cm de diamètre. Le lit de poudre subit une pression mécanique uni-axiale par l'intermédiaire d'un piston déplacé verticalement grâce à un vérin hydraulique. La pression hydraulique est augmentée de façon manuelle et progressive si bien que la valeur maximale de la pression est atteinte en quelques dizaines de secondes. Le comprimé est maintenu environ 10 s sous la pression maximale encore appelée pression de consolidation. Cette pression est comprise entre 38 MPa et 615 MPa. La pression est alors relâchée instantanément et le comprimé est démoulé. Sa hauteur est inférieure à 5 mm. A chaque pression de consolidation, huit comprimés sont réalisés. La surface spécifique est déterminée à partir d'adsorption de krypton sur l'ensemble des huit comprimés. Ceci permet de travailler sur une masse de comprimés de l'ordre de 4 g, correspondant à une surface offerte au krypton supérieure à 1 m^2 dans la majorité des cas.

Les courbes de surface spécifique en fonction de la pression de consolidation des trois variétés de lactose α monohydraté présentent un maximum pour une pression voisine de 300 MPa (figure I.12.).

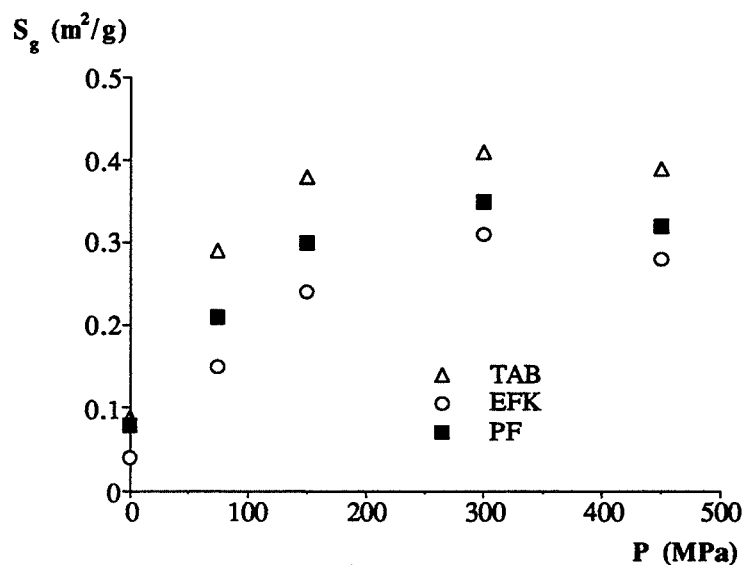
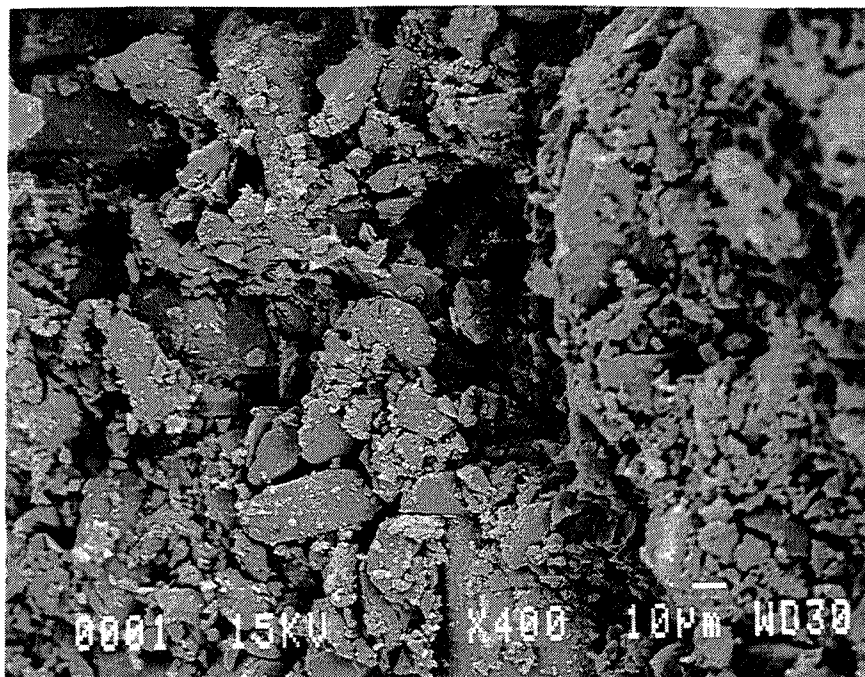
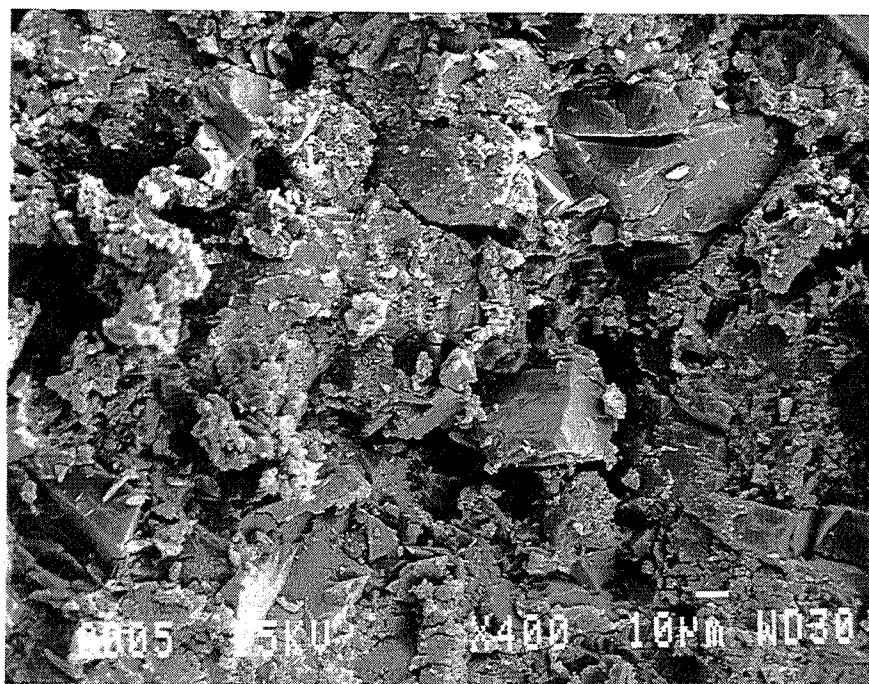


Figure I.12. : évolution de la surface spécifique des lactoses α monohydratés en fonction de leur pression de consolidation.

La partie croissante des courbes de surface est associée à un mécanisme de fragmentation des grains de lactose. Le lactose est en effet un excipient réputé plus fragmentable que plastique [8]. A partir de 300 MPa, la décroissance de la surface spécifique indique que la déformation plastique du matériau devient prépondérante vis-à-vis du phénomène de fragmentation. L'observation de la texture interne des comprimés par microscopie électronique à balayage (figure I.13.) révèle en effet qu'à 300 MPa, la notion de grain, et donc de fragmentation granulaire, n'a plus lieu d'être, alors qu'à 38 MPa les grains sont encore visibles.



a)



b)

Figure I.13. : observation par microscopie électronique à balayage de la texture interne de comprimés de TAB consolidés à 38 MPa (a) et 300 MPa (b).

Le *Tabletose* apparaît comme le plus fragmentable des trois lactoses. Sa forme d'agrégats sphériques fragiles composés de particules de taille moyenne donne lieu à deux niveaux de fragmentation : celle des agrégats puis celle des particules constitutives de ces agrégats.

2.2.2. *Volume poreux*

Le volume poreux des poudres et des comprimés est obtenu par intrusion de mercure dans l'échantillon considéré.

a. *Les poudres*

Les déterminations des volumes poreux des poudres ont été réalisées dans le service de Chimie-Physique de Rhône-Poulenc à Décines à l'aide d'un porosimètre Autopore 9220 de Micromeritics. Une masse de 0,5 g de poudre est dégazée à température ambiante jusqu'à une pression résiduelle de quelques pascals. Il est vérifié que la perte de masse résultant du dégazage est inférieure au pour cent afin d'être sûr de ne pas avoir décomposé les lactoses hydratés, qui renferment une quantité d'eau égale à 5 % de leur masse. La pression d'intrusion du mercure est telle que seuls les pores de rayons supérieurs à 3 nm peuvent être remplis de mercure, en vertu de l'équation de Washburn et Jurin.

Nous observons que les lactoses ne possèdent pas de porosité intra-particulaire ouverte ; ceci est en parfait accord avec les faibles valeurs obtenues pour les surfaces spécifiques de ces produits. Nous avons vérifié que ces poudres ne présentent pas de porosité fermée.

Les porosités respectives du *Tabletose*, du lactose EFK et du lactose PF sont de 56 %, 40 % et 41 %. La plus forte porosité du *Tabletose* est une fois encore significative de la texture particulière de ce produit. En effet, dans le cas des lactoses PF et EFK, la porosité mesurée est une porosité purement inter-granulaire. En ce qui concerne le *Tabletose*, la porosité comprend deux composantes inter-agrégats et intra-agrégats. La porosimétrie mercure ne permet pas de dissocier ces deux composantes. Ceci s'explique par la fragilité des agrégats qui se désagrègent sans doute du fait de la pression exercée par le mercure. La porosité égale à 56 % est la valeur de la porosité globale.

b. *Les comprimés*

Les volumes poreux des comprimés sont déterminés par intrusion de mercure à l'aide d'un porosimètre 2000 de Carlo-Erba. Les deux comprimés dont le volume poreux est mesuré sont préalablement placés dans un dilatomètre à l'intérieur duquel un vide primaire est réalisé. La pression maximale d'intrusion du mercure étant de 190 MPa, les pores de rayon inférieur à 4 nm ne sont pas pris en compte. La porosité des comprimés décroît continûment lorsque la pression de consolidation augmente (figure I.14.). La répétabilité des mesures est excellente puisque, sur trois déterminations, la valeur de la porosité varie de 2 % pour les plus fortes valeurs à 7 % pour les plus faibles.

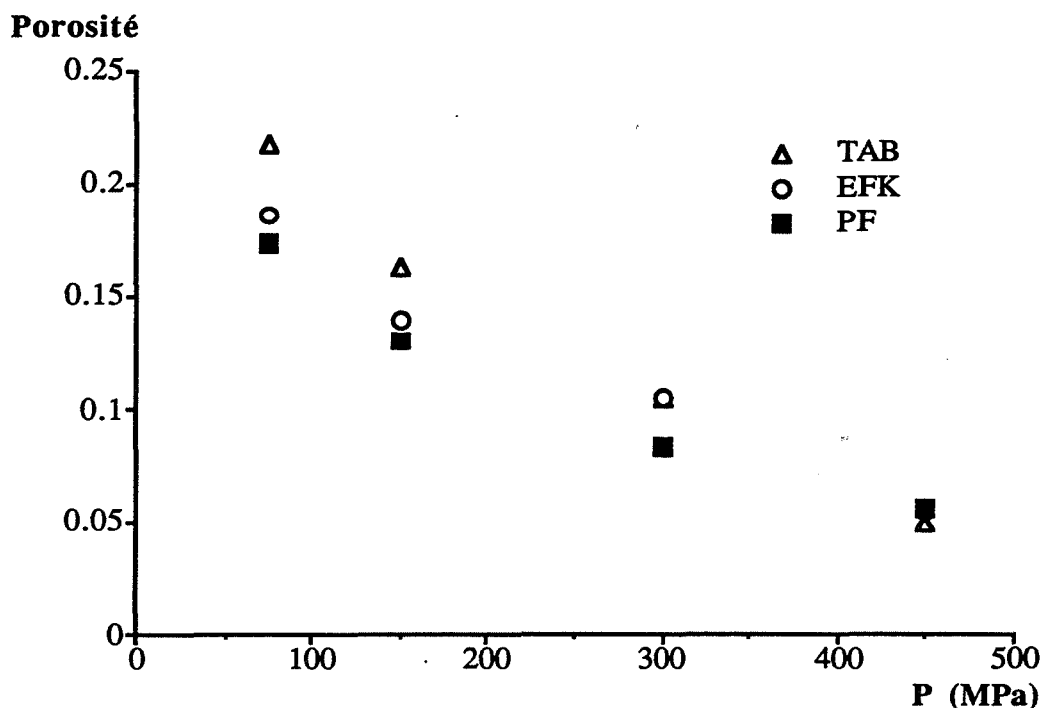


Figure I.14. : évolution de la porosité des comprimés de lactose α monohydraté en fonction de leur pression de consolidation.

Dès 75 MPa, les différences de porosité observées entre les trois variétés de lactose et liées à leurs textures sont faibles, alors que les surfaces évoluent différemment. En particulier, la texture agrégée du Tablettose disparaît dès l'application de faibles pressions. La principale différence texturale entre le Tablettose et les deux autres lactoses se trouve ainsi éliminée ; ceci se reflète par des valeurs de la porosité des comprimés de Tablettose semblables à celles obtenues pour les deux autres produits. Notons néanmoins que jusqu'à 300 MPa les comprimés de Tablettose sont ceux ayant les plus grandes porosités, mémoire d'une texture agrégée pas complètement disparue.

2.2.3. Distribution poreuse

a. Les poudres

En première approximation, les distributions de taille de pores ont des allures analogues à celles des distributions de taille de grains (figure I.15.). Nous observons une relation entre la taille des grains et des pores de nos poudres : la poudre PF dont les grains sont les plus petits comparativement aux deux autres lactoses renferme les pores les plus fins alors que le Tablettose comporte les grains et les pores de plus grands diamètres.

Les diamètres de pores correspondant au maximum de porosité sont égaux à 9 μm , 26 μm et 40 μm pour les poudres respectives PF, EFK et TAB.

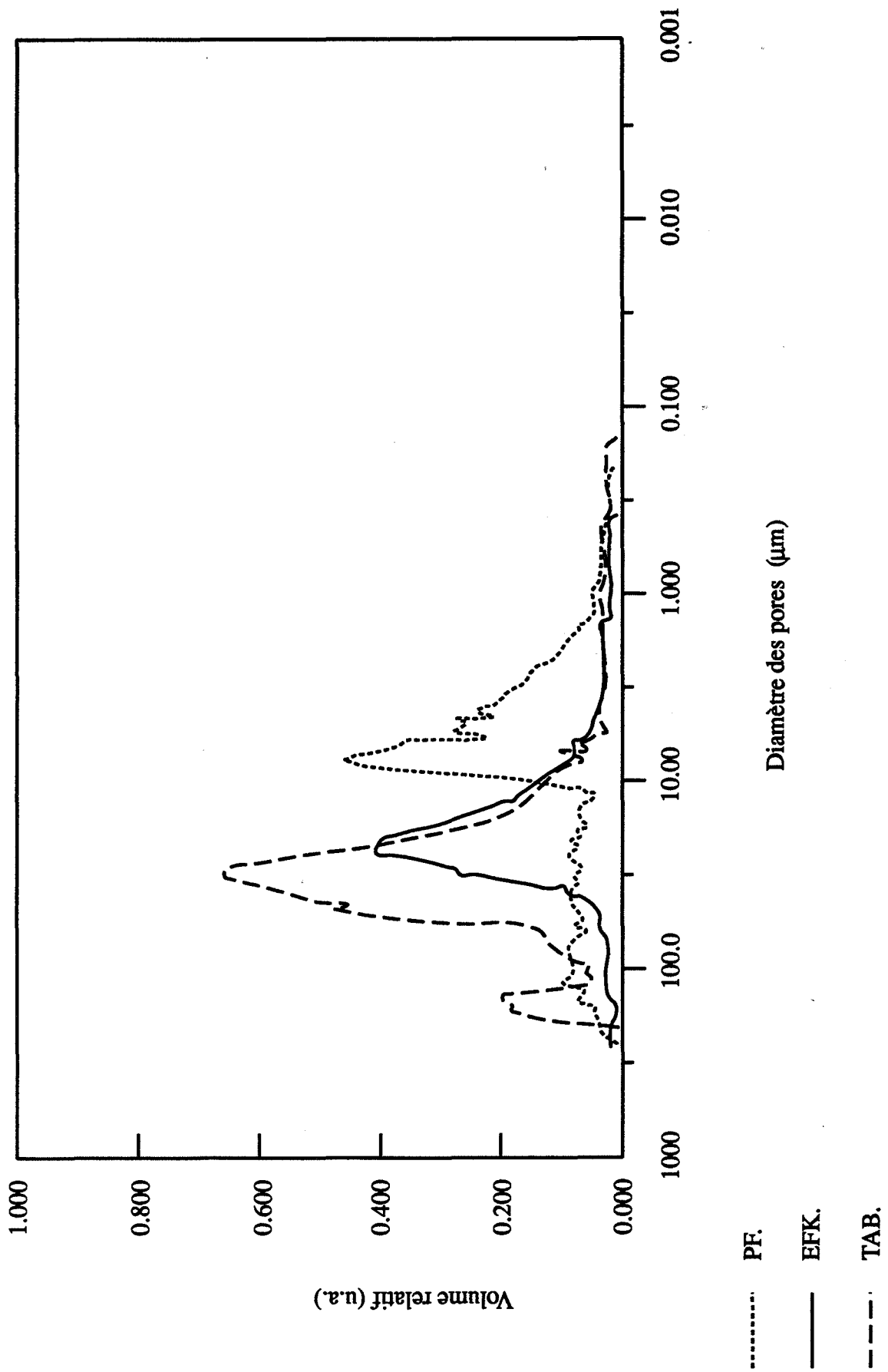


Figure I.15. : porogrammes des poudres de lactose α monohydraté.

Moyennant certaines hypothèses sur la forme des grains et des pores, nous établissons une relation entre le diamètre des grains et celui des pores. En supposant que la poudre est constituée de grains de forme sphérique, nous avons établi dans le paragraphe précédent que la surface spécifique du milieu granulaire non consolidé s'exprime par :

$$S_g = \frac{6}{\rho d_{\text{grains}}} \quad (1)$$

Par ailleurs, nous pouvons par une approximation grossière identifier le milieu poreux de l'empilement granulaire à un ensemble de N cylindres de diamètre d_p et de longueur L .

En négligeant les parties externes de la poudre, le volume et la surface des pores s'expriment par :

$$V = N \pi \left(\frac{d_p}{2}\right)^2 L$$

$$S = N \pi d_p L$$

Nous en déduisons l'expression suivante de la surface spécifique fonction de la porosité ϕ :

$$S_g = \frac{S}{m} = \frac{4V}{d_p \rho V_g}$$

$$S_g = \frac{4 \phi}{d_p (1 - \phi)} \quad (2)$$

En identifiant les relations (1) et (2), nous exprimons le diamètre des grains sphériques constituant le milieu granulaire en fonction du diamètre de ses pores cylindriques :

$$d_g = \frac{3}{2} \frac{1 - \phi}{\phi} d_p \quad (3)$$

Cette relation n'est plus valable pour des porosités inférieures à 15 % car dans ce cas, la poudre ne peut plus être assimilée à un milieu granulaire poreux non consolidé.

A partir des valeurs des porosités des poudres et des rayons moyens des pores résultant des analyses par porosimétrie au mercure, nous calculons les diamètres moyens de

grains par la relation (3). La comparaison des valeurs obtenues par le calcul et des diamètres moyens des grains fournis par analyse granulométrique dans le cas des poudres PF et EFK ou par observation au microscope électronique à balayage dans le cas du Tablettose, montre que les hypothèses faites pour aboutir à la relation (3) sont incorrectes pour les poudres PF et EFK (tableau I.3.)

	TAB	EFK	PF
ϕ	0,56	0,40	0,41
d_p (μm)	40	26	9
$d_{g(3)}$ (μm)	47	61	19
d_g (μm)	50 (*)	162 (\$)	57 (\$)

ϕ : porosité de la poudre obtenue à partir de mesures de porosimétrie au mercure

d_p : diamètre moyen des pores calculé à partir des mesures de porosimétrie au mercure

$d_{g(3)}$: diamètre moyen des grains calculé à l'aide de l'équation (3)

d_g : diamètre moyen des grains obtenu par :

(*) : microscopie électronique à balayage

(\$): granulométrie laser.

Tableau I.3. : porosités ϕ des poudres de lactose α monohydraté, et diamètres moyens des pores d_p et des grains obtenus par calcul $d_{g(3)}$ et par analyse granulométrique d_g .

b. Les comprimés

Les répartitions en taille des pores des comprimés déduites des mesures de porosimétrie au mercure apparaissent peu différentes d'une variété de lactose à une autre pour une pression de consolidation donnée.

En effet, les valeurs des rayons des pores entre lesquelles se placent les distributions poreuses sont sensiblement les mêmes pour les trois lactoses à une pression fixée, et diminuent avec la pression.

Si les distributions poreuses ont des allures semblables d'un lactose à l'autre, nous observons néanmoins des différences entre les valeurs des rayons moyens des pores pour des pressions inférieures à 300 MPa (figure I.16.).

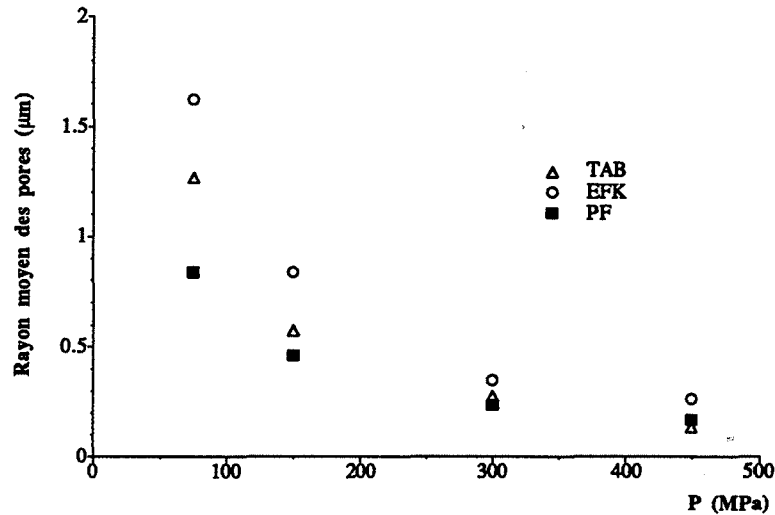


Figure I.16. : évolution du rayon moyen des pores des comprimés de lactose α monohydraté en fonction de leur pression de consolidation.

Ces différences sont liées à la granulométrie. Ainsi, réalisons des comprimés de poudres PF et EFK à la même pression de consolidation : constitués de lactose PF, de taille plus petite que celle du lactose EFK, les comprimés présentent un volume poreux plus grand, bien que renfermant des pores de rayon moyen plus petit que dans le cas de comprimés de lactose EFK. En effet, plus la poudre est fine, plus une masse donnée de poudre contient de grains et plus ces grains ont une énergie de surface importante. Un grand nombre de grains établissant facilement un grand nombre de liens a tendance à créer de très nombreux pores. Ceux-ci, bien que très petits, présentent un volume poreux important ; le rayon moyen des pores est d'autant plus petit que la répartition granulométrique est large et située vers les petites tailles de grains.

L'homogénéité en taille des grains de Tablettose explique que les comprimés obtenus à partir de ce lactose présentent des volumes poreux supérieurs à ceux des comprimés de lactose PF ou EFK. En effet, dans ce cas, le remplissage appolonien est très limité (pour de très faibles pressions de consolidation).

Mais dès les faibles pressions de compaction, les agrégats fragiles du Tablettose se fragmentent partiellement. Il en résulte probablement des grains de taille intermédiaire à celle des grains des lactoses PF et EFK, d'où un rayon moyen de pores des comprimés de TAB compris entre ceux des comprimés de PF et EFK. Lorsque la pression de consolidation augmente, les agrégats de TAB ont tendance à se diviser totalement en leurs particules constitutives dont le diamètre (50 μm) est proche du diamètre moyen des grains de lactose PF (57 μm) ; le rayon moyen des pores des comprimés de Tablettose prend alors une valeur proche de celle du rayon moyen des pores des comprimés de lactose PF.

En conclusion, il apparaît que pour de fortes pressions de consolidation (> 300 MPa), les comprimés de lactoses TAB, PF et EFK sont très voisins d'un point de vue physico-chimique. Mais aux faibles pressions de consolidation, ces comprimés présentent des

différences de texture liées à celles observées au niveau des poudres.

D'un point de vue structural, les trois lactoses α monohydratés ne se différencient que par les directions de croissance des cristaux. C'est essentiellement à partir de leurs textures que ces trois poudres sont facilement identifiables. Les différences texturales sont clairement mises en évidence par des mesures de la surface spécifique et de la porosité des milieux granulaires.

3. Comprimabilité

Nous nous attacherons dans ce paragraphe à définir les propriétés mécaniques des poudres étudiées et des comprimés réalisés.

La comprimabilité d'un milieu granulaire regroupe trois caractéristiques : coulabilité, compressibilité et cohésion, fonctions des caractéristiques physico-chimiques du milieu.

3.1. Coulabilité

Comme annoncé dans l'introduction générale, aucune mesure de coulabilité de nos poudres n'a été réalisée. De visu, il est aisé de constater que la coulabilité est liée à la granulométrie de la poudre [9, 10, 11]. Ainsi, les grains de Tablettose de taille élevée et de répartition granulométrique étroite, coulent très librement. A l'inverse, se situe le lactose PF présentant des tailles de grains beaucoup plus étalées et fortement décalées vers les faibles valeurs. Le lactose EFK a un comportement intermédiaire. En effet, étant constitué de grains de taille supérieure à celle des grains de PF, il coule mieux que le lactose PF ; par contre, la taille plus petite de ses particules et sa large répartition granulométrique entraînent une coulabilité plus faible que celle du Tablettose.

Ces observations sont tout à fait en accord avec des mesures de la coulabilité réalisées par M'Bali Pemba [12] sur les variétés de lactose dont nous disposons.

Cette dépendance de la coulabilité vis-à-vis de la taille des grains d'une poudre s'explique aisément lorsque nous considérons les forces intervenant dans notre système granulaire. Ces forces sont de deux types : les forces de pesanteur et les forces d'adhésion. Les forces d'adhésion sont proportionnelles aux diamètres D des particules [89] :

$$F_a = WD \frac{3\pi}{8}$$

où W est le travail d'adhésion exprimé en $J.m^{-2}$.

Les forces de pesanteur sont fonction du volume des grains :

$$F_g = \frac{4}{3} \pi g \rho D^3$$

où ρ est la masse volumique vraie de la poudre et g représente l'intensité du champ de pesanteur terrestre.

Pour un matériau donné, l'une ou l'autre des forces peut devenir prédominante selon le diamètre des grains considéré (figure I.17.).

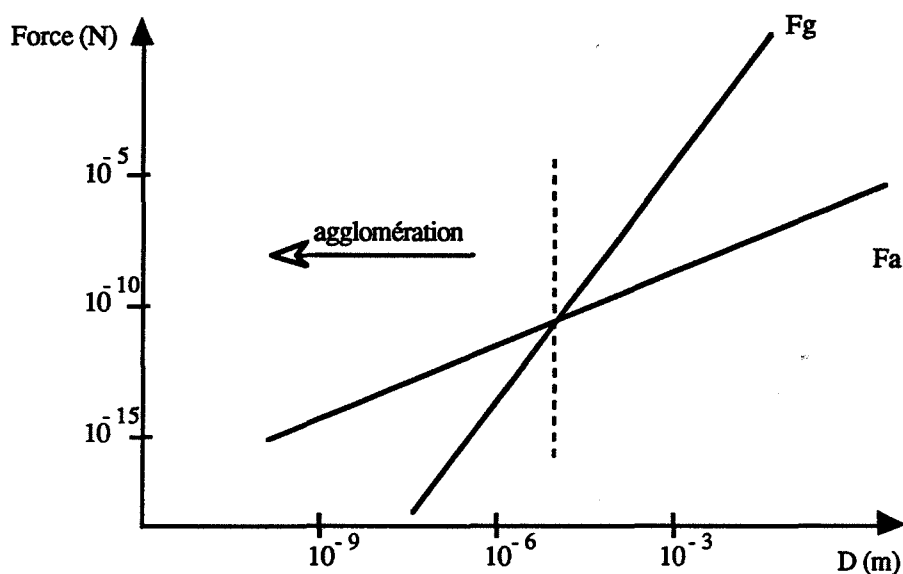


Figure I.17. : comparaison des forces d'adhésion F_a et de pesanteur F_g en fonction du diamètre de la particule sur laquelle elles s'exercent.

Ainsi, une poudre composée de grains de faible diamètre peut subir une agglomération sous l'effet des forces d'adhésion, et couler très difficilement. Le lactose PF est un exemple de ce type de poudre. D'un point de vue industriel, une telle poudre est inapte à la compression car il est impossible d'alimenter de façon continue les machines à comprimer ; des effets de voûte sont observés dans les trémies d'alimentation des machines et bloquent l'écoulement.

Le procédé de texturation du Lactose améliore de façon très significative la coulabilité du lactose et contribue ainsi à faire du Lactose un excipient directement comprimable.

Outre la taille, d'autres facteurs liés aux grains d'une poudre peuvent influencer sur la coulabilité : la forme, la rugosité de surface, la friabilité, la charge électrostatique éventuelle de la surface des grains et l'humidité superficielle, dépendant de l'humidité relative de l'environnement [9, 13, 14, 15, 16].

Ces facteurs ont une influence négligeable sur la coulabilité de nos lactoses. Les grains constitutifs de nos poudres ont une forme approximativement sphérique ou parallélépipédique qui ne nuit pas particulièrement à la coulabilité, contrairement à la forme "en aiguille" des grains de certaines poudres.

Les grains des poudres de lactose ne présentent pas de rugosité et friabilité marquées, pas plus qu'une forte sensibilité à l'humidité relative. De plus, le lactose semble peu sujet à acquérir des charges électrostatiques par frottement. Nous comprenons alors que le facteur

majeur régissant la coulabilité de nos poudres est la taille granulaire.

3.2. Compressibilité

La compressibilité ou aptitude d'un milieu granulaire à se densifier sous l'effet de contraintes mécaniques n'est pas une caractéristique mécanique directement mesurable. L'étude de la compressibilité des matériaux granulaires se fait alors à l'aide d'une part de grandeurs mathématiques développées afin d'établir des échelles de compressibilité de ces matériaux, et d'autre part à partir de grandeurs physiques mesurables dont les variations sont au moins partiellement liées à la compressibilité du matériau considéré.

3.2.1. Etapes de consolidation des systèmes granulaires

La consolidation d'un système granulaire est un processus irréversible complexe comprenant plusieurs étapes. Certains auteurs se sont attachés à définir ces étapes [17, 18, 19, 20, 21]. Il semble que Train soit le premier à distinguer quatre phases successives lors de la compression [17]. Les nombreux travaux réalisés depuis Train dans le cadre de la comprimabilité des poudres pharmaceutiques nous permettent de mieux préciser les étapes de la compression directe : le tassement du lit de poudre, la désagrégation éventuelle des grains si ceux-ci sont sous forme d'agrégats, la fragmentation des grains, leur déformation plastique et la déformation élastique du système granulaire.

Ces étapes ne s'effectuent pas successivement, mais simultanément. N'observant pas de discontinuité brutale des grandeurs physiques variant au cours de la compression telles que la porosité ou la surface spécifique du milieu, il faut supposer que les processus mis en jeu sont continus et simultanés. Néanmoins, selon les caractéristiques du matériau, certains processus peuvent se révéler prédominants par rapport à d'autres dans certains domaines de pression.

Le passage du système granulaire non consolidé au comprimé correspond à la formation de liaisons inter-particulaires rendues possibles par la déformation plastique des particules. La réalisation de ces liaisons sous-entend l'existence de forces de liaison agissant au niveau des surfaces de contact inter-particulaires. Les mécanismes de liaisons inter-particulaires et la nature des forces mises en jeu ne sont pas parfaitement déterminés, néanmoins nous pouvons retenir de la bibliographie deux types de liaisons fortement probables [22, 23, 24, 25, 26, 27] que nous allons étudier successivement.

a. Forces d'attraction inter-moléculaires

Sous cette dénomination, sont regroupées les forces de Van der Waals faisant intervenir des dipôles permanents et/ou induits, et les forces de liaison hydrogène mettant en jeu des atomes d'hydrogène et des atomes plus électro-négatifs tels que l'oxygène et l'azote [27]. Ces forces faibles (4 à 40 kJ.mol⁻¹) n'agissent qu'à très courte distance (10 nm) [29]. Ces forces inter-moléculaires se traduisent au niveau granulaire par des énergies d'adhésion dont l'intensité augmente avec les surfaces mises en contact [22, 23].

Ces énergies dépendent de la nature de l'interface d'adhésion et en particulier de la présence d'impuretés ou de molécules adsorbées. De plus, l'adhésion peut mettre en jeu des matériaux de natures différentes : ainsi, le matériau granulaire peut adhérer aux surfaces de la matrice et des poinçons utilisés pour la réalisation des comprimés. Ceci est à l'origine d'un certain nombre de problèmes lors de l'éjection des comprimés et nécessite souvent l'ajout de lubrifiants.

Afin d'expliquer l'acquisition de la cohésion par le système granulaire, certains auteurs font appel aux défauts du solide [3, 4, 5]. En particulier, Hüttenrauch a développé la théorie de l'activation basée sur l'existence de défauts cristallins dans le solide [30, 31]. Le degré d'ordre ou degré de cristallinité du solide est d'autant plus grand que le nombre de défauts est faible. L'augmentation du désordre correspond à la création de nouveaux défauts dans le solide : c'est l'activation qui est associée à une augmentation de l'énergie du solide. Ainsi, sous l'effet de la pression, les défauts dans le solide, tels que les dislocations, se déplacent ou sont créés. Ces déplacements et les nouveaux défauts (dislocations, défauts ponctuels) se traduisent par une augmentation de l'énergie du solide.

Les défauts migrant vers les surfaces, ces dernières voient leur énergie augmentée. L'excès d'énergie est alors libéré sous forme d'interactions particulières ; un certain nombre de défauts sont éliminés et des liaisons sont formées.

La présence de défauts cristallins dans le matériau granulaire favorise donc l'activation des surfaces et serait à l'origine du mécanisme de déformation plastique. Par conséquent, toute opération réalisée sur le milieu granulaire et qui augmente l'activité de surface du solide facilite la déformation plastique et donc l'acquisition de cohésion par le milieu granulaire.

Hüttenrauch et d'autres auteurs [32, 33, 34, 35, 36, 37, 38] répertorient ainsi un certain nombre d'opérations (broyage, séchage, compression, cristallisation, ...) modifiant le degré d'ordre du solide donc sa cohésion.

b. Ponts solides inter-particulaires [22, 27]

Lors de la compression d'une poudre, la pression exercée à la surface du milieu granulaire est transmise en profondeur par l'intermédiaire des surfaces de contact inter-granulaires. Ainsi, en un temps très court, de fortes pressions s'exercent sur de très petites surfaces. La forte énergie mise en jeu permet une fusion partielle du matériau au niveau des points de contact inter-granulaires et après relaxation des contraintes, une création de ponts solides entre les particules, assurant la cohésion du comprimé.

Ce frittage "à froid" se déroule d'autant plus facilement que le point de fusion du matériau est faible.

Notons cependant que ce type de liaison se forme plus facilement s'il y a épitaxie entre les structures cristallographiques des particules à l'interface. Dans le cas de particules de structure cubique ou amorphe, cette condition est aisée à satisfaire ; ceci explique que certains

auteurs considèrent que les matériaux dotés de ce type de structure soient plus compressibles que d'autres de structure plus complexe [39, 40] et moins plastiques. Les corps amorphes à forte énergie de surface remplissent aussi cette condition.

Quel que soit le type de liaison considéré, la compressibilité d'un matériau granulaire se traduit, lorsque la pression est accrue, par une diminution de son volume apparent, c'est-à-dire par une augmentation de la densité apparente du système et une diminution de sa porosité.

C'est pourquoi de nombreux auteurs ont recherché des équations empiriques représentant les variations de la densité ou de la porosité du milieu granulaire avec la pression appliquée. Bien qu'elles n'aient en général aucun sens physique, les constantes intervenant dans ces équations sont utilisées comme éléments de comparaison de l'aptitude à la compression de divers matériaux.

3.2.2. Equations empiriques de la compression

Kawakita [41] puis Gonthier [8] notamment ont répertorié un certain nombre d'équations traduisant les variations du volume apparent du milieu granulaire ou de sa porosité avec la pression de consolidation (tableau I.4.). La majorité de ces équations doit être rejetée car ne satisfait pas à des conditions aux limites physiquement acceptables. Autrement dit, lorsque la pression est nulle la porosité calculée doit être égale à la porosité initiale du milieu granulaire et lorsque la pression tend vers l'infini, la porosité doit tendre vers zéro.

Compte tenu de ces deux conditions, seules deux équations empiriques peuvent être retenues : celles de Heckel et de Kawakita. Par ailleurs, il est important de remarquer que ces équations n'ont pas toutes été établies dans le cadre de poudres pharmaceutiques ou même organiques. En particulier l'équation de Heckel provient d'une étude de la compression de poudres métalliques [18].

Ces poudres ayant un comportement purement plastique, il faut s'attendre à ce que la compression de matériaux fragmentables ne puisse pas être représentée par une équation de type Heckel sur toute la gamme de pression utilisée. Heckel met d'ailleurs ceci en évidence à partir d'essais de compression de poudres d'alumine. L'alumine étant fragmentable et non plastique, l'équation de Heckel ne permet pas de rendre compte de l'évolution de la porosité avec la pression de consolidation.

Ayant constaté que de nombreuses poudres pharmaceutiques, dont les lactoses, ont un comportement fragmentable à des pressions relativement faibles (inférieures à 40 MPa), Gonthier complète l'équation empirique de Heckel par un terme additif de forme similaire à celle du terme existant et destiné à rendre compte des variations de la porosité en début de compression [8].

Balshin	$\ln P = C_1 \frac{V}{V_\infty} + C_2$
Athy	$\phi = \phi_0 \exp - C_3 P$
Smith	$\phi = \phi_0 - C_4 P^{1/3}$
Ballhausen	$\frac{V_0 - V}{V_0 - V_\infty} = \frac{C_5 P}{1 + C_6 P}$
Agte et Petralik	$d_r = d_{r_0} + C_7 P^m$
Zmatokowa et Likhthman	$P = C_8 \ln \frac{d_r}{d_{r_0}}$
Heckel	$\phi = C_9 \exp C_{10} P$
Nikolaev	$P = C_{11} d_r \ln \frac{d_r}{1 - d_r}$
Kunin et Yurchenko	$d_r = d_{cr} - C_{12} \exp - C_{13} P$
Cooper et Eaton	$\frac{V_0 - V}{V_0 - V_\infty} = C_{14} \exp - \frac{C_{15}}{P} + C_{16} \exp - \frac{C_{17}}{P}$
Durofeev et Zherdistky	$d_r = \left(\frac{W}{W_{max}} \right)^{C_{18}}$
Kawakita	$\frac{V_0 - V}{V_0} = \frac{C_{19} P}{1 + C_{20} P}$
Roman	$P = P_{max} d_r^m$
Gurnham	$P = C_{21} \exp \frac{C_{22}}{V}$
Jones	$\ln P = - C_{23} \left(\frac{V}{V_\infty} \right)^2 + C_{24}$

C_i, m : constantes

P : pression de consolidation

V : volume du comprimé

V_0 : volume initial du lit de poudre

V_∞ : volume du comprimé à pression infinie

ϕ : porosité du milieu granulaire

ϕ_0 : porosité initiale du lit de poudre

d_r : densité relative du milieu granulaire sous pression

d_{r_0} : densité relative initiale du lit de poudre

W : travail effectué au cours d'une compression

W_{max} : travail maximal possible au cours d'une compression

Tableau I.4. : équations empiriques décrivant la compression d'une poudre.

L'équation de Heckel-Gonthier est la suivante :

$$\phi = \underbrace{K \exp - B P}_{\text{terme de Heckel}} + \underbrace{\alpha \exp - \beta P}_{\text{terme de Gonthier}}$$

Notons qu'elle ne représente pas l'évolution de la porosité avec la pression lorsque celle-ci est inférieure à 5 MPa. En effet dans ce domaine de pressions, la perte de porosité n'est liée ni à la fragmentation des grains, ni à leur déformation plastique mais à un réarrangement granulaire.

Bien que cela soit peu réaliste, un certain nombre d'auteurs suivent une démarche analogue à celle de Gonthier et entreprennent d'associer une étape à une portion de courbe représentant l'évolution d'une caractéristique physique du milieu granulaire (porosité, volume, densité) dans un certain domaine de pression [42, 43]. D'autres auteurs définissent des grandeurs à partir de courbes expérimentales sensées traduire les amplitudes des phénomènes de fragmentation ou de déformation plastique [44, 45, 46].

Cependant, aucune de ces démarches ne fait l'unanimité des auteurs car il semble qu'aucune ne soit assez générale pour s'appliquer à l'ensemble des poudres pharmaceutiques. Des modèles développés dans le cadre de produits pharmaceutiques s'appliquent à des matériaux qui ne subissent qu'un seul des deux phénomènes de déformation plastique ou de fragmentation [47, 48]. Ces modèles sont sans doute les plus valables, mais ne peuvent être utilisés que pour un nombre très réduit de poudres pharmaceutiques.

De façon à estimer l'élasticité d'un comprimé ou d'un compact, certains auteurs font appel à une grandeur empruntée au domaine des matériaux : le module d'Young [49, 50]. En raison de l'aspect anisotrope et hétérogène des comprimés et compacts pharmaceutiques, cette grandeur est difficile à déterminer d'un point de vue expérimental. Une valeur moyenne peut néanmoins être retenue.

En conclusion, la difficulté dans la compréhension de la compression des poudres réside dans l'imbrication de plusieurs phénomènes (réarrangement granulaire, fragmentation, déformations plastique et élastique) et dans le nombre important de paramètres physico-chimiques pouvant modifier ces phénomènes tels que le diamètre des grains de la poudre, sa structure cristallographique ou l'atmosphère gazeuse de l'environnement.

Par ailleurs, une difficulté supplémentaire à l'étude de la comprimabilité des poudres pharmaceutiques est l'absence de techniques expérimentales spécifiques à ce type de matériaux. Ainsi, les poudres et comprimés pharmaceutiques sont étudiés à l'aide de techniques expérimentales développées pour des matériaux fort différents appartenant aux domaines de la métallurgie, des céramiques ou de la mécanique des sols.

3.2.3. Cycles de compression. Courbes de Heckel-Gonthier

a. Appareillage. Mode opératoire

L'étude de la compression directe des poudres est réalisée dans le laboratoire de Pharmacie Galénique de Limoges à l'aide d'un dispositif expérimental identique à celui utilisé par Gonthier [8] et M'Bali Pemba [12]. L'appareil, décrit de façon détaillée par ces auteurs, est constitué d'une presse électromécanique Seditech et d'une cellule de consolidation dans laquelle la poudre est versée.

La cellule de consolidation (figure I.18.) comporte deux parties symétriques hémicylindriques réunies par six vis. Après assemblage, la cellule présente un cylindre central creux de 6 cm de hauteur ($H_0 = 6$ cm) et 2 cm de diamètre. Une fois le pied mis en place, la cellule est remplie d'une masse de poudre tamisée (diamètre de tamisage : 125 μm). Cette masse est déterminée de façon à pouvoir comprimer le milieu granulaire jusqu'à une pression de 60 MPa avant que la tête arrive en fin de sa course. La tête est placée sur la surface de la poudre avec délicatesse afin de minimiser le tassement du milieu granulaire. Notons que tous les éléments constitutifs de la cellule en contact avec la poudre sont préalablement lubrifiés par dépôt d'une couche de stéarate de magnésium. Cette couche doit être suffisamment fine afin de ne pas pénétrer dans la poudre et de ne pas modifier le comportement de cette dernière durant la compression.

La presse (figure I.19.) délivre une force verticale au lit de poudre par l'intermédiaire de la tête ; cette force est mesurée par un anneau dynamométrique et sa valeur maximale correspond à une pression uni-axiale de 60 MPa. Le déplacement de la tête est suivi par le comparateur de déplacement au 1/100ème de mm et corrigé par un facteur lié à la déformation élastique propre à l'appareil.

La vitesse de consolidation est de 1,14 $\text{mm}\cdot\text{min}^{-1}$. Lorsque la pression de consolidation maximale désirée est atteinte, le sens de déplacement du piston est inversé et la pression est ramenée à zéro. Le compact formé est alors démoulé. Un tel dispositif permet d'établir les cycles de compression de nos poudres, c'est-à-dire de représenter la pression de consolidation P exercée à la surface d'un milieu granulaire en fonction de sa déformation relative $\Delta H/H_0$. De cela, nous pouvons déduire les courbes d'évolution de la porosité moyenne du milieu granulaire en fonction de la pression de consolidation. Cette porosité est calculée à partir de la déformation relative maximale et de la masse volumique vraie de la poudre.

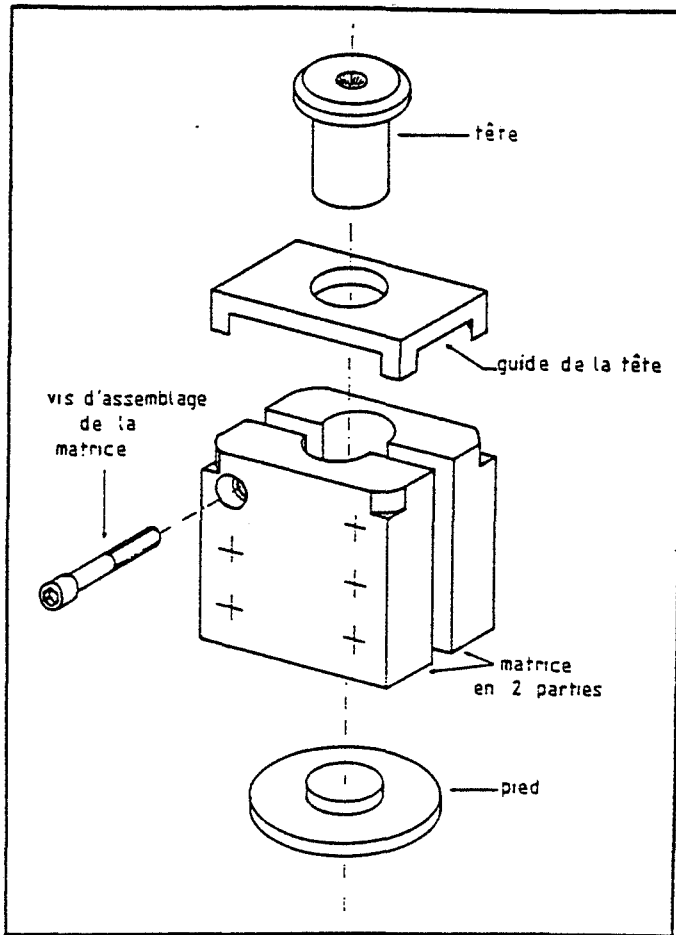


Figure I.18. : schéma de la cellule de consolidation d'après Gonthier [8].

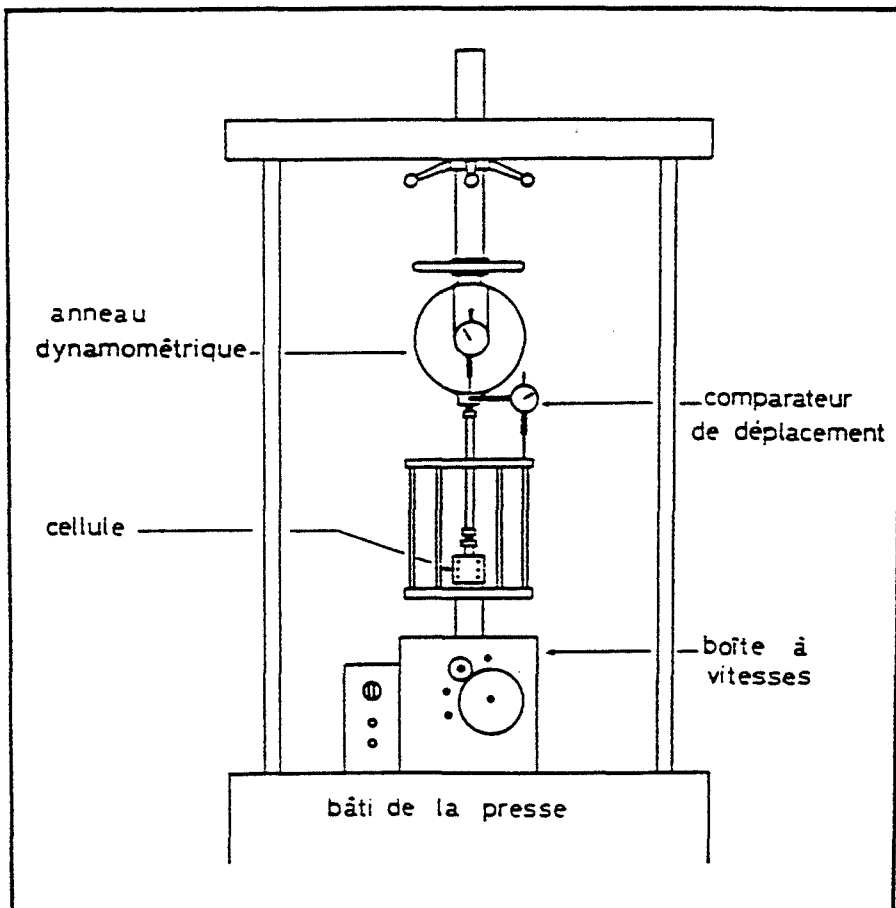


Figure I.19. : schéma de la presse Seditech d'après Gonthier [8].

b. Exploitation des cycles de compression

Un cycle de compression peut être décomposé en trois phases [51, 52, 53]. La première correspond à un tassement de la poudre sans augmentation de la pression de consolidation qui reste nulle ; les grains glissent et se réarrangent entre eux. La deuxième phase est l'augmentation de la pression jusqu'à la valeur maximale désirée. Durant cette phase, les grains se fragmentent, se déforment plastiquement et se réarrangent ; le milieu granulaire se densifie et acquiert de la cohésion. Enfin, pendant la troisième phase, la pression est progressivement relâchée et le compact formé a éventuellement un comportement élastique : lorsque la pression diminue, la hauteur H du compact augmente, d'où une diminution de la déformation $\Delta H/H_0$.

Les trois variétés de lactose α monohydraté étudiées présentent des cycles de compression différents (figure I.20.).

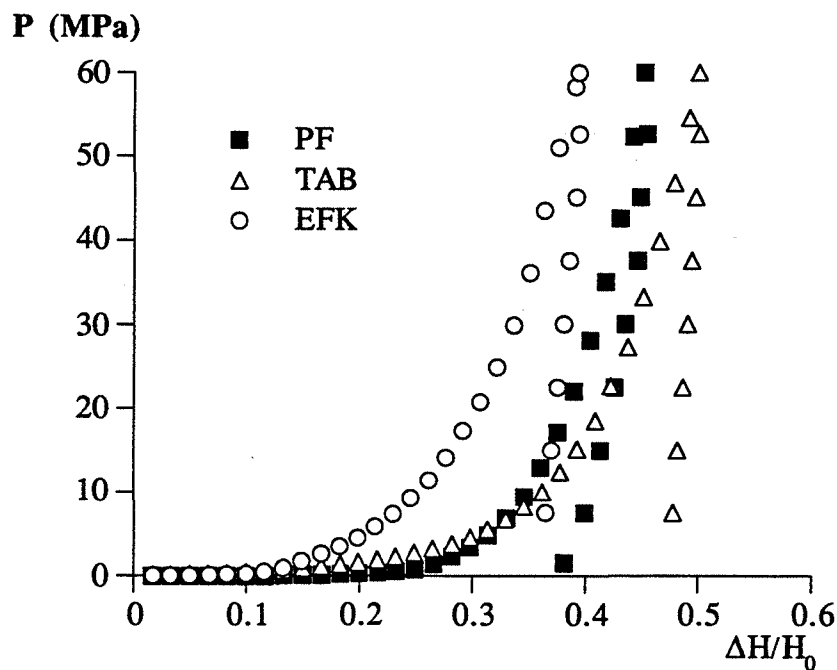


Figure I.20. : cycles de compression des poudres de lactose α monohydraté pour une pression de consolidation maximale égale à 60 MPa.

Alors que les phases de réarrangement des grains ont des amplitudes équivalentes lors de la compression des lactoses EFK et TAB, la déformation de la poudre PF est deux fois plus importante que celle des deux autres lactoses (figure I.21.).

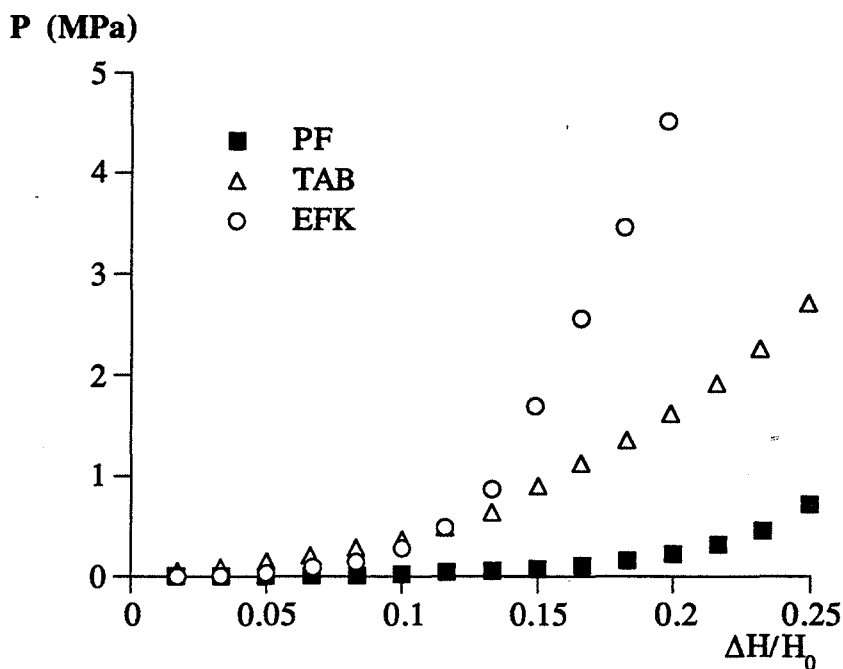


Figure I.21. : comparaison des phases de réarrangement des trois lactoses α monohydratés mises en évidence en début de compression.

Ceci est lié à la taille plus fine des particules de lactose PF et à sa mauvaise coulabilité : lorsque la poudre est versée dans la cellule, les petits grains de forte énergie de surface ont tendance à s'agglomérer limitant la densification et créant des effets de voûte [25, 26]. De la descente de la tête dans la cellule, il résulte alors un tassement important du milieu granulaire.

Dans le cas des lactoses EFK et TAB, ces effets de voûte sont plus faibles en raison de la granulométrie plus élevée des poudres. Dans le cas du Tablettose, la phase initiale de réarrangement granulaire est à associer avec une désagrégation partielle de la poudre. La phase initiale de réarrangement granulaire est, tout comme la coulabilité, très dépendante de la forme des grains [25]. Mais dans le cas des lactoses α monohydratés, les grains présentent des formes suffisamment similaires pour que ce facteur ne puisse pas expliquer les différences de réarrangement observées. Pendant la phase de montée en pression, le tassement relatif augmente en raison d'une part de la modification texturale des grains par fragmentation et déformation plastique, d'autre part de leur réarrangement. A partir d'un cycle de compression, il est possible de définir des énergies de compression destinées à estimer la compressibilité de la poudre utilisée. Ces énergies correspondent à des surfaces limitées sur le cycle de compression. Ainsi, certains auteurs [52, 53, 54] définissent les énergies suivantes (figure I.22.) :

- E_1 : énergie perdue par frottement des particules entre elles et sur les parois de la cellule de consolidation.
- E_2 : énergie utilisée pour la réalisation du compact.
- E_3 : énergie perdue par déformation élastique du compact.

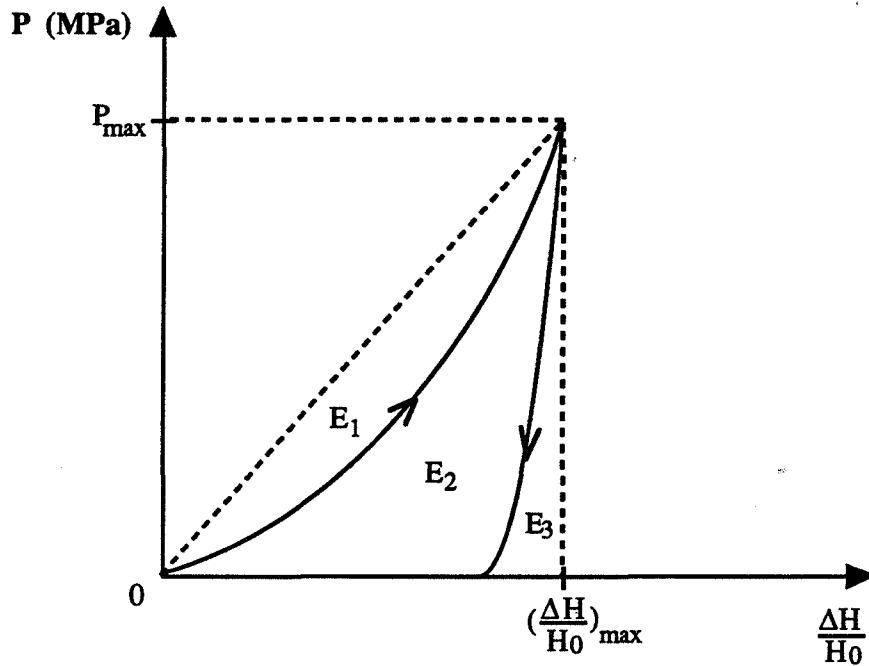


Figure I.22. : énergies de compression définies à partir d'un cycle de consolidation.

La lubrification des parois de la cellule de consolidation avant remplissage de cette dernière diminue les frottements entre les grains et les parois de la cellule [15]. De plus, cette lubrification n'est pas quantifiée. Il est alors difficile d'interpréter les différences entre les valeurs de E_1 obtenues pour nos différentes poudres. De même, les valeurs de E_3 sont peu exploitables car faibles et par conséquent déterminées avec une imprécision assez forte.

Nous nous intéressons donc aux valeurs de l'énergie E_2 qui est la grandeur représentative de la compressibilité du matériau. Afin de s'affranchir de la masse m de l'échantillon de poudre comprimée, nous définissons une énergie spécifique de compression E_s par la relation :

$$E_s = \frac{E_2}{m} \text{ (J.g}^{-1}\text{)}$$

Cette énergie spécifique dépend de la structure et de la texture de la poudre, et en particulier de la surface de contact entre les particules et de leur énergie de surface.

L'énergie spécifique, dépensée afin de densifier le système granulaire, ne constitue qu'une fraction de l'énergie fournie à ce système lors de la consolidation ; une partie de l'énergie est dissipée par frottements. Pour une variation donnée de la pression de consolidation, plus l'énergie spécifique est grande, plus le système se densifie et plus il présente une compressibilité importante. Notons cependant que la valeur de l'énergie spécifique est représentative de la compressibilité moyenne de la poudre dans un intervalle fixé de la pression, [0 - 60 MPa] dans le cas présent. Ceci signifie que la compressibilité d'une poudre peut varier selon le domaine de pression considéré. Ainsi, une poudre plus compressible qu'une autre aux

faibles pressions de consolidation peut s'avérer moins compressible dans un domaine de pression plus étendu.

Les énergies spécifiques de compression des compacts de lactose α monohydraté comprimés jusqu'à 60 MPa sont déterminées par une méthode simple d'intégration et figurent dans le tableau I.5.

	E_s (J.g ⁻¹)	RE
TAB	6,5	5,6
EFK	4,8	5,9
PF	3,0	4,5
Ecart-type	$\pm 0,1$	$\pm 0,5$

Tableau I.5. : énergies spécifiques de compression E_s et recouvrances élastiques RE des lactoses α monohydratés consolidés à 60 MPa.

Des trois lactoses étudiés, le Tablettose est celui qui utilise le plus efficacement l'énergie qui lui est fournie lors de la compression. Ceci traduit des phénomènes de fragmentation, déformation et réarrangement des particules plus efficaces que ceux intervenant lors de la compression des deux autres poudres.

Si nous nous référons au seul critère d'énergie spécifique, le lactose PF est le moins apte à la compression directe puisque caractérisé par la plus faible énergie spécifique de compression.

L'étude de la dernière phase des cycles de compression permet de déterminer le pourcentage d'expansion du compact dans la matrice, encore appelé recouvrance élastique RE [55]. C'est en effet lors de la remontée du piston hors de la matrice que le compact subit une expansion élastique notable. Industriellement, une telle expansion peut être à l'origine des phénomènes de clivage et de décalottage des comprimés lors de leur éjection [46, 56].

Après démoulage, la hauteur des compacts varie peu ; l'expansion élastique a lieu essentiellement durant la diminution de la pression de consolidation.

Par ailleurs, la vitesse de remontée du piston étant constante, le passage d'une pression égale à 60 MPa à une pression nulle, s'effectue dans un intervalle de temps constant quelle que soit la poudre utilisée. Il est alors intéressant de déterminer la recouvrance élastique des divers produits pour cet intervalle de temps :

$$RE = \frac{H(0) - H(60)}{H(60)} 100$$

H (0) : hauteur du compact sous une pression nulle après consolidation

H (60) : hauteur du compact sous une pression égale à 60 MPa.

Les valeurs de la recouvrance élastique ainsi définies (tableau I.5.) révèlent que les compacts de lactose EFK sont sujets à une relaxation légèrement plus forte que celle des compacts de Tablettose, eux-mêmes plus élastiques que les compacts de lactose PF. Notons cependant que les valeurs de RE sont relativement semblables d'un lactose à l'autre [12], ce qui traduit des structures cristallochimiques fort proches.

En récapitulant les diverses observations faites précédemment, il apparaît que le lactose PF est celui des lactoses α monohydratés présentant la plus mauvaise aptitude vis-à-vis de la compression directe.

La phase de réarrangement granulaire relativement longue est caractéristique de la coulabilité fort médiocre de la poudre, source de problèmes de remplissage des matrices des machines à comprimer industrielles. La faible énergie spécifique de compression du lactose PF indique une plus grande difficulté que les deux autres poudres à se densifier sous l'effet d'une pression ; la compressibilité du lactose PF est donc inférieure à celle des deux autres lactoses, bien que sa recouvrance élastique soit la plus faible.

A l'inverse, le Tablettose, en dépit d'une expansion élastique moyenne, présente une phase de réarrangement granulaire réduite et la plus forte valeur d'énergie spécifique : il est le lactose le plus adapté au procédé de compression directe du point de vue coulabilité et compressibilité.

c. Paramètres de Heckel-Gonthier

A partir des cycles de compression, il est possible de déterminer l'évolution de la porosité du milieu granulaire avec la pression appliquée (figure I.23.).

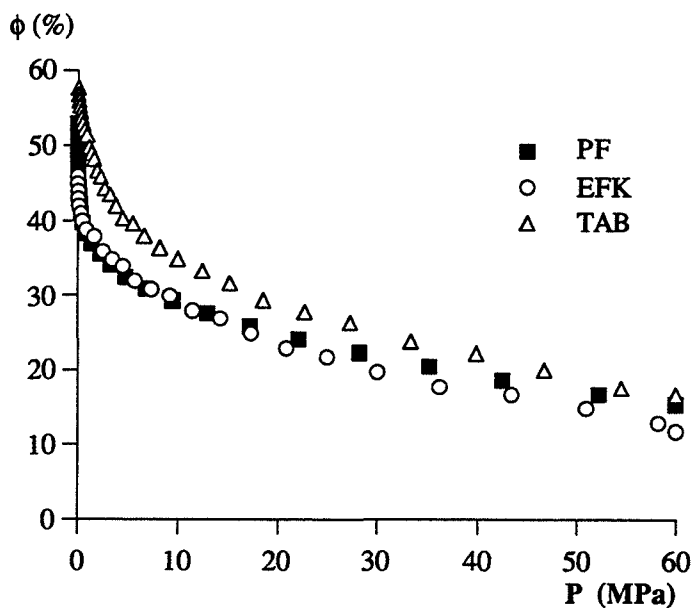


Figure I.23. : évolution de la porosité des lactoses α monohydratés en fonction de la pression appliquée durant la consolidation.

La porosité sous pression est calculée à partir des valeurs de la hauteur du milieu consolidé et de la masse volumique vraie de la poudre utilisée.

Suivant la démarche empirique de Gonthier [8], nous déterminons numériquement les paramètres de Heckel-Gonthier K , B , α et β (tableau I.6.) permettant d'ajuster au mieux nos courbes $\phi(P)$ expérimentales par l'équation dite de Heckel-Gonthier :

$$\phi = K \exp(-B P) + \alpha \exp(-\beta P)$$

Lactose	α	β (MPa ⁻¹)	K	B (MPa ⁻¹)
TAB	0,17	0,38	0,40	0,015
EFK	0,09	0,6	0,35	0,018
PF	0,15	3,9	0,36	0,016

Tableau I.6. : paramètres de Heckel-Gonthier calculés pour les trois lactoses α monohydratés consolidés à 60 MPa.

Il est difficile de trouver une signification physique particulière à ces quatre paramètres. Selon Gonthier, B et β sont représentatifs des aptitudes respectives du milieu granulaire à se déformer plastiquement et à se fragmenter. La somme ($\alpha + K$) correspond à la porosité du lit de poudre sous pression nulle lorsque la tête de la cellule de consolidation est mise en place [57].

Ces quatre paramètres sont fonction des propriétés du matériau utilisé et des conditions expérimentales [8, 58, 59]. C'est pourquoi, dans la mesure du possible, la cellule de consolidation est remplie par écoulement libre de la poudre, comme cela est réalisé lors de l'alimentation par les trémies des machines à comprimer industrielles. Ainsi, nous évitons des modifications texturales de la poudre liées au mode opératoire. Néanmoins, dans le cas des lactoses PF et EFK très peu coulables, nous avons dû réaliser un tassement manuel du lit de poudre au cours du remplissage de la cellule afin de comprimer le milieu jusqu'à une pression de 60 MPa sans arriver en fin de la course du piston. Pour homogénéiser le mode opératoire, le remplissage de la cellule par le Tablettose comporte également un tassement intermédiaire, manuel modéré lui aussi, dont on peut penser qu'il modifie très peu l'état de la poudre.

Les valeurs des paramètres α et β du terme de Gonthier sont essentiellement liés à la taille des poudres. La forte valeur de β dans le cas du lactose PF traduit, selon Gonthier, un réarrangement granulaire important de la poudre aux faibles pressions de consolidation.

Aux fortes pressions, les différences de texture observées entre nos trois poudres sont gommées ; l'aspect structural a une influence prédominante sur les propriétés mécaniques. Ceci explique les valeurs sensiblement identiques des paramètres

K et B pour les trois variétés de lactose.

Les paramètres de Heckel-Gonthier permettent une classification grossière des poudres en fonction de leur aptitude à la compression. Cependant, il est impossible de déterminer à partir de ces paramètres les parts relatives de la fragmentation, de la déformation plastique et du réarrangement des grains durant la compression. De plus, l'élasticité se manifestant aux fortes pressions n'est pas prise en compte.

Remarque :

L'équation de Balshin figurant dans le tableau I.4. est fréquemment utilisée sous la forme :

$$\frac{1}{1 - \phi} = c_1 + c_2 \ln(P)$$

c_1, c_2 : constantes.

En suivant la démarche de Deriu [90], c'est à dire en représentant l'évolution de $1/(1-\phi)$ en fonction de $\ln(P)$ lors de la compression du Tablettose, nous mettons en évidence, à partir de la forme de la courbe, que le Tablettose est constitué d'agrégats fragiles.

3.3. Cohésion

La cohésion d'un comprimé ou d'un compact est définie comme son aptitude à résister à une contrainte mécanique qui lui est imposée.

La cohésion d'un comprimé est fonction de la nature et de l'intensité des liaisons inter-particulaires, et de la surface de contact entre les particules. Des comparaisons entre la cohésion de divers matériaux sont établies à partir de tests généralement destructifs de résistance mécanique.

3.3.1. Mécanismes de rupture. Paramètres influant sur la cohésion

De nombreux travaux ont été réalisés afin de comprendre les mécanismes de rupture des comprimés et de déterminer l'influence de divers paramètres sur la cohésion. Ces paramètres sont nombreux et il est très difficile d'en faire varier un, les autres étant maintenus constants par ailleurs. Ceci explique l'existence dans la bibliographie de travaux expérimentaux tout à fait valables aboutissant à des conclusions totalement opposées ; c'est en particulier le cas de certaines publications concernant les variations de la résistance avec la taille des grains de la poudre initiale [60, 61].

Les paramètres à prendre en compte pour l'étude de la cohésion des comprimés sont la répartition granulométrique de la poudre et la forme des grains, la nature des liaisons inter-particulaires, le mode et la vitesse de déformation du matériau (fragmentation, déformation plastique, déformation élastique). La structure cristallographique du produit, l'humidité relative et la température du milieu extérieur avant et après la réalisation du comprimé agissent également sur la cohésion mais il est relativement aisé de les maintenir constants.

Après une synthèse de la bibliographie, nous pouvons retenir les conclusions suivantes concernant l'influence de la taille des particules sur la résistance mécanique des comprimés.

i) **Matériaux fragmentables :**

La taille des particules n'influe quasiment pas sur la cohésion du comprimé [26, 60]. En effet, dans le cas de matériaux fragmentables, les liaisons inter-particulaires sont de type Van der Waals, donc faibles. La fracture du comprimé a lieu au niveau des joints de grains, ce qui explique que ce n'est pas la taille des particules qui est prédominante vis-à-vis de la cohésion, mais la surface des contacts inter-particulaires [24, 61, 62]. Une autre explication suppose que les particules se fragmentent jusqu'à un diamètre critique minimum, ce qui efface les différences liées à la taille des grains initiaux.

ii) **Matériaux déformables plastiquement :**

De tels matériaux peuvent présenter des liaisons inter-particulaires fortes ou faibles. Si les liaisons sont fortes alors la rupture a lieu dans le volume des particules constitutives du comprimé du fait de la concentration des contraintes au niveau des défauts internes aux particules. Les petites particules renfermant moins de défauts que les particules de taille plus grande, il est prouvé expérimentalement [24] que plus les particules sont petites et plus le comprimé est résistant, comme Griffith l'a postulé en 1920 [63]. Ceci est accentué par le fait que plus les particules sont petites plus la surface de contacts inter-particulaires est grande, ce qui ne peut qu'améliorer la cohésion du comprimé. Il est également observé dans le cas de matériaux peu fragmentables que la résistance des comprimés est soit indépendante de la taille des particules, soit augmente avec celle-ci [26]. Ceci peut s'expliquer par l'existence d'interactions particulaires faibles dans le comprimé donc par une rupture aux joints de grains (cf. i)). Lorsque la taille des grains augmente, le nombre de points de contact inter-particulaires diminue et la pression exercée au niveau d'un point de contact est accrue. Du fait de cette augmentation de pression, des ponts solides peuvent se former entre les grains et améliorent ainsi la résistance mécanique du comprimé.

iii) **Matériaux intermédiaires :**

La plus grande majorité des poudres pharmaceutiques ont un comportement qui passe de fragmentable à plastique lorsque la pression de compression augmente [64]. Dans ce cas, il semble que la solidité des comprimés est accrue lorsque la taille des particules diminue, mais la résistance limite ne change pratiquement pas [65]. En effet, plus les grains sont petits, plus la surface de contacts inter-particulaires est grande et plus le mode de déformation plastique des grains est

prédominant sur la fragmentation [26].

Concernant la forme et l'état de surface des grains, il apparaît que plus les grains sont rugueux et de forme irrégulière, et plus les forces de friction inter-particulaires sont fortes favorisant la formation de ponts solides et améliorant ainsi la résistance du comprimé [26, 66]. Notons que ceci concerne essentiellement les matériaux dont le comportement est purement ou partiellement plastique. En effet dans le cas de produits fragmentables, la forme des particules et leur rugosité de surface varient du fait de leur fragmentation et donc de la création de nouvelles surfaces. Par conséquent, la résistance des comprimés obtenus n'est pas liée à la forme des grains initiaux [67].

Connaître parfaitement la structure cristallographique de la poudre utilisée est primordial ; en particulier lors de l'utilisation de lactoses, terme regroupant des matériaux existant sous quatre phases différentes. En effet, des études réalisées sur des monocristaux [49, 68] mettent en évidence des différences de dureté et d'élasticité entre les différentes faces d'un monocristal. Nous comprenons ainsi que non seulement la phase cristallographique mais également la forme des cristallites, liée au procédé de synthèse de la poudre, ont une influence non négligeable sur les propriétés mécaniques du milieu granulaire.

Le fait de soumettre une poudre avant compression ou un comprimé à une humidité relative élevée à température ambiante a un effet plus ou moins favorable sur la résistance du comprimé selon la nature du matériau.

Lors de la compression, une humidité relative élevée joue le rôle d'un lubrifiant : elle limite le grippage entre le comprimé et les parois de la matrice de compression, facilite la transmission des pressions dans le volume granulaire et augmente les surfaces de contact inter-particulaires [69]. Ceci se traduit par une augmentation de la résistance des comprimés obtenus qui est par ailleurs accentuée lorsqu'apparaissent des effets de recristallisation. Lorsqu'un matériau soluble dans l'eau est soumis à une pression en présence d'une forte humidité relative, la vapeur d'eau présente dans les pores du matériau se condense et une solution saturée se forme à la surface des particules. Lors de la décompression, une recristallisation se produit et donne naissance à des ponts solides entre les particules, ce qui améliore la résistance mécanique du comprimé [69, 70]. Ainsi, il est possible d'agir sur la cohésion d'un comprimé en contrôlant le taux d'humidité [71].

La conservation de comprimés en présence d'une forte humidité relative se traduit fort différemment selon la nature du matériau et le type de liaisons inter-particulaires. Certains comprimés voient leur cohésion diminuer en raison d'un relâchement des liaisons inter-particulaires dû à la présence de molécules d'eau ; ce relâchement est renversable. La cohésion peut également fortement diminuer du fait d'une réelle déliquescence du matériau au delà d'un certain taux d'humidité ou du fait d'un changement de phase du matériau. Cependant, la présence d'humidité n'est pas toujours équivalente de dégradation physique ou chimique des comprimés et pour certains matériaux, comme les lactoses, il semble que la cohésion des comprimés soit inchangée voire accrue en présence d'humidité [69, 72].

Hüttenrauch associe la prise d'humidité d'un solide à une augmentation de la quantité de défauts dans le solide, ce qui correspond à une diminution du degré d'ordre donc à une activation du solide. Cette activation se traduit par une faculté d'accolement meilleure et donc par un accroissement de la cohésion des comprimés [37, 38].

La température de stockage des comprimés et de la poudre a des effets sur la cohésion analogues à ceux dûs à l'humidité puisqu'une augmentation de la température entraîne un séchage du matériau et dans certains cas sa dégradation [37].

3.3.2. Caractérisation expérimentale de la cohésion

Comme l'écrit Dolique [73], la résistance intrinsèque d'un corps n'existe pas. La valeur de la résistance n'est que la réponse à une déformation qui lui est imposée. Par conséquent, et en raison de l'hétérogénéité de texture d'un comprimé, la valeur de la résistance dépend du type de test mécanique choisi pour caractériser la cohésion.

Les tests utilisés en pharmacie galénique sont empruntés au domaine des matériaux (résistance à la flexion, à la traction, à la compression diamétrale ou encore tests d'indentation) et au domaine de la mécanique des sols (résistance à l'écrasement, test de cisaillement). Parmi ces tests, nous retiendrons les trois les plus couramment utilisés en pharmacie :

- la compression diamétrale ou test brésilien
- la flexion trois points
- la résistance à l'écrasement axial.

Ces tests sont décrits en Annexe 1.

L'évolution de la résistance des compacts de lactose α monohydraté en fonction de leur pression de consolidation est représentée figure I.24. La résistance à l'écrasement croît avec la pression de consolidation révélant un nombre croissant de liaisons inter-particulaires. Les courbes ne présentent pas de valeur de résistance asymptotique. Ceci indique que des liaisons inter-particulaires peuvent encore être réalisées et qu'il est possible d'obtenir des compacts de résistance supérieure à 1,1 MPa en consolidant la poudre à une pression supérieure à 60 MPa.

Les trois variétés de lactose α monohydraté présentent des valeurs de résistance à l'écrasement quasiment égales quelle que soit la pression de consolidation considérée. La texture des poudres a donc très peu d'influence sur la résistance des compacts lorsque la pression dépasse 15 MPa. Cette influence se ressent pour de très faibles pressions de consolidation, puisqu'à 5 MPa un compact de lactose EFK n'a absolument aucune cohésion alors que les compacts de lactose PF et de TAB se révèlent légèrement cohésifs ($R \approx 0,3$ MPa).

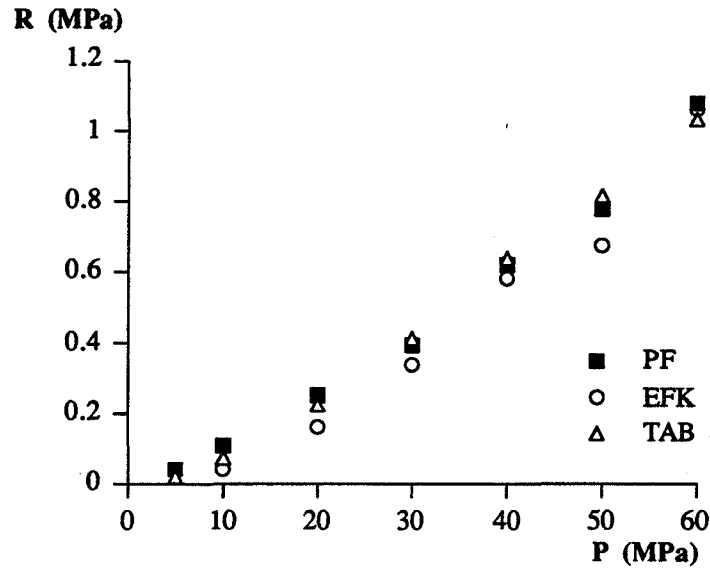


Figure I.24. : évolution de la résistance à l'écrasement des compacts de lactose α monohydraté en fonction de leur pression de consolidation.

Quoi qu'il en soit le paramètre décisif vis-à-vis de la résistance mécanique est la structure chimique du matériau. Par conséquent, il est impossible pour une pression de consolidation donnée d'améliorer la valeur de la résistance à l'écrasement du compact sans modifier la structure moléculaire du matériau.

3.3.3. Equations de rupture

Travaux antérieurs :

Par des mesures de pression faites directement au sein de compacts, Train [17] a montré que la répartition de la pression dans un volume granulaire en cours de consolidation uni-axiale n'est pas homogène. Ceci se traduit après compression par l'existence dans le compact de zones de forte et de faible porosités. Cette hétérogénéité de texture des compacts qui favorise leur rupture varie avec la pression de compression maximale appliquée, le comportement fragmentable, plastique ou élastique du système granulaire et les dimensions du compact.

Il apparaît donc que la cohésion d'un compact ou d'un comprimé est fortement liée à sa porosité.

Ceci explique que de nombreux auteurs aient développé des relations généralement empiriques exprimant la résistance d'un comprimé à une certaine sollicitation mécanique en fonction de sa porosité ϕ ou de la pression de consolidation P.

Glandus [74] et Gonthier [8] répertorient un certain nombre d'équations permettant d'évaluer la résistance mécanique des comprimés (tableau I.7.).

Bal'Shin	(1949)	$R = R_{\infty} (1 - \phi) \gamma$
Ryshkewitch, Duckworth	(1953)	$R = R_{\infty} \exp (- \gamma \phi)$
Spriggs	(1962)	$R = R_{\infty} \exp - (\gamma_0 \phi_0 + \gamma_f \phi_f)$
Hasselman	(1963)	$R = R_{\infty} (1 - k A \phi)$ avec $A = (\partial R / \partial P)_{(P=0)}$
Brown et al.	(1964)	$R = R_{\infty} \left[1 - \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i a_i}{v_i} \phi_i \right) \right]$
Wachtman	(1967)	$R = R_{\infty} \frac{1 - \phi}{1 + a\phi}$
Hirma	(1974)	$R = a \log \left(\frac{b}{\phi} \right)$
Newton et Grant	(1974)	$R = a P^b$
Sheppard et Mc Shane	(1980)	$R = D_1 - D_2 [\exp BP - K]^{-2/3}$
Leuenberger	(1982)	$R = R_{\infty} [1 - \exp (- \alpha d_r P)]$

$\gamma, \gamma_0, \gamma_f, k, a, b, D_1, D_2, \alpha$: constantes

ϕ_0, ϕ_f : porosités ouverte et fermée

B : pente de Heckel

K : porosité à l'origine de la droite de Heckel

d_r : densité relative du comprimé.

L'équation de Brown prend en compte la forme et l'orientation des pores :

x_i : longueur caractéristique d'un pore

a_i : surface projetée d'un pore

v_i : volume d'un pore

ϕ_i : contribution de la ième forme de pore à la porosité totale.

Tableau I.7. : équations de résistance à la rupture.

Une des équations les plus utilisées est celle de Ryshkewitch [75] établie dans le cas de matériaux céramiques :

$$R = R_{\infty} \exp (- \gamma \phi)$$

- R : résistance mesurée à partir d'essais de compression diamétrale
- ϕ : porosité du comprimé
- R_{∞} : résistance du comprimé non poreux
- γ : constante empirique

Shotton, qui a appliqué cette équation à des matériaux pharmaceutiques, montre qu'elle n'est pas applicable pour de fortes valeurs de la porosité des comprimés, c'est-à-dire pour des pressions maximales de compression faibles [76]. Par contre, pour de fortes pressions, l'équation de Ryshkewitch représente bien l'évolution de la résistance mécanique des comprimés pharmaceutiques en fonction de leur porosité.

Cette équation n'est que le cas limite à porosité nulle d'une équation empirique plus générale qui est analogue à l'équation de Bal'Shin, et par ailleurs utilisée par Gonthier [8] pour l'étude de matériaux pharmaceutiques :

$$R = R_{\infty} (1 - \phi)^{\gamma}$$

avec : $\phi = \phi (P)$

γ : aptitude d'une poudre à résister aux effets cohésifs.

Remarquons cependant que la résistance déterminée par Gonthier est une résistance à l'écrasement axial alors que Ryshkewitch considère la résistance mesurée lors d'essais de compression diamétrale.

La seule équation ayant une base théorique est sans doute celle de Leuenberger. Elle est basée sur une théorie consistant à dénombrer le nombre de points de contact inter-particulaires contribuant de façon effective à la résistance mécanique du comprimé [44]. L'équation obtenue est la suivante :

$$R = R_{\infty} [1 - \exp (- \gamma d_r P)]$$

- R : résistance déterminée à partir d'essais de compression diamétrale ou de dureté Brinell
- d_r : densité relative du comprimé
- α : constante dite susceptibilité à acquérir de la cohésion
- P : pression maximale de compression.

Cependant, Gonthier fait remarquer que, dans cette équation, d_r et P ne sont pas indépendants.

Application aux lactoses α monohydratés :

Les variations de la résistance des compacts en fonction de leur porosité après démoulage peuvent être représentées par des équations du type de celle de Gonthier avec les paramètres empiriques R_{∞} et γ figurant dans le tableau I.8.

Lactose	$R = R_{\infty} (1 - \phi)^{\gamma}$					
	$P_{\max} = 60 \text{ MPa}$				$P_{\max} = 160 \text{ MPa}$	
	γ	$R_{\infty} \text{ (MPa)}$	γ'	$R'_{\infty} \text{ (MPa)}$	γ^{160}	$R_{\infty}^{160} \text{ (MPa)}$
TAB	14,2	36,1	15,1	57,1	11,6	15,1
EFK	18,9	36,4	15,5	21,8	9,7	5,6
PF	16,9	35,2	14,4	31,1	16,5	13,6

Tableau I.8. : Paramètres de Gonthier obtenus pour les trois lactoses α monohydratés consolidés à 60 MPa et 160 MPa.

Les valeurs de R_{∞} des trois lactoses sont très proches révélant des cohésions identiques pour les trois matériaux à porosité nulle, c'est-à-dire à très forte pression de consolidation. La même étude a par ailleurs été réalisée par M'Bali Pemba [12] sur les mêmes variétés de lactose, comprimées à des pressions identiques (0 à 60 MPa) à l'aide du même matériel. Les densités de mise en place des poudres sont légèrement différentes dans le cas des expérimentations que nous avons menées et de celles de M'Bali Pemba ; nous pouvons penser que ceci a peu d'influence sur les résistances des compacts réalisés sous des pressions élevées (≥ 60 MPa). Les paramètres de Gonthier obtenus par M'Bali Pemba sont notés R'_{∞} et γ' dans le tableau I.8. Ce même auteur a également réalisé des compacts à partir des lactoses TAB, PF et EFK à des pressions de consolidation comprises entre 0 et 160 MPa et il a cherché dans ce cas les valeurs des paramètres de Gonthier R_{∞}^{160} et γ^{160} (tableau I.8.).

Les résultats figurant dans le tableau I.8. amènent plusieurs remarques :

- i) Pour une variété de lactose donnée, il existe une grande divergence des valeurs R_{∞} , R'_{∞} et R_{∞}^{160} de la résistance du compact à pression infinie. La résistance du compact à porosité nulle correspond à la valeur maximale de la résistance qui peut être acquise par le milieu granulaire après compression. Cette valeur est une constante de la poudre utilisée et n'a aucune raison physique de varier. Les divergences constatées dans le tableau I.8. ne sont que l'expression de la difficulté à ajuster à des valeurs expérimentales une courbe déduite d'une expression mathématique sous forme de polynôme doté d'un fort exposant : γ . Il existe alors une forte incertitude sur les valeurs extrapolées à partir de telles expressions, telles que la résistance à porosité nulle.

- ii) Les compacts réalisés à 60 et 160 MPa ont respectivement des porosités après relaxation comprises entre 15 et 20 % et inférieures à 10 %. La majorité des liaisons inter-particulaires possibles sont alors réalisées et la résistance des compacts ne sera que peu améliorée par une diminution de la porosité du fait de l'augmentation de la pression de consolidation. Pour ces raisons, les fortes différences observées entre les valeurs mesurées R_{60} , R'_{60} et R_{160} (tableau I.9.) et les valeurs extrapolées respectives R_{∞} , R'_{∞} et R_{∞}^{160} (tableau I.8.) sont peu réalistes car fortement surestimées. Les couples (γ^{160} , R_{∞}^{160}) sont sans doute plus proches des valeurs réelles que les couples obtenus pour une pression maximale de 60 MPa, puisque l'existence de valeurs expérimentales supplémentaires dans le domaine des faibles porosités permet un meilleur ajustement de la loi à fort exposant de Gonthier.

Prenant en compte les remarques précédentes qui mettent en évidence la forte incertitude existant sur les valeurs des paramètres de Gonthier, il apparaît peu judicieux d'extrapoler l'équation de Gonthier à $\phi = 0$ à partir de séries de points mesurés à porosité supérieure à 10 %.

Lactose	R_{60} (MPa)	R'_{60} (MPa)	R_{160} (MPa)	$R = R_{\infty} (1 - \gamma \phi)$	
				γ	R_{∞} (MPa)
TAB	1,0	1,0	4,6	3,3	3,6
EFK	1,1	0,9	2,8	4,3	4,1
PF	1,1	1,0	3,3	4,1	4,3

Tableau I.9. : résistances à l'écrasement des lactoses α monohydratés comprimés sous 60 MPa et 160 MPa. Paramètres γ et R_{∞} de la loi linéaire de résistance à l'écrasement.

Par contre, si la porosité ϕ tend vers zéro, l'expression $R = R_{\infty} (1 - \phi)^{\gamma}$ peut être approchée par la droite $R = R_{\infty} (1 - \gamma \phi)$, semblable à l'équation de Hasselman valable aux faibles porosités (< 10 %).

Les coefficients R_{∞} et γ de cette droite sont déterminés à partir de deux ou trois couples de valeurs expérimentales (ϕ , R) de porosités ϕ minimales (tableau I.9.). Les valeurs de R_{∞} obtenues apparaissent semblables à celles de R_{160} et par conséquent les valeurs de γ et R_{∞} figurant dans le tableau I.9. semblent donner des grandeurs beaucoup plus fiables que celles

données au tableau I.8., car l'extrapolation d'une droite est beaucoup plus précise que celle d'une courbe polynomiale d'exposant très élevé.

La comparaison des valeurs de R_{60} , R_{60} , R_{160} et R_{∞} du tableau I.9. pour les trois variétés de lactose ne permet pas de conclure à des différences de résistance mécanique significatives entre ces trois variétés.

Les trois lactoses α monohydratés présentent des résistances à l'écrasement analogues pour une pression de consolidation donnée et des paramètres γ d'aptitude à résister aux effets cohésifs semblables.

Par conséquent, la cohésion acquise par une poudre de lactose α monohydraté soumise à une pression de consolidation est essentiellement fonction de sa structure. L'influence des caractéristiques texturales de la poudre se fait ressentir aux faibles pressions de consolidation. En effet, la difficulté à se comprimer du lactose EFK, de taille granulaire importante, est mise en évidence par le fait qu'à 5 MPa il est impossible de réaliser un compact cohésif contrairement aux variétés PF et TAB.

4. Conclusion

Les trois variétés de lactose α monohydraté se distinguent essentiellement par leurs caractéristiques texturales, résultat des différents procédés de synthèse des trois lactoses. L'influence de la texture, et par conséquent du mode de synthèse de la poudre, sur la comprimabilité des lactoses se révèle fort importante. L'optimisation de la comprimabilité par l'intermédiaire de modifications de la texture de la poudre n'est pas chose facile en raison de l'aspect complexe de la comprimabilité. En effet, il apparaît que la variation d'une caractéristique texturale a des effets protagonistes sur la coulabilité et la compressibilité.

Ainsi, le lactose EFK de taille plus élevée que le lactose PF présente une meilleure coulabilité, mais une moins bonne compressibilité.

Des trois types de lactose α monohydraté, le Tablettose est sans nul doute celui qui possède la meilleure comprimabilité. Son procédé de synthèse aboutit à une texture granulaire de forte coulabilité, d'excellente compressibilité et de bonne cohésion. Le Tablettose est composé de gros agrégats favorisant sa coulabilité ; ces agrégats fragiles se divisent dès les faibles pressions de consolidation en particules de taille beaucoup plus faible favorable à de bonnes compressibilité et cohésion du matériau. Parmi les trois lactoses α monohydratés dont nous disposons, le Tablettose est bien le plus apte à une utilisation en compression directe.

B. Les lactoses α anhydres

L'étude des lactoses α monohydratés montre que la cohésion des comprimés réalisés par compression directe est quasiment indépendante de la variété de lactose utilisée. La cohésion dépend peu de la texture de la poudre. Pour tenter d'améliorer la cohésion des comprimés de lactose, nous allons modifier la structure cristallographique des matériaux à partir d'un traitement thermique des poudres hydratées. Cette modification structurale de nos produits a également pour but d'éclaircir les relations structure du matériau/comprimabilité.

La bibliographie [1] indique que le lactose α monohydraté devient anhydre lorsqu'il est soumis à une température de 120°C pendant 16 heures dans l'atmosphère normale du laboratoire.

Le lactose α anhydre obtenu a une masse moléculaire de 342,30 g.mol⁻¹ et un point de fusion de 222,8°C.

1. Obtention

1.1. Déshydratation sous air

Dans un premier temps, nous avons repris le traitement de Leuenberger et Dass Rohera [44] afin de transformer les poudres hydratées en lactose α anhydre.

1.1.1. Mode opératoire

Une masse de 0,5 g d'un lactose α monohydraté est placée dans une nacelle en alumine. La nacelle est introduite à température ambiante dans un four à moufle "Heraeus" programmable ; la température est alors amenée à 120°C à la vitesse de 5°C.min⁻¹. La poudre reste 16 heures à 120°C puis est ramenée immédiatement à température ambiante.

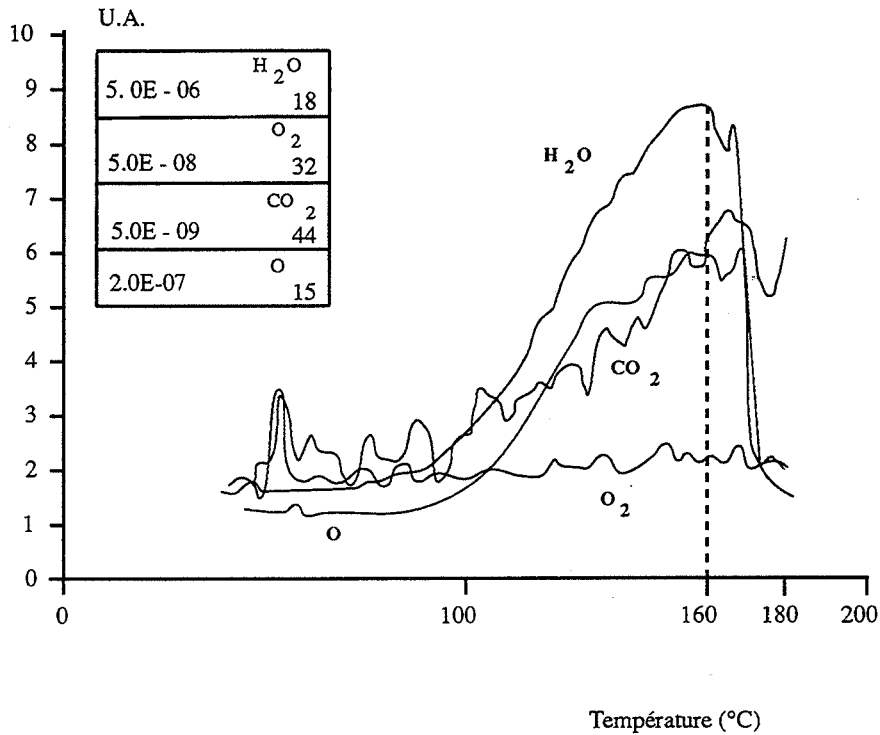
Les poudres résultant de ce traitement sont analysées dans le but de vérifier que la déshydratation a effectivement eu lieu et qu'aucune autre transformation ne s'est déroulée.

Les poudres traitées sont notées TABA, EFKA et PFA car elles sont supposées anhydres.

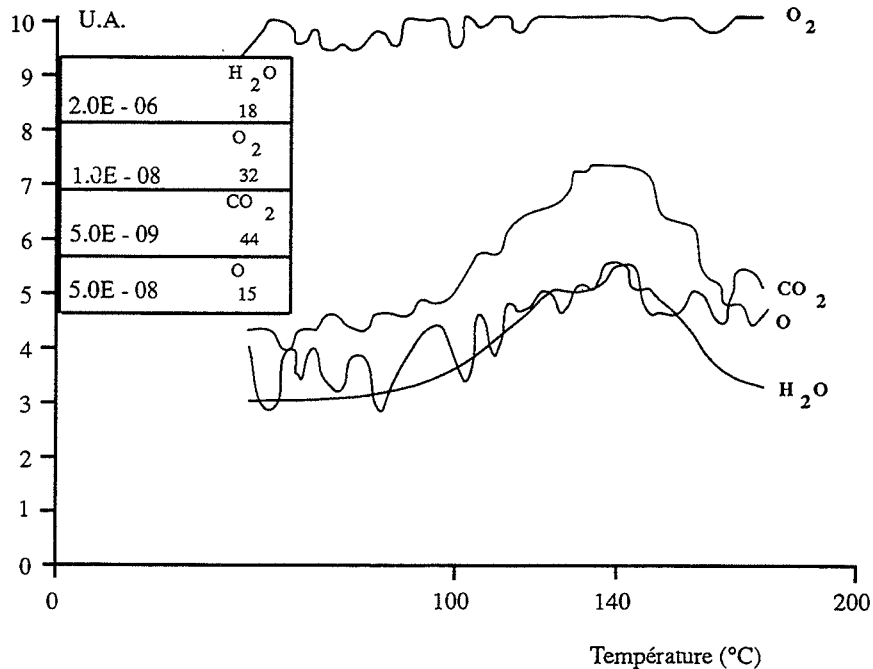
1.1.2. Analyse des lactoses α monohydratés traités sous air

Afin de vérifier que, lors du traitement, aucun composé autre que l'eau n'est éliminé, nous avons réalisé des thermodesorptions programmées sur les poudres avant et après traitement. Pour cela, les poudres soumises à un pompage dynamique avec une pompe turbomoléculaire (pression résiduelle < 10⁻⁴ Pa) sont chauffées de 45°C à 180°C à la vitesse de

10°C.min⁻¹. Les gaz désorbés de la surface de la poudre et ceux dégagés durant la réaction de décomposition du matériau sont identifiés à l'aide d'un spectromètre de masse Balzers QME 064. Les résultats (figure I.25.) se présentent sous la forme de courbes portant l'amplitude du signal électrique délivré représentant la concentration de gaz en fonction de la température.



a)



b)

Figure I.25. : Courbes de thermodesorption programmée d'un lactose α monohydraté, TAB (a) et de la forme déshydratée correspondante, TABA (b).

Parmi les gaz émis, nous avons recherché la présence de quatre éléments : H_2O , O_2 , CO_2 et O . Le dioxygène O_2 et le dioxyde de carbone CO_2 sont présents dans les poudres avant et après traitement dans des proportions similaires (figure I.25.). Par contre des différences très nettes sont observées en ce qui concerne les courbes de l'eau et de l'élément oxygène O . La quantité d'eau présente dans le lactose est plus de cinq fois plus faible après traitement de celui-ci. Les courbes de thermodésorption de l'eau et de l'élément oxygène ayant des variations parallèles en fonction de la température, nous pouvons conclure que les atomes d'oxygène monoatomique décomptés à l'aide du spectromètre de masse correspondent essentiellement aux oxygènes de la molécule H_2O .

Par ailleurs, une analyse comparative par spectroscopie infrarouge des poudres dans leur état initial et après traitement révèle que la seule différence entre les deux produits réside en l'absence de bandes d'absorption de l'eau dans le cas des lactoses traités à $120^\circ C$ (figure I.26.).

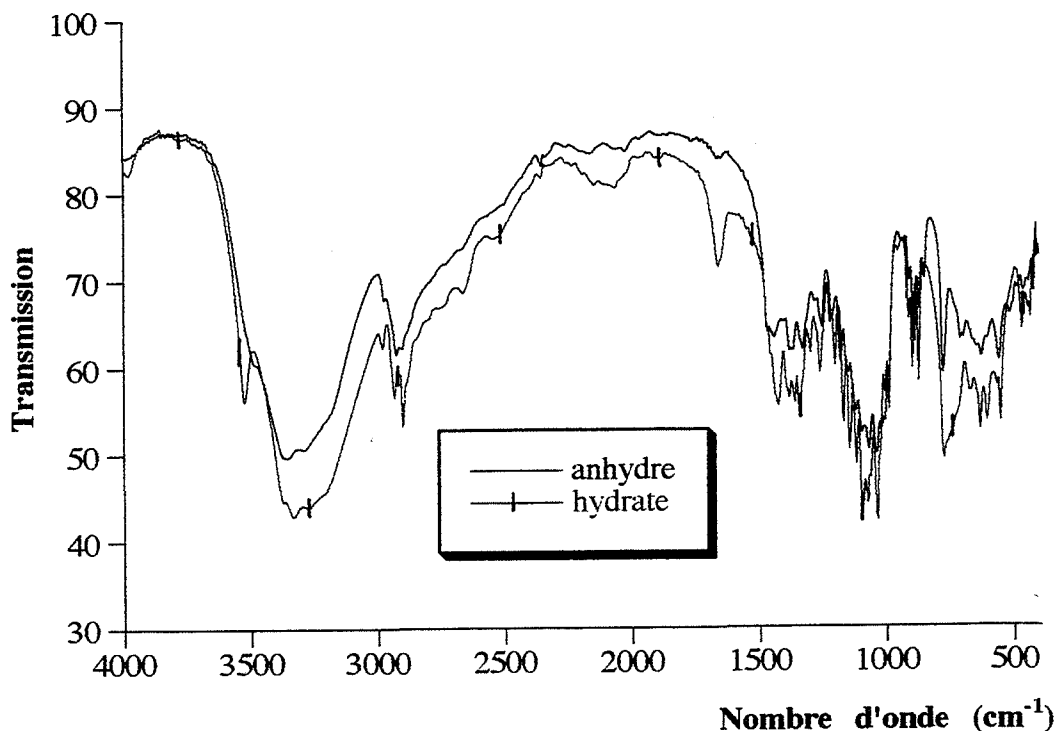


Figure I.26. : spectres d'absorption infrarouge d'un lactose α monohydraté et de la forme anhydre correspondante.

Par conséquent, il apparaît que le traitement thermique que nous avons fait subir à nos poudres de lactoses α monohydratés a effectivement permis de déshydrater ces produits sans autre transformation.

Cette déshydratation s'accompagne d'un changement de structure cristallographique mis en évidence par comparaison des diffractogrammes des lactoses hydratés et anhydres obtenus par diffraction de rayons X (figure I.27.).

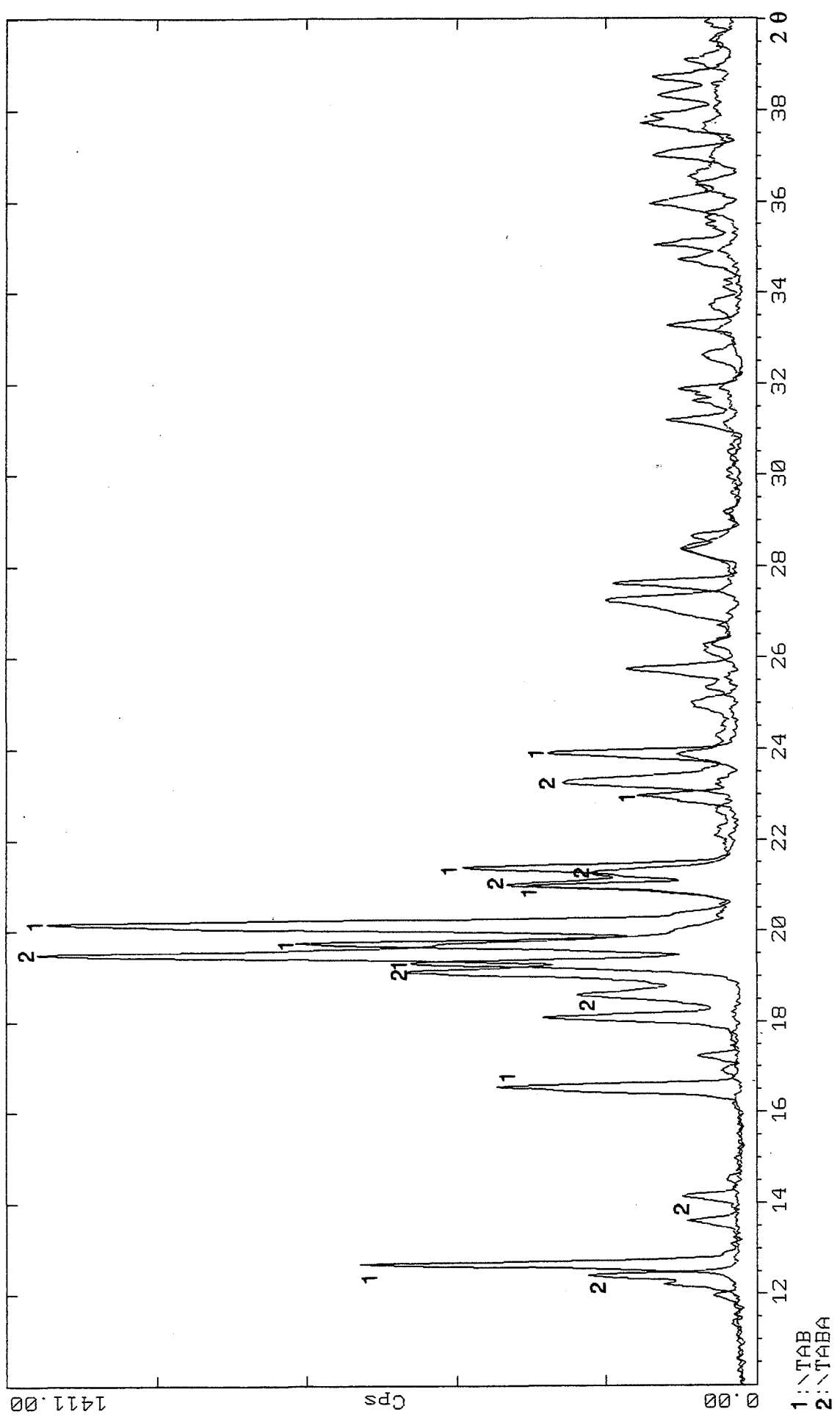


Figure I.27. : diffractogramme de rayons X d'un lactose α monohydraté, TAB, et de la forme anhydre correspondante, TABA.

Dans une étude de l'isomérisation du lactose, Otsuka et ses collaborateurs ont publié le diffractogramme du lactose α anhydre [35]. Nos diffractogrammes étant identiques à celui obtenu par Otsuka, nous pouvons conclure avec certitude que les poudres déshydratées sont des lactoses α anhydres.

Si le mode opératoire présenté permet de transformer du lactose α monohydraté en lactose α anhydre, il présente néanmoins deux inconvénients. Le premier est la faible quantité de poudre traitée. En effet, pour éviter tout gradient de pression de vapeur d'eau lors de la déshydratation, nous ne pouvons disposer qu'une faible quantité de poudre (0,5 g) dans la nacelle en alumine. Le deuxième inconvénient du mode opératoire présenté est la durée importante (16 heures) du traitement thermique, qui limite le rendement horaire de l'opération.

Sachant qu'un essai mécanique nécessite un minimum de 0,5 g de poudre, il nous a semblé indispensable de modifier notre mode opératoire afin d'obtenir une quantité plus grande de lactose anhydre dans un intervalle de temps plus restreint.

Cependant, nous ne disposons pas du diagramme de phase du lactose non répertorié dans la bibliographie, et beaucoup de données thermodynamiques caractérisant des transformations de solides organiques ou des réactions entre ces solides et d'autres constituants solides ou gazeux sont absentes.

En effet, des études thermodynamique et cinétique ne sont quasiment jamais réalisées sur des produits organiques, alors qu'elles sont habituelles dans le cas de composés minéraux. Aussi, nous avons cherché par analyse thermogravimétrique et diffraction de rayons X une zone de température et de pression pour laquelle l'obtention du lactose α anhydre est plus rapide qu'à 120°C sous air.

Ces résultats expérimentaux ont également permis d'établir un certain nombre de faits concernant le comportement du lactose α d'un point de vue thermodynamique et cinétique.

1.2. Etude thermodynamique

Une analyse thermogravimétrique permet de suivre la perte de masse due à une transformation ou une décomposition du lactose α monohydraté lorsqu'il est soumis à une certaine température et une certaine atmosphère gazeuse.

Le dispositif expérimental est composé d'une thermobalance SETARAM MTB 10-8 couplée à un programmeur-régulateur de température Microcor III P avec lequel sont réalisés soit des paliers soit des programmations de température.

La température est mesurée par un thermocouple nickel chrome-nickel allié.

Une pompe primaire à palettes et une pompe secondaire à diffusion d'huile réalisent un vide poussé ($P = 0,2$ Pa) dans le tube où est placé notre échantillon. Une jauge de pression

Mediovac contrôle la mise sous vide et une seconde jauge Membrovac mesure la pression du gaz introduit dans l'enceinte réactionnelle.

Puisque le lactose subit une déshydratation, il est indispensable de travailler sous pression de vapeur d'eau fixée. Ceci est réalisé à l'aide d'un lauda à bain d'alcool et d'un ballon d'eau. La pression de vapeur d'eau fixée au niveau de l'échantillon est comprise entre 345 et 2000 Pa. Dans le cas de fortes pressions de vapeur d'eau, la température externe de la balance, qui doit toujours être supérieure d'au moins 20°C à celle du lauda, est contrôlée par un régulateur de température.

Le mode opératoire consiste à placer 60 mg de poudre de lactose α monohydraté dans l'enceinte du four de la thermobalance dans laquelle règne une pression résiduelle de 0,2 Pa. La vapeur d'eau à pression fixée est alors introduite et la température est amenée à vitesse lente (5°C par heure) jusqu'à 100°C. Nous notons la température de début de déshydratation T_d (figure I.28.). L'interprétation théorique de ces résultats expérimentaux nécessite d'explicitier les réactions ayant lieu au cours de la déshydratation. Deux hypothèses concernant le comportement du lactose α monohydraté d'un point de vue thermodynamique peuvent être faites selon la variance du système considéré.

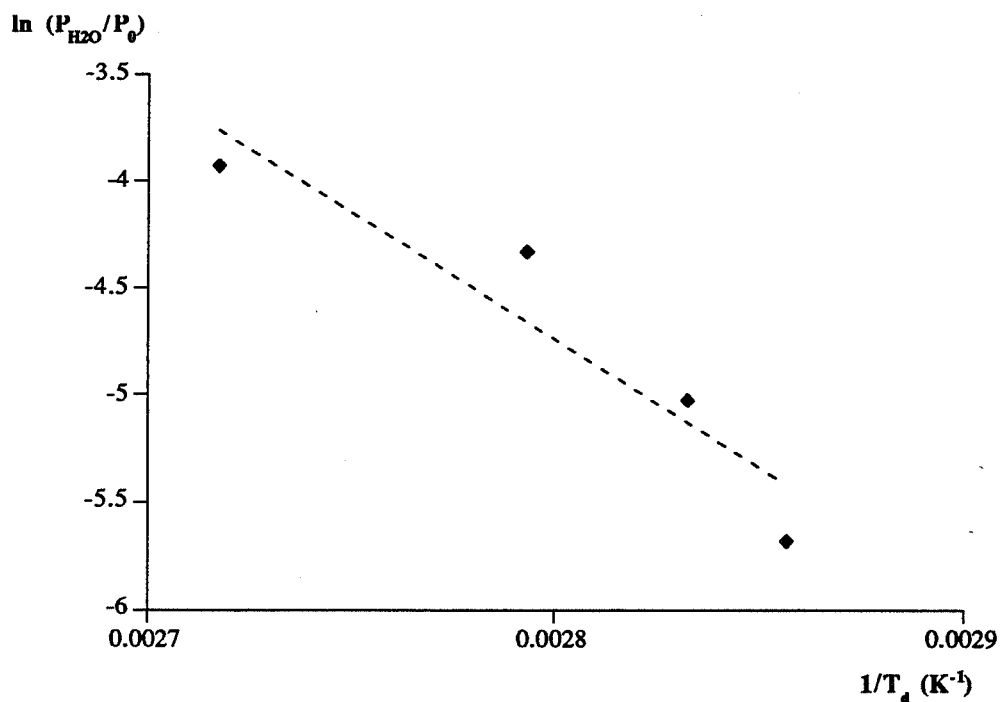


Figure I.28. : évolution de $\ln(P_{H_2O}/P_0)$ en fonction de $1/T_d$.

1.2.1. Hypothèse d'un système monovariant

Supposons que la réaction de déshydratation du lactose α monohydraté soit monovariante.

La réaction de déshydratation s'écrit alors :



où H et A représentent respectivement les phases solides hydratée $\langle C_{12}H_{22}O_{11}, H_2O \rangle$ et anhydre $\langle C_{12}H_{22}O_{11} \rangle$ du lactose α .

La constante d'équilibre de la réaction est $K_1 = P_{H_2O}/P_0$ selon la loi d'action de masse, d'où :

$$\ln \frac{P_{H_2O}}{P_0} = \frac{\Delta_R H_1^0}{RT} + \frac{\Delta_R S_1^0}{R} \quad (2)$$

où P_0 est la pression de référence et $\Delta_R H_1^0$ et $\Delta_R S_1^0$ les enthalpie et entropie associées à la réaction (1).

Si nous cherchons à déterminer $\Delta_R H_1^0$ et $\Delta_R S_1^0$ à partir des couples pression de vapeur d'eau-température de début de déshydratation (P_{H_2O} , T_d) (figure I.28.), nous obtenons les valeurs suivantes :

$$\Delta_R H_1^0 = 100 \text{ kJ.mol}^{-1} \quad \text{et} \quad \Delta_R S_1^0 = 280 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$$

Par comparaison, l'enthalpie et l'entropie dans la réaction de vaporisation de l'eau pure ont les valeurs suivantes :

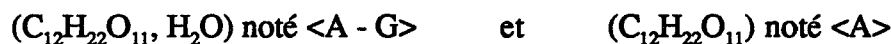
$$\Delta_R H^0 = 40,5 \text{ kJ.mol}^{-1} \quad \text{et} \quad \Delta_R S^0 = 53,8 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$$

La valeur élevée de $\Delta_R H_1^0$ relativement à $\Delta_R H^0$ indique que les liaisons entre les molécules d'eau et de lactose sont beaucoup plus fortes que celles existant entre les molécules d'eau à l'état liquide.

Dans l'hypothèse de la réaction (1), l'état hydraté ou anhydre du lactose α est fixé par l'une ou l'autre des deux grandeurs : température et pression de vapeur d'eau. Ces deux grandeurs sont reliées par l'équation (2). La figure I.28. met en évidence la mauvaise adéquation entre les couples de valeurs expérimentales ($1/T_d$, $\ln P_{H_2O}/P_0$) et une droite d'équation (2). Ceci ne peut pas être attribué aux incertitudes expérimentales de mesure de la température et de la pression ; par contre cela peut être une conséquence du temps de latence existant entre l'instant où la température de réaction est atteinte et celui où une réaction de déshydratation est observée.

1.2.2. Hypothèse d'un système divariant

Dans ce cas, nous savons par application de la règle de Gibbs qu'une solution solide doit exister, avec des quantités d'eau variables. Parmi les deux modèles de solution solide (substitution ou insertion) nous nous limiterons ici à l'étude d'un modèle de substitution qui sera décrit à partir des éléments de structure suivants :



les indices H et A se réfèrent aux phases hydrate et anhydre.

[G] :	molécule d'eau gazeuse
$\langle A - G \rangle_H$:	lactose hydraté dans sa phase hydratée
$\langle A \rangle_H$:	lactose anhydre dans sa phase hydratée
S :	site de surface.

La solution solide est constituée de deux éléments en substitution, $\langle A - G \rangle_H$ et $\langle A \rangle_H$.

Le lactose α monohydraté est constitué d'unités de construction $\langle A - G \rangle_H$. A la surface des grains de lactose se situent des sites libres S. Lors de la déshydratation, la première étape du mécanisme correspond au passage en surface d'une molécule d'eau d'hydratation :



Deux réactions se déroulent alors successivement. Ces réactions sont le départ sous forme de vapeur d'eau d'une molécule d'eau adsorbée à la surface, et d'autre part le changement de phase du lactose anhydre :



La solution solide superficielle de S et G - S comporte un nombre d'éléments très inférieur à celui de la solution de $\langle A \rangle_H$ et $\langle A - G \rangle_H$ qui est volumique.

La réaction bilan des réactions (3) et (4) est la déshydratation du lactose sans changement de phase :



Le nombre v de variables intensives qui doivent être fixées afin de définir un état d'équilibre du système est calculé à l'aide de la variance de Gibbs [77] :

$$v = N + p - (\phi + R) \quad (6)$$

N : nombre de constituants du système

- p : nombre de paramètres intensifs externes
 ϕ : nombre de phases
 R : nombre de relations indépendantes entre les constituants.

Dans le cas présent, le système est composé de cinq constituants $[G]$, $G - S$, S , $\langle A \rangle_H$, $\langle A - G \rangle_H$, ($N = 5$) dans trois phases ($\phi = 3$), deux solutions solides et une phase gazeuse. Les R relations existant entre ces constituants sont au nombre de 2. Le nombre de paramètres intensifs externes vaut 2 (pression, température).

Ainsi, nous calculons que le nombre v de variables intensives à fixer pour obtenir un état d'équilibre de notre système vaut 2. De façon plus explicite, ceci signifie que l'état d'hydratation du lactose α est parfaitement déterminé lorsque la température et la pression de vapeur d'eau sont fixées.

Dans l'hypothèse d'un système divariant, la figure I.28. ne représente en aucun cas le diagramme de phase du lactose. En effet, les points expérimentaux correspondent à différents états d'hydratation du produit de départ. La droite de la figure I.28. n'est donc pas une isostère et l'enthalpie libre $\Delta_R H_1^0$ calculée n'a aucun sens.

Remarque :

La limite du domaine divariant est atteinte quand la réaction (7) de précipitation de l'anhydre dans sa phase anhydre, noté $\langle A \rangle_A$ intervient :



La variance est alors ramenée à 1 (un constituant, une relation et une phase supplémentaires).

Mise en évidence de la variance :

Lors de la recherche de conditions d'obtention du lactose α en phase anhydre, des essais de déshydratation du lactose α monohydraté à diverses températures dans l'atmosphère du laboratoire ($P_{H_2O} \approx 530$ Pa) ont été réalisées à l'aide d'un four à moufle "Heraeus" et d'une étuve. Les échantillons de lactose traités sont analysés par diffraction de rayons X dès la fin du traitement thermique.

Les résultats obtenus sont les suivants :

- au lactose α monohydraté de référence correspond le diffractogramme de la figure I.29.
- lorsque le lactose α monohydraté est soumis pendant 5 heures à une température de 160°C , la poudre résultante est caractérisée par le diffractogramme de la figure I.30. Ce dernier est identique au diffractogramme de la figure I.27. caractérisant le lactose α anhydre synthétisé en soumettant du lactose α monohydraté à une température de 120°C pendant 16 heures ($P_{H_2O} \approx 530$ Pa).

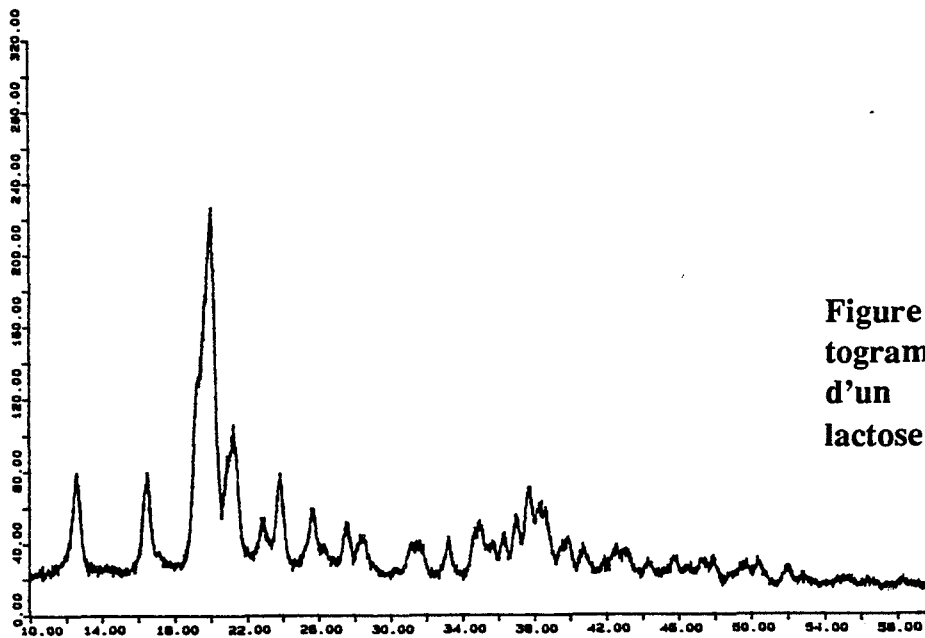


Figure I.29. : diffrac-
togramme de rayons X
d'un échantillon de
lactose α monohydraté.

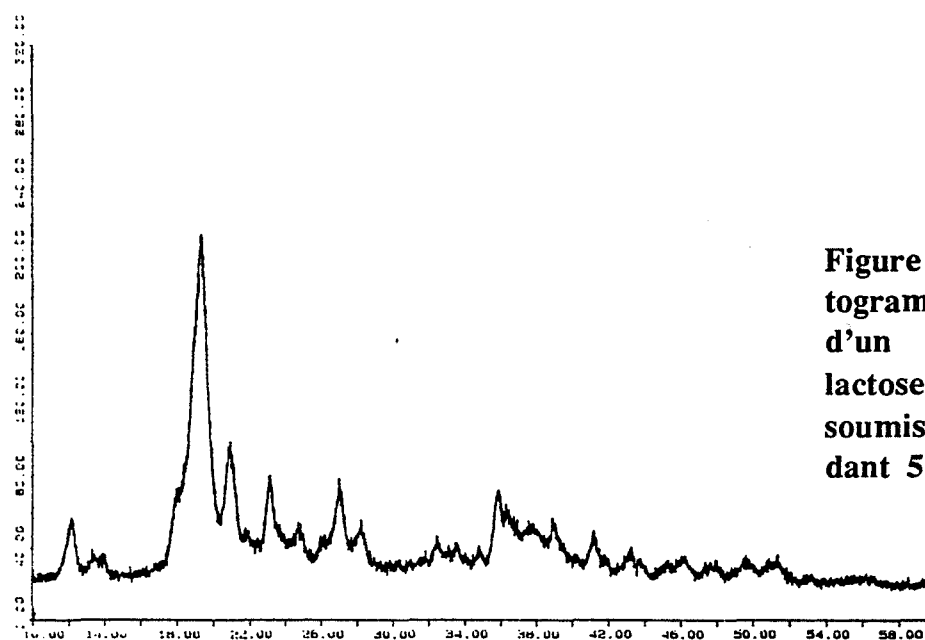


Figure I.30. : diffrac-
togramme de rayons X
d'un échantillon de
lactose α monohydraté
soumis à 160°C pen-
dant 5 heures.

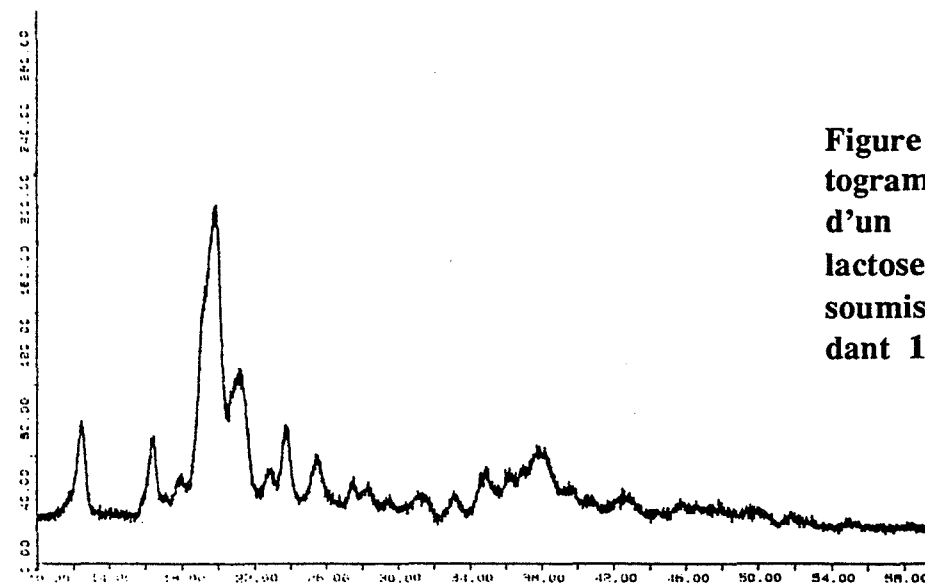


Figure I.31. : diffrac-
togramme de rayons X
d'un échantillon de
lactose α monohydraté
soumis à 115°C pen-
dant 16 heures.

- lorsqu'un échantillon de lactose α monohydraté est maintenu 16 heures à 115°C ($P_{H_2O} = 530$ Pa), le diffractogramme obtenu est celui de la figure I.31., semblable à celui du lactose α monohydraté de référence, alors que la thermogravimétrie indique qu'une grande partie de l'eau est déjà éliminée dans des conditions moins déshydratantes (112°C, 667 Pa) (figure I.38.).

Par conséquent, il apparaît qu'au-dessous de 120°C, pour une pression de vapeur d'eau faible ($P_{H_2O} \approx 530$ Pa), la déshydratation du lactose α monohydraté ne s'accompagne pas d'un changement de phase, alors que ce dernier est observé pour la même pression à 120°C. Il est donc nécessaire de fixer la pression de vapeur d'eau et la température pour contrôler la transformation du lactose α monohydraté en lactose α anhydre. La déshydratation du lactose α monohydraté est divariante.

Ceci est tout à fait en accord avec l'analyse par diffraction de rayons X d'un échantillon de lactose α monohydraté soumis simultanément à une programmation en température ($6^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$) dans l'atmosphère du laboratoire ($P_{H_2O} \approx 530$ Pa) (figure I.32.). Les diffractogrammes établis entre 50°C et 110°C sont ceux du lactose α monohydraté de référence. La présence de molécules d'eau entre les plans de molécules $C_{12}H_{22}O_{11}$ de lactose provoque l'extinction à 20°C de certaines raies de diffraction (raies à $11,5^\circ$, 18° et $21,5^\circ$ 2θ) qui apparaissent lors du chauffage et sont très nettes à 130°C. Jusqu'à 110°C, le lactose reste dans sa phase hydratée. A 130°C, le diffractogramme est la superposition de pics de diffraction des phases hydratée et anhydre du lactose α , révélant que le changement de phase débute entre 110°C et 130°C. A 170°C, se dessine le diffractogramme du lactose α anhydre parfaitement synthétisé à 190°C.

La déshydratation du lactose α monohydraté est renversible :

Un suivi par diffraction de rayons X de l'évolution d'un échantillon de lactose α monohydraté supposé déshydraté (5 % de perte de masse), mais dont le diffractogramme présente quelques différences avec celui du lactose α anhydre (figure I.33.), montre qu'au cours du temps la structure d'un tel produit évolue vers celle du produit hydraté de référence (figure I.34.).

Par conséquent, le produit traité retrouve l'état d'hydratation du lactose α monohydraté de départ, et la déshydratation du lactose α monohydraté est une transformation renversible avec hystérèse.

Par contre, nous avons vérifié que la structure d'un lactose traité dont le diffractogramme se superpose exactement à celui du lactose α anhydre de référence n'évolue plus au cours du temps. Le lactose α anhydre est stable et le changement de phase hydrate/anhydre est irréversible.

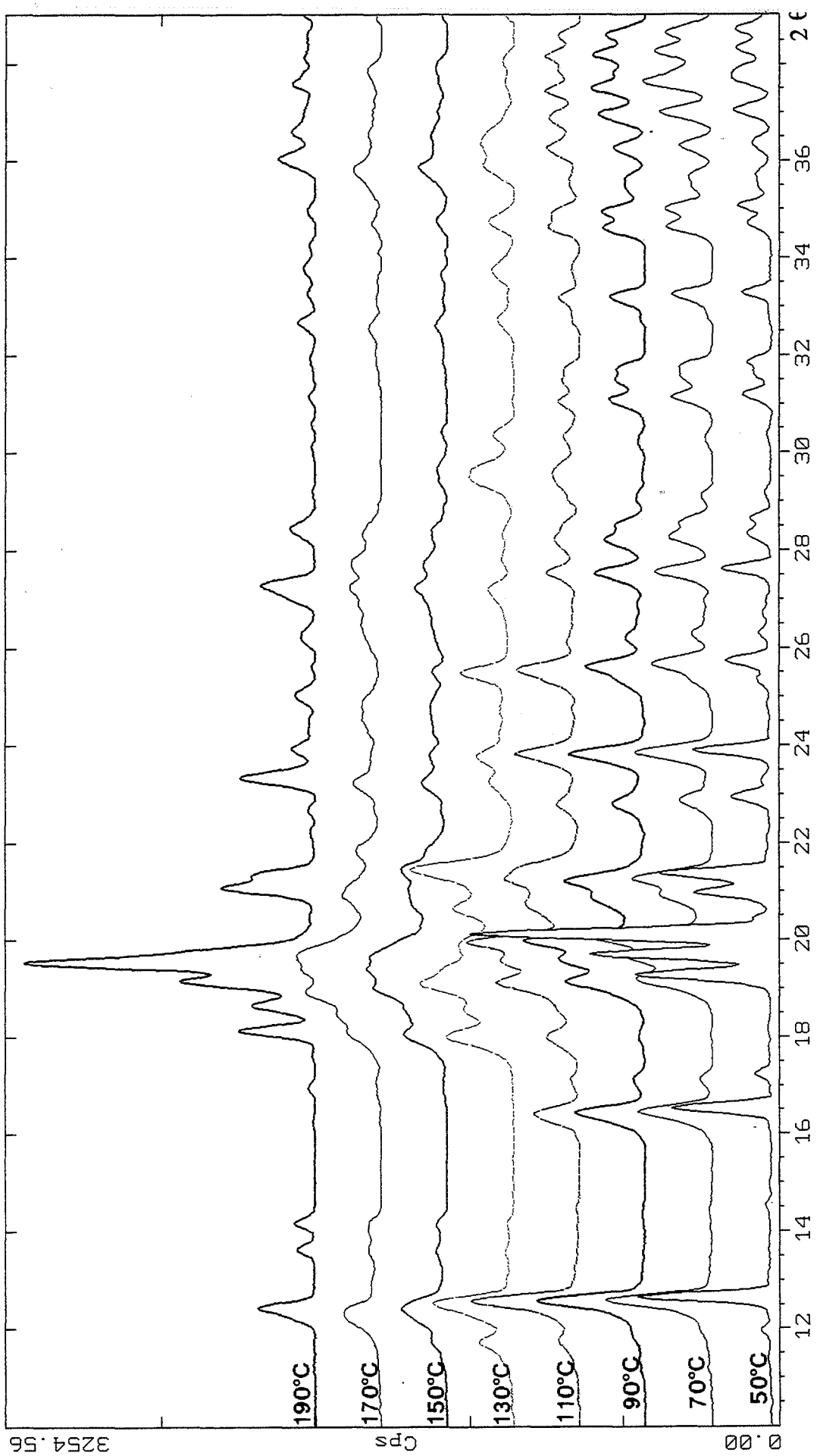


Figure I.32. : diffractogrammes de rayons X d'un échantillon de lactose α monohydraté soumis à une programmation en température ($6^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$) dans l'atmosphère du laboratoire ($P_{\text{H}_2\text{O}} \approx 530 \text{ Pa}$).

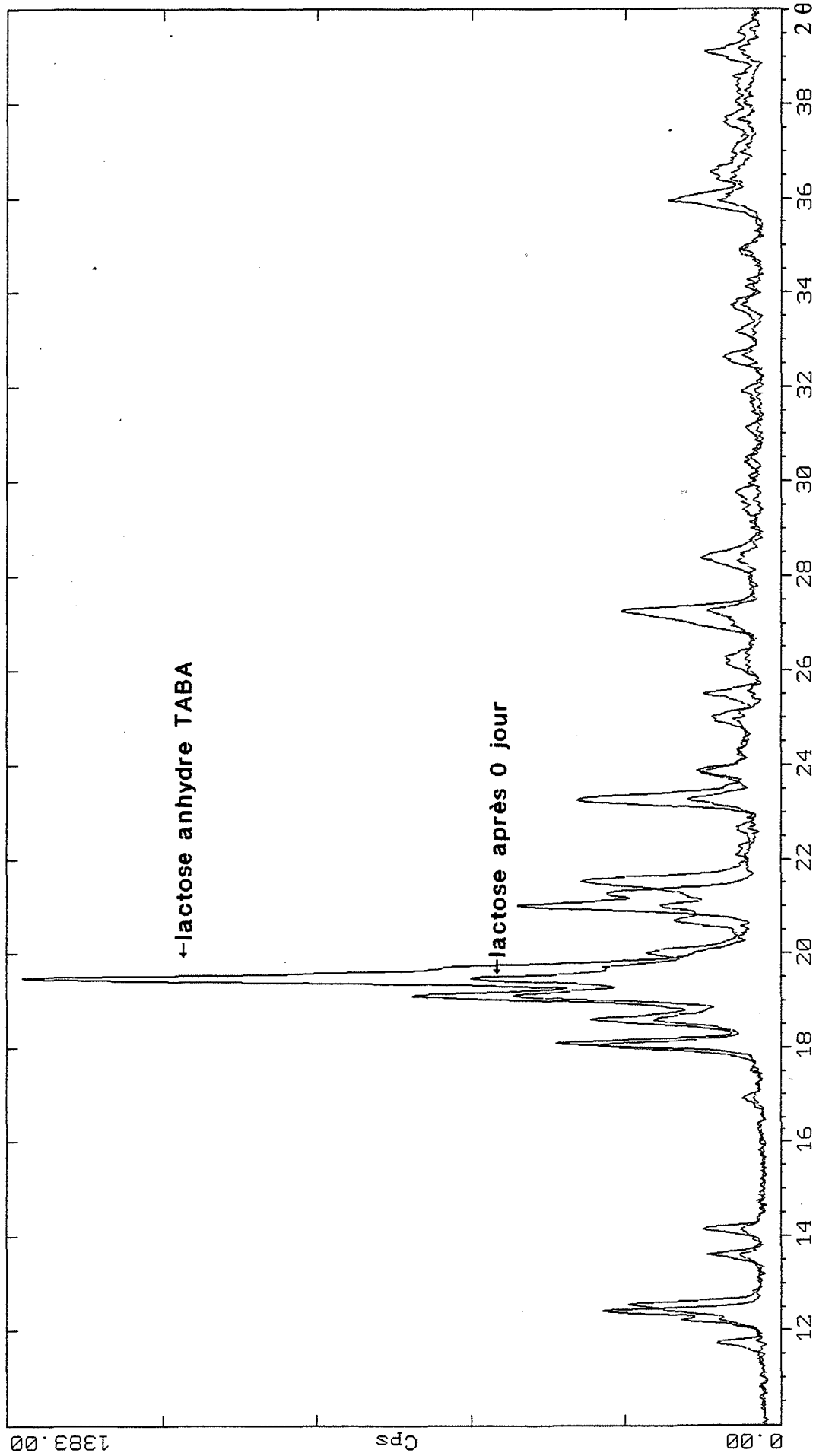


Figure I.33. : diffractogrammes de rayons X du Lactose anhydre TABA et d'un échantillon de Lactose TAB supposé déshydraté (5 % de perte de masse).

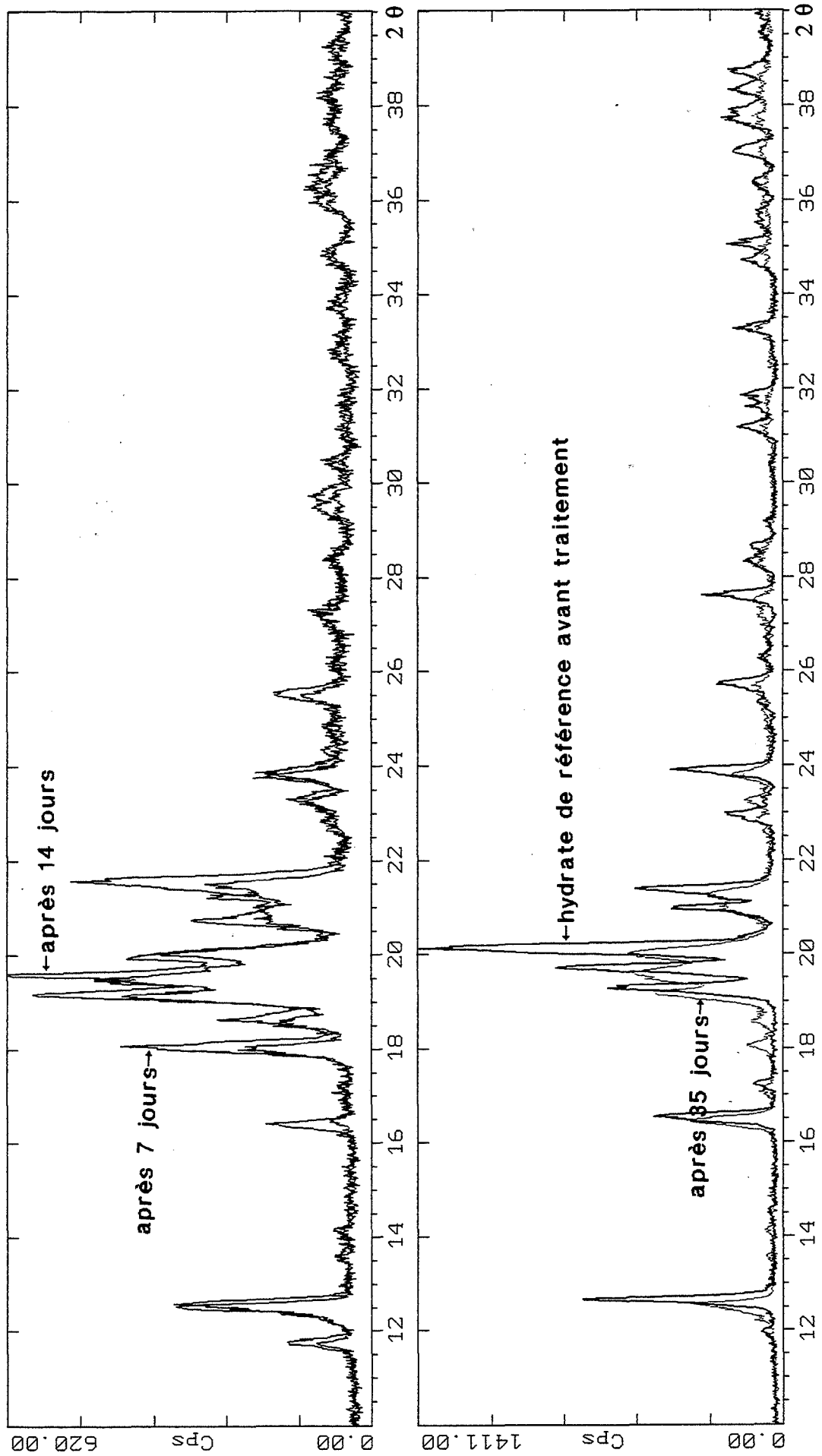


Figure I.34. : réhydratation suivie par diffraction de rayons X d'un échantillon de Tablettose déshydraté.

Esquisse du diagramme de phase du lactose α :

Les études expérimentales ont mis plusieurs faits en évidence :

- la déshydratation du lactose α monohydraté, schématisée par l'écriture de réaction (5), est une transformation renversable ;
- le diagramme de phase du lactose α comporte une zone de divariance de l'hydrate ;
- le lactose α anhydre est un composé stable.

Lors d'analyses thermogravimétriques réalisées sous air en programmation rapide de température ($5^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$), nous observons une première perte d'environ 5 % de la masse de l'échantillon qui débute aux alentours de 120°C et s'achève vers 200°C , température de fusion de l'hydrate (figure I.35.). Si la majeure partie des molécules d'eau passe en phase vapeur entre 120°C et 180°C , les quelques molécules restantes, qui représentent moins de 10 % de la perte de masse, s'éliminent beaucoup plus difficilement.

Durant ce palier de fin de déshydratation, a également lieu la modification de la structure cristallographique du lactose. A partir de 220°C , d'importantes pertes de masse sont observées qui correspondent, après la fusion du lactose α anhydre, à sa décomposition en composés intermédiaires $\text{C}_x\text{H}_y\text{O}_z$ caractérisés par une forte odeur de caramel. Ces composés sont eux-mêmes dégradés en CO_2 et H_2O lorsque la température augmente.

Les observations précédentes et l'évolution du diffractogramme du lactose α en programmation de température (figure I.32.) sont tout à fait en accord.

Une expérience similaire réalisée sous pression réduite ($P = 0,4 \text{ Pa}$) met en évidence les mêmes transformations physico-chimiques décalées vers les basses températures (figure I.36.). La déshydratation du lactose α monohydraté débute vers 70°C . Le palier de fin de déshydratation est réduit à un point pour une température proche de 200°C à partir de laquelle nous observons une dégradation du lactose α anhydre en "caramel" puis en CO_2 et H_2O .

Les courbes de perte de masse en fonction de la température obtenues pour différentes pressions de vapeur d'eau ont des allures semblables à celles décrites précédemment avec des paliers de fin de déshydratation d'autant plus courts que la pression de vapeur d'eau est faible.

A partir de ces informations, il est possible de tracer les grandes lignes du diagramme de phase du lactose α (figure I.37.).

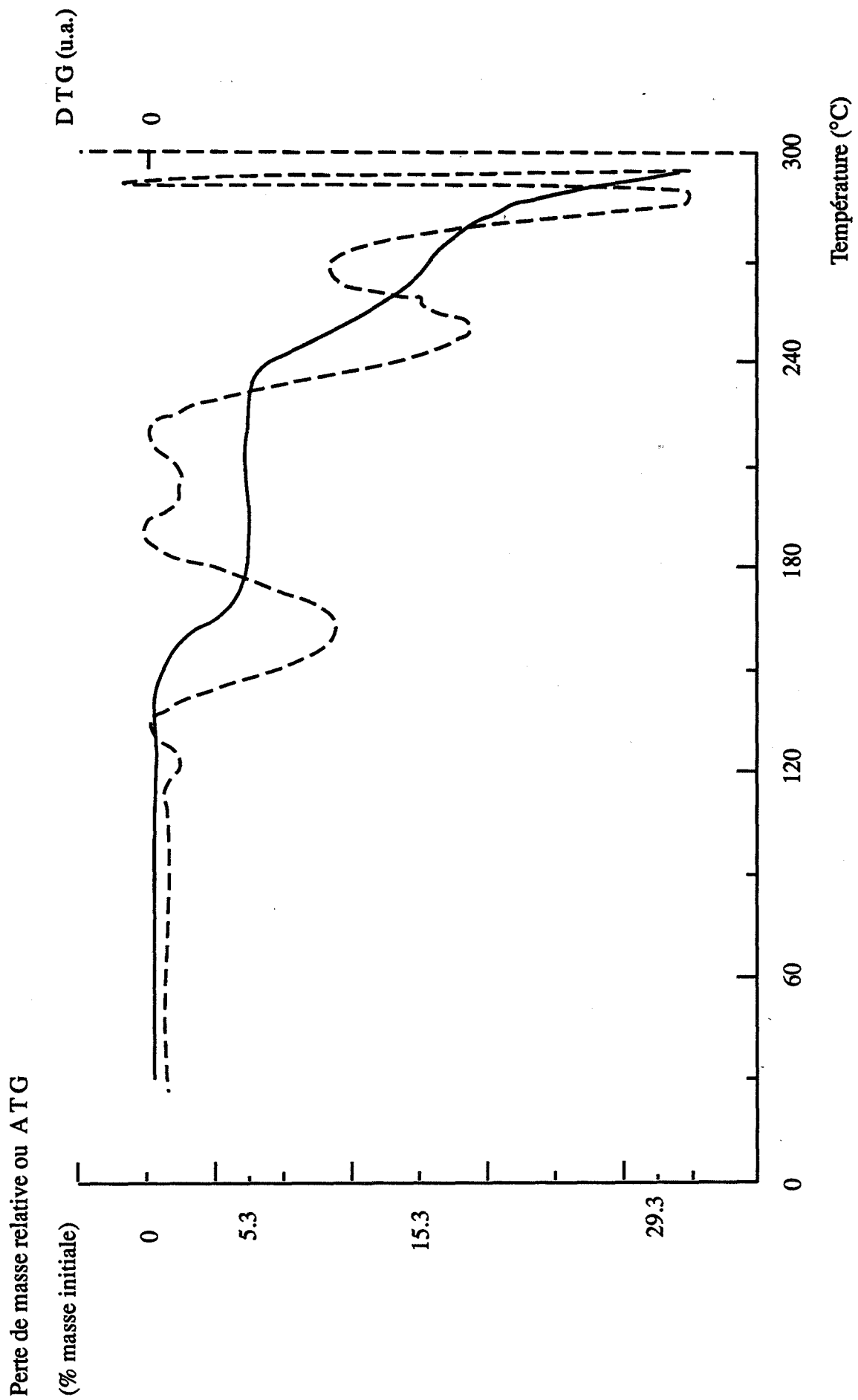


Figure I.35. : analyse thermogravimétrique du lactose α monohydraté (TAB) sous air.

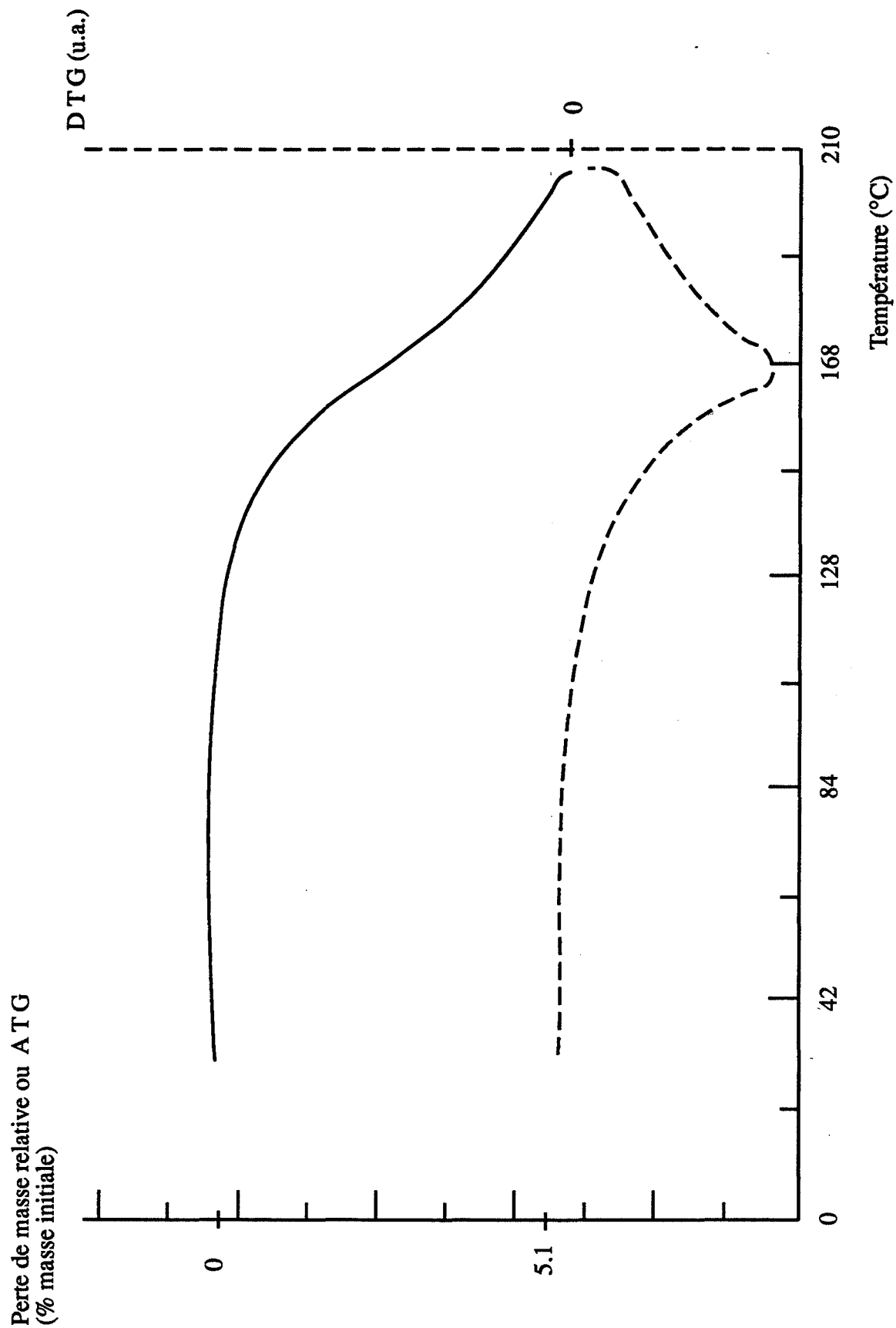


Figure I.36. : analyse thermogravimétrique du lactose α monohydraté (TAB) sous pression réduite ($P = 0,4$ Pa).

P_{O_2} fixée
 P_{CO_2} fixée

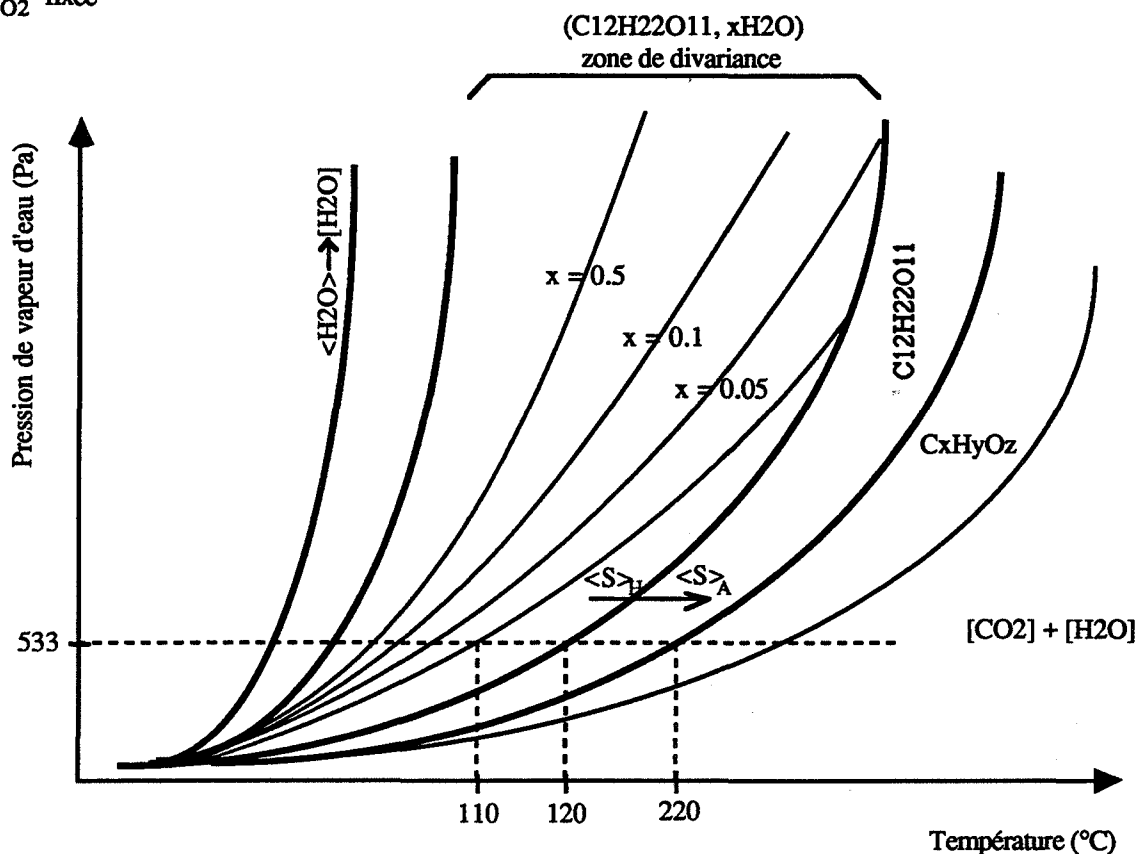


Figure I.37. : diagramme de phase du lactose α .

1.3. Aspect cinétique

60 mg de lactose α monohydraté sont placés dans l'enceinte du four d'une thermobalance, à l'intérieur de laquelle la pression résiduelle d'air est ramenée à 1 Pa. Nous instaurons alors une pression de vapeur d'eau donnée au niveau de l'échantillon et la température est amenée le plus rapidement possible à la valeur désirée ($20^{\circ}C.min^{-1}$ jusqu'à $120^{\circ}C$ puis $10^{\circ}C.min^{-1}$). L'échantillon évolue à pression et température constantes et nous enregistrons la perte de masse en fonction du temps. Quinze minutes après la fin de la montée en température, la température au niveau de l'échantillon est stable à plus ou moins $2^{\circ}C$. La durée de la perte de masse est difficile à estimer. La plus grande partie des molécules d'eau quittent la poudre rapidement, mais la fin de la déshydratation est beaucoup plus longue (figure I.38.).

Au bout d'une heure, l'essentiel des molécules d'eau est éliminé quelles que soient la température et la pression de vapeur d'eau instaurées. En considérant les portions d'isostères avant une heure de traitement thermique, il est aisé de vérifier que la vitesse de départ des molécules d'eau est d'autant plus faible que la pression de vapeur d'eau est grande.

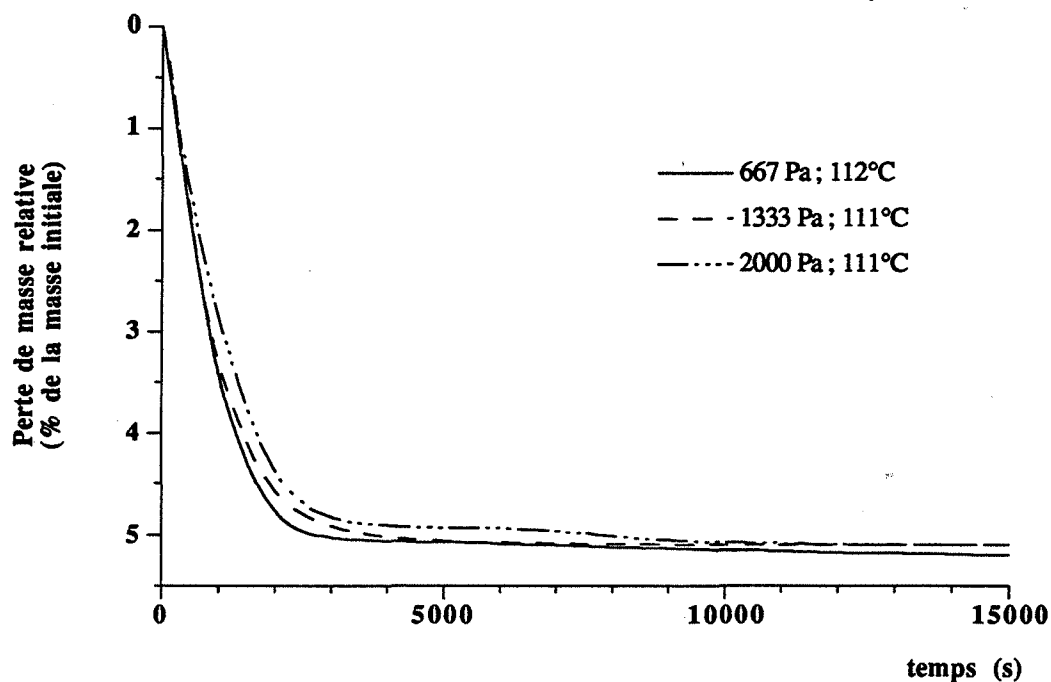


Figure I.38. : analyse thermogravimétrique du lactose α monohydraté (TAB) à température et pression de vapeur d'eau fixées.

Nous avons cependant constaté qu'une mise sous vide à température ambiante provoque un début de déshydratation du lactose. L'instauration de la pression de vapeur d'eau au niveau de l'échantillon n'étant pas instantanée, il existe un certain laps de temps, avant que les conditions de pression de vapeur d'eau choisies pour l'expérience ne soient atteintes, durant lequel l'état d'hydratation de l'échantillon est modifié.

Ainsi, à la difficulté de détermination de la durée de déshydratation, s'ajoute une incertitude sur l'état initial de la poudre.

Par conséquent, il est difficile de définir à partir de nos études thermodynamique et cinétique des conditions expérimentales (pression de vapeur d'eau, température, durée du traitement thermique) précises permettant de transformer les lactoses α monohydratés en lactoses α anhydres.

Sachant que le changement de phase hydrate-anhydre n'a pas lieu à une température inférieure à 120°C sous air, nous avons fixé par approches successives la température au sein du réacteur à 140°C et la durée du traitement thermique à 1 heure. Ces conditions permettent de synthétiser, sous circulation de gaz (2 litres par heure), du lactose α anhydre tout en évitant un jaunissement marqué de la poudre.

1.4. Déshydratation sous atmosphère contrôlée

Cette opération a nécessité la réalisation d'un réacteur de traitement dont la température

peut être parfaitement régulée dans une gamme de valeurs inférieures à 150°C. L'intérêt de contrôler la composition de l'atmosphère gazeuse réside en la possibilité de modifier la nature réactionnelle du produit par adsorption de molécules sur les surfaces des grains.

1.4.1. Réacteur de traitement

Ce réacteur de déshydratation est réalisé de façon à contrôler l'atmosphère et la température de traitement. Il nous a paru plus judicieux de positionner verticalement le réacteur afin de favoriser les contacts gaz-solide et de permettre une déshydratation homogène d'une masse de poudre suffisamment importante.

Ce réacteur (figure I.39.) se compose d'un four cylindrique Pekly/Hermann Moritz en position verticale, alimenté en 220 volts et 3,2 ampères, dans lequel est glissé un tube de quartz de 4 cm de diamètre. A l'intérieur de ce tube est soudé un verre fritté (pores < 10 μm) sur lequel nous disposons la poudre. Une sonde platine protégée par une gaine en alumine est placée juste sous le fritté. Elle est reliée à un programmeur-régulateur de température Minicor de Coreci.

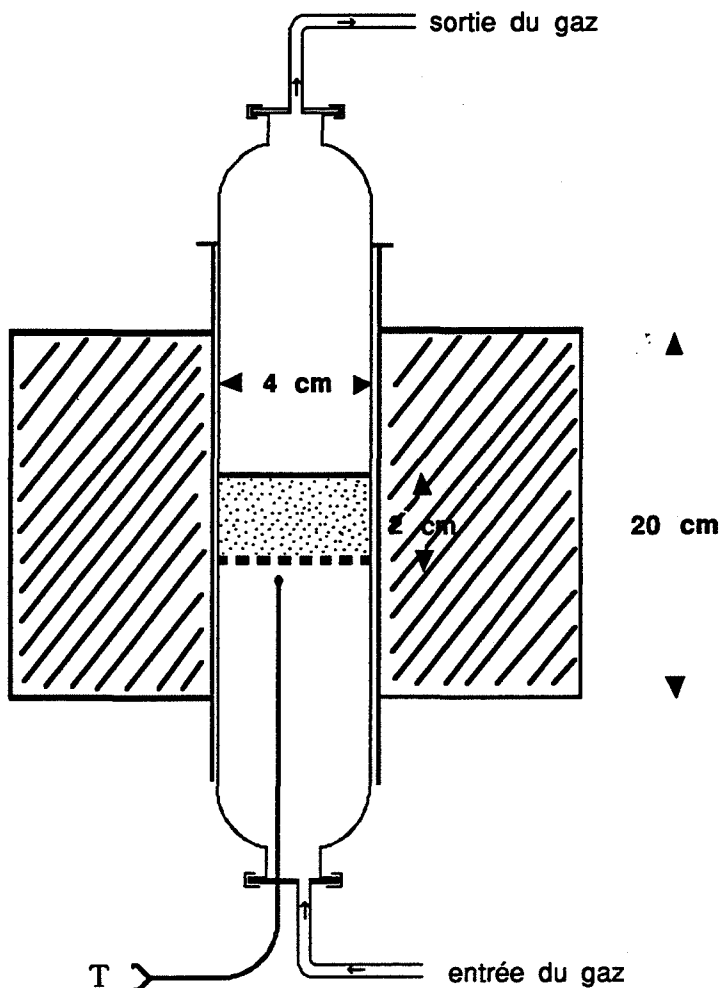


Figure I.39. : schéma du réacteur de déshydratation des poudres de lactose α monohydraté.

Les traitements sont réalisés en présence d'air, sous circulation de gaz et en présence de vapeur d'eau. Dans ce dernier cas, la pression de vapeur d'eau est obtenue à l'aide d'un lauda à circulation d'eau et d'un ballon d'eau. La vapeur d'eau est entraînée dans le réacteur par la circulation d'un gaz neutre (azote).

La zone homogène en température du tube de quartz s'étend sur une hauteur de 1,5 cm au-dessus du fritté. Lors d'une déshydratation, le volume apparent de lactose α monohydraté traité est d'environ 5 cm³.

1.4.2. Mode opératoire

Après quelques essais, le mode opératoire décrit ci-après a été choisi pour synthétiser des poudres anhydres. Une analyse par diffraction de rayons X des poudres traitées a permis de vérifier que les produits obtenus sont des lactoses α anhydres stables.

Une masse d'environ 10 g de poudre de lactose α monohydraté est mise en place et l'atmosphère gazeuse est établie. La température du réacteur est amenée à 140°C à la vitesse de 5°C.min⁻¹ puis est maintenue une heure à 140°C. Au bout d'une heure, la poudre est sortie du tube de quartz et laissée à température ambiante.

Les déshydratations sont réalisées sous trois sortes d'atmosphère gazeuse :

- sous circulation d'azote avec un débit égal à 2 litres par heure ;
- sous une pression de vapeur d'eau de 1733 Pa entraînée par une circulation d'azote de 2 litres par heure ;
- sous circulation d'oxygène pur avec un débit également fixé à 2 litres par heure.

Notons que notre montage expérimental ne permet pas de déshydrater les poudres sous atmosphère statique. En effet, nous observons lors du traitement thermique que la vapeur d'eau émise en grande quantité par le produit se condense dans la partie supérieure non chauffée du tube de quartz. Une circulation gazeuse permet l'élimination de cette eau et garantit une pression partielle de vapeur d'eau constante. En atmosphère statique, l'eau condensée retombe sur le lit de poudre, ce qui provoque une dissolution locale des grains et en fin de traitement une recristallisation sous forme de gros agrégats.

Par ailleurs, il faut garder à l'esprit que les poudres avec lesquelles nous travaillons sont destinées à l'industrie pharmaceutique et, par conséquent, qu'elles ne peuvent être mises en contact qu'avec des gaz totalement atoxiques. Ceci explique que nous nous soyons limités à l'utilisation de l'oxygène, l'azote et la vapeur d'eau.

Une étude des caractéristiques physico-chimiques et des propriétés mécaniques des

lactoses α anhydres, analogue à celle concernant les lactoses α monohydratés, est réalisée rendant possible une étude comparative ultérieure des deux formes de lactose α .

2. Structure cristallographique

2.1. Analyse par spectroscopie infrarouge

Les spectres de transmission infrarouge des trois lactoses α anhydres, obtenus sous circulation d'azote à 140°C pendant une heure, sont identiques (figure I.40.).

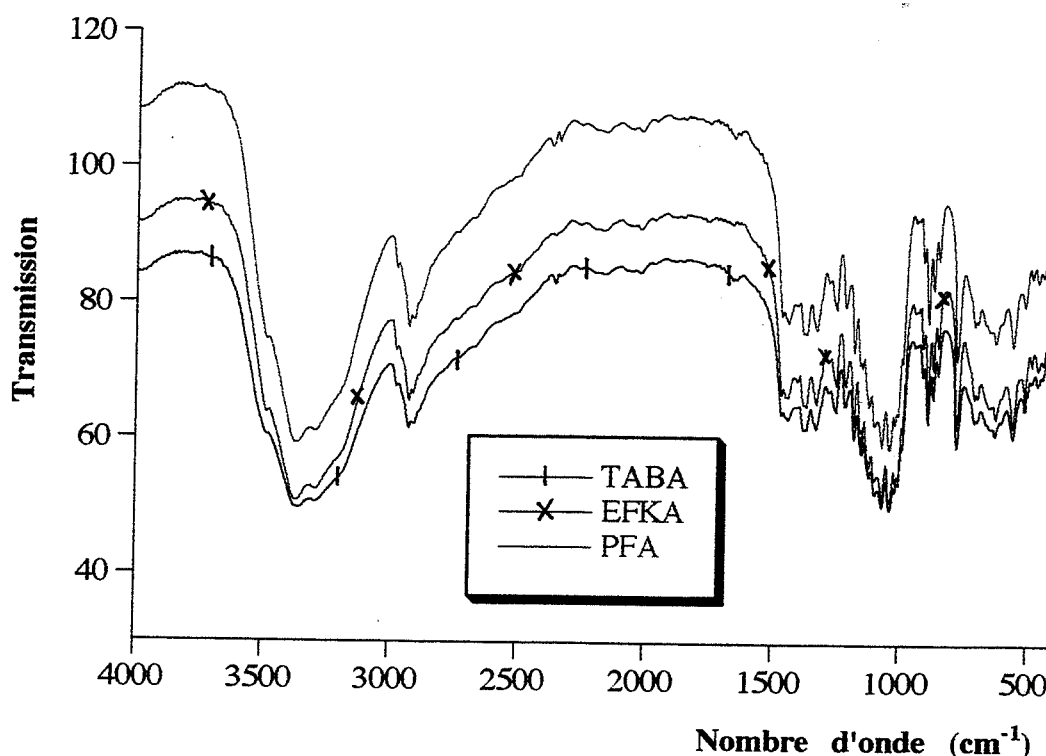


Figure I.40. : spectres de transmission infrarouge des lactoses α anhydres.

Après identification des groupements fonctionnels correspondant aux pics de transmission observés, nous constatons l'absence de pics caractéristiques de l'eau (tableau I.10.). Les groupements fonctionnels, autres que ceux des molécules d'eau, identifiés dans le cas des hydrates se retrouvent au niveau des spectres infrarouges des poudres anhydres.

Ces résultats confirment que la seule transformation subie par les lactoses α monohydratés pendant le traitement thermique est une déshydratation.

Sur les spectres des produits anhydres apparaît un pic pour le nombre d'onde 856 cm^{-1} qui n'existe pas sur les spectres des hydrates. L'apparition de ce pic pourrait être liée à la déshydratation de la poudre : le mouvement des groupements CH_2 bloqué par la présence des molécules d'eau est libéré après déshydratation.

nombre d'onde (cm ⁻¹)	Mouvement du groupement fonctionnel
(H) 3523	Vibration de valence asymétrique ν_3 des molécules d'eau de cristallisation
(H) 3375	Vibration de valence symétrique ν_1 des molécules d'eau de cristallisation
3300	Vibration des liaisons OH
2984	Vibration des liaisons CH
2932	Vibration antisymétrique des groupements CH ₂
2899	Vibration symétrique des groupements CH ₂
(H) 1658	Vibration de déformation ν_2 des molécules d'eau de cristallisation
1465	Vibration de déformation des groupements CH ₂
1166 à 1092	Vibrations des groupements OH des alcools secondaires
1166 à 1000	Vibration des liaisons C-O-C
1034	Vibration des groupements OH des alcools primaires
910	Vibration de déformation asymétrique des cycles
892	Vibration de déformation des liaisons C ₁ H dans l'anomère α
873	Vibration du C ₄ H équatorial du D-galactose
(A) 856	Vibration des CH ₂
784	Vibration de déformation symétrique des cycles
(H) 775	Rotation gênée de l'eau

(H) : vibration existant dans le lactose hydraté et inexistante dans le lactose anhydre

(A) : vibration existant dans le lactose anhydre et inexistante dans le lactose hydraté

Tableau I.10. : mouvements des groupements fonctionnels associés aux pics de transmission observés entre 4000 cm⁻¹ et 400 cm⁻¹.

2.2. Analyse par diffraction de rayons X

Les trois variétés de lactose α anhydre présentent les mêmes diffractogrammes (figure I.41.).

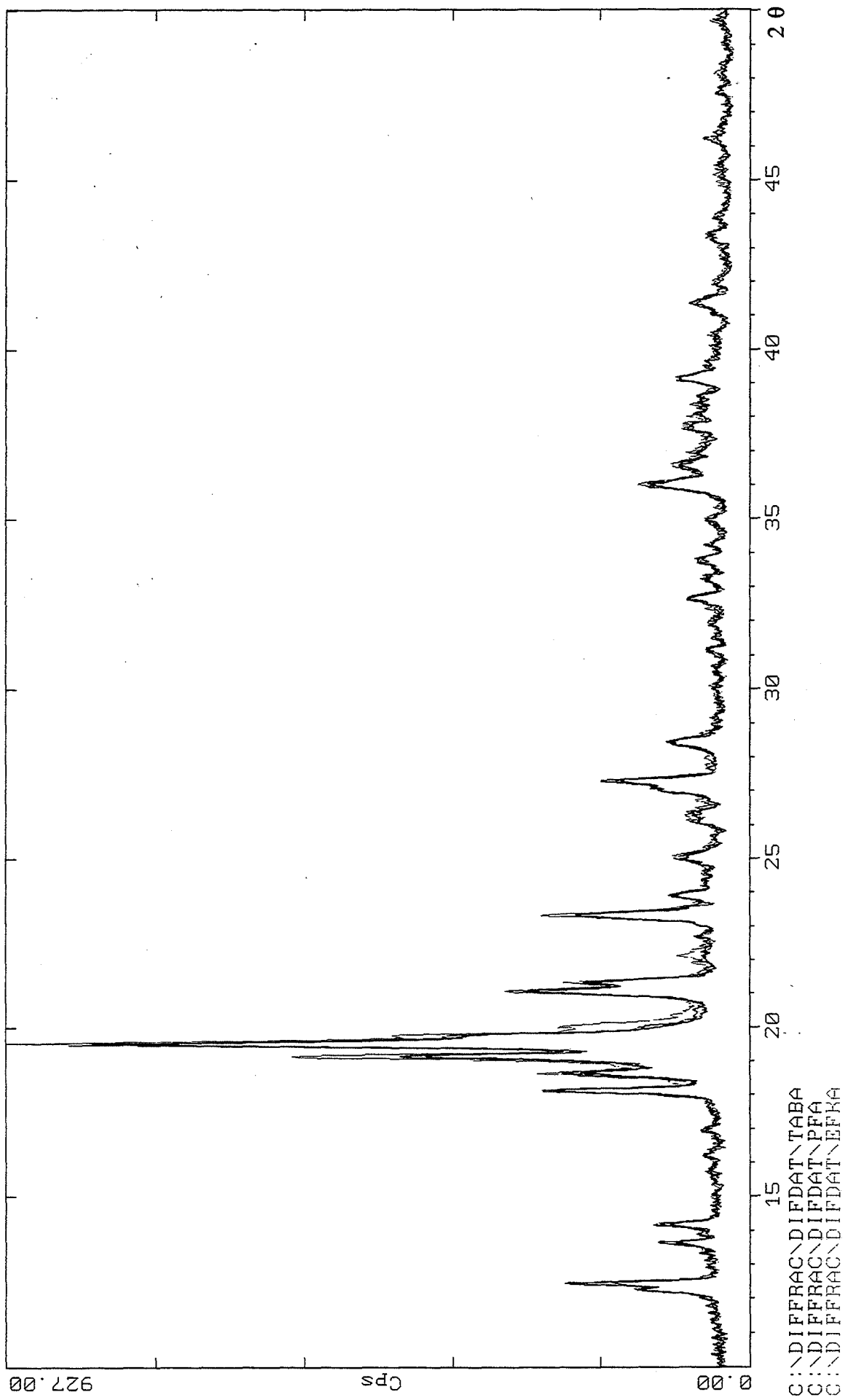


Figure I.41. : diffractogrammes de rayons X des lactoses α anhydres.

Ces diffractogrammes différents de ceux des produits hydratés révèlent que les formes hydratée et anhydre sont deux phases distinctes du lactose α . Chaque phase est caractérisée par une structure cristallographique particulière (figure I.27.). L'atmosphère gazeuse à laquelle est soumise la poudre durant le traitement thermique n'a pratiquement pas d'influence sur la structure du produit anhydre obtenu (figure I.42.).

Le diffractogramme du lactose α anhydre n'est pas répertorié dans le fichier JCPDS. Le réseau cristallographique et les paramètres caractéristiques de la cellule élémentaire sont déterminés à l'aide d'un logiciel d'indexation "Win-index" commercialisé par Siemens.

Le diffractogramme du lactose α anhydre correspond à celui d'un réseau triclinique proche du monoclinique puisque les angles α et γ ont des valeurs voisines de 90° :

$a = 0,77 \text{ nm}$	$b = 1,99 \text{ nm}$	$c = 0,50 \text{ nm}$
$\alpha = 92,1^\circ$	$\beta = 106,1^\circ$	$\gamma = 97,2^\circ$

Une cellule élémentaire de volume égal à $0,73 \text{ nm}^3$ contient deux molécules de lactose α anhydre. La liste des indices hkl pour les pics de diffraction apparaissant aux valeurs de 2θ indiquées dans le tableau I.11. est établie à l'aide du logiciel "Win-index".

Tout comme le lactose α monohydraté, le lactose α anhydre n'est pas parfaitement pur. La comparaison du diffractogramme de nos poudres anhydres avec celui d'un mélange des phases α et β de lactose anhydre répertorié dans le fichier JCPDS le confirme (figure I.43.). La fiche # 39.1761 correspond à un mélange de lactoses anhydres β et α dans les proportions 1 et 4. La correspondance relativement bonne entre les raies du mélange et les pics de notre poudre anhydre indique la présence d'une faible proportion de lactose β anhydre dans le lactose α anhydre que nous synthétisons.

Le traitement thermique modifie la structure cristallographique du lactose α monohydraté de départ. Les trois poudres α anhydres résultantes présentent la même structure cristallographique.

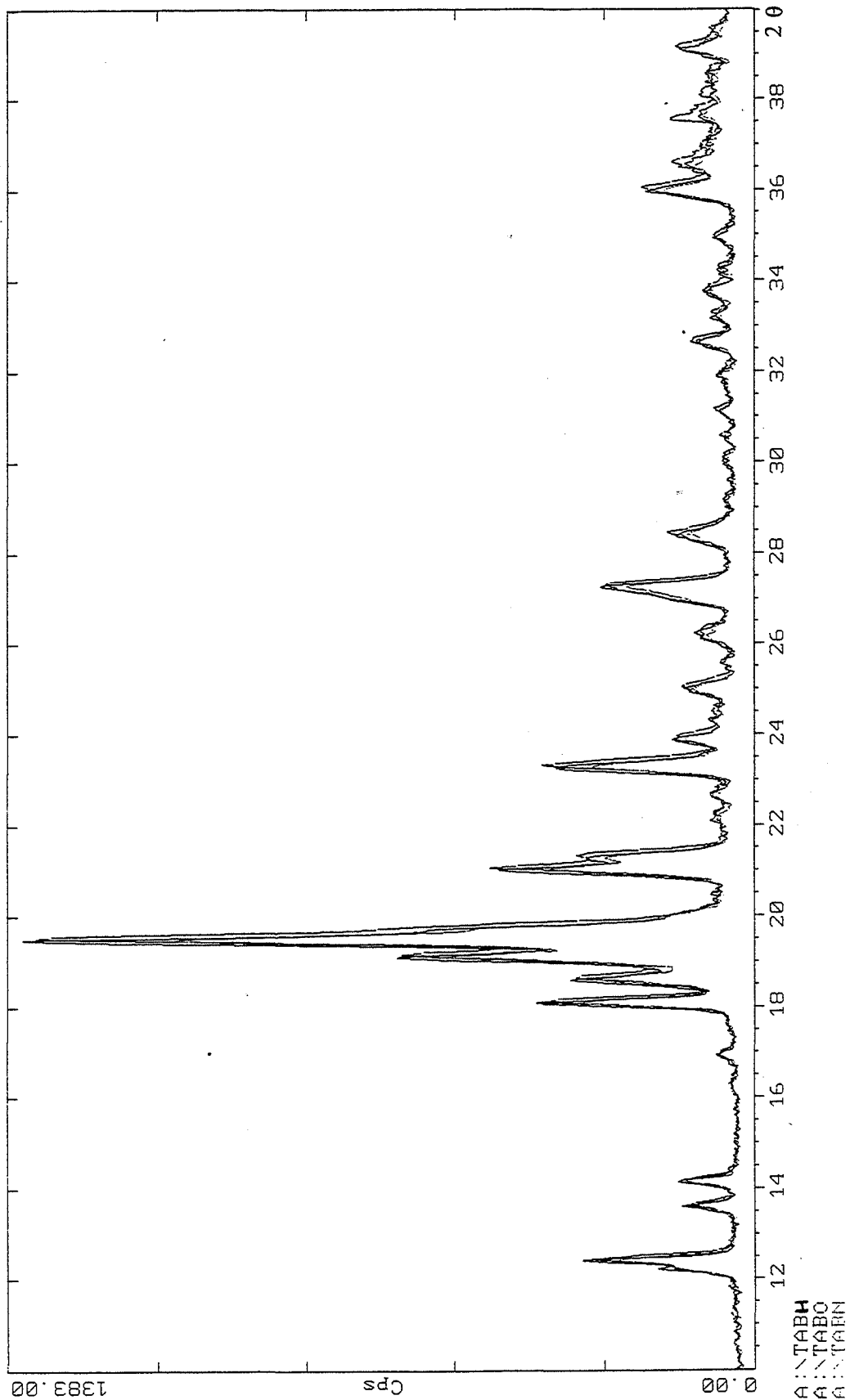


Figure I.42. : diffractogrammes de rayons X d'échantillons de Lactose anhydre synthétisés sous pression de vapeur d'eau ($P_{H_2O} = 1733$ Pa) entraînée par une circulation d'azote (2 l.h^{-1}) (TABH), sous circulation d'oxygène pur (2 l.h^{-1}) (TABO) et sous circulation d'azote pur (2 l.h^{-1}) (TABN).

h	k	l	2θ observé (°)	2θ calculé (°)	Δ (2θ) (°)
1	0	0	12,091	12,109	-0,017
-1	1	0	12,298	12,301	-0,003
0	3	0	13,489	13,457	0,032
1	1	0		13,503	-0,014
1	2	0	14,027	14,015	0,012
-1	3	0	16,800	16,800	0,001
0	4	0	17,984	17,975	0,009
0	0	1	18,506	18,501	0,005
1	0	-1	19,009	19,014	-0,004
0	1	1	19,384	19,372	0,013
1	3	0		19,392	-0,007
1	1	-1	19,630	19,622	0,008
-1	2	1	20,919	20,907	0,012
0	2	1	21,195	21,195	0,000
1	2	1		21,201	-0,006
0	5	0	22,519	22,522	-0,003
1	4	0	23,175	23,136	0,039
-1	3	1		23,166	0,009
0	3	1	23,754	23,763	-0,009
0	4	1	24,897	24,902	-0,005
1	0	1		24,947	-0,050
2	1	0	25,442	25,409	0,033
-1	2	-1		25,453	-0,011
-1	4	1	26,020	26,042	-0,022
1	4	1	26,091	26,042	0,049
2	0	-1		26,095	-0,004
-2	1	1		26,127	-0,037
2	1	-1	26,888	26,847	0,041
0	4	1	26,888	26,876	0,012
1	3	1		26,886	0,002
-2	2	1		26,942	-0,053

Tableau I.11. : indices hkl et angles de diffraction 2θ calculés par le logiciel Win-index connaissant les angles de diffraction 2θ observés expérimentalement.

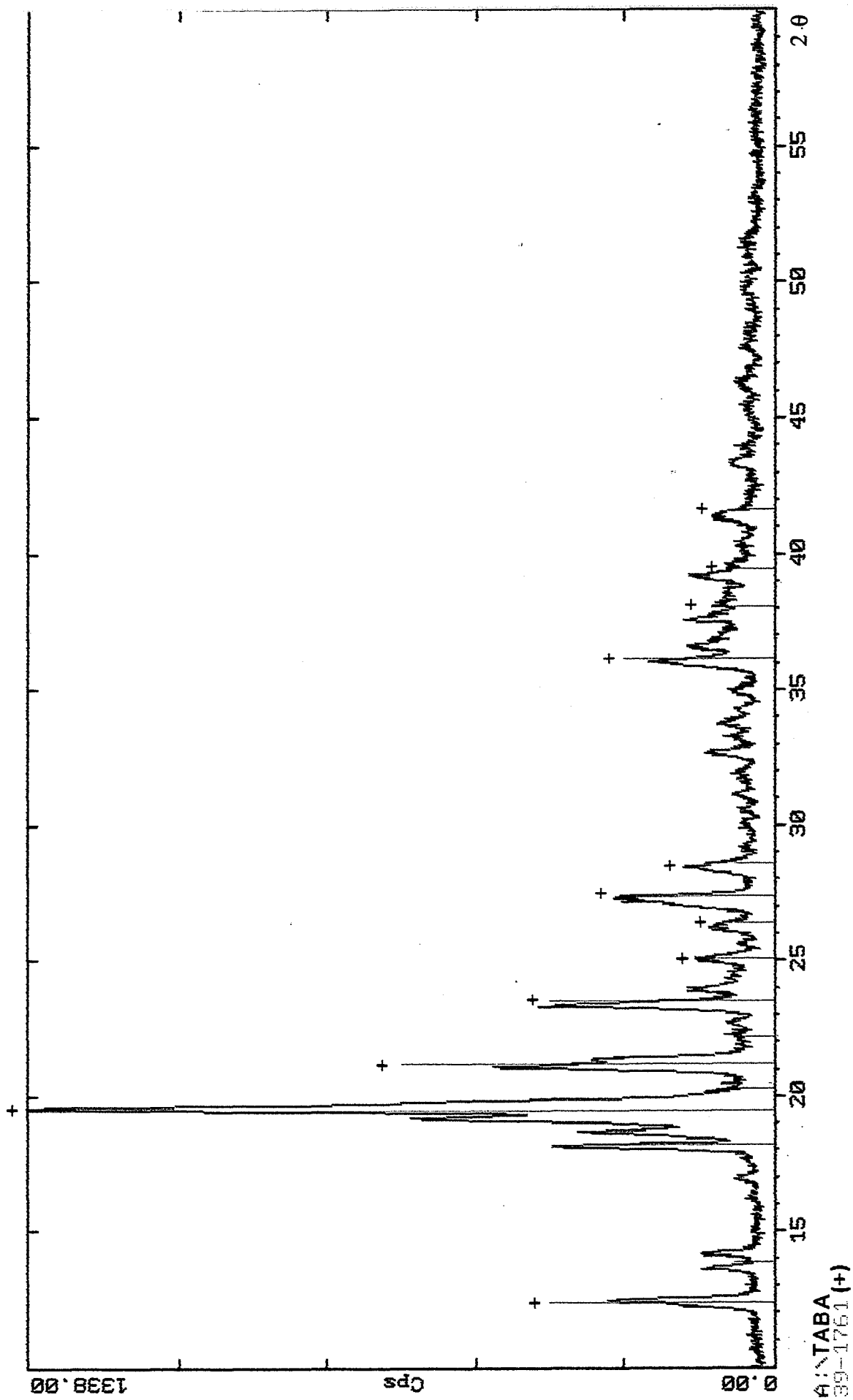


Figure I.43. : comparaison du diffractogramme du lactose α anhydre à celui d'un mélange de lactoses α et β anhydres (proportions 4/1) répertorié dans le fichier JCPDS (fiche # 39.1761).

3. Texture

Un traitement thermique peut occasionner des changements structuraux et texturaux dans une poudre. Aussi après la structure, il est important de déterminer la texture des lactoses α anhydres que nous avons synthétisés.

3.1. Paramètres texturaux de l'espace des grains

Le tamisage ne s'étant pas révélé une technique d'étude judicieuse de la texture des poudres hydratées, les caractéristiques morphologiques des lactoses α anhydres sont déterminées par observation au microscope électronique à balayage et par analyse par granulométrie laser.

3.1.1. Observation par microscopie électronique à balayage

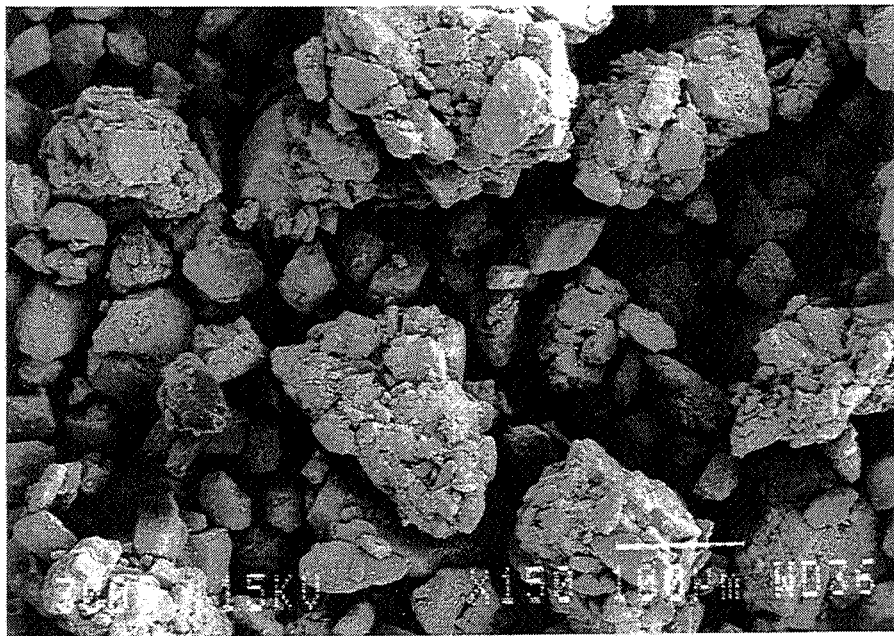
La microscopie électronique à balayage ne révèle pas de modification majeure de la texture granulaire des poudres anhydres comparée à celle des poudres hydratées. La déshydratation ne modifie pas la morphologie externe des grains, exception faite des agrégats du *Tabletose* (figure I.44.). En effet, en raison de leur fragilité, les agrégats se désagrègent partiellement au cours de leur traitement.

Certains auteurs [67, 71, 78] émettent l'hypothèse que la texture du lactose déshydraté n'est inchangée qu'en apparence. La déshydratation provoque une fissuration interne des cristaux, tout en conservant la forme initiale des grains. D'après ces auteurs, ces différences de texture interne des grains des lactoses hydraté et anhydre ne sont pas observées directement, mais se traduisent par des propriétés mécaniques distinctes pour les deux phases.

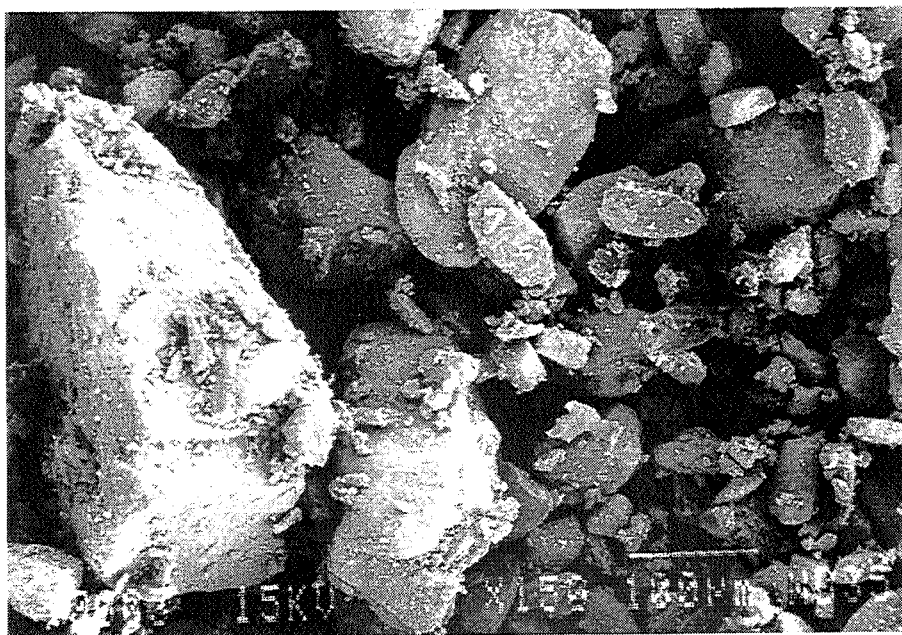
3.1.2. Analyse par granulométrie laser

La répartition granulométrique de la poudre de lactose PF anhydre (figure I.45c.) est semblable à celle de la poudre hydratée correspondante. Ce résultat est tout à fait compatible avec les observations par microscopie électronique. Par contre pour les deux autres variétés de lactose, le *Tabletose* et plus particulièrement le lactose EFK, les répartitions granulométriques des phases anhydres se révèlent fort différentes de celles des phases hydratées. Les répartitions en taille des lactoses anhydres, comparées à celles des lactoses hydratés, sont décalées vers les faibles valeurs de diamètre de particules et un nombre important de fines particules de diamètre inférieur à 10 μm sont créées lors du traitement. De telles différences entre les produits hydratés et anhydres ne sont pas observées par microscopie électronique à balayage.

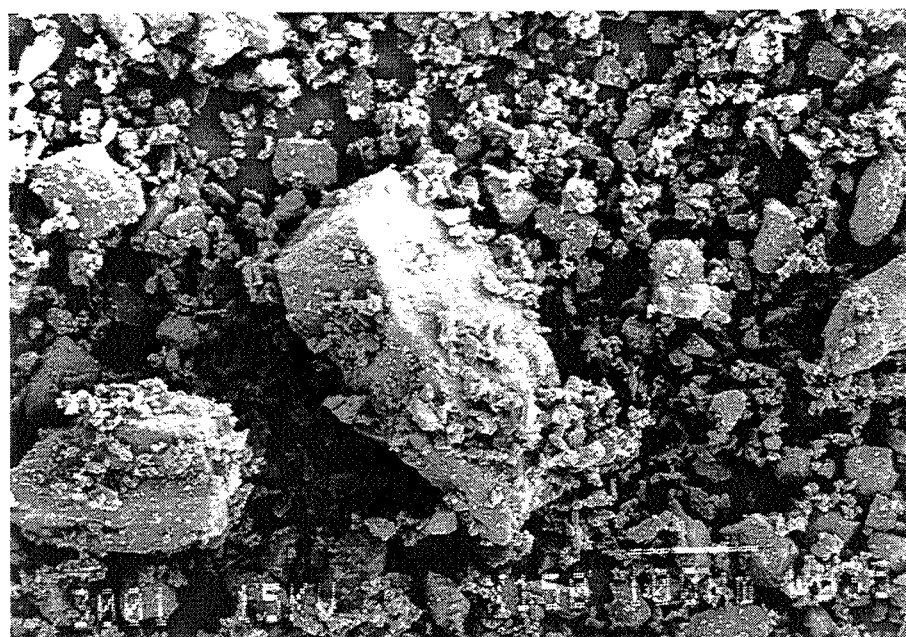
Dans le cas du *Tabletose* anhydre (figure I.45a.), nous observons une évolution de la distribution granulométrique au cours du temps, semblable à celle constatée pour la phase hydratée, et qui correspond à la désagrégation des agrégats de *Tabletose* en leurs particules constitutives de diamètre voisin de 50 μm . A ceci vient s'ajouter un autre phénomène responsable de l'augmentation du nombre de fines particules de *Tabletose* anhydre. Plus la poudre séjourne dans l'éthanol, plus le pourcentage en volume de fines particules augmente.



a)

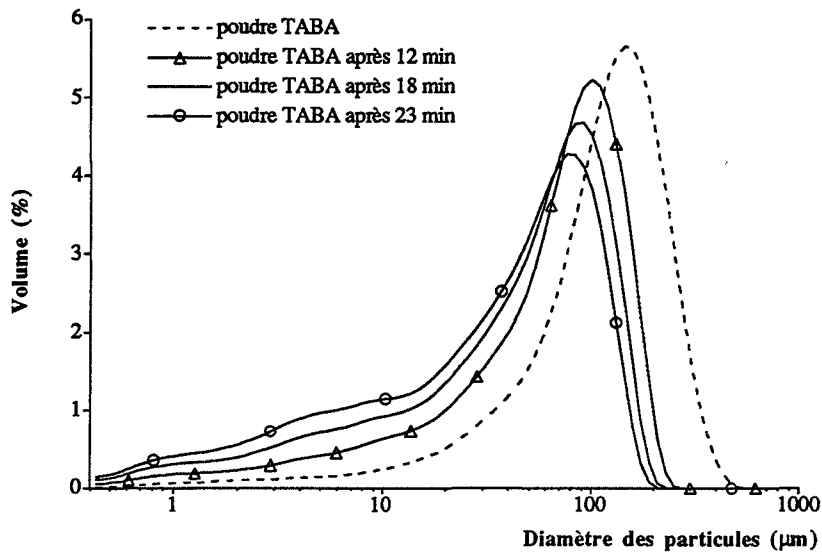


b)

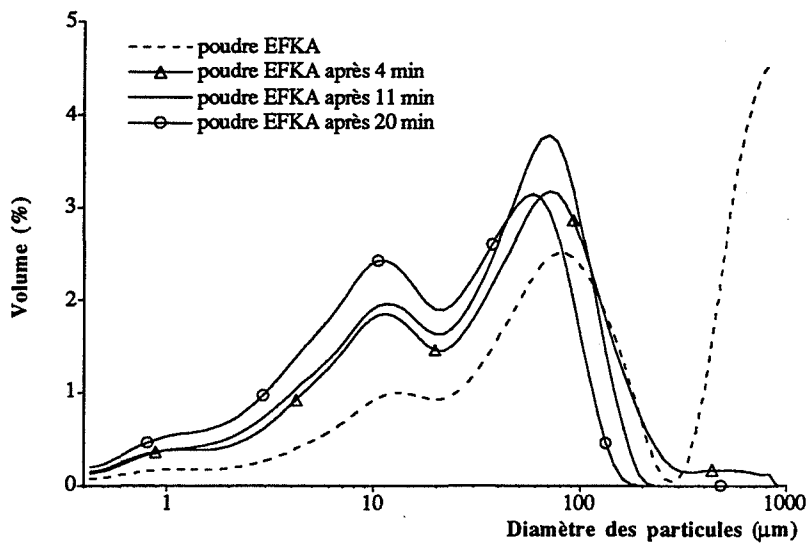


c)

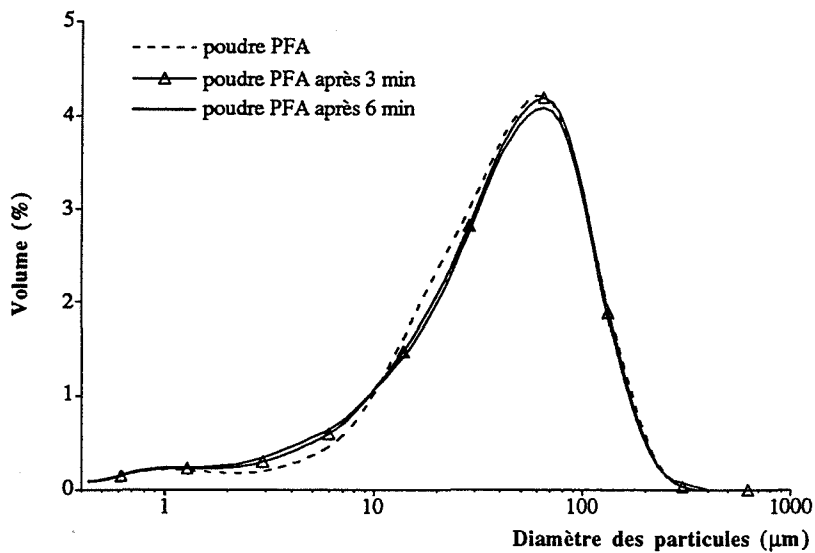
Figure I.44. : observation par microscopie électronique à balayage des poudres de lactose α anhydre TABA (a), EFKA (b) et PFA (c).



a)



b)



c)

Figure I.45. : évolutions dans le temps des distributions granulométriques des poudres de lactose α anhydre TABA (a), EFKA (b) et PFA (c) analysées par granulométrie laser.

Concernant le lactose EFK, des différences très nettes sont observées entre les répartitions granulométriques des poudres hydratée et anhydre. La distribution granulométrique du lactose EFK anhydre est fortement déplacée vers les petites tailles de particules, et évolue au cours du temps (figure I.45b.).

Dans l'éthanol, le lactose EFKA comporte des agglomérats de diamètre supérieur à 300 μm qui se désagglomèrent rapidement. La distribution granulométrique de cette variété de lactose présente une allure bimodale très marquée, contrairement à la phase hydratée de répartition monomodale. Les maxima de la bimodale correspondent à des diamètres de particules de 12 μm et 80 μm . Au cours du temps de séjour de la poudre dans l'éthanol, la population centrée à 12 μm croît au détriment de celle centrée à 80 μm , la population centrée à 80 μm étant elle-même alimentée par des cassures de grains plus gros.

Les différences de répartition granulométrique entre un lactose hydraté et son anhydre ne sont pas observées par microscopie électronique, il faut donc supposer qu'elles proviennent de différences entre les comportements des phases hydratée et anhydre dans l'éthanol avec agitation magnétique. Les observations précédentes tendent à confirmer l'hypothèse de certains auteurs [67, 71, 78] selon laquelle la déshydratation du lactose hydraté provoque une fissuration interne des grains tout en conservant leur aspect externe. Dans cette hypothèse, l'action de l'éthanol dans lequel le lactose est légèrement soluble et de l'agitation magnétique peut entraîner un éclatement des grains et de ce fait augmenter le nombre de fines particules. C'est ce qui est observé lors des analyses des lactoses EFKA et TABA. Ce phénomène de fissuration ne concerne sans doute que des grains de volume suffisamment important ; ce qui explique qu'il n'est pas sensible dans le cas du lactose PF anhydre dont les grains sont déjà de petite taille.

3.2. Paramètres texturaux de l'espace des pores

Ces paramètres sont la surface spécifique, le volume poreux et la distribution des rayons de pores. Comme dans le cas des lactoses hydratés, ces quatre grandeurs permettent de définir la texture poreuse des poudres de lactoses α anhydres d'une part, et les modifications texturales subies par ces produits lors de leur compression directe.

3.2.1. Surface spécifique

Le mode opératoire utilisé pour la détermination des surfaces spécifiques des lactoses α anhydres est identique à celui fixé pour l'étude des produits hydratés.

a. Les poudres

Les mesures mettent en jeu des masses de poudre suffisamment grandes pour que la surface offerte au krypton soit supérieure à 1 m^2 . Les surfaces spécifiques des poudres anhydres sont indiquées dans le tableau I.12. ; l'erreur sur les mesures est de l'ordre de 15 %.

	TAB	EFK	PF
Hydrate	0,09	0,04	0,08
Anhydre	0,15	0,08	0,16

Tableau I.12. : surfaces spécifiques des poudres de lactoses α monohydratés et anhydres exprimées en $m^2.g^{-1}$.

Nous observons que les surfaces spécifiques des variétés hydratées TAB et PF sont égales, alors que la variété EFK présente une surface moitié plus faible. Il en est de même pour les anhydres. De ce point de vue, les produits TAB et PF ont des textures semblables. Ceci s'explique par la texture agrégée du Tablettose hydraté ou anhydre : les particules constitutives des agrégats ont des tailles voisines de celles des grains de lactose PF. La poudre EFK hydratée ou anhydre est constituée de grains de taille plus grande que celles des deux autres variétés de lactose ; ceci se traduit par une surface spécifique de la poudre EFK relativement faible.

Les formes des isothermes d'adsorption du krypton sur les poudres anhydres sont celles rencontrées dans le cas de matériaux non microporeux [7]. Cette absence de microporosité ne peut pas être mise en évidence par comparaison des surfaces spécifiques des poudres anhydres à leurs surfaces géométriques.

En effet, en raison de l'instabilité de la texture des poudres lors des analyses par granulométrie laser, il est impossible de définir un rayon granulaire moyen pour chacune de ces poudres, et par conséquent leurs surfaces géométriques ne peuvent pas être calculées.

Les surfaces spécifiques des poudres anhydres sont nettement supérieures à celles des lactoses hydratés correspondants. Cette variation est tout à fait logique puisque la déshydratation se déroule sans modification de l'aspect extérieur des grains, mais avec des fissurations internes.

b. Les comprimés

Le procédé de fabrication des comprimés de lactose α anhydre et le mode opératoire suivi sont ceux décrits dans le cas des poudres hydratées.

Les courbes de surface spécifique des comprimés en fonction de la pression de compression appliquée (figure I.46.) présentent des allures semblables à celles obtenues pour les hydrates. Le maximum de la surface spécifique est obtenu pour une pression comprise entre 200 et 250 MPa. Cette valeur est plus faible que dans le cas des poudres hydratées. Ceci indique que la part relative du phénomène de fragmentation des grains vis-à-vis de celui de déformation plastique est moins importante pour les matériaux anhydres que pour les matériaux hydratés, ou que le diamètre critique à partir duquel la plasticité commence est plus vite atteint.

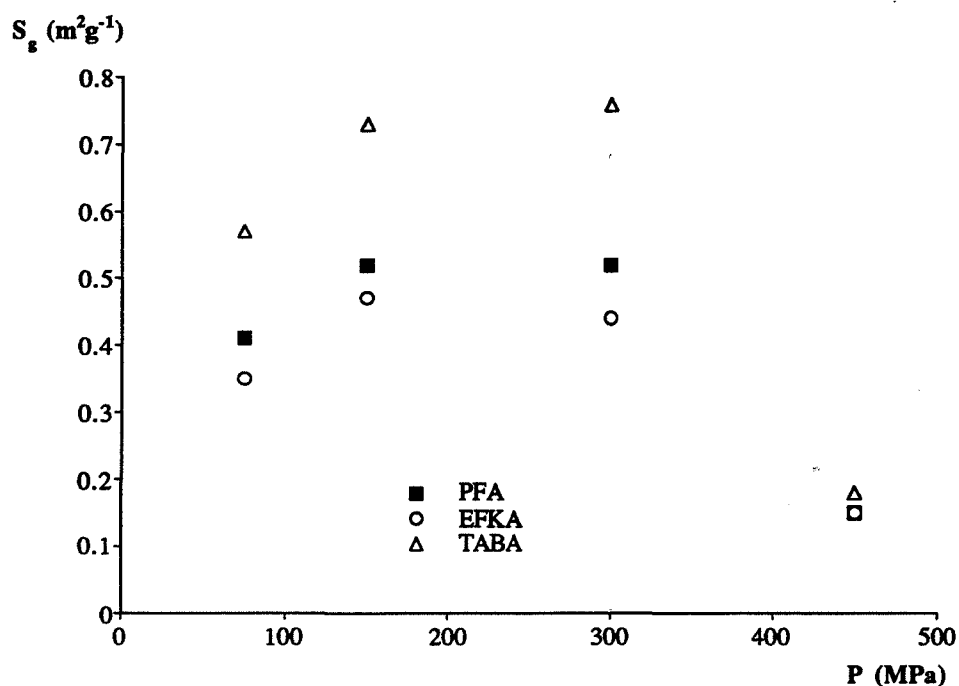


Figure I.46. : évolution de la surface spécifique des lactoses α anhydres en fonction de leur pression de consolidation.

3.2.2. Volume poreux

a. Les poudres

Le volume poreux et la distribution en taille des pores des poudres de lactose α anhydre ont été déterminés par le service de Chimie-Physique de Rhône-Poulenc, comme nous l'avons mentionné précédemment dans le paragraphe 2.2.2.a..

Les lactoses α anhydres, comme les variétés monohydratées correspondantes, n'ont pas de porosité intra-particulaire ouverte appréciable par porosimétrie au mercure. Les porosités respectives des lactoses TABA, EFKA et PFA sont égales à 58 %, 43 % et 47 %. Le fait que ces porosités soient plus grandes que celles des poudres hydratées est en accord avec l'hypothèse d'un départ d'eau lors du traitement thermique sans modification de l'aspect externe des grains mais avec un changement de leur texture poreuse (tableau I.13.).

	TAB	EFK	PF
Hydrate	0,56	0,40	0,41
Anhydre	0,58	0,43	0,47

Tableau I.13. : porosités des poudres de lactoses α monohydratés et anhydres.

De nouveau, la texture agrégée du Tablettose est mise en évidence, puisque la porosité obtenue est nettement supérieure à celle des deux autres lactoses anhydres.

b. Les comprimés

Les volumes poreux des comprimés de lactose anhydre sont déterminés de la même façon que ceux des comprimés de lactose hydraté.

Les évolutions de la porosité des comprimés de lactose anhydre en fonction de la pression (figure I.47.) sont analogues à celles observées dans le cas des produits hydratés (figure I.14.).

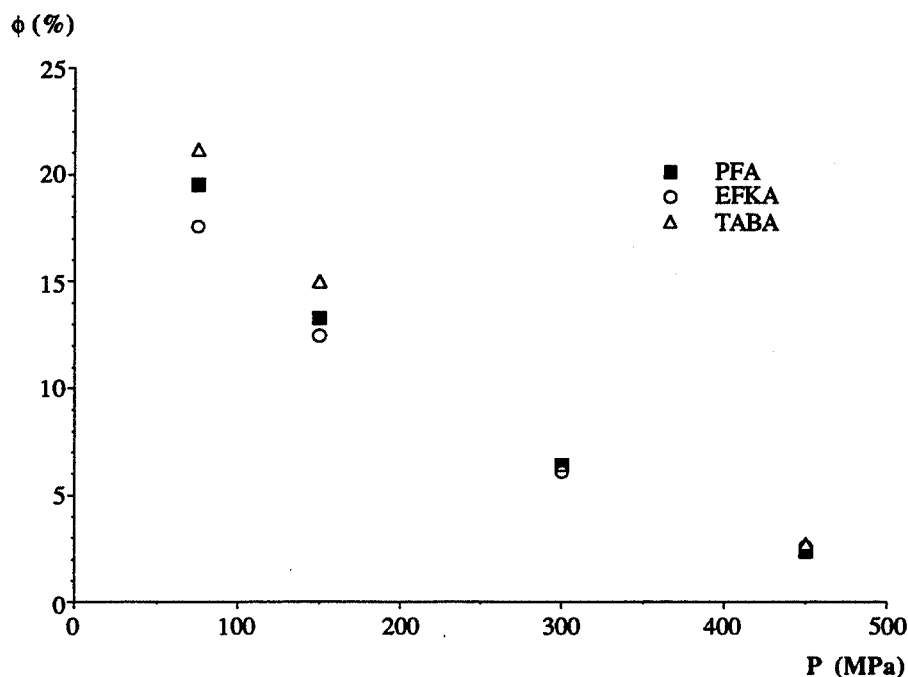
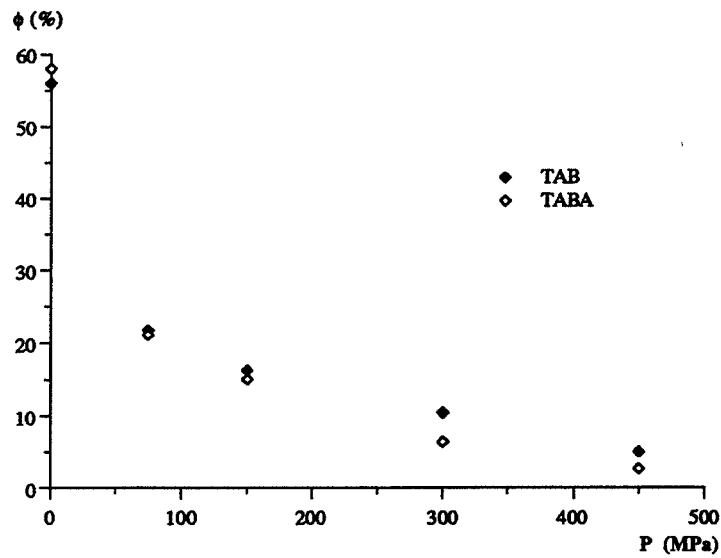


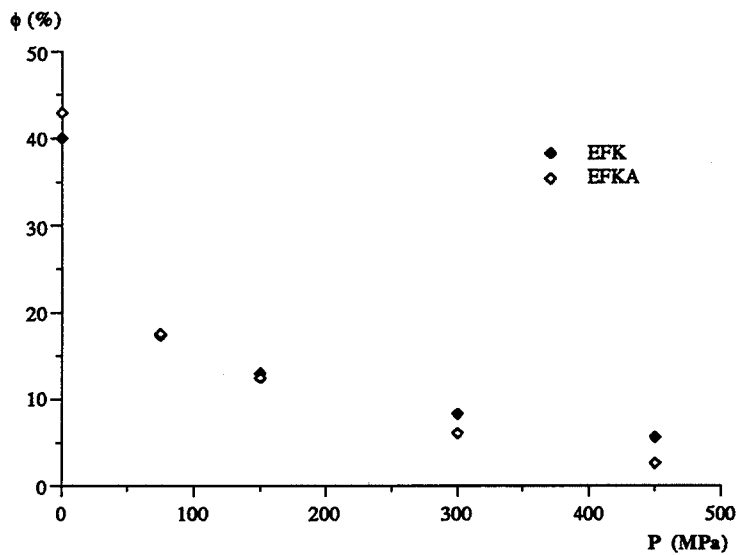
Figure I.47. : évolution de la porosité des comprimés de lactose α anhydre en fonction de leur pression de consolidation.

Pour des pressions de compression inférieures à 200 MPa, le Tablettose est la variété de lactose dont les comprimés présentent la plus forte porosité. Au contraire, le lactose EFK permet de réaliser des comprimés de plus faible porosité en raison de sa texture très hétérogène.

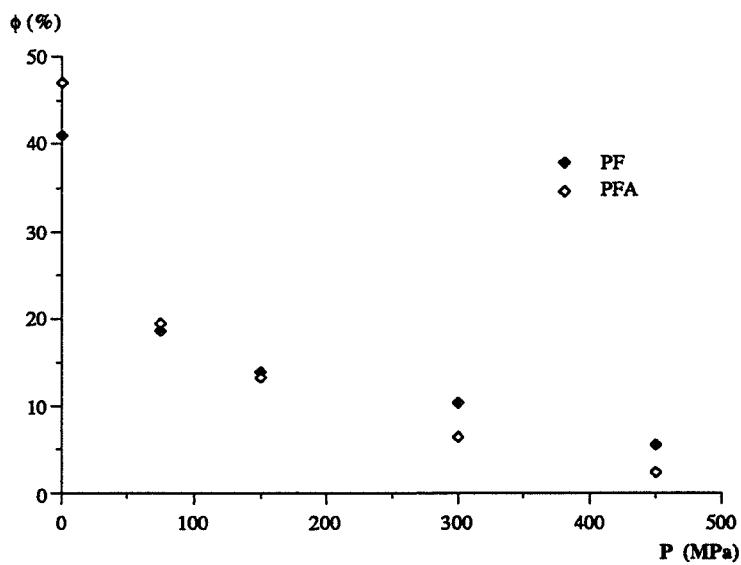
A partir de 300 MPa, la valeur de la porosité des comprimés ne dépend plus de la variété de lactose anhydre utilisée, mais uniquement de la pression de compression maximale appliquée ; il n'y a plus d'effets de texture. C'est également à partir de 300 MPa que la porosité des comprimés de lactose anhydre devient nettement plus faible que celle des comprimés de lactose hydraté correspondant (figure I.48.). Les grains de lactose α anhydre fissurés lors du traitement thermique s'effondrent sur eux-mêmes aux fortes pressions de consolidation [67], ce qui entraîne une diminution du volume poreux du milieu granulaire plus importante que dans le cas des produits hydratés.



a)



b)



c)

Figure I.48. : comparaisons des évolutions de la porosité des formes hydratée et anhydre d'un lactose α en fonction de la pression de consolidation (a : TAB/TABA ; b : EFK/EFKA ; c : PF/PFA).

3.2.3. Distribution poreuse

a. Les poudres

Les distributions des diamètres de pores des lactoses α anhydres ressemblent fortement aux distributions obtenues pour les poudres avant déshydratation (figure I.49.).

En particulier les diamètres de pores pour lesquels la porosité est maximale sont les mêmes que la poudre soit hydratée ou anhydre. Ainsi, ces valeurs sont égales à 9 μm , 27 μm et 40 μm pour les lactoses respectifs PF, EFK et TAB hydratés ou anhydres. Les diamètres médians d_M , tel que 50 % en volume des grains ont une taille $d \geq d_M$, des pores interparticulaires (tableau I.4.) des poudres anhydres sont légèrement supérieurs à ceux des poudres hydratées correspondantes : certains pores se sont donc légèrement agrandis lors de la déshydratation.

	Diamètre médian des pores (μm)	Diamètre moyen des pores (μm)
TAB	36	40
EFK	22	26
PF	6	9
TABA	40	40
EFKA	21	27
PFA	8	9

Tableau I.14. : diamètres médians et moyens des pores des poudres de lactoses α monohydratés et anhydres.

b. Les comprimés

Comparaison des distributions poreuses des lactoses anhydres avec celles des lactoses hydratés :

Les observations concernant les poudres peuvent être étendues au cas des comprimés réalisés à de faibles pressions de consolidation. Ainsi pour une pression de 75 MPa, nous observons que les distributions en diamètre des pores des comprimés de lactose α anhydre sont identiques à celles obtenues pour des comprimés de lactose α monohydraté correspondant. Le volume poreux total est cependant légèrement plus faible dans le cas des comprimés de lactose anhydre.

Lorsque la pression de consolidation augmente, des différences de plus en plus nettes apparaissent entre les distributions poreuses des comprimés de lactoses anhydre et hydraté.

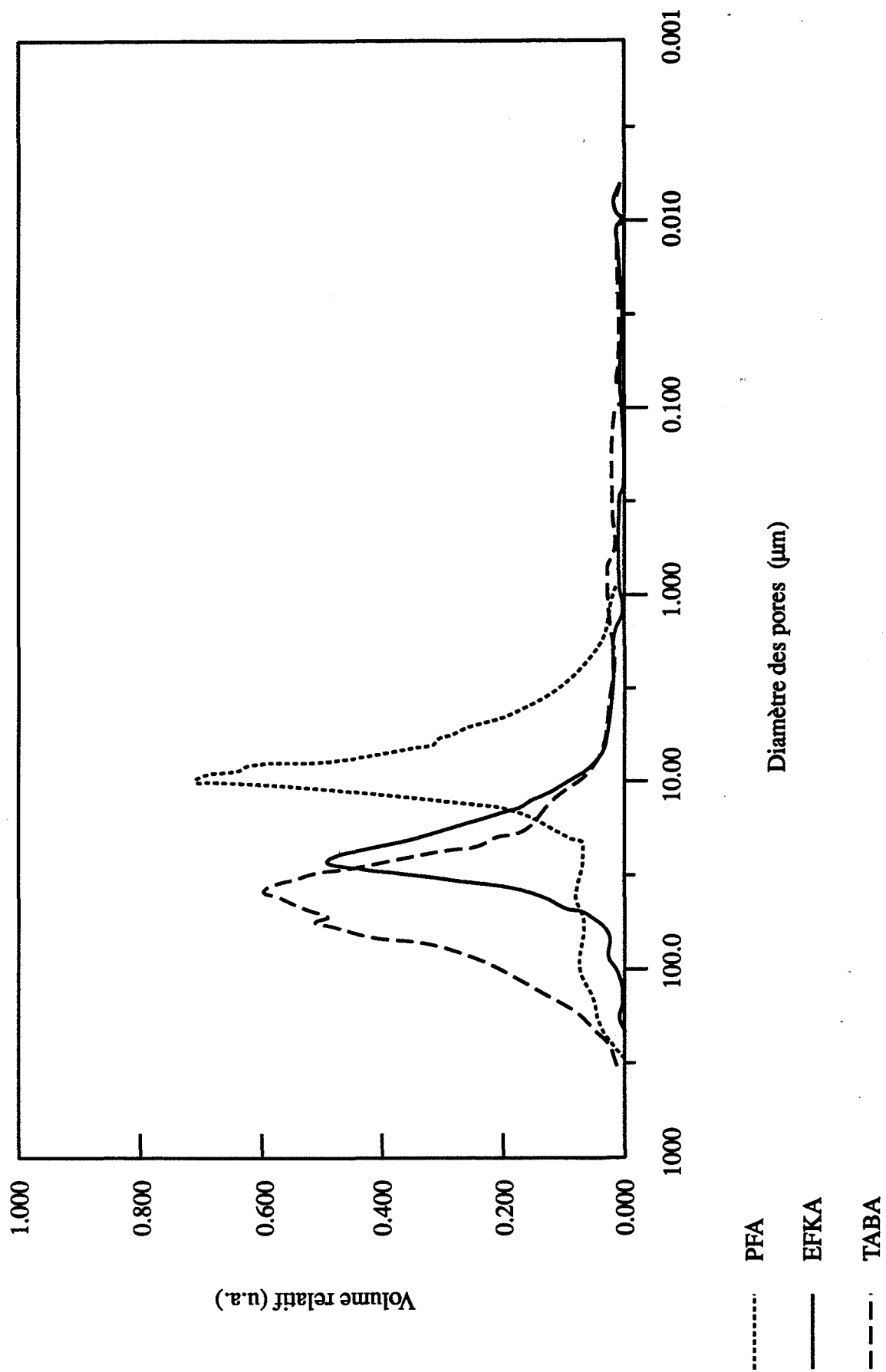


Figure I.49. : porogrammes des poudres de lactose α anhydre.

Nous constatons que la distribution poreuse des comprimés de lactose anhydre est décalée vers les petits diamètres de pores par comparaison à celle des comprimés de lactose hydraté (figure I.50.). Ceci est de nouveau un signe de l'effondrement sur eux-mêmes des grains de lactose α anhydre et met en évidence l'action de la déshydratation sur la texture granulaire interne des lactoses ; cette action ne peut s'observer au microscope électronique à balayage.

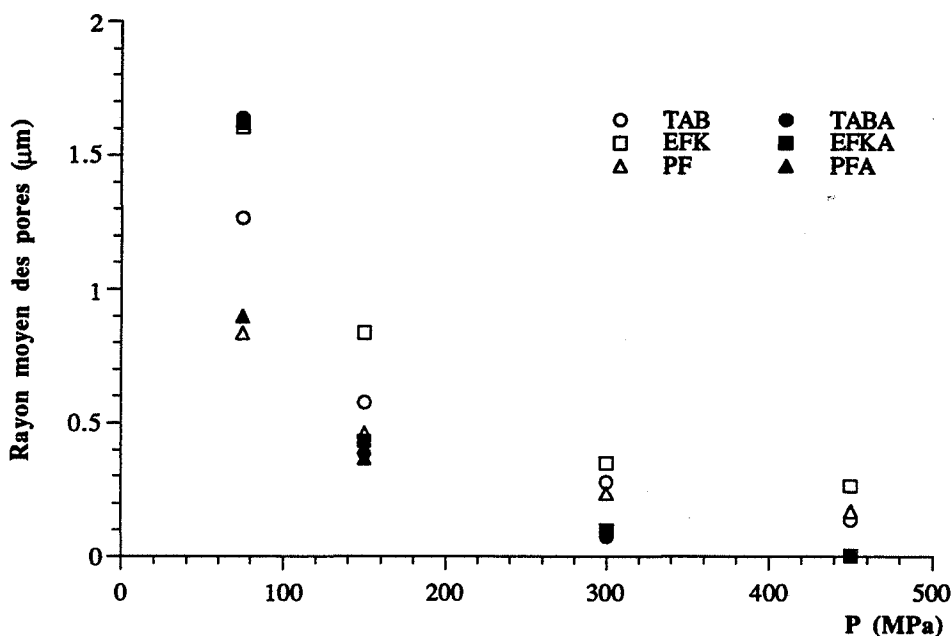


Figure I.50. : évolution du rayon moyen des pores des comprimés de lactoses α monohydratés et anhydres en fonction de la pression de consolidation.

Comparaison des distributions poreuses des lactoses anhydres :

Pour une pression de consolidation donnée, les comprimés de lactose α anhydre sont caractérisés par des distributions poreuses semblables quelles que soient les variétés de lactose utilisées.

Cependant des différences entre les rayons moyens de pores sont constatées selon les variétés de lactose α anhydre (figure I.50.). Ces différences sont analogues à celles observées précédemment lors de l'étude des produits hydratés et s'expliquent de la même façon : le réarrangement granulaire et la formation des liaisons inter-particulaires dépendent de la répartition granulométrique de la poudre.

Ainsi, les diminutions de taille des agrégats du Tablettose après déshydratation, constatées par microscopie électronique, sont à l'origine de l'augmentation du rayon moyen des pores des comprimés de Tablettose anhydre par rapport à celui des comprimés de Tablettose hydraté, pour une même pression égale à 75 MPa. A plus forte pression, l'influence de la texture externe de la poudre est beaucoup plus faible.

Notons que la porosité des comprimés réalisés à 450 MPa est légèrement sous-estimée. En effet, le maximum de la distribution poreuse de ces comprimés correspond à des pores de rayon égal à 3 nm, qui sont les plus petits pores accessibles au mercure avec notre appareillage. Ceci signifie donc que ces comprimés comportent des pores de rayon inférieur à 3 nm que nous ne prenons pas en compte.

L'étude physico-chimique des lactoses α anhydres a montré que les trois variétés TABA, EFKA et PFA présentent la même structure cristallochimique, différente de celle des produits hydratés. En ce qui concerne la texture des poudres, nous devons dissocier la texture externe, mise en évidence par microscopie électronique à balayage, de la texture intra-granulaire définie par la surface spécifique, la porosité et la distribution poreuse. La texture externe est peu modifiée par le traitement thermique contrairement à la texture intra-granulaire.

Ces différences d'ordres structural et textural entre les lactoses α monohydratés d'une part et α anhydres d'autre part, laissent prévoir des comportements mécaniques distincts pour ces 6 variétés.

4. Comprimabilité

Nous procéderons selon la même démarche que lors de l'étude de la comprimabilité des lactoses α monohydratés : nous nous attacherons à définir successivement les trois composantes de la comprimabilité : la coulabilité, la compressibilité et la cohésion, ceci pour chacune des variétés de lactose α anhydre.

4.1. Coulabilité

De visu, les coulabilités des poudres de lactose α anhydre apparaissent semblables à celles des poudres de lactose α monohydraté correspondantes, bien que certains auteurs [78] estiment la coulabilité des lactoses α meilleure après déshydratation. N'ayant pas observé de différences majeures entre les répartitions granulométriques des poudres avant et après déshydratation, il est logique que la coulabilité d'une poudre ne soit pas ou soit peu modifiée du fait de cette déshydratation. Ainsi, la poudre la plus "coulable" est le Tablettose anhydre alors que lactose PFA est celui présentant la plus mauvaise coulabilité. Les raisons de ces différences de comportement vis-à-vis de la coulabilité ont été exposées au paragraphe A.3.1.

4.2. Compressibilité

La compressibilité des lactoses α anhydres est étudiée avec le même appareillage et le même mode opératoire que ceux décrits au paragraphe 3.2.3.a.

4.2.1. Exploitation des cycles de compression

a. Comparaison des cycles de compression des lactoses α anhydres

Les cycles de compression présentent des allures différentes selon le lactose anhydre considéré (figure I.51.). Les remarques faites au paragraphe A.3.2.3.b. concernant la comparaison des cycles de compression des lactoses α monohydratés s'appliquent de façon quasi-intégrale au cas des lactoses α anhydres.

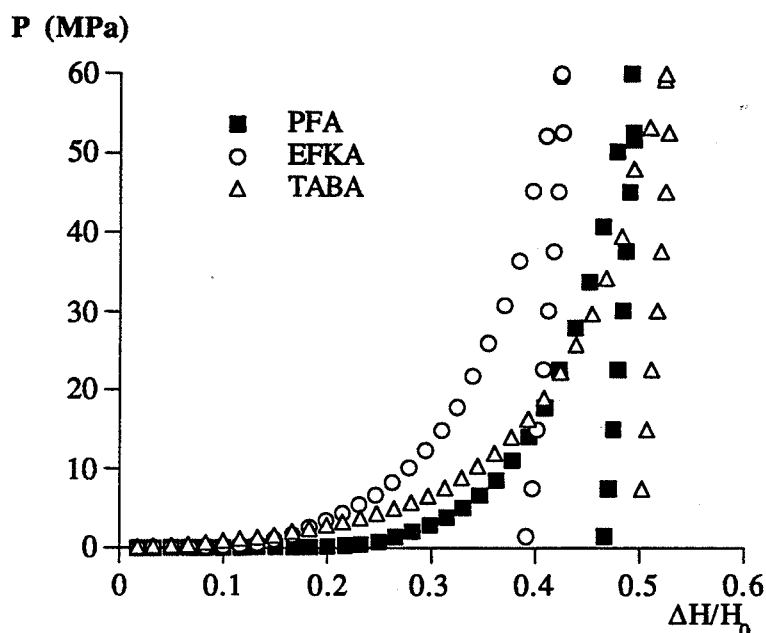


Figure I.51. : cycles de compression des poudres de lactose α anhydre pour une pression de consolidation maximale égale à 60 MPa.

Ainsi, le lactose PFA présente la phase de tassement par réarrangement granulaire la plus longue (figure I.52.), alors que cette phase est très limitée dans le cas du lactose EFKA et presque inexistante sur le cycle du Tablettose anhydre. L'amplitude de cette phase initiale de la compression étant fortement liée à la granulométrie de la poudre, ce parallèle entre les comportements aux faibles pressions des lactoses α hydratés et anhydres n'est pas surprenant. En effet, nous avons montré que la déshydratation ne modifie pas de façon sensible la texture externe des poudres. Ainsi, le lactose PF anhydre, tout comme le lactose PF hydraté, est composé de grains de petite taille qui s'agglomèrent facilement créant une forte porosité dans le milieu granulaire avant compression, porosité qui s'élimine dès l'application de faibles pressions. Inversement, le Tablettose anhydre garde une forte granulométrie en dépit de l'éclatement partiel de certains agrégats lors de la déshydratation. La mise en place de la poudre dans la matrice de compression se réalise avec une porosité minimale. Dès son application, la pression exercée sur le milieu granulaire est alors utilisée pour la fragmentation et la déformation plastique des agrégats. Le lactose EFKA composé de gros grains et de fines particules se met en place plus difficilement que le Tablettose anhydre, mais plus facilement que le lactose PFA. Ceci explique sa phase de réarrangement intermédiaire à celles des lactoses PFA et TABA.

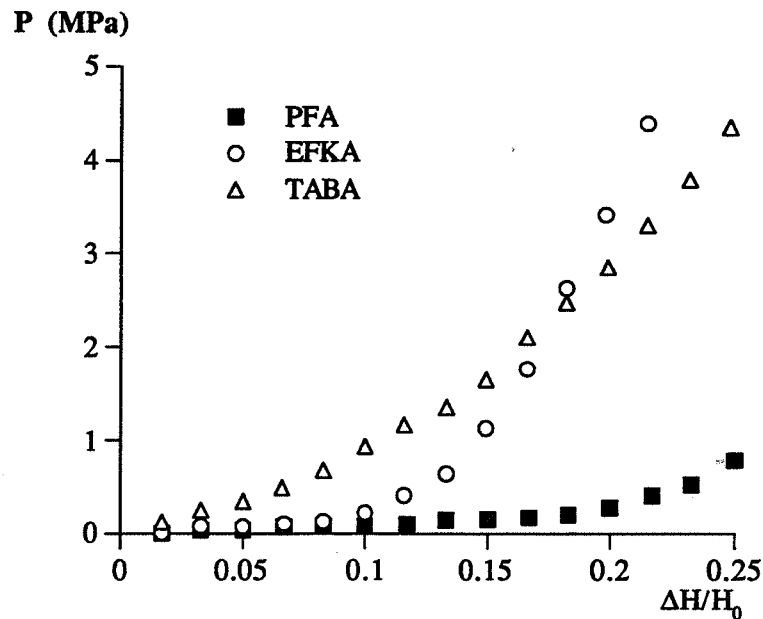


Figure I.52. : comparaison des phases de réarrangement des trois lactoses α anhydres mises en évidence en début de compression.

La phase de montée en pression, correspondant à une augmentation importante de la déformation relative, caractérise les modifications de la texture du milieu granulaire du fait de la fragmentation, du réarrangement et de la déformation plastique des grains.

De façon similaire aux hydrates, nous constatons que la poudre se consolidant le plus facilement sous l'effet de la pression est le Tablettose anhydre : son énergie spécifique de compression est la plus grande (tableau I.15.).

	E_s (J.g ⁻¹)	RE
TAB	6,5	5,6
EFK	4,8	5,9
PF	3,0	4,5
TABA	9,4	5,3
EFKA	5,5	5,8
PFA	5,6	5,0
Ecart-type	$\pm 0,1$	$\pm 0,5$

Tableau I.15. : énergies spécifiques de compression E_s et recouvreances élastiques RE des lactoses α monohydratés et anhydres consolidés à 60 MPa.

C'est donc pour ce produit que les phénomènes de fragmentation, réarrangement et déformation plastique des grains sont les plus efficaces vis-à-vis de la compressibilité.

La troisième et dernière phase du cycle de compression correspond au relâchement de la pression appliquée sur le compact. Lors de cette phase, se manifeste l'élasticité éventuelle du compact, à laquelle nous associons la recouvrance élastique (tableau I.15.). Cette dernière est faible et varie peu d'un lactose α anhydre à l'autre.

b. Comparaison avec les lactoses α monohydratés

Le fait que le réarrangement granulaire à pression nulle des poudres hydratées soit plus important que celui des poudres anhydres s'explique par les différences structurales existant entre ces produits.

L'eau de cristallisation joue le rôle de liant [15] favorisant l'agglomération, et par conséquent est défavorable à une mise en place facile du lit de poudre dans la matrice, avec une porosité minimale.

La comparaison des énergies de compression spécifiques (tableau I.15.) permet de conclure que l'énergie fournie au milieu granulaire, dans le but d'établir des liaisons inter-particulaires, est utilisée plus efficacement lors de la consolidation des poudres anhydres que lors de celle des hydrates.

La réduction du volume granulaire nécessite plus d'énergie dans le cas d'une poudre hydratée, puisque le système a tendance à se bloquer avec une porosité élevée à cause de l'effet liant des molécules d'eau. Il apparaît donc que par son effet agglomérant, la présence d'eau de cristallisation n'améliore pas la compressibilité des lactoses α .

De la même façon que le *Tablettose* est le plus comprimable des lactoses α monohydratés, le *Tablettose* anhydre apparaît comme la variété de lactose α anhydre présentant la meilleure comprimabilité.

Nous expliquons ceci par la texture agrégée du *Tablettose* hydraté ou anhydre. Les agrégats de grande taille se mettent en place dans la matrice avec une porosité réduite, limitant ainsi la phase de tassement au début de la compression. Ces agrégats fragiles éclatent en particules de petite taille lorsque la pression augmente, ce qui facilite la densification du milieu.

En ce qui concerne la recouvrance élastique des compacts, il n'est pas mis en évidence de dépendance nette avec l'état d'hydratation du lactose α . Certains auteurs [79] ont établi à partir de tests sur des monocristaux que l'élasticité du lactose α anhydre est plus faible que celle du lactose α monohydraté. Ceci ne peut pas être généralisé à nos compacts polycristallins.

L'étude des cycles de compression des poudres hydratées et anhydres aboutit aux conclusions suivantes : le *Tablettose* anhydre est le lactose le plus favorable à la

compression directe, alors que le lactose PF est la variété la plus déconseillée pour ce procédé de mise en forme.

4.2.2. Paramètres de Heckel-Gonthier

L'évolution de la porosité des milieux granulaires en cours de consolidation est représentée figure I.53. pour les trois variétés de lactose α anhydre.

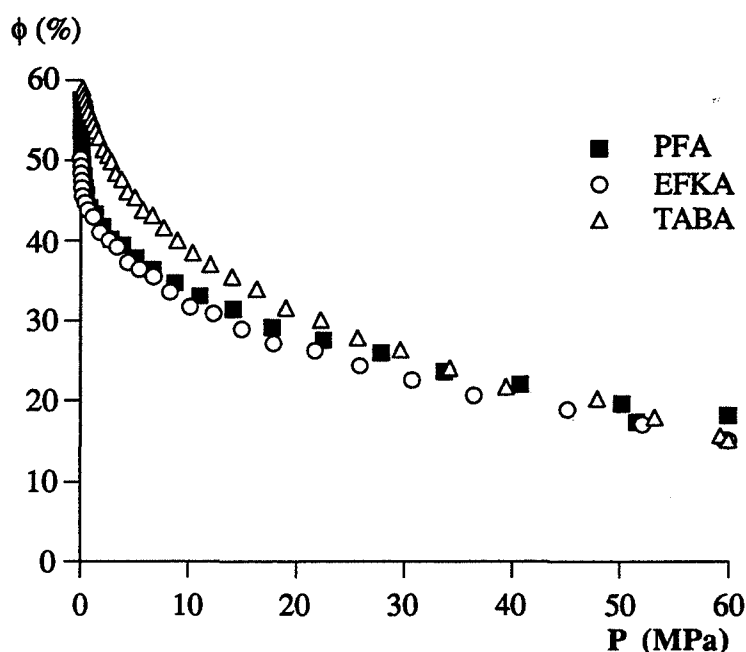


Figure I.53. : évolution de la porosité des lactoses α anhydres en fonction de la pression appliquée durant la consolidation.

Les paramètres de Heckel-Gonthier qui permettent d'ajuster au mieux des profils de porosité décrits par l'équation de Heckel-Gonthier à nos courbes expérimentales sont indiqués dans le tableau I.16.

Le protocole opératoire suivi préalablement à la consolidation des poudres hydratées et décrit au paragraphe A.3.2.3.c. est également utilisé lors de l'étude des lactoses anhydres. Ceci est destiné à uniformiser les conditions expérimentales pour faciliter la comparaison des paramètres de Heckel-Gonthier des différents lactoses α .

Les observations faites au paragraphe A.3.2.3.c. concernant les paramètres des lactoses hydratés sont entièrement transposables au cas des lactoses anhydres. Ainsi, il est difficile de dissocier les trois variétés de poudres anhydres à partir de ces quatre paramètres qui ont peu de signification physique.

Lactose	α	β (MPa ⁻¹)	K	B (MPa ⁻¹)
TAB	0,17	0,38	0,40	0,015
EFK	0,09	0,60	0,35	0,018
PF	0,15	3,9	0,36	0,016
TABA	0,13	0,27	0,45	0,018
EFKA	0,10	0,38	0,37	0,016
PFA	0,16	2,8	0,41	0,016

Tableau I.16. : paramètres de Heckel-Gonthier calculés pour les lactoses α monohydratés et anhydres consolidés à 60 MPa.

En particulier, les valeurs obtenues pour le paramètre β défini par Gonthier sont peu compatibles avec les aptitudes vis-à-vis de la fragmentation prévues pour les différentes poudres en fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques.

Les études de la compressibilité des lactoses α hydratés d'une part et anhydres d'autre part montrent que cette composante de la comprimabilité est fonction simultanément de la structure cristallographique et de la texture des matériaux utilisés.

4.3. Cohésion

La cohésion des comprimés de lactose α anhydre est estimée par des mesures de résistance à l'écrasement de ces comprimés.

A partir de l'étude des courbes de résistance mécanique des comprimés en fonction de la pression maximale de consolidation, deux faits majeurs sont à dégager.

Premièrement, la résistance à l'écrasement d'un comprimé réalisé à une pression donnée est quasiment indépendante de la variété de lactose α anhydre utilisée (figure I.54.). Deuxièmement, les valeurs des résistances à l'écrasement des comprimés de lactose α monohydraté sont 4 à 5 fois plus faibles que celles de comprimés de lactose α anhydre pour la même pression de consolidation (figures I.24., I.54.).

Le tableau I.17. regroupe les valeurs des paramètres γ et R_{∞} des divers lactoses α , obtenus par ajustement de l'équation de Gonthier ($R = R_{\infty} (1 - \phi)^{\gamma}$) à nos courbes expérimentales de résistance à l'écrasement de comprimés en fonction de leur porosité.

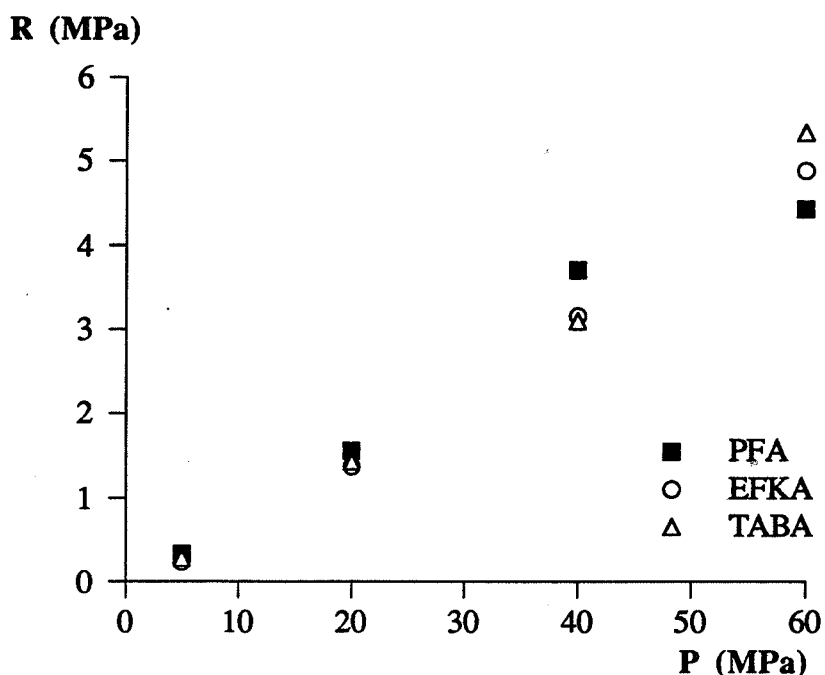


Figure I.54. : évolution de la résistance à l'écrasement des compacts de lactose α anhydre en fonction de leur pression de consolidation.

Comme nous l'avons signalé lors de l'étude des lactoses α monohydratés (paragraphe A.3.3.3.), les valeurs des paramètres γ et R_{∞} sont fortement surestimées. De ce fait, ces valeurs apparaissent aberrantes comparées à celles de la résistance R_{60} de compacts réalisés à 60 MPa dont la porosité est comprise entre 15 et 20 % (tableau I.17.).

Lactose	$R = R_{\infty} (1 - \phi)^{\gamma}$		R_{60} (MPa)	$R = R_{\infty} (1 - \gamma\phi)$	
	γ	R_{∞} (MPa)		γ	R_{∞} (MPa)
TAB	14,2	36,1	1,0	3,3	3,6
EFK	18,9	36,4	1,1	4,3	4,1
PF	16,9	35,2	1,1	4,1	4,3
TABA	7,6	33,7	5,3	2,6	12,0
EFKA	11,7	40,1	4,9	3,4	10,6
PFA	11,0	46,4	4,4	3,1	10,1

Tableau I.17. : résistances à l'écrasement des lactoses α anhydres consolidés à 60 MPa. Paramètres γ et R_{∞} de l'équation de Gonthier et de la loi linéaire de Hasselman.

Par ailleurs, il est peu réaliste que les résistances à porosité nulle des compacts de lactoses hydraté et anhydre soient sensiblement égales, alors qu'à 60 MPa la résistance des compacts d'un lactose α anhydre est 4 à 5 fois supérieure à celle des compacts du lactose α monohydraté correspondant. Ceci nous a donc amenée à déterminer R_{∞} et γ à l'aide de l'expression de Hasselman valable pour de faibles porosités :

$$R = R_{\infty} (1 - \gamma \phi)$$

Les valeurs de R_{∞} et γ (tableau I.17.) sont alors tout à fait réalistes bien que probablement encore surestimées. Tout comme celles de R_{60} , les valeurs de R_{∞} dans le cas des variétés anhydres sont largement supérieures à celles obtenues pour les variétés hydratées respectives. Ceci indique qu'un compact de lactose α anhydre est nettement plus cohésif qu'un compact réalisé avec le lactose α monohydraté correspondant.

Les trois lactoses α anhydres présentent des valeurs de R_{∞} voisines ; il en est de même pour les trois variétés hydratées.

Ces différentes remarques nous permettent de conclure clairement que la résistance à l'écrasement des compacts est fonction de la pression de consolidation et de la structure cristallographique du produit, et est quasiment indépendante de la texture granulaire.

γ , l'aptitude d'une poudre à résister aux effets cohésifs, varie peu d'une variété de lactose α à une autre (tableau I.17.). Néanmoins, il semble que les valeurs de γ des lactoses anhydres aient tendance à être plus faibles que celles des lactoses hydratés, révélant que ces derniers acquièrent plus difficilement de la cohésion.

5. Conclusion

La comparaison des lactoses α anhydres aboutit aux mêmes conclusions que l'étude des lactoses α monohydratés.

Ainsi, les trois lactoses α anhydres qui ne se distinguent qu'à partir de leurs textures présentent des différences de coulabilité et de compressibilité, alors que leurs cohésions pour une pression de consolidation donnée sont quasiment identiques.

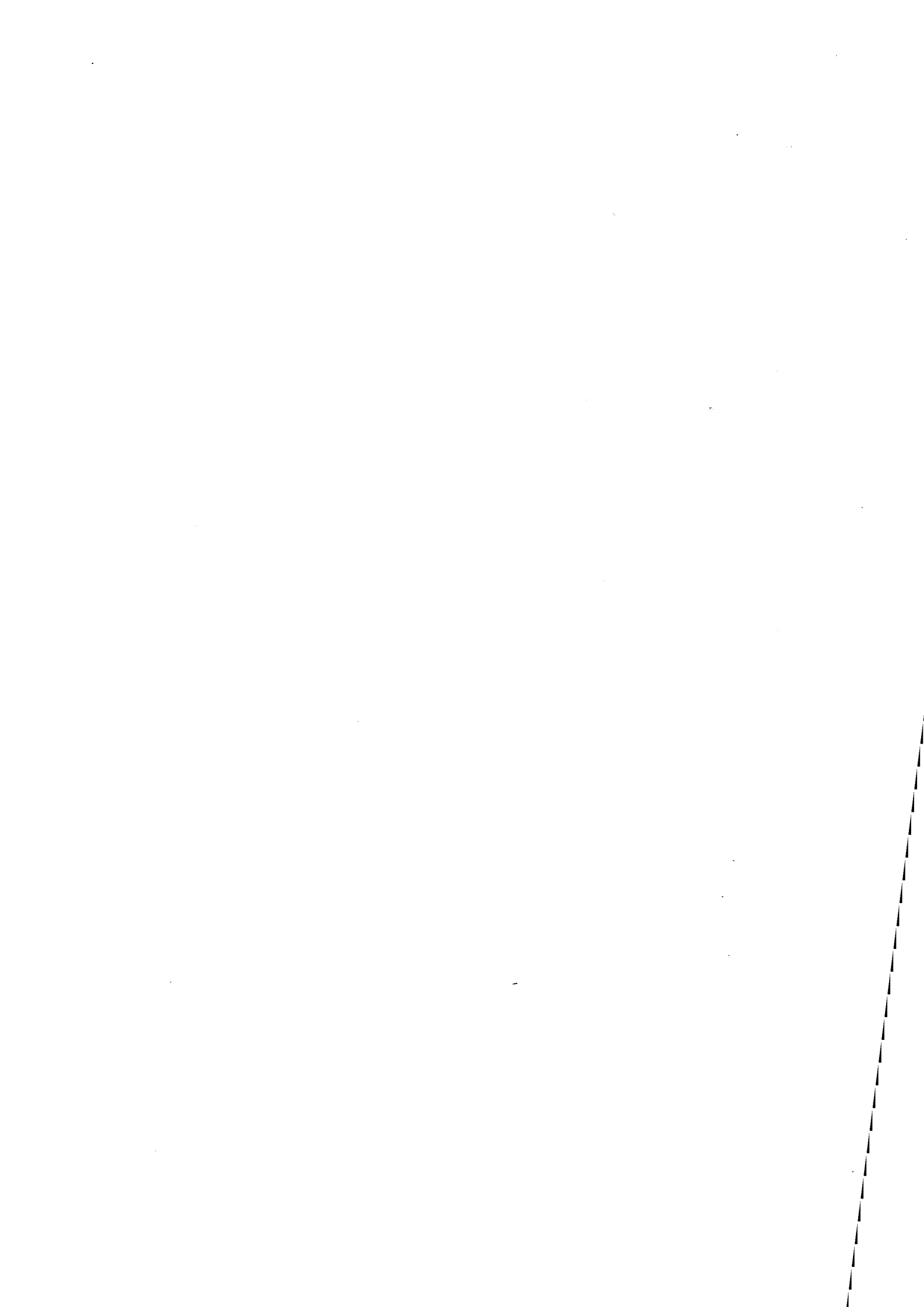
Le Lactose anhydre est le lactose α anhydre le plus apte à une compression directe, puisqu'il réunit d'excellentes propriétés au niveau coulabilité, compressibilité et cohésion. La texture agrégée apparaît une fois encore comme une solution pour conférer aux poudres un caractère "directement comprimable". Notons cependant que cette mise en forme des grains n'a quasiment pas d'influence sur la cohésion des comprimés. En effet, la comparaison des lactoses α monohydratés et anhydres montre que seul un changement de structure peut améliorer de façon significative la cohésion des comprimés. Une modification de la texture granulaire permet d'optimiser la coulabilité et la compressibilité d'une poudre de structure donnée, c'est tout.

Conclusion du chapitre

Grâce à leur diversité de structure et de texture, les lactoses α sont un excellent choix d'excipients d'étude. Ils nous ont permis de dégager les principales influences des caractéristiques physico-chimiques des poudres sur leur comprimabilité :

- i) La coulabilité d'une poudre est essentiellement fonction de sa texture ; une légère influence de la structure n'est pas à rejeter.
- ii) La compressibilité des lactoses α dépend simultanément de leur structure et de leur texture, sans qu'une participation prépondérante de l'une ou de l'autre ait été dégagée.
- iii) La cohésion des comprimés est principalement tributaire de la structure de la poudre, mais une faible influence de la texture n'est pas à écarter, surtout aux faibles pressions de consolidation.

Afin de compléter ces résultats, il est intéressant d'aborder le cas de produits pharmaceutiques fort différents des lactoses. Le matériau retenu est un principe actif réputé peu fragmentable, le kétoprofène, que Rhône-Poulenc Rorer nous fournit sous deux formes texturales dont l'une est destinée à rendre la poudre directement comprimable.



Introduction

Le kétoprofène ou acide (benzoyl - 3 phényl) - 2 propanoïque présente la formule semi-développée suivante :

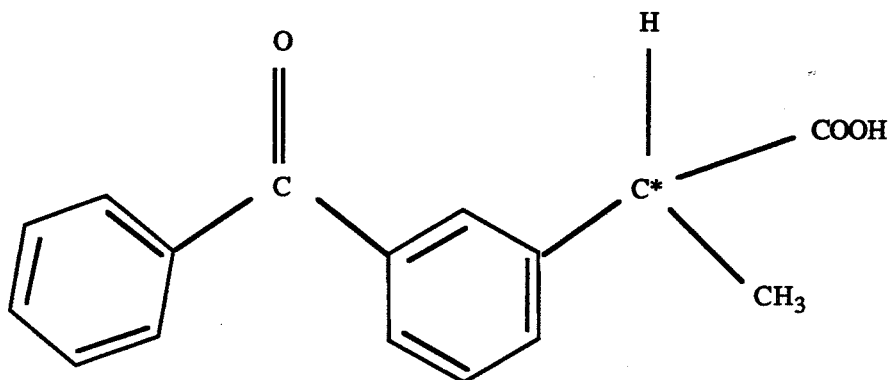


Figure II.1. : formule semi-développée de la molécule de kétoprofène $C_{16}H_{14}O_3$.

Il possède des propriétés anti-inflammatoires et anti-rhumatismales qui en font un produit pharmacologiquement actif.

Dans des conditions particulières de température et de pression, deux énantiomères R et S de cette molécule dotée d'un carbone asymétrique peuvent être mis en évidence. Un énantiomère est associé à 1/4 de molécule d'eau.

Cependant, dans des conditions standards de température et de pression, ces formes R et S ne sont pas stables ; le kétoprofène est un mélange racémique anhydre. Ce racémique solide devient pâteux quand il est soumis à une température supérieure à 55°C. Son point de fusion est situé à 96°C. La très lente recristallisation du produit fondu indique une surfusion du racémique.

L'étude présentée dans les pages qui suivent est réalisée à partir de deux variétés de kétoprofène fournies par Rhône-Poulenc Rorer.

Ces deux variétés diffèrent par leurs procédés de fabrication.

Le kétoprofène, décrit à la pharmacopée et utilisé industriellement, est cristallisé à partir d'une solution sursaturée dont le solvant est le xylène. La cristallisation s'effectue en plusieurs heures lors d'une diminution très lente de la température. Le kétoprofène obtenu par cette méthode constitue la première variété étudiée, appelée kétoprofène poudre (KP).

La seconde variété est le kétoprofène dit à cristallisation sphérique, noté KS. Il est obtenu à partir d'une solution sursaturée dont le solvant est l'éthanol. La cristallisation est accélérée par l'addition de germes de kétoprofène dans la solution et par une diminution très rapide de la température. Cette opération dure ainsi moins d'une heure. Le kétoprofène KS n'est pas synthétisé de façon industrielle. Ce second procédé doit permettre d'obtenir un kétoprofène directement comprimable, ce qui n'est pas le cas du kétoprofène poudre.

L'étude du kétoprofène est réalisée selon une démarche analogue à celle suivie lors de l'étude du lactose. Ainsi dans un premier temps les caractéristiques physico-chimiques des deux variétés de kétoprofène seront définies le plus précisément possible. Puis nous examinerons le comportement de ces deux produits d'un point de vue mécanique, et essaierons de dégager un certain nombre de relations entre les caractéristiques physico-chimiques et les propriétés mécaniques mises en évidence.

Il sera alors intéressant de savoir si les relations entre physico-chimie et comprimabilité constatées dans le cas du lactose peuvent être étendues à un produit actif : le kétoprofène.

1. Structure cristallographique

1.1. Analyse par spectroscopie infrarouge

Les spectres d'absorption infrarouge des deux variétés de kétoprofène, établis entre 4000 cm^{-1} et 400 cm^{-1} sont identiques (figure II.2.).

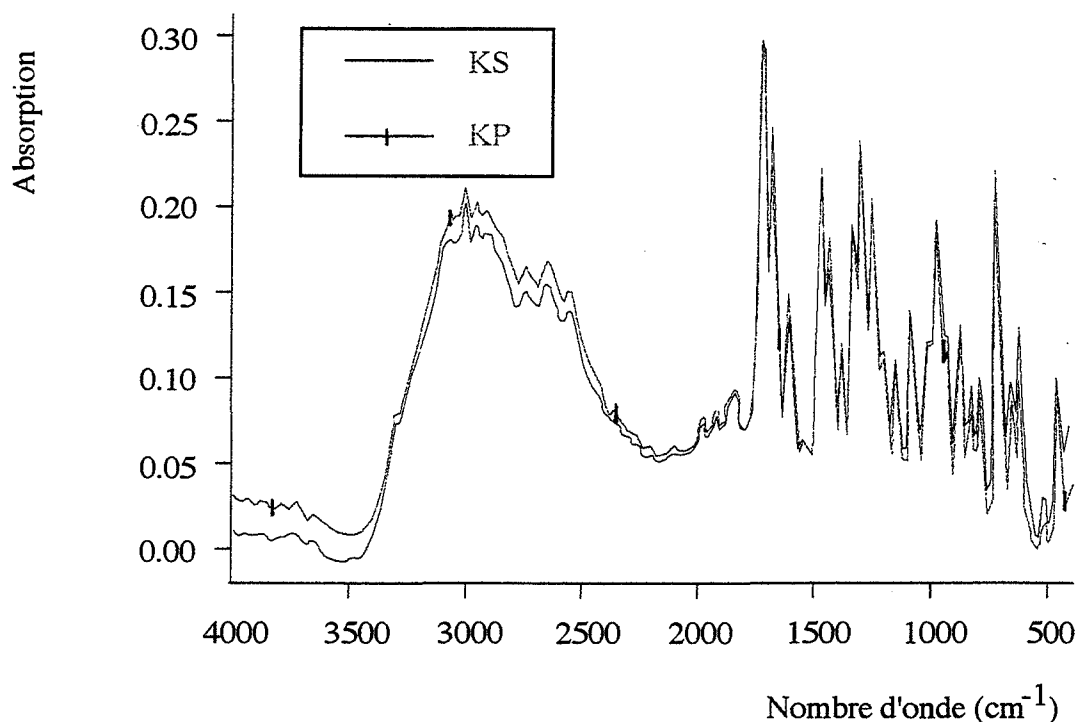


Figure II.2. : spectres d'absorption infrarouge des deux variétés de kétoprofène.

Il est possible de retrouver les groupements chimiques de la molécule à partir des fréquences d'absorption (tableau II.1.).

Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Mouvement du groupement fonctionnel
3287	Vibration du groupement C=O, harmonique de la vibration à 1655 cm ⁻¹
3055	Vibration des liaisons CH des groupements aromatiques
2983	Vibration antisymétrique du groupement CH ₃
2881	Vibration symétrique du groupement CH ₃
2000 à 1700	Vibrations harmoniques du cycle aromatique substitué en méta
1696	Vibration du groupement C=O d'une fonction acide COOH dimérisée
1655	Vibration du groupement C=O
1590-1448	Vibrations des cycles aromatiques et de déformation du groupement CH ₃
1417	Vibration de la liaison OH d'une fonction COOH dimérisée
1370	Vibration angulaire du groupement CH ₃
1318 à 1226	Vibration de la liaison C-O d'une fonction COOH dimérisée
964	Vibration due à l'échange d'atomes H entre deux fonctions COOH dimérisées

Tableau II.1. : mouvements des groupements fonctionnels associés aux bandes d'absorption observées entre 4000 cm⁻¹ et 400 cm⁻¹.

Notons l'absence de bandes d'absorption pour des nombres d'onde supérieurs à 3000 cm⁻¹ confirmant la forme anhydre des produits étudiés.

L'analyse par absorption infrarouge des poudres met en évidence une dimérisation des molécules au niveau de leur groupement acide carboxylique.

1.2. Analyse par diffraction de rayons X

Les deux variétés de kétoprofène présentent des pics de diffraction pour les mêmes valeurs d'angle 2θ (figure II.3.).

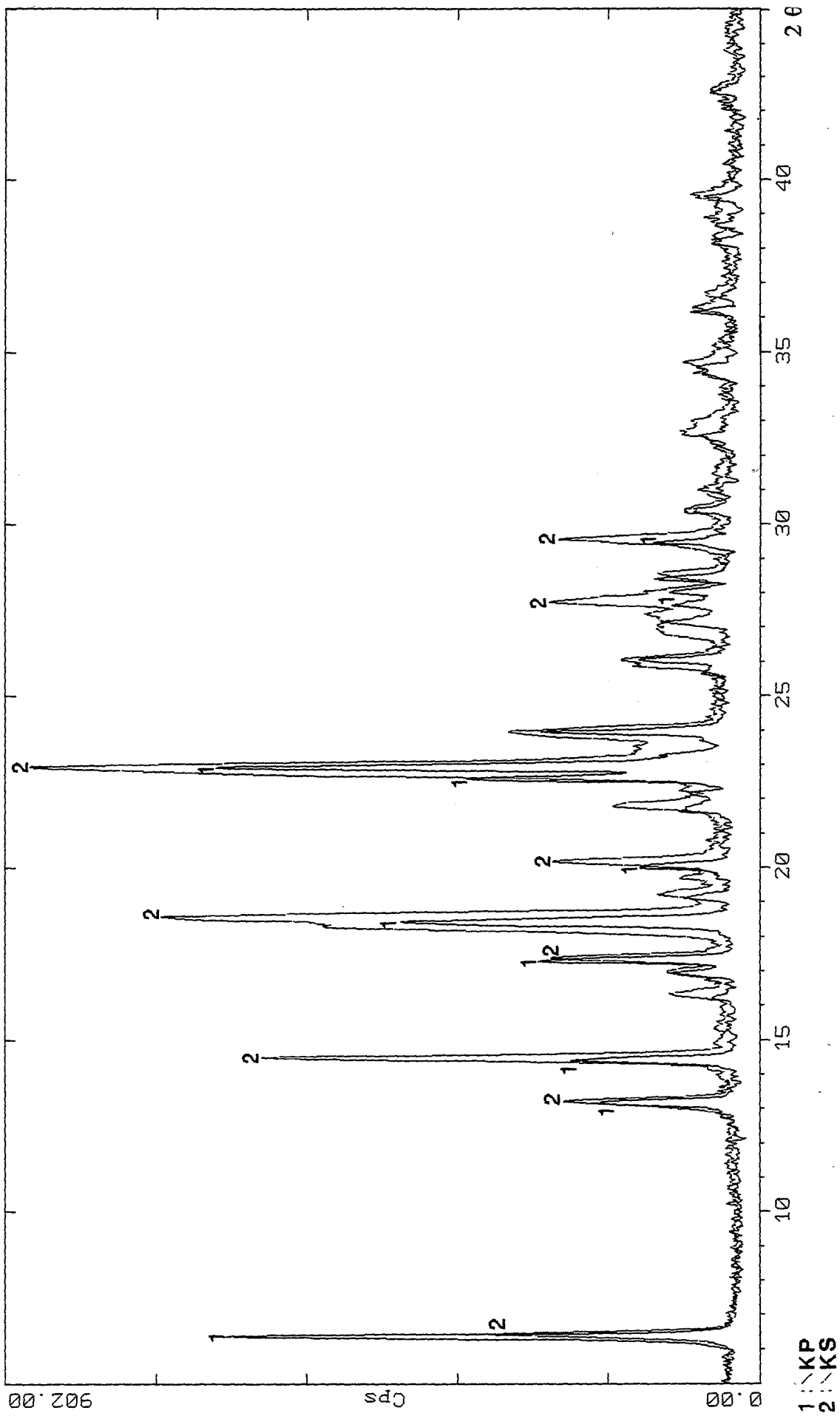


Figure II.3. : diffractogrammes de rayons X des variétés KS et KP de kétoprofène.

Ces poudres ont donc des compositions chimiques identiques et sont cristallisées dans le même système cristallin avec des paramètres de maille analogues. Ces derniers sont déterminés à l'aide du logiciel d'indexation de raies "Win-Index" :

$$\begin{array}{lll} a = 0,78 \text{ nm} & b = 1,39 \text{ nm} & c = 0,61 \text{ nm} \\ \alpha = 94,7^\circ & \beta = 91,0^\circ & \gamma = 91,2^\circ \end{array}$$

La cellule élémentaire de ce réseau triclinique a un volume de $0,665 \text{ nm}^3$ et contient deux molécules de kétoprofène, éventuellement sous la forme d'un dimère.

L'indexation des pics de diffraction se traduit par l'association d'indices h, k, l à chaque pic répertorié à une valeur 2θ (tableau II.2.).

Deux différences observées entre les diffractogrammes des poudres KP et KS sont à mettre en relation avec les procédés de fabrication de ces produits :

- la moins bonne définition des pics du produit KS par rapport à celle des pics de la variété KP ;
- les différences d'intensité existant entre les pics de KP et de KS pour une même valeur de l'angle de diffraction 2θ .

La première observation est liée à la vitesse de cristallisation des poudres. En effet, la cristallisation beaucoup plus rapide de KS ne permet pas un grossissement des cristallites aussi important que dans le cas de la cristallisation beaucoup plus lente de KP. Une taille des cristallites plus petite se traduit par un élargissement des pics de diffraction [80].

Les intensités des pics sont fonction des directions selon lesquelles les cristallites se développent préférentiellement. Ces intensités dépendent donc du procédé utilisé pour synthétiser le composé. Ainsi, lorsque de petites quantités de chaque poudre KS et KP sont fondues en les maintenant à 96°C sous air pendant une heure, puis remises dans l'atmosphère du laboratoire, les solides recristallisés au bout d'une dizaine de jours présentent des diffractogrammes totalement identiques (figure II.4.).

Cette suite d'opérations (fusion/cristallisation) a permis d'effacer l'histoire antérieure des échantillons de KP et KS. Les cristallites de KP et KS nouvellement formés selon le même procédé présentent des directions de croissance privilégiées qui ne sont pas celles des cristallites des poudres initiales.

La spectroscopie infrarouge et l'analyse par diffraction de rayons X indiquent que les deux poudres de kétoprofène sont des produits purs de structures cristallographiques comparables, mais chacun avec des directions de croissance privilégiées.

h	k	l	2θ observé (°)	2θ calculé (°)	Δ (2θ) (°)
0	1	0	6,381	6,388	-0,007
1	1	0	13,141	13,127	0,014
0	0	1	14,109	14,132	-0,023
0	1	1	16,267	16,278	-0,011
-1	2	0	16,938	16,923	0,015
1	2	0	17,300	17,300	-0,000
1	0	-1	18,266	18,209	0,057
0	2	-1	18,512	18,513	-0,001
1	0	1		18,543	-0,031
-1	1	-1	19,142	19,147	-0,005
-1	1	1	19,644	19,631	0,013
1	1	1	20,106	20,104	0,002
0	2	1		20,121	-0,015
-1	2	-1	21,725	21,742	-0,017
1	2	-1		21,758	-0,033
2	0	0	22,705	22,744	-0,039
-1	2	1	22,855	22,866	-0,011
2	1	0	23,797	23,785	0,012
0	3	1	25,099	25,095	0,004
1	3	-1	25,926	25,900	0,026
-2	2	0		25,928	-0,002
2	0	-1	26,784	26,808	-0,024
-2	1	-1	27,667	27,634	0,033
-1	4	0	27,974	27,974	0,000

Tableau II.2. : indices hkl et angles de diffraction 2θ calculés par le logiciel Win-Index connaissant les angles de diffraction 2θ observés expérimentalement.

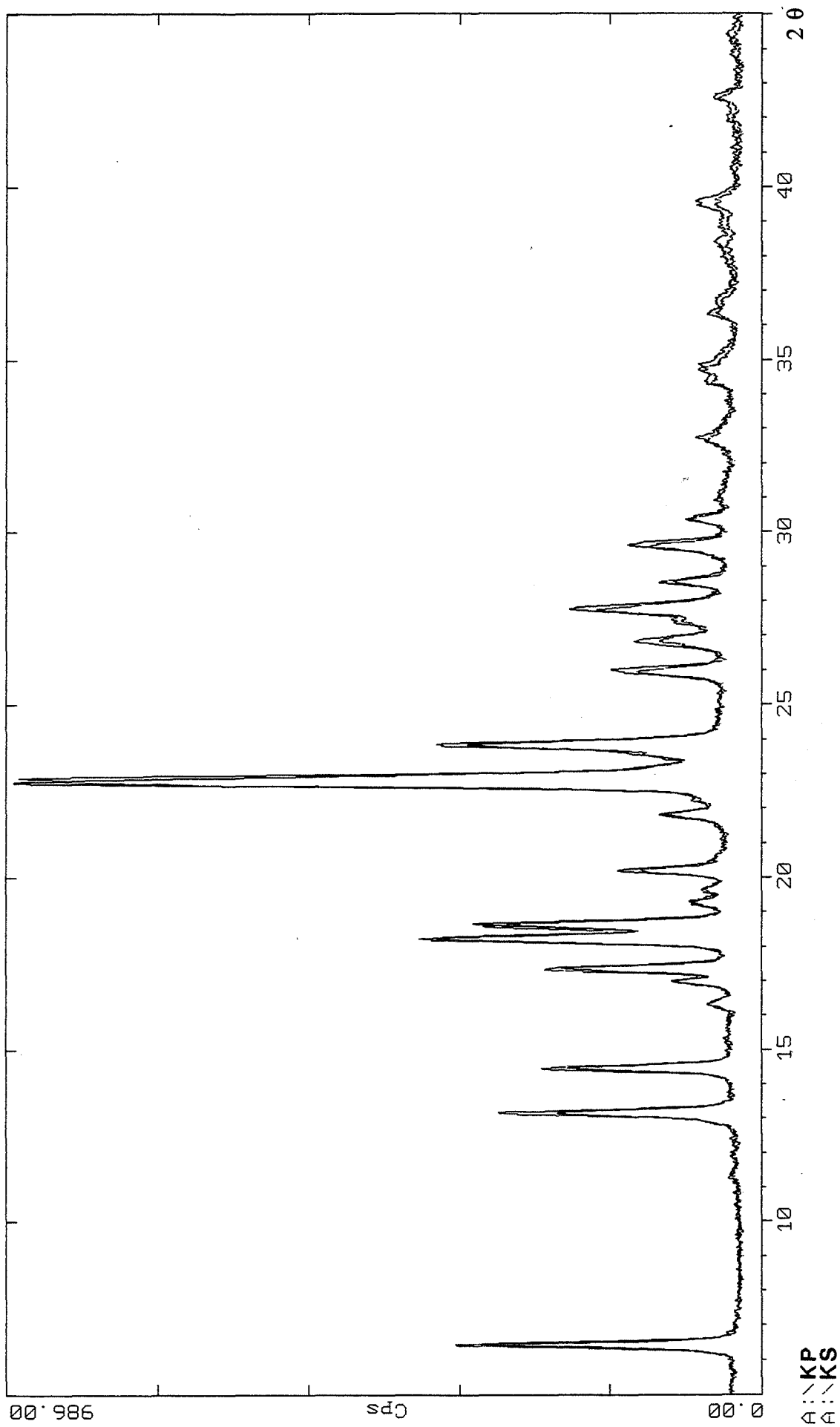


Figure II.4. : diffractogrammes de rayons X des variétés KS et KP de kétoprofène après fusion et recristallisation.

2. Texture

De visu nous constatons des différences texturales très nettes entre les deux variétés de kétoprofène : le kétoprofène poudre présente une taille de grains beaucoup plus faible que celle du kétoprofène à cristallisation sphérique. Diverses techniques expérimentales permettent de confirmer cette observation et de définir un certain nombre de caractéristiques texturales de ces deux produits.

2.1. Paramètres texturaux de l'espace des grains.

La texture granulaire est étudiée à l'aide de deux techniques : la microscopie électronique à balayage et la granulométrie laser.

2.1.1. Observation par microscopie électronique à balayage

Une telle observation révèle des différences importantes entre les morphologies des poudres KP et KS.

Ces produits présentent des grains de forme et de taille non comparables.

Le kétoprofène KS est constitué de grains lisses parfaitement sphériques légèrement aplatis de diamètre moyen 200 à 300 μm (figure II.5.).

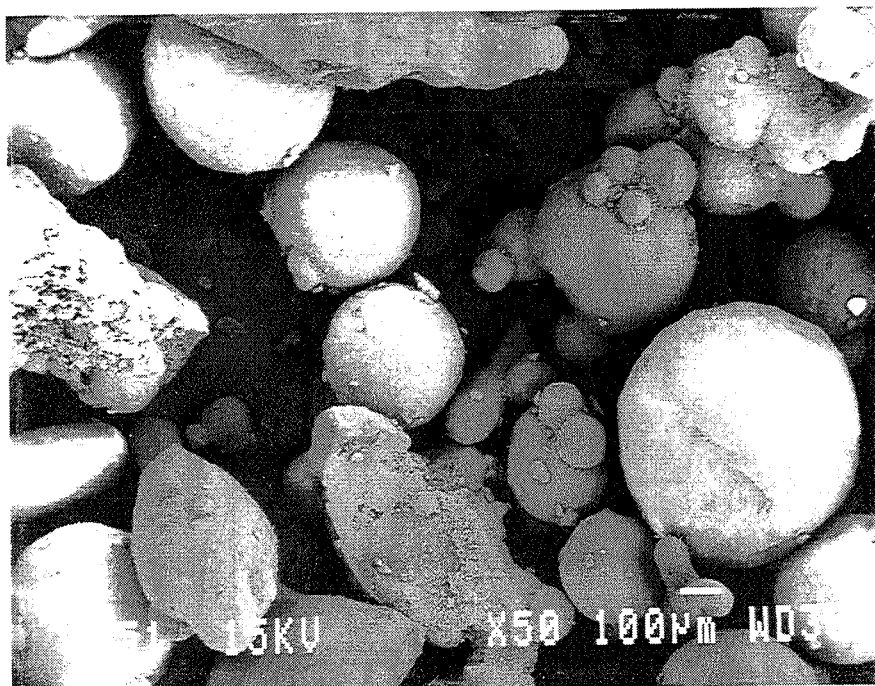


Figure II.5. : observation par microscopie électronique à balayage du kétoprofène à cristallisation sphérique (KS).

Chaque grain correspond à la cristallisation isotrope du kétoprofène autour d'un germe de la solution initiale. Dans le cas du kétoprofène poudre (pas d'addition de

germe), la cristallisation s'effectue sous la forme de plaquettes de dimensions moyennes $30\ \mu\text{m} \times 10\ \mu\text{m} \times 5\ \mu\text{m}$ (figure II.6.). Nous observons également la présence d'une quantité non négligeable de fines particules à la surface des plaquettes.

Au grossissement utilisé pour la photo II 6, nous distinguons à la surface des grains de KS des éléments rappelant les plaquettes du KP (figure II.7.).

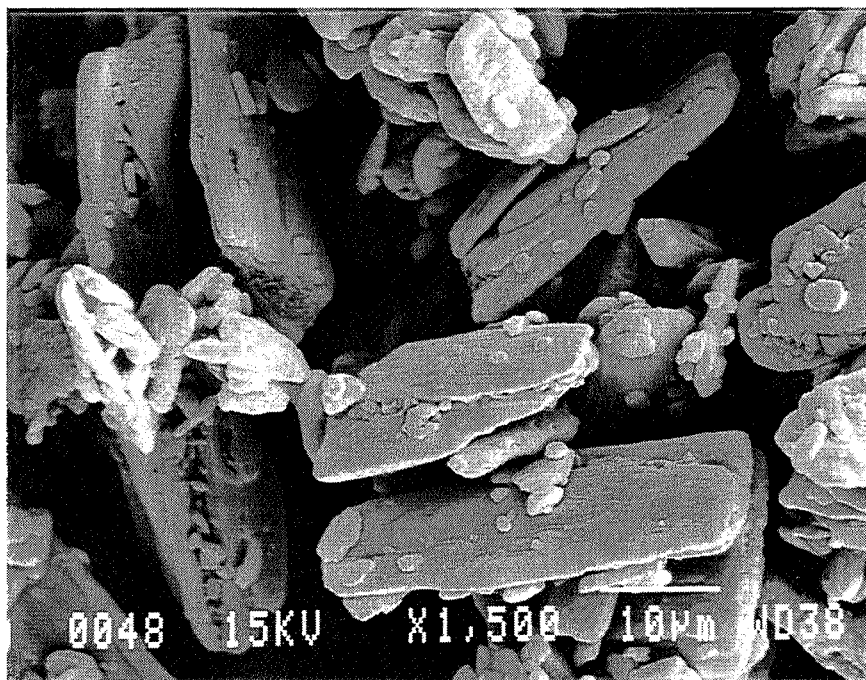


Figure II.6. : observation par microscopie électronique à balayage du kétopro-fène poudre (KP).

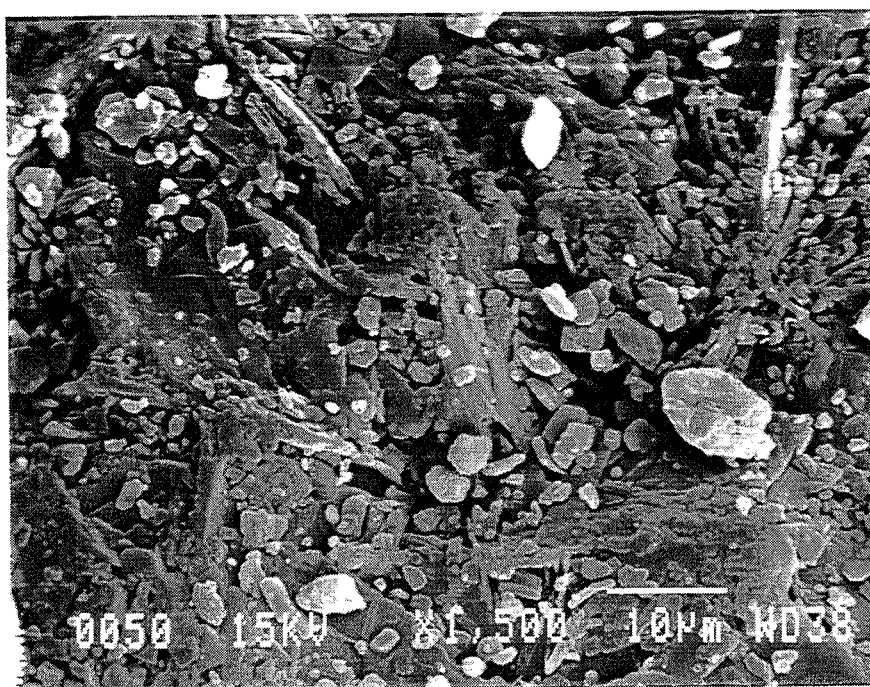


Figure II.7. : observation par microscopie électronique à balayage de la surface d'un grain de KS.

Les grains de KS peuvent éventuellement être considérés comme des agrégats de particules (plaquettes ?) plus petites.

2.1.2. Analyse par granulométrie laser

Le kétoprofène est soluble dans l'éthanol et s'agglomère lorsqu'il est plongé dans l'eau en raison de son caractère fortement hydrophobe (2 cycles aromatiques dans la molécule). Aussi pour réaliser les analyses granulométriques, nous avons dispersé les poudres dans du n-hexane pur. Le milieu subit une agitation par l'intermédiaire d'un barreau magnétique.

Les répartitions granulométriques obtenues (figures II.8. et II.9.) confirment les observations microscopiques. Le kétoprofène à cristallisation sphérique présente une distribution en volume de particules centrée sur un diamètre de particule de 160 μm .

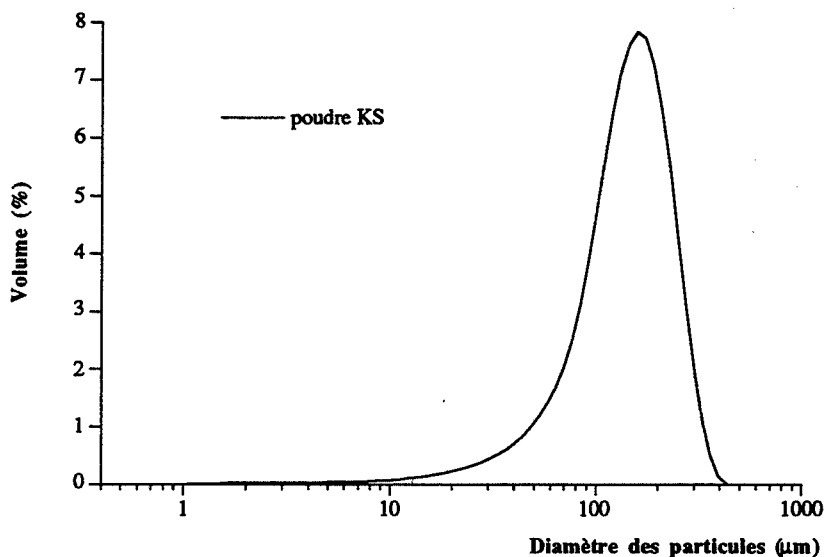


Figure II.8. : distribution granulométrique de la poudre KS analysée par granulométrie laser.

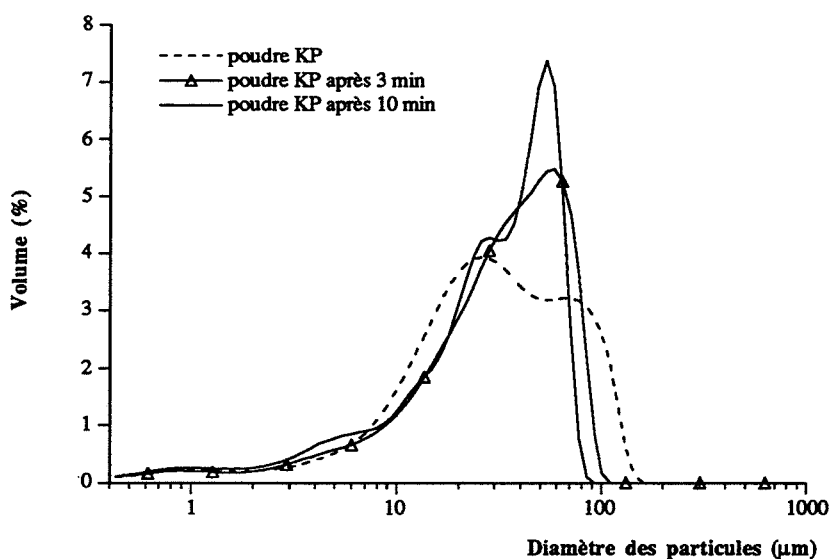


Figure II.9. : évolution dans le temps de la distribution granulométrique de la poudre KP analysée par granulométrie laser

Cette valeur est inférieure à celle évaluée de visu au microscope électronique, ce qui peut indiquer une fracture de certains grains lors de leur dispersion dans l'hexane.

Ce phénomène est limité aux premiers instants de la dispersion, puisqu'il n'est pas observé de changement de la répartition granulométrique du KS au cours du temps.

Au contraire la répartition granulométrique du KP évolue beaucoup au cours du temps.

En raison de leur petite taille, les grains du kétoprofène poudre sont très cohésifs et donc agglomérés.

La présence du barreau magnétique permet de désagglomérer la poudre, d'où une évolution de la distribution granulométrique au cours du temps. Par ailleurs, nous observons que la distribution se centre sur un diamètre de particules de 57 μm , supérieur à celui estimé par microscopie électronique à balayage. Il semble donc que malgré l'agitation, le kétoprofène poudre dans l'hexane se stabilise sous forme de petits agglomérats.

La distribution granulométrique obtenue par granulométrie laser n'est alors pas représentative des grains individuels.

2.2. Paramètres texturaux de l'espace des pores

La texture poreuse des poudres et des comprimés de kétoprofène est caractérisée par les mêmes grandeurs et avec les mêmes techniques que celles exposées dans le chapitre des lactoses. Comme nous avons pu le constater dans le cas des lactoses, certaines propriétés mécaniques des comprimés dépendent fortement de leur texture poreuse, d'où un intérêt certain à définir le mieux possible les caractéristiques texturales de l'espace des pores.

2.2.1 Surface spécifique

Les surfaces spécifiques des poudres et comprimés de kétoprofène sont déterminées par la méthode d'adsorption de krypton couplée à l'équation BET. Le mode opératoire est celui fixé lors de l'étude des lactoses.

a. Les poudres

Les surfaces spécifiques des deux variétés de kétoprofène sont du même ordre de grandeur et de faibles valeurs ($< 1 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$), bien que celles-ci soient nettement supérieures à celles obtenues pour les poudres de lactose. Les produits KS et KP présentent des surfaces spécifiques respectives égales à $0,55 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ et de $0,79 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$.

Il est possible de calculer les surfaces géométriques des deux poudres de kétoprofène. La surface géométrique du kétoprofène à cristallisation sphérique constitué de grains

sphériques de rayon moyen \bar{R} égal à $80 \mu\text{m}$ est calculée à partir de la formule suivante :

$$S_g = \frac{3}{\rho \bar{R}}$$

ρ est la masse volumique vraie du matériau, égale à $1,27 \text{ g.cm}^{-3}$ pour le kétoprofène.

La surface géométrique du KS est de $0,03 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$, c'est à dire d'un ordre de grandeur nettement inférieur à celui de la surface spécifique mesurée ($0,55 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$).

Les grains de kétoprofène KS présentent donc une porosité interne ; la faible valeur de la surface spécifique ne permet pas d'envisager une éventuelle microporosité granulaire.

La surface géométrique du kétoprofène poudre est calculée en supposant les grains parallélépipédiques de dimensions moyennes L, l et h égales à $30 \mu\text{m} \times 10 \mu\text{m} \times 5 \mu\text{m}$:

$$S_g = \frac{2(Ll + Lh + lh)}{\rho L l h}$$

La valeur calculée vaut $0,5 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$. La surface géométrique est donc proche de la surface spécifique ($0,8 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$) ; les grains de kétoprofène KP présentent une porosité interne très faible.

b. Les comprimés

Des comprimés de kétoprofène KS et KP sont réalisés à partir d'échantillons de $0,5 \text{ g}$ de poudre selon le mode opératoire précisé dans le paragraphe A.2.2.1.b. du Chapitre I avec le matériel décrit.

Les courbes décrivant l'évolution de la surface spécifique des comprimés de KS et de KP en fonction de la pression à laquelle ils ont été consolidés (figure II.10.) ont des allures fort différentes, bien que présentant toutes deux un maximum. La pente importante de la courbe de surface spécifique du kétoprofène KS entre 0 et 38 MPa révèle une forte fragmentation des grains dans ce domaine de pressions de consolidation. Les particules fragmentées se déforment plastiquement de façon très efficace jusqu'à 150 MPa . A tel point que les milieux granulaires comprimés à des pressions supérieures à 150 MPa présentent peu d'évolution de leur surface spécifique : l'essentiel des liaisons interparticulaires est réalisé à 150 MPa .

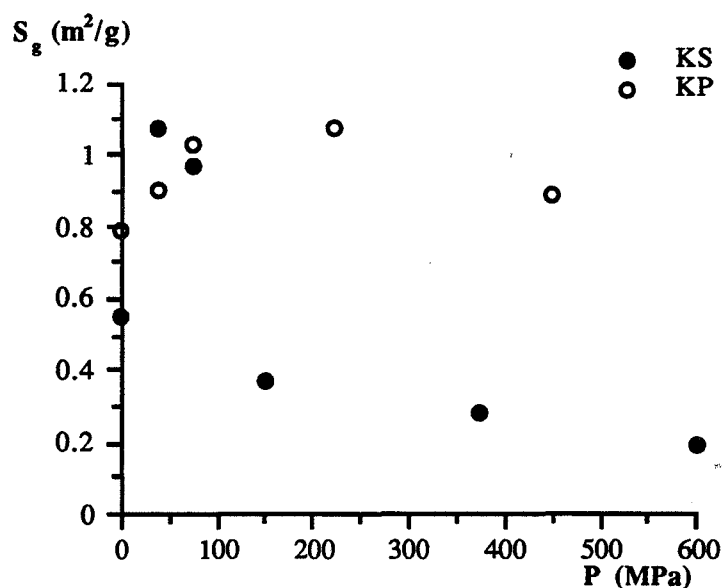


Figure II.10. : évolution de la surface spécifique des produits KS et KP en fonction de leur pression de consolidation.

La courbe de surface spécifique des comprimés de kétoprofène poudre présente peu de variations, caractéristique d'une fragmentation peu importante des grains de la poudre.

Ces observations sont tout à fait en accord avec la texture granulaire des deux poudres. En effet il est très difficile de rompre des grains dont la taille est de l'ordre d'une dizaine de microns, ce qui est le cas des grains du produits KP ; par contre les grains de la poudre KS sont dix fois plus gros que ceux du KP et ont par conséquent une probabilité plus forte de se fragmenter.

2.2.2. Volume poreux

a. Les poudres

Les volumes poreux des poudres de kétoprofène sont déterminés, comme ceux des poudres de lactose, par le service de Chimie-Physique de Rhône-Poulenc à Décines.

Après dégazage, les poudres KS et KP ont respectivement 61 % et 52 % de porosité totale déterminée par intrusion de mercure.

Cette porosité est, dans le cas du KP, uniquement inter-granulaire. En ce qui concerne la variété KS, deux types de volumes poreux sont mis en évidence :

- un volume poreux inter-granulaire (52 %) ;
- un volume poreux intra-granulaire (19 %).

La comparaison des surfaces spécifique et géométrique pour chacune des poudres laissait présager ces différences entre les textures poreuses des deux variétés de kétoprofène.

Par ailleurs, la double porosité du KS est en accord avec les observations faites au microscope électronique à balayage. En effet, les grains de KS apparaissent comme des agrégats de fines particules, il est alors fortement probable qu'ils possèdent une certaine porosité interne.

b. Les comprimés

Les comprimés sont obtenus selon la procédure indiquée au paragraphe A.2.2.1.b. du Chapitre I.

La détermination des volumes poreux des comprimés de kétoprofène est réalisée par intrusion de mercure à l'aide d'un porosimètre 2000 de Carlo-Erba, dans les conditions décrites au paragraphe A.2.2.2.b. du Chapitre I.

A pressions de consolidation égales, les comprimés de KS et de KP ont des porosités quasiment identiques (figure II.11.). Il semble que la forte fragmentation granulaire ayant lieu pour des pressions de consolidation inférieures à 38 MPa supprime tout effet éventuel de la texture des grains de KS sur la porosité des comprimés formés.

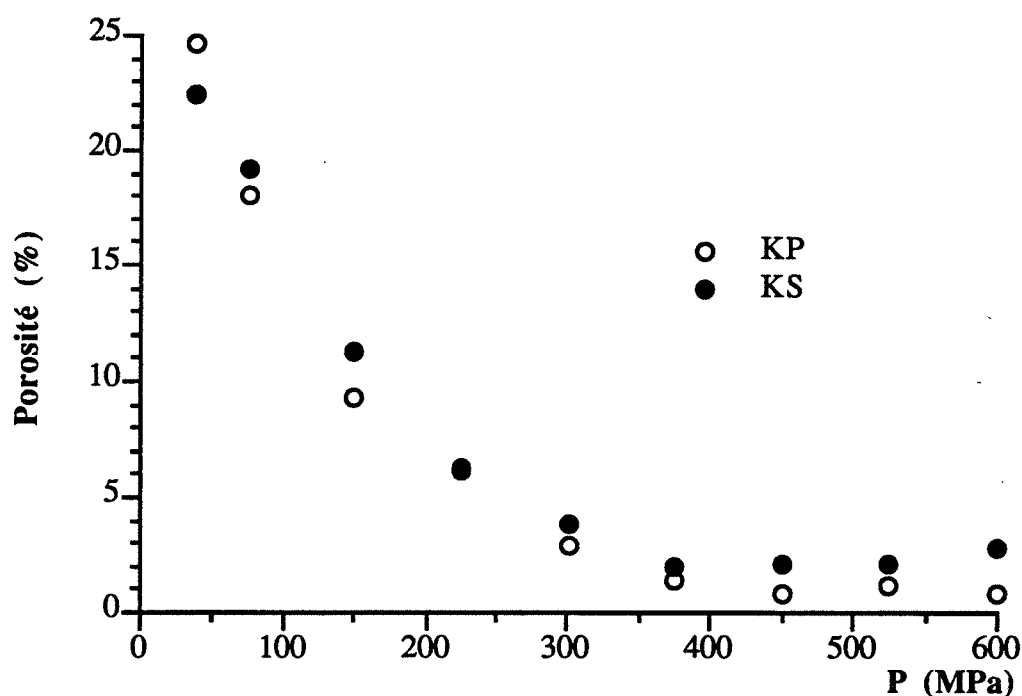


Figure II.11. : évolution de la porosité des comprimés de kétoprofène en fonction de leur pression de consolidation.

2.2.3. Distribution poreuse

a. Les poudres

Les distributions des diamètres des pores sont fort différentes d'une variété de kétoprofène à l'autre (figure II.12.), ainsi que permettaient de le supposer les observations faites à propos des volumes poreux des deux produits.

Ainsi le volume poreux exclusivement inter-granulaire du kétoprofène poudre est constitué de pores dont la plus grande partie ont un diamètre de quelques microns.

En ce qui concerne le kétoprofène à cristallisation sphérique, il faut distinguer deux familles de pores. Les pores constitutifs de l'espace inter-granulaire ont des diamètres compris entre 10 et 200 μm . Quant aux pores intra-granulaires, leur diamètre est beaucoup plus faible et varie de 10 μm à moins de 10 nm.

La surface spécifique du kétoprofène poudre est légèrement plus grande que celle du KS, bien que le volume poreux de ce dernier soit plus grand, en raison de la taille nettement plus petite des pores de la poudre KP par rapport à celle des pores de la poudre KS.

b. Les comprimés

A pression de consolidation fixée, les comprimés KP et KS, dont les porosités sont semblables, renferment des pores dont les rayons moyens ont des valeurs très proches (figure II.13.). Les répartitions des rayons des pores d'un comprimé de KP et d'un autre de KS sont cependant fort différentes, révélant des textures poreuses des comprimés distinctes.

L'étude des porogrammes des comprimés de KS révèle que pour des pressions de consolidation relativement faibles (38 MPa), la distribution du volume poreux en taille de pores est monomodale et répartie dans un intervalle de rayons de pores [0,1 μm ; 5 μm] (figure II.14a.). Cette distribution correspond à la porosité intra-granulaire de la poudre, la porosité inter-granulaire étant éliminée lors de la consolidation.

Pour des pressions de consolidation plus fortes, la distribution est déplacée vers des rayons plus petits et la porosité décroît. Le volume poreux est comblé au fur et à mesure de la compression. Notons, pour des pressions supérieures ou égales à 150 MPa, l'aspect bimodal pris par la distribution du fait de l'apparition de pores de rayons inférieurs à 0,01 μm (figure II.14b.).

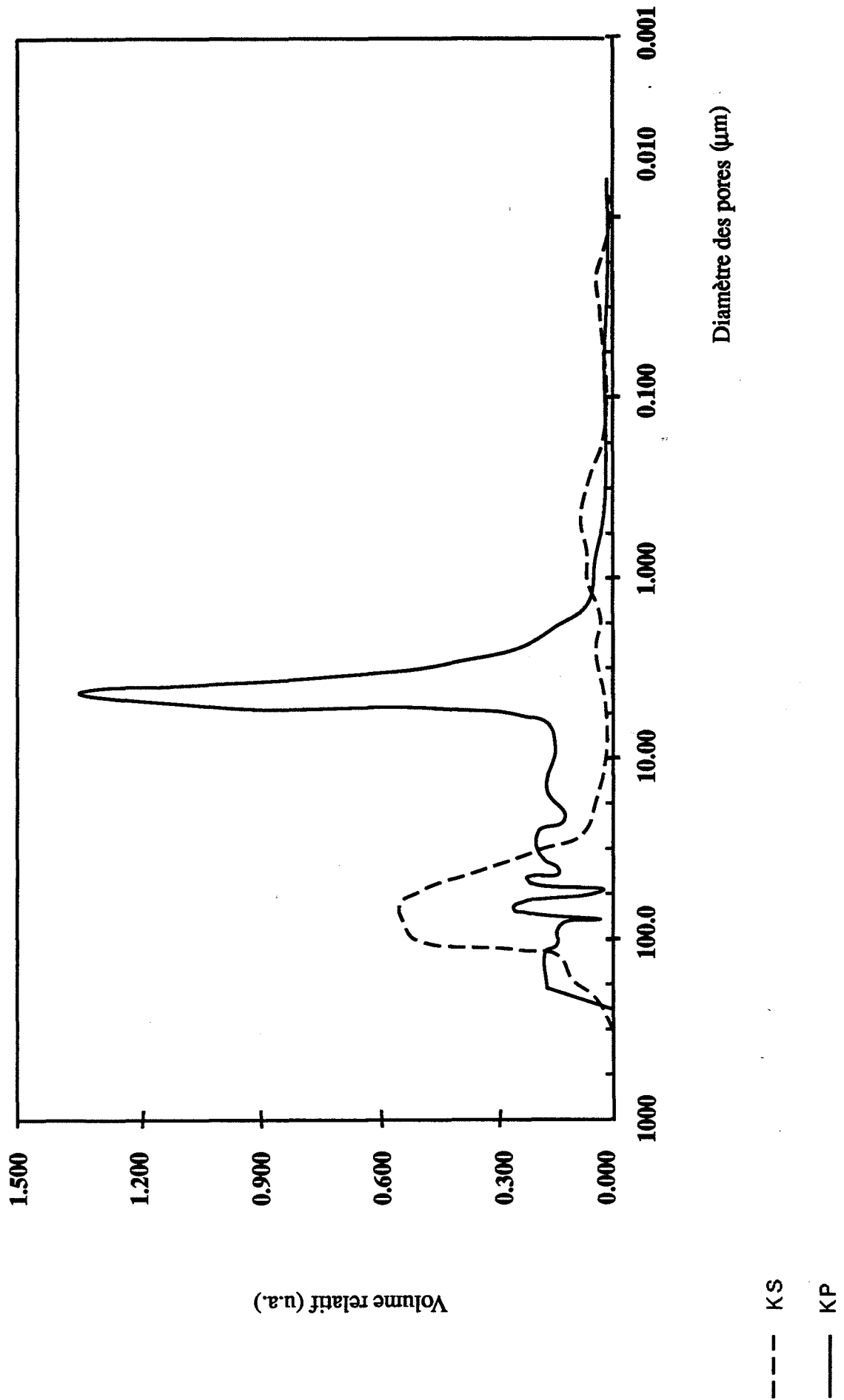


Figure II.12. : porogrammes des poudres de kétoprofène

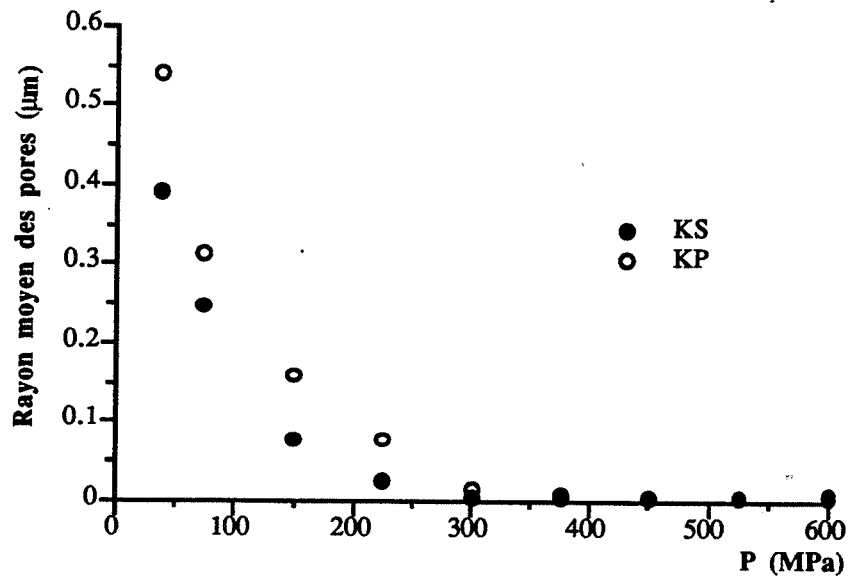
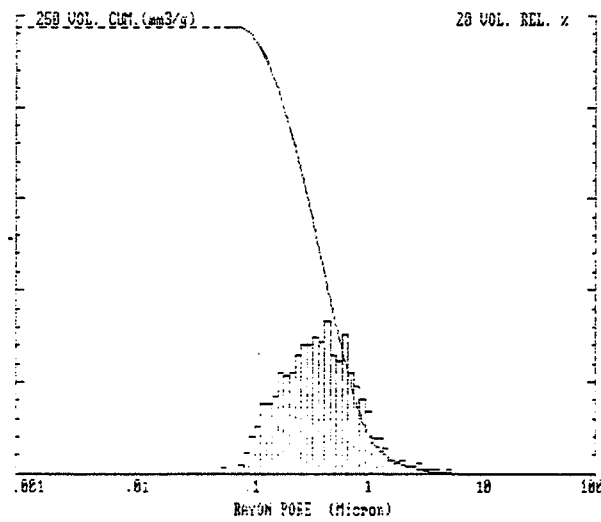
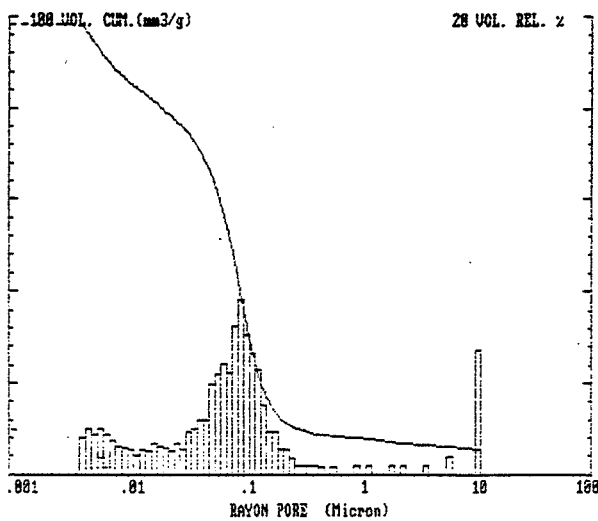


Figure II.13. : évolution du rayon moyen des pores des comprimés de kétoprofène en fonction de leur pression de consolidation.



a) : $P_c = 38$ MPa

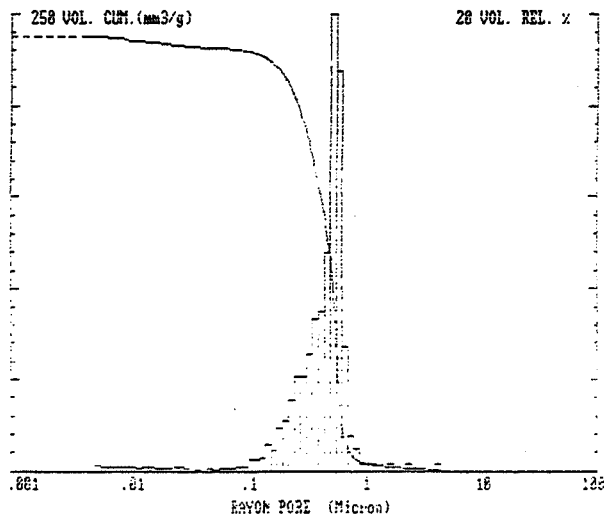


b) : $P_c = 150$ MPa

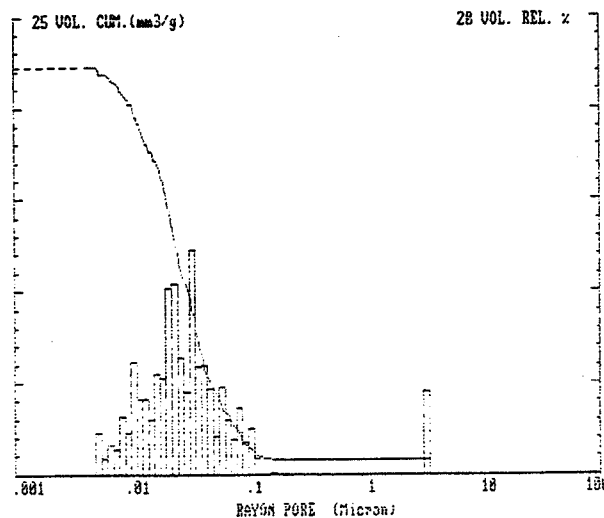
Figure II.14. : porogrammes de comprimés de KS réalisés à 38 MPa (a) et 150 MPa (b).

Dans le cas des comprimés de KP, la distribution du volume poreux en taille de pores est monomodale quelle que soit la pression de compression. Lorsque cette pression est accrue, la distribution est déplacée vers des rayons de pores plus petits indiquant ainsi la consolidation du milieu. A faible pression de consolidation (38 MPa), les pores ont des rayons compris entre 0,1 μm et 1 μm (figure II.15a.), ce qui correspond à une réduction du volume inter-granulaire de la poudre. Nous constatons que le mercure ne possède pas une pression d'intrusion suffisante (190 MPa) pour combler tous les pores des échantillons comprimés à plus de 225 MPa (figure II.15b.).

L'existence de pores de rayon inférieur à 4 nm, non accessibles au mercure avec l'appareillage utilisé, n'influe pas de façon sensible sur les valeurs de la porosité des comprimés ou compacts. En effet, le volume de ces pores de très petite taille est négligeable par rapport au volume poreux total. Les rayons moyens indiqués sur la figure II.13. sont donc surestimés pour des pressions de consolidation supérieures à 150 MPa dans le cas des comprimés de KS et supérieurs à 225 MPa dans le cas des comprimés de KP.



a) : $P_c = 38$ MPa



b) : $P_c = 300$ MPa

Figure II.15. : porogrammes de comprimés de KP réalisés à 38 MPa (a) et 300 MPa (b).

Les surfaces spécifiques des comprimés et compacts de KS sont de façon générale plus faibles que celles des échantillons de KP, pour les mêmes pressions de consolidation. Ceci peut paraître en contradiction avec le fait que les comprimés de KS présentent des pores plus petits que ceux de KP pour des volumes poreux quasi identiques. En fait, il n'en est rien car les pores de ces produits sont de formes différentes.

Dans le cas des comprimés de KP dont les grains ont la forme de plaquettes, nous pouvons supposer des pores de forme plate. Cette hypothèse permet de retrouver la même valeur de surface spécifique déduite soit de l'adsorption de krypton, soit de la répartition du volume poreux en fonction de la taille des pores, établie par porosimétrie au mercure.

La forme des pores des comprimés du KS ne peut pas être bien définie ; ils correspondent sans doute à un mélange de pores de forme plate avec d'autres de forme cylindrique, conique ou en bouteille d'encre.

Les conclusions principales auxquelles aboutit l'étude physico-chimique sont les suivantes :

- i) Les deux variétés de kétoprofène ont des structures cristallo-chimiques fort semblables. Les différences de directions privilégiées de croissance des cristaux de KP et de KS peuvent cependant être à l'origine de comportements différents de ces deux matériaux lors de leur compression. De ceci peuvent alors découler des différences texturales et mécaniques entre les comprimés de KP et de KS.
- ii) Les deux poudres de kétoprofène se distinguent facilement l'une de l'autre à partir de leurs caractéristiques texturales.
- iii) La cristallisation sphérique est un procédé de synthèse du kétoprofène sous une forme granulométrique très intéressante de plusieurs points de vue. Le diamètre important des grains et leur régularité rendent la poudre KS facilement et agréablement manipulable. L'évolution de la surface spécifique des comprimés avec la pression de consolidation appliquée indique une forte fragmentation des grains, qui n'est vraisemblablement pas sans conséquence sur la compressibilité de la poudre et la cohésion des comprimés obtenus.

3. Comprimabilité

Après avoir établi les caractéristiques physico-chimiques des deux variétés de kétoprofène, nous étudions leur comprimabilité à travers l'examen de plusieurs propriétés mécaniques. Des relations entre caractéristiques physico-chimiques et propriétés mécaniques sont mises en évidence.

3.1. Coulabilité

Aucune mesure destinée à quantifier la coulabilité des deux poudres de kétoprofène

n'est réalisée. Néanmoins il apparaît clairement lors de sa manipulation que la coulabilité du kétoprofène poudre est fort médiocre. En raison de la très petite taille des grains de KP, les forces d'adhésion inter-granulaires sont suffisamment importantes pour provoquer une forte agglomération de la poudre. Par conséquent, nous pouvons tout à fait prévoir que la mise en place de cette poudre dans les matrices des machines à comprimer se fera très difficilement et de façon non régulière.

En raison de sa mauvaise coulabilité, le kétoprofène poudre est d'ores et déjà classé dans la catégorie des poudres non utilisables en compression directe.

Le procédé de cristallisation sphérique améliore considérablement la coulabilité du kétoprofène, en raison du plus grand diamètre des grains synthétisés et de l'absence de rugosité de surface marquée de ces grains. Du point de vue de la coulabilité, la cristallisation sphérique est un procédé de synthèse des poudres tout à fait favorable lors de la compression directe de ces dernières.

3.2. Compressibilité

L'étude des lactoses a montré que leur compressibilité varie avec leur texture. Il paraît alors logique de s'attendre à des différences de compressibilité entre les deux variétés de kétoprofène, puisque ces dernières présentent des caractéristiques texturales fort différentes.

3.2.1. Exploitation des cycles de compression

a. Appareillage

La compressibilité des poudres et la cohésion des compacts sont étudiées, comme dans le cas des lactoses, au laboratoire de Pharmacie Galénique de Limoges. Nous avons bénéficié pour l'étude des propriétés mécaniques du kétoprofène d'un appareillage récemment installé dans ce laboratoire.

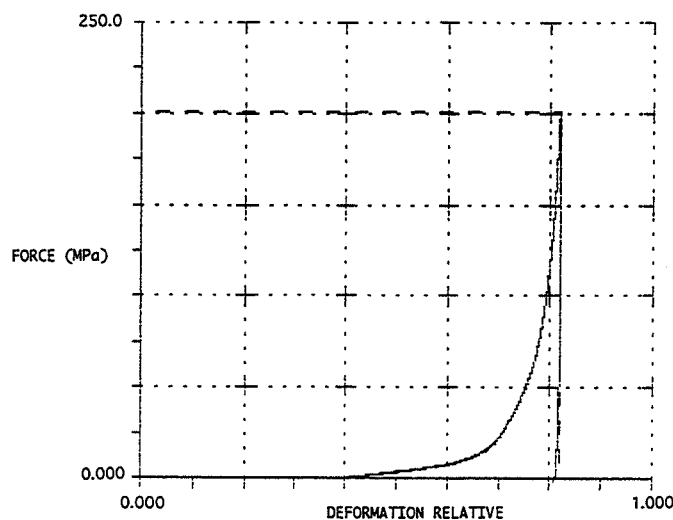
Ce nouvel appareillage est constitué d'une presse Lloyd Instruments 6000 R qui peut être pilotée par un micro-ordinateur.

Un logiciel permet d'acquérir, au cours d'un cycle de consolidation ou de rupture, les couples de valeurs pression appliquée/déformation relative. Ces données sont enregistrées en fin de cycle, puis traitées afin de déterminer les paramètres de Heckel-Gonthier.

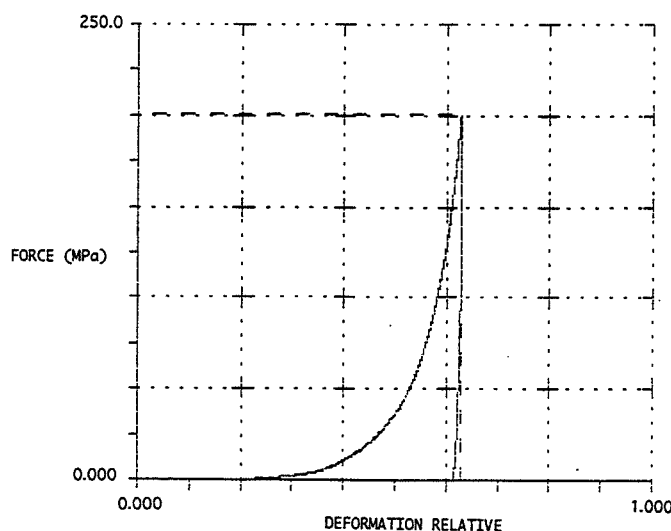
Par ailleurs une cellule de consolidation de dimensions inférieures à celles de la cellule utilisée pour les lactoses a été réalisée permettant ainsi d'atteindre une pression de consolidation maximale égale à 200 MPa. Cette cellule cylindrique a un diamètre de 5 mm et une hauteur de 30 mm. Ces dimensions permettent de négliger les effets de bord lors de la consolidation de la poudre. Le protocole opératoire reste le même que celui fixé lors de l'étude des lactoses avec la presse Seditech.

b. Cycles de compression

Les cycles de consolidation des poudres KP et KS à une pression maximale de 200 MPa sont représentés figure II.16. L'exploitation de ces cycles permet de retrouver un certain nombre de relations entre la compressibilité des poudres et leurs caractéristiques physico-chimiques, établies dans le cas des lactoses. Ainsi nous observons que la poudre dont les grains sont les plus petits et de forme irrégulière, le kétoprofène poudre, est beaucoup plus difficile à mettre en place dans la cellule de consolidation que le kétoprofène à cristallisation sphérique, ce que l'examen de la coulabilité de ces poudres laissait prévoir.



a) : KP



b) : KS

Figure II.16. : cycles de compression d'échantillons de 0,54 g de kétoprofène KP (a) et de 1,1 g de KS (b) pour une pression de consolidation maximale égale à 200 MPa.

Ceci se manifeste par une phase de réarrangement granulaire du kétoprofène poudre environ deux fois plus importante que celle du kétoprofène à cristallisation sphérique.

En raison de leur taille élevée, les grains de kétoprofène KS subissent des forces de pesanteur d'intensité plus forte que celles des forces d'adhésion inter-granulaire. Le système granulaire se place alors dans un état de faible porosité sous le seul effet du poids des grains de KS. Au contraire les grains de KP sur lesquels les forces d'adhésion sont prédominantes, doivent subir une pression extérieure afin que la porosité du lit de poudre diminue.

Les cycles de consolidation présentés précédemment correspondent à des masses de poudre égales à 0,54 g pour le KP et 1,1 g pour le KS. Chacune de ces masses est celle de la quantité de poudre remplissant spontanément la cellule de consolidation, c'est à dire sans tassement préalable.

Par tassements successifs, nous avons réalisé un lit de poudre KP de masse 1,1 g de même volume (celui de la cellule) et de même porosité que pour le KS.

Le cycle de consolidation de 1,1 g de kétoprofène poudre est représenté figure II.17. La déformation relative, ayant lieu durant la phase de réarrangement granulaire, est réduite de moitié lorsque la poudre est tassée, et est égale à la déformation relative observée pour la même masse de poudre KS. Ceci permet de vérifier que cette première phase du cycle de compression est liée à la coulabilité de la poudre, c'est à dire qu'elle dépend essentiellement de la taille et de la forme des grains.

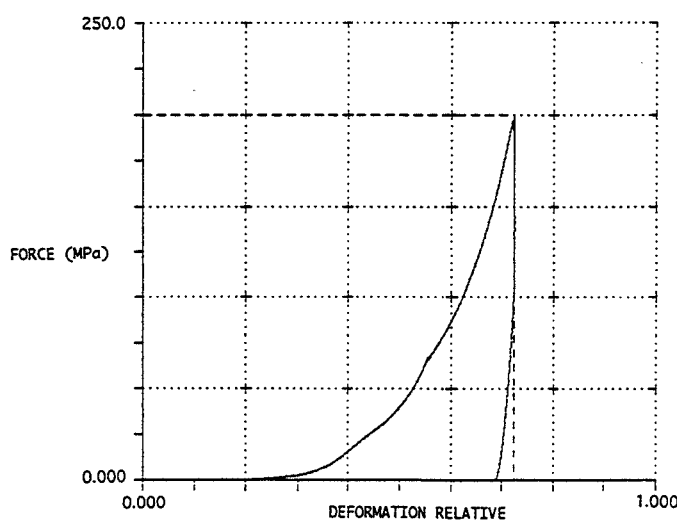


Figure II.17. : cycle de compression d'échantillons de 1,1 g de kétoprofène KP pour une pression de consolidation maximale égale à 200 MPa.

La phase de montée en pression d'un cycle de consolidation correspond à l'association des phénomènes de fragmentation, de déformation plastique et, dans une moindre mesure, de réarrangement granulaire pour aboutir à la formation d'un compact. A cette phase est associée une énergie spécifique de compression, correspondant à l'aire sous la courbe de

variation de la pression en fonction de la déformation relative du milieu granulaire. Les énergies déterminées dans le cas des courbes de la figure II.16. sont égales à 23 J.g^{-1} pour KS et 53 J.g^{-1} pour KP avec une incertitude de l'ordre de 10 %. Considérant le cas du lit de poudre KP tassé (figure II.17.), l'énergie spécifique a pour valeur 54 J g^{-1} .

L'énergie spécifique est donc indépendante de la densité initiale du lit de poudre. Elle est bien représentative de la quantité d'énergie fournie au système granulaire effectivement utilisée pour la formation du compact. Plus cette énergie est grande et meilleure est la compressibilité du matériau. Le kétoprofène KP présente donc une compressibilité supérieure à celle du kétoprofène à cristallisation sphérique. Notons qu'à l'aide de cette notion d'énergie spécifique, nous ne pouvons estimer que la compressibilité moyenne d'une poudre dans un certain domaine de pressions, [0 ; 200 MPa] dans le cas présent. Ainsi, bien qu'il apparaisse qu'aux faibles pressions ($< 50 \text{ MPa}$), le kétoprofène poudre est plus compressible que le kétoprofène KS, les aptitudes de ces deux matériaux à se densifier semblent fort semblables dans un domaine de fortes pressions ($> 100 \text{ MPa}$).

Sans écarter une éventuelle influence de la structure de ces produits, leurs comportements s'expliquent par les textures initiales des poudres et les évolutions de ces textures au cours de la compression.

Grâce à leur petite taille et à leur forme aplatie, les grains de kétoprofène poudre se réarrangent facilement sous l'application de faibles pressions qui doivent être, néanmoins suffisamment fortes pour vaincre les forces d'adhésion inter-granulaires. Le lit de poudre KP se densifie aisément sans pour autant acquérir beaucoup de cohésion. Ainsi, un lit de poudre KP consolidé à 10 MPa s'effrite lors du démoulage ; il n' a pas de cohésion suffisante.

Dans le cas du kétoprofène à cristallisation sphérique, la porosité du milieu granulaire reste relativement bloquée tant que la pression appliquée n'est pas assez élevée pour causer la fragmentation de certains grains. Une telle fragmentation entraîne un réarrangement granulaire et par conséquent une densification du système. Malgré sa faible densification, un compact de KS réalisé avec une pression égale à 10 MPa est suffisamment cohésif pour être démoulé, contrairement à un compact équivalent de poudre KP. La pression appliquée au lit de poudre KS ne permet pas une densification aussi importante que celle du lit de poudre KP ; par contre elle semble se concentrer aux points de contacts inter-granulaires et permettre ainsi d'établir un certain nombre de liaisons assurant une faible cohésion du système.

Dans le domaine des fortes pressions de consolidation ($> 100 \text{ MPa}$), les grains de KS et de KP ont subi une fragmentation importante qui a fait disparaître les textures initiales de ces poudres. Les milieux granulaires de KS et de KP se densifient de façons sensiblement identiques pour ces valeurs de la pression ; dans ce domaine les deux variétés de kétoprofène présentent des compressibilités semblables.

La troisième et dernière phase d'un cycle de compression est représentative du relâchement élastique du compact formé lors de la diminution de la pression de consolidation. Cette élasticité est liée à la structure cristallographique du matériau ; certains auteurs ont mis

en évidence que certaines faces cristallographiques sont caractérisées par un module d'Young plus important que celui d'autres faces [68].

Dans le cas des deux variétés de kétoprofène, la recouvrance élastique des compacts est difficile à estimer et est fort imprécise, néanmoins il semble que le compact de kétoprofène poudre présente plus d'élasticité que celui de KS.

3.2.2. Paramètres de Heckel-Gonthier

Disposant des valeurs expérimentales de la porosité ϕ du milieu granulaire sous une pression P, le logiciel d'exploitation détermine les paramètres K, B, α , β afin d'ajuster l'équation empirique de Heckel-Gonthier aux courbes expérimentales.

Les paramètres de cette équation :

$$\phi = K \exp. (-BP) + \alpha \exp (-\beta P)$$

sont identiques pour les deux variétés de kétoprofène (tableau II.3.).

Kétoprofène	K	B (MPa ⁻¹)	α	β (MPa ⁻¹)	m (g)	P (MPa)
KS	0,45	0,013	0,17	0,39	1,1	200
KP	0,55	0,013	0,23	0,15	1,1	200
KP	0,60	0,016	0,19	0,12	0,54	200
KS	0,50	0,016	0,14	0,26	8,7	60
KP	0,46	0,017	0,14	0,34	9,5	60
KP	0,46	0,015	0,10	0,16	11	60

Tableau II.3. : paramètres de Heckel-Gonthier calculés pour différentes masses de kétoprofène KS ou KP consolidés à 60 MPa ou 200 MPa.

Les compacts soumis à une pression de consolidation maximale égale à 200 MPa ont été réalisés à l'aide de la presse Lloyd ; ceux dont la pression de consolidation maximale est de 60 MPa ont été mis en forme avec la presse Seditech [81].

Il a été vérifié que, pour des conditions expérimentales identiques, les compacts réalisés avec l'une ou l'autre des presses présentent les mêmes caractéristiques physico-chimiques [50].

Quelles que soient la masse m du compact, la pression de consolidation maximale P et la variété de kétoprofène, chaque paramètre du tableau II.3. garde le même ordre de

grandeur. A partir de ces résultats, il s'avère impossible de dégager une relation entre ces paramètres et les caractéristiques structurales et/ou texturales des poudres.

En résumé, le kétoprofène poudre présente une meilleure compressibilité moyenne et une plus forte élasticité que le kétoprofène à cristallisation sphérique, dans le domaine de pression [0 ; 200 MPa].

Cette faible compressibilité du KS relativement à celle du KP n'est cependant pas préjudiciable à la compression directe de la poudre KS. La faible élasticité des compacts de KS se révèle un facteur favorable à son utilisation en compression directe, puisque les risques de décalottage et laminage lors de l'éjection des comprimés se trouvent ainsi réduits.

3.3. Cohésion

La cohésion des compacts de kétoprofène KP et KS, c'est à dire leur aptitude à résister à une certaine contrainte mécanique telle que la pression, est quantifiée par l'intermédiaire de leur résistance à l'écrasement.

Les mesures de résistance à l'écrasement, réalisées avec la presse Lloyd selon le mode opératoire précisé dans l'annexe 1, sont indépendantes de la variété de kétoprofène utilisée et varient avec la pression maximale appliquée durant la consolidation de la poudre (figure II.18.).

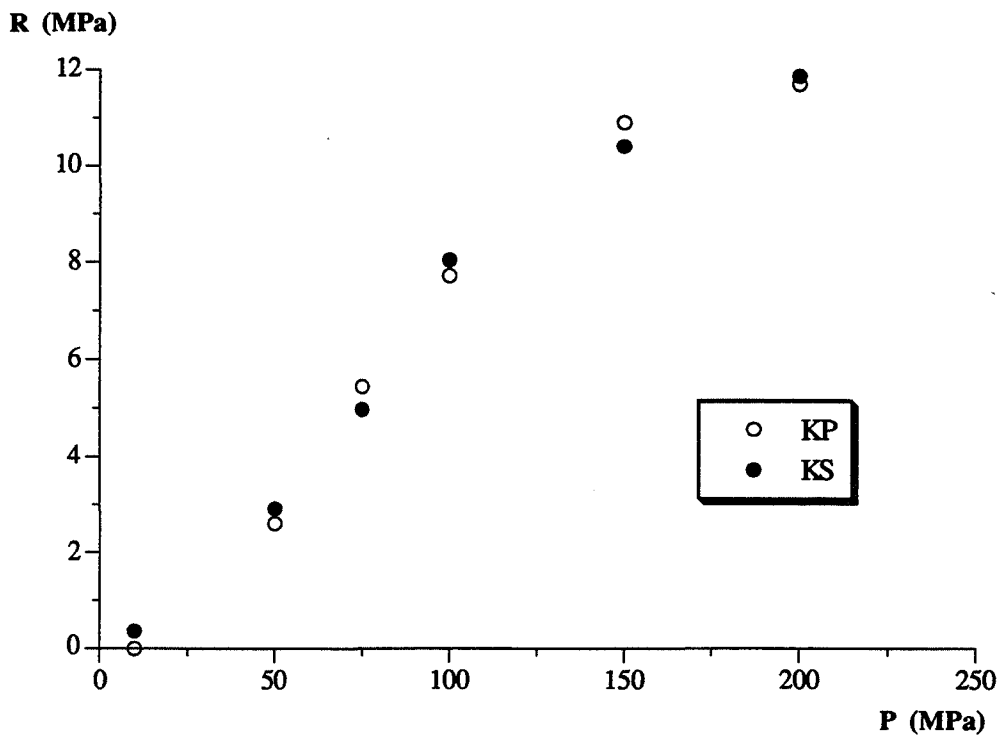


Figure II.18. : évolution de la résistance à l'écrasement des compacts de kétoprofène en fonction de leur pression de consolidation.

La cohésion des compacts de kétoprofène dépend peu de la texture de celui-ci. En effet, l'étude texturale des comprimés a montré que les grains de kétoprofène KS se fragmentent dès les faibles pressions de consolidation ; la texture granulaire initiale disparaît rapidement et ne peut donc avoir une éventuelle influence sur la cohésion qu'aux faibles pressions. Ceci se vérifie par la réalisation de compacts à une pression de consolidation maximale égale à 10 MPa. Dans ces conditions, le compact de poudre KS est suffisamment cohésif pour être démoulé contrairement au compact de poudre KP. Aux faibles pressions, les liaisons inter-granulaires sont établies plus facilement dans un milieu constitué de kétoprofène à cristallisation sphérique que de kétoprofène poudre. En effet les forces de pression n'étant pas utilisées au réarrangement des grains de KS, elles se concentrent aux interfaces inter-granulaires et l'énergie mise en jeu sur de faibles surfaces rend possible la réalisation de liaisons inter-granulaires.

Pour des pressions supérieures à une vingtaine de MPa, la fragmentation granulaire efface les effets de texture. Les deux poudres, présentant des structures chimiques identiques et cristallographiques très proches, se consolident en des compacts d'égales résistances mécaniques, pour une pression de consolidation donnée. La tentative d'ajustement de l'équation de Gonthier

$$R = R_{\infty} (1 - \phi)^{\gamma}$$

à nos valeurs expérimentales donne des résultats très moyens (figure II.19.).

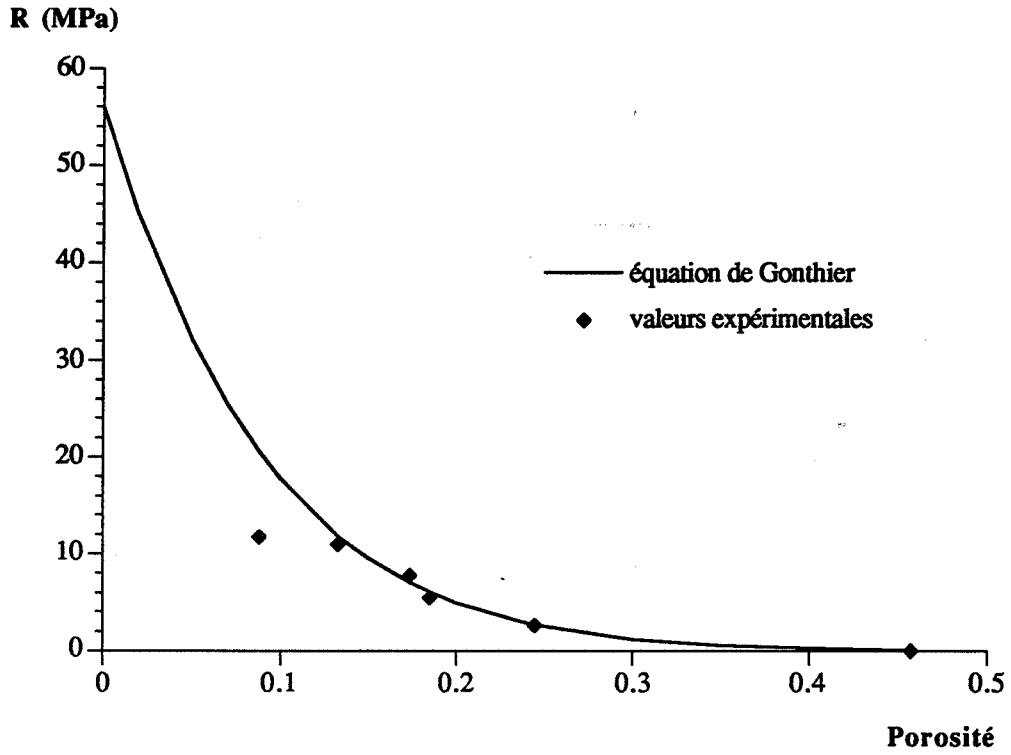
Les valeurs des paramètres R_{∞} et γ déterminés figurent dans le tableau II.4. Comme dans le cas des lactoses, nous constatons que les valeurs R_{∞} obtenues à partir de l'équation de Gonthier sont très supérieures à celles de la résistance à l'écrasement R_{200} des compacts soumis à une pression maximale de 200 MPa.

Kétoprofène	$R = R_{\infty} (1 - \phi)^{\gamma}$		$R = R_{\infty} (1 - \gamma\phi)$		R_{200} (MPa)
	R_{∞} (MPa)	γ	R_{∞} (MPa)	γ	
KP	56	10,9	16,1	2,8	11,7
KS	32	8,6	15,3	2,9	11,9

Tableau II.4. : résistances à l'écrasement des variétés KP et KS de kétoprofène comprimées à 200 MPa. Paramètres γ et R_{∞} de l'équation de Gonthier et de la loi linéaire de Hasselman.

De telles différences sont peu réalistes pour les raisons déjà développées dans le paragraphe A 3.3.3. du Chapitre I : compte tenu de la faible porosité (8 à 9 %) des compacts réalisés à 200 MPa, il est fortement probable qu'il reste peu de liaisons inter-particulaires à établir et par conséquent la résistance des compacts n'a aucune raison de croître fortement lorsque la porosité des compacts devient nulle.

a : Kétoprofène poudre



b : Kétoprofène à cristallisation sphérique

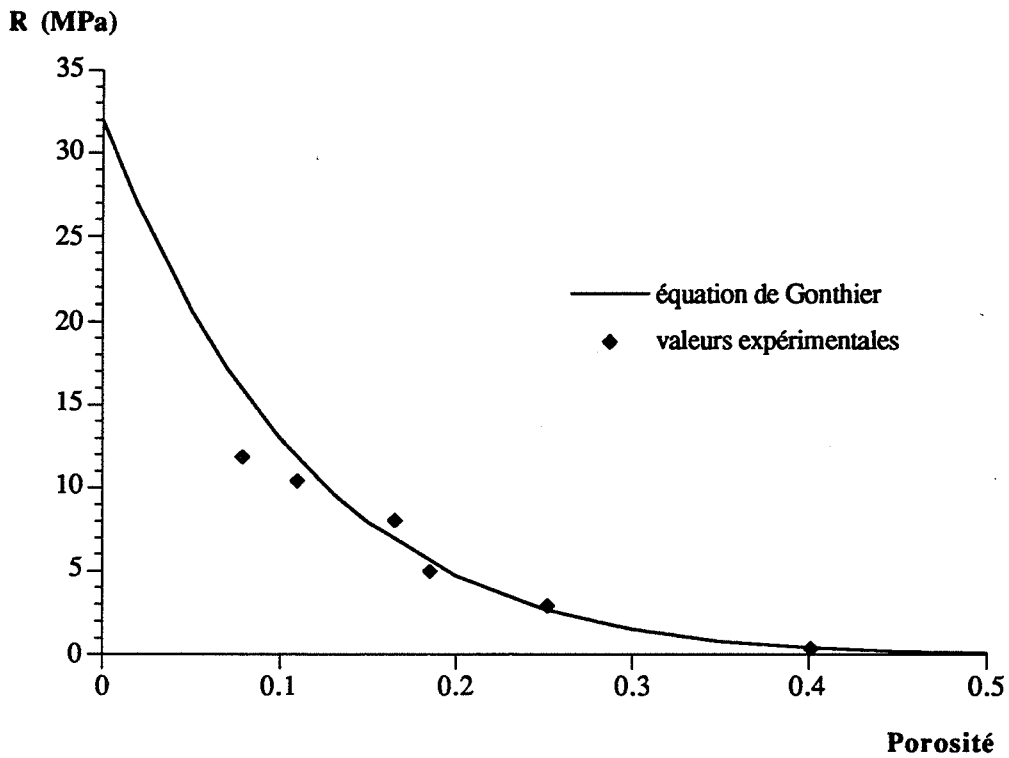


Figure II.19. : comparaison de la courbe $R(\phi)$ représentative de l'équation de Gonthier, valeurs expérimentales.

L'ajustement à nos résultats expérimentaux de l'équation limite établie au paragraphe A 3.3.3. du Chapitre I, et correspondant à la loi linéaire de Hasselman :

$$R = R_{\infty} (1 - \gamma\phi)$$

fournit des valeurs de R_{∞} et de γ tout à fait acceptables. Il est correct que les compacts de KS et de KP présentent des paramètres R_{∞} et γ identiques, en raison de la disparition de l'influence de la texture des poudres dès les faibles pressions (> 15 MPa) et de l'analogie de leurs structures.

En conclusion, les deux variétés de kétoprofène ont des aptitudes identiques vis-à-vis de la cohésion, si nous exceptons les très faibles pressions (< 15 MPa). Dans ce domaine de pression, le procédé de cristallisation sphérique s'avère favorable à la cohésion des compacts.

4. Conclusion

L'étude des caractéristiques physico-chimiques des deux variétés de kétoprofène met en évidence leur analogie structurale et leur différence texturale. Ces deux constatations expliquent les comportements d'un point de vue mécanique des deux produits.

En raison de sa texture, le kétoprofène poudre présente une très mauvaise coulabilité, ce qui rend ce produit inapte à la compression directe. La cristallisation sphérique permet, en créant une texture différente, de remédier au problème de la coulabilité.

L'effet de ce procédé de synthèse sur la compressibilité des poudres est plus complexe. Le kétoprofène obtenu par cristallisation sphérique a une compressibilité inférieure à celle du kétoprofène poudre, mais également une élasticité moindre. Si la première remarque est négative vis-à-vis de la comprimabilité du KS, la seconde est favorable à une bonne qualité des comprimés éjectés.

En ce qui concerne la cohésion des comprimés, elle varie peu avec le procédé de synthèse du kétoprofène. Ceci confirme ce que nous avons constaté lors de l'étude des lactoses : la cohésion d'un comprimé dépend essentiellement de la structure du matériau utilisé.

Globalement, la cristallisation sphérique permet, en modifiant sa texture, d'adapter le kétoprofène à la compression directe.

Conclusion du chapitre

Les résultats établis lors de l'étude du kétoprofène sont en parfait accord avec ceux exposés en conclusion du chapitre sur les lactoses α monohydratés et anhydres. Bien que ces résultats soient fondés sur deux études de cas, ils nous apparaissent généralisables à l'ensemble des poudres pharmaceutiques, excipients et produits actifs, en raison des natures totalement différentes du lactose et du kétoprofène.

Ainsi une poudre peut être rendue directement comprimable soit en modifiant sa texture, soit en changeant sa structure. Notons que dans le cas d'un produit actif, une modification structurale oblige à vérifier l'incidence sur les actions pharmacologique et thérapeutique de ce produit. Ceci nécessite des études complémentaires qui peuvent s'avérer longues et coûteuses. Par conséquent un produit actif ne peut être rendu directement comprimable que par une adaptation de sa texture.

De ce point de vue, il semble qu'une texture à double porosité granulaire favorise la compression directe de la poudre. En effet les produits étudiés et directement comprimables sont le Tablettose et le kétoprofène à cristallisation sphérique. Le Tablettose hydraté ou anhydre présente une texture granulaire agrégée ; quant au kétoprofène, la cristallisation sphérique confère aux grains de la poudre une texture fort comparable à celle d'agrégats. La taille élevée des grains facilite la mise en place du lit de poudre ; leur fragmentation en particules plus petites provoque alors la densification du milieu granulaire et l'acquisition de cohésion.

Les relations mises en évidence entre les caractéristiques physico-chimiques d'un matériau et ses propriétés mécaniques sont schématisées par le diagramme de la figure II.20..

La coulabilité d'une poudre et la cohésion des comprimés sont principalement fonction de la texture et de la structure du matériau respectivement. Il est ainsi relativement aisé de prévoir des changements de la coulabilité et de la cohésion du fait de la modification des caractéristiques physico-chimiques du matériau.

En revanche, ce type de prévision est beaucoup plus délicat en ce qui concerne la compressibilité de la poudre puisque cette dernière dépend simultanément de la structure et de la texture.

C'est pourquoi il nous a semblé intéressant d'évaluer les influences respectives de la structure et de la texture sur la compressibilité.

Ceci sera développé dans le prochain chapitre.

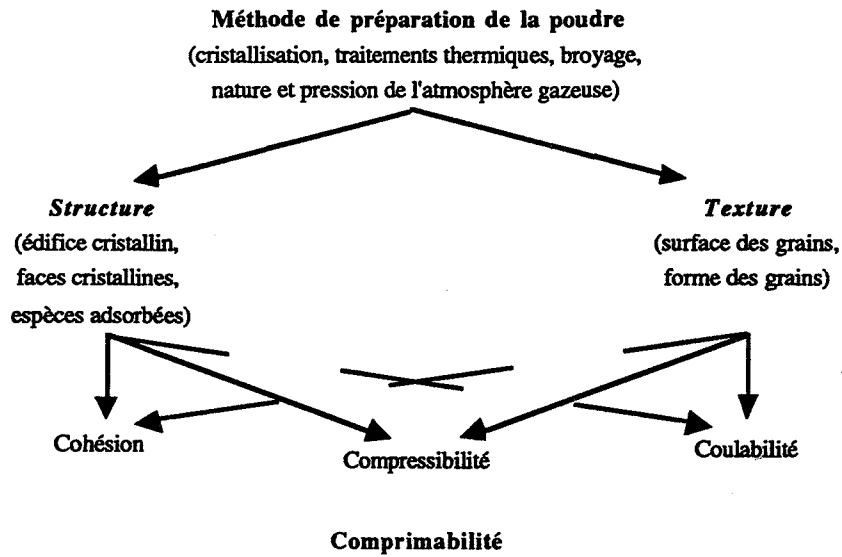
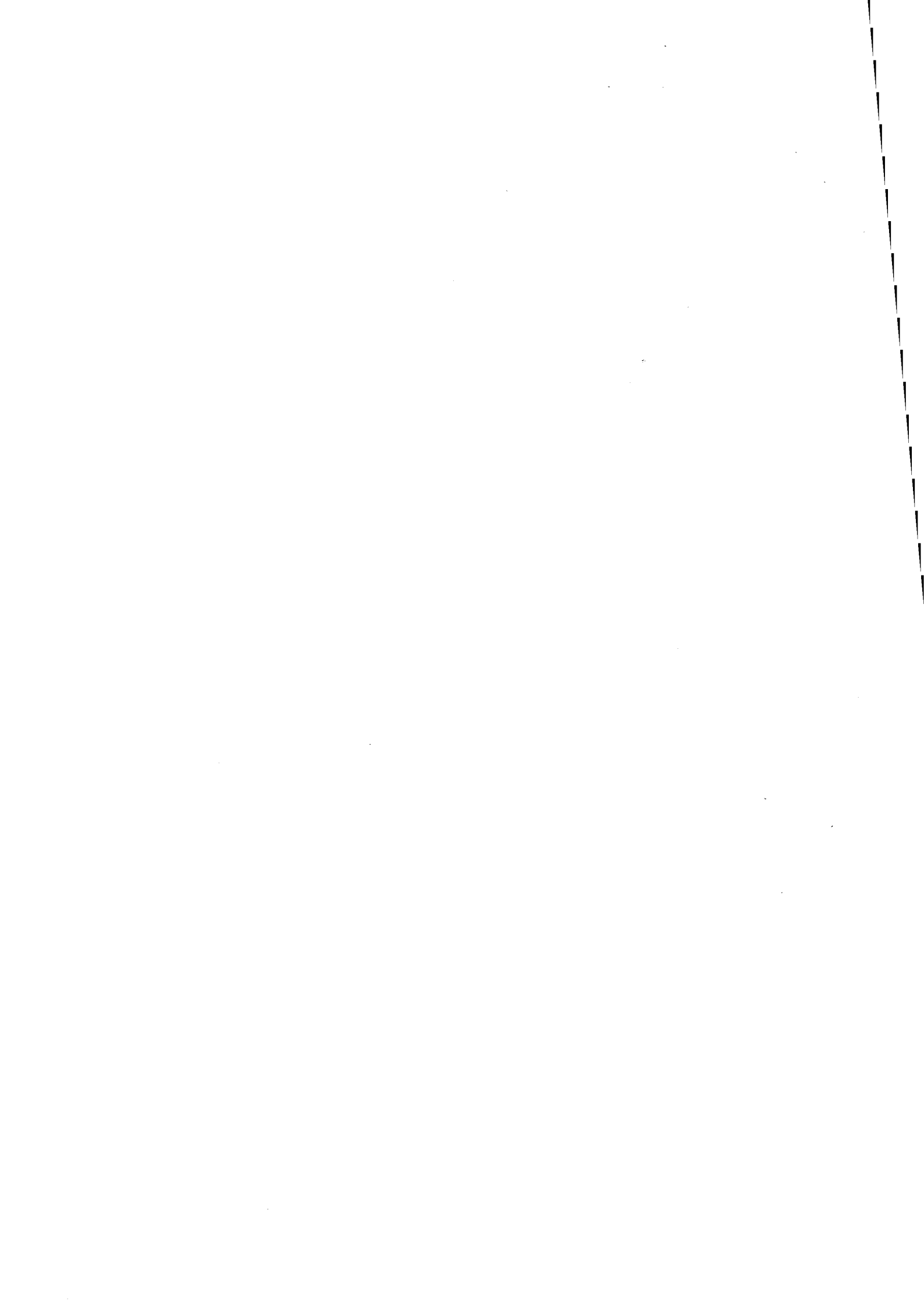


Figure II.20. : relations entre les caractéristiques physico-chimiques d'un matériau et ses propriétés mécaniques.



Chapitre III : modélisation de la fragmentation et de la déformation plastique lors de la compression des poudres pharmaceutiques

Introduction

Les études du lactose α et du kétoprofène ont mis en évidence certaines relations entre les caractéristiques physico-chimiques des matériaux et leurs propriétés mécaniques. Ainsi il est clair que la coulabilité d'une poudre dépend essentiellement de sa texture et la cohésion des comprimés est principalement fonction de la structure du produit. Concernant la compressibilité du matériau, aucune influence prépondérante de la structure ou de la texture est dégagée. Il est donc indispensable de prendre en compte ces deux composantes afin de comprendre puis de prévoir des différences de compressibilité d'une poudre à une autre.

La compressibilité ou aptitude d'une poudre à se densifier est fonction de trois phénomènes : la fragmentation des grains, leur déformation plastique et le réarrangement granulaire. De ceux-ci résultent des changements de texture mis en évidence par les évolutions de la surface spécifique et de la porosité de comprimés réalisés sous différentes pressions de consolidation.

Il nous a alors semblé intéressant de modéliser ces évolutions afin de prévoir la compressibilité des poudres en vue d'une compression directe. Un tel modèle prédictif doit pouvoir s'appliquer suffisamment tôt dans la phase de développement d'une nouvelle forme pharmaceutique et nécessiter de très faibles quantités de produit. Ainsi l'idéal serait de soumettre à la pharmacopée une forme pharmaceutique dont la texture et la structure (cas des lactoses α) soient préalablement optimisées vis-à-vis du procédé de compression directe.

Par ailleurs une telle démarche permettrait sans aucun doute de réduire le nombre d'excipients additionnés aux produits actifs comprimés directement.

A. Equations décrivant les modifications de texture du milieu granulaire en cours de compression

Les modifications texturales d'un milieu granulaire sous pression sont caractérisées par les variations de la surface spécifique et de la porosité des comprimés obtenus en fonction de la pression maximale appliquée : $S_g(P)$ et $\phi(P)$. Pour définir ces évolutions théoriques, nous procédons en deux étapes. Tout d'abord nous exprimons mathématiquement l'influence des phénomènes de fragmentation et de déformation plastique des grains sur le milieu granulaire. Ceci se traduit par des modifications de la répartition granulométrique de la poudre, c'est-à-dire par des variations des nombres N_i de grains de rayon R_i en fonction de la pression P appliquée. Une fois les fonctions $N_i(P)$ parfaitement définies, nous procédons à la deuxième étape de modélisation : établir les expressions mathématiques de la surface spécifique et de la porosité d'un milieu granulaire dont la répartition granulométrique est définie par les fonctions $N_i(P)$.

1. Modélisation des phénomènes de fragmentation et de déformation plastique des grains

Les hypothèses faites sur le milieu granulaire initial sont les suivantes :

- i) Les grains constituant le lit de poudre sont sphériques et monotailles de rayon R_0 .
- ii) Les grains ont une porosité intragranulaire ϕ_i (qui peut être nulle).
- iii) Le milieu granulaire initial est homogène de porosité initiale ϕ_0 assez faible ($\phi_0 < 0,5$) après la mise en place.

Cette troisième hypothèse exprime le fait que la modélisation ne prend pas en compte le réarrangement granulaire initial correspondant à la première phase des cycles de compression et qui est liée à l'aptitude de la poudre vis-à-vis de la coulabilité.

Les hypothèses faites sur la compression du lit de poudre sont les suivantes :

- i) Le milieu granulaire est soumis à une pression P uniaxiale, continûment croissante.
- ii) Il n'existe pas de gradient de pression dans le volume du milieu granulaire.

Train [17] a montré que cette hypothèse n'est absolument pas vérifiée lorsque la hauteur du lit de poudre est supérieure à quelques centimètres. Dans le cas de nos comprimés ($H_{\max} < 1$ cm), nous supposons que le gradient de pression est quasi-nul.

Partant d'un système tel qu'il est décrit par les hypothèses précédentes, nous définissons de façon théorique l'influence sur ce système de la fragmentation des grains puis de leur déformation plastique.

1.1. Fragmentation granulaire

1.1.1. Hypothèses

Notation :

Un grain de rayon R_i est noté $\langle i \rangle^*$ en représentation quasichimique. A ce grain est associé un volume poreux $\langle \rangle_i$; l'ensemble grain et volume poreux est noté $\langle i \rangle$:

$$\langle i \rangle = \langle i \rangle^* + \langle \rangle_i \quad (1)$$

Un grain sphérique se fragmente en deux grains sphériques plus petits.

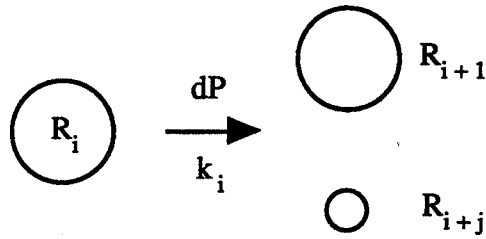
La somme des volumes des grains fils est égale au volume du grain père.

Considérant que les surfaces résultants de la fragmentation restent très proches l'une de l'autre, le volume poreux inter-granulaire (resp. intra-granulaire) associé à un grain père est supposé égal à la somme des volumes poreux inter-granulaires (resp. intra-granulaires) des grains fils. Ainsi le phénomène de cassure est responsable d'une augmentation de la surface spécifique du milieu granulaire, mais ne conduit à aucune modification de sa porosité.

Un grain de rayon R_i et de volume V_{R_i} , présent dans le milieu granulaire soumis à une pression P , peut se fragmenter sous l'effet d'un incrément de pression dP selon une probabilité $k_i dP$.

1.1.2. Mise en équations

A partir de ces diverses hypothèses, il est possible de schématiser la fragmentation d'un grain R_i par la réaction suivante :



Cette réaction se traduit par l'équation quasichimique :

$$\langle i \rangle = \langle i + 1 \rangle + \langle i + j \rangle \quad (2)$$

De nos hypothèses résultent également les équations de conservation de la matière et du vide :

$$V_{R_i} = V_{R_{i+1}} + V_{R_{i+j}} \quad (3)$$

$$V_{P_i} = V_{P_{i+1}} + V_{P_{i+j}} \quad (4)$$

où V_{P_i} est le volume poreux associé à un grain R_i . A la suite de problèmes numériques, nous sommes amenés à limiter le nombre de classes granulométriques.

Pour cela nous introduisons dans notre modèle un paramètre T entier positif dit période de fragmentation (Annexe 2).

Dès lors, un grain de rayon R_i se fragmente en deux grains plus petits dont :

- un grain volumineux de rayon R_{i+1} appartenant à la classe granulométrique immédiatement inférieure à celle du grain père,
- un grain peu volumineux de rayon R_{i+T} .

Le rapport s des volumes des grains fils fragmentés est défini à partir de T :

$$s = \left(\frac{R_{i+1}}{R_{i+T}} \right)^3 = \left(\frac{R_i}{R_T} \right)^3 \quad (5)$$

L'équation (2) de la fragmentation du grain R_i devient alors :

$$\langle i \rangle = \langle i + 1 \rangle + \langle i + T \rangle \quad (6)$$

Les égalités (3) et (4) s'écrivent respectivement :

$$V_{R_i} = V_{R_{i+1}} + V_{R_{i+T}} \quad (7)$$

$$V_{P_i} = V_{P_{i+1}} + V_{P_{i+T}} \quad (8)$$

L'équation (6) permet d'établir une relation de récurrence des rayons des grains qui, en introduisant le paramètre s , peut se mettre sous la forme :

$$\frac{R_i}{R_0} = \left(\frac{1+s}{s} \right)^{-i/3} \quad (9)$$

Des expériences d'élasticimétrie réalisées par Dentu puis par Oger [82] ont montré que, dans un empilement bidimensionnel de Schneebeli soumis à une pression axiale, les cylindres de plus grand rayon supportent les plus fortes contraintes. La probabilité de fragmentation d'un objet apparaît donc fonction décroissante de sa taille. C'est pourquoi nous exprimons la probabilité de fragmentation $k_i dP$ d'un grain de rayon R_i de la façon suivante :

$$k_i dP = k \left(\frac{R_i}{R_0} \right)^f dP \quad 0 \leq f \leq 3 \quad (10)$$

k est une constante appelée constante de fragmentation du matériau et indépendante de la taille des grains.

Pour le même volume de solide, les objets de grande surface, tels que des filaments, se brisent plus facilement que d'autres objets de surface plus petite (plaquettes, sphères). La fragmentation est donc liée à la surface plutôt qu'à la taille ou au volume de l'objet ; le paramètre f est donc pris égal à 2.

1.1.3. Bilans de population

Soit N_i le nombre de grains de rayon R_i . Nous cherchons après un incrément de pression dP à exprimer la variation $(dN_i)_{\text{frag}}$ du nombre N_i , due à la fragmentation de certains grains. Pour cela, il est nécessaire de considérer quatre cas.

a. Grains de rayon R_0

L'équation bilan de la population de cette classe granulométrique ne comporte qu'un seul terme. Ce terme est un terme de consommation représentatif de la fragmentation des grains de rayon R_0 .

La variation $(dN_0)_{frag}$ est proportionnelle à N_0 et à la probabilité de fragmentation k_0 dP :

$$(dN_0)_{frag} = - k_0 N_0 dP \quad (11)$$

Le nombre N_0 de grains initiaux de rayon R_0 étant une constante du système, il est intéressant d'adimensionner nos équations bilans en travaillant avec des nombres relatifs de grains de rayon R_i :

$$N_{R_i} = \frac{N_i}{N_0} \quad (12)$$

Ceci évite également des dépassements de la capacité de l'ordinateur lors de la résolution numérique des équations bilans.

L'équation (11) se met alors sous la forme :

$$\left(dN_{R_0} \right)_{frag} = - k_0 N_{R_0} dP \quad (13)$$

ou encore :

$$\left(dN_{R_0} \right)_{frag} = - k dP \quad (14)$$

puisque $N_{R_0} = 1$ et $k_0 = k$.

b. Grains de rayon R_i tel que $R_7 < R_i < R_0$

Deux termes sont à considérer dans les équations bilans de ces classes granulaires. En effet le nombre N_i de grains de rayon R_i varie d'une part en raison de la fragmentation de grains de rayon R_i , d'autre part en raison de la fragmentation de grains de rayon R_{i-1} créant des grains de rayon R_i .

L'équation bilan du nombre de grains de rayon R_i comporte un terme de consommation et un terme de production :

$$(dN_i)_{frag} = - k_i N_i dP + k_{i-1} N_{i-1} dP \quad (15)$$

La variation du nombre relatif de grains de rayon R_i est donnée par :

$$\left(\frac{dN_{R_i}}{N_{R_i}} \right)_{frag} = -k_i N_{R_i} dP + k_{i-1} N_{R_{i-1}} dP \quad 0 < i < T \quad (16)$$

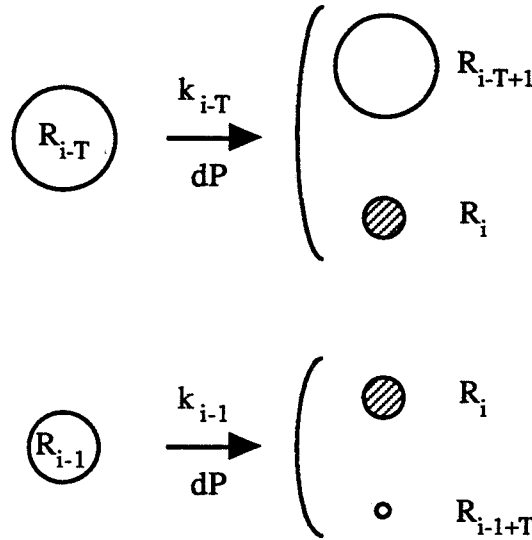
Après introduction des équations (9) et (10), nous aboutissons à :

$$\left(\frac{dN_{R_i}}{N_{R_i}} \right)_{frag} = -k dP \left(\frac{1+s}{s} \right)^{-2i/3} \left[N_{R_i} - \left(\frac{1+s}{s} \right)^{2/3} N_{R_{i-1}} \right] \quad 0 < i < T \quad (17)$$

c. Grains de rayon R_i tel que $R_{n_c} \leq R_i \leq R_T$

R_{n_c} est le rayon des plus petits grains qui peuvent être créés par le phénomène de fragmentation. n_c se réfère à la dernière classe granulaire. Dans les équations bilans de ces populations granulaires, interviennent trois termes : un terme de consommation des grains et deux termes de production.

Le terme de consommation correspond à la fragmentation des grains de rayon R_i . La production de ces grains est assurée par la fragmentation des grains de rayon R_{i-1} , mais aussi par la fragmentation des grains de rayon R_{i-T} :



L'équation bilan du nombre relatif de grains de rayon R_i est alors :

$$\left(\frac{dN_{R_i}}{N_{R_i}} \right)_{frag} = -k_i N_{R_i} dP + k_{i-1} N_{R_{i-1}} dP + k_{i-T} N_{R_{i-T}} dP \quad (18)$$

soit en introduisant les expressions (9) et (10) avec $f = 2$:

$$\left(\frac{dN_{R_i}}{dt} \right)_{\text{frag}} = -k dP \left(\frac{1+s}{s} \right)^{-2i/3} \left[N_{R_i} - \left(\frac{1+s}{s} \right)^{2/3} N_{R_{i-1}} - \left(\frac{1+s}{s} \right)^{2T/3} N_{R_{i-T}} \right] \quad T \leq i < n_c \quad (19)$$

d. Grains de Rayon R_{n_c}

Afin d'établir l'équation bilan du nombre de grains de rayon R_{n_c} , il est nécessaire de s'intéresser plus finement aux dernières étapes de la fragmentation. La fin de la fragmentation débute à partir de la première étape où des grains de rayon R_{n_c} sont créés. Cette étape est celle de la fragmentation des grains de rayon R_{n_c-T} .

En écriture quasichimique, la fin de la fragmentation s'écrit ainsi :

$$\begin{aligned} \langle n_c - T \rangle &= \langle n_c - T + 1 \rangle + \langle n_c \rangle \\ \langle n_c - T + 1 \rangle &= \langle n_c - T + 2 \rangle + \langle n_c + 1 \rangle \\ &\vdots \\ \langle n_c - 1 \rangle &= \langle n_c \rangle + \langle n_c - 1 + T \rangle \end{aligned}$$

L'ensemble des réactions précédentes est résumé par :

$$\langle n_c - T + m \rangle = \langle n_c - T + m + 1 \rangle + \langle n_c + m \rangle \quad 0 \leq m \leq T - 1 \quad (20)$$

Les grains de rayon R_{n_c} sont les grains fils les plus petits. Par conséquent, ces grains sont supposés ne pas subir de fragmentation et la classe $n_c - 1$ est la dernière classe granulaire dont les grains se fragmentent.

Notons que la réaction (20) fait intervenir des grains $\langle n_c + m \rangle$ de rayon R_{n_c+m} inférieur à R_{n_c} qui sont supposés ne pas exister quel que soit k non nul.

Afin de comptabiliser ces grains de rayon inférieur à R_{n_c} dans les bilans de populations, nous les considérons comme des portions de grains de rayon R_{n_c} . Par récurrence, il est aisé d'établir la relation suivante entre le rayon d'une portion $\langle n_c + m \rangle$ et R_{n_c} :

$$R_{n_c+m} = \left(\frac{s}{1+s} \right)^{m/3} R_{n_c} \quad (21)$$

La réaction (20) peut alors s'écrire sous une forme ne faisant intervenir que des grains de rayon supérieur ou égal à R_{n_c} :

$$\langle n_c - T + m \rangle = \langle n_c - T + m + 1 \rangle + \left(\frac{s}{1+s} \right)^{m/3} \langle n_c \rangle \quad 0 \leq k \leq T - 1 \quad (22)$$

L'équation bilan du nombre relatif de grains de rayon R_{n_c} est ainsi facile à déterminer ; elle ne comporte que des termes de production :

$$\left(dN_{R_{n_c}} \right)_{\text{frag}} = k_{n_c-1} N_{R_{n_c-1}} dP + \sum_{m=0}^{T-1} \left(\frac{s}{1+s} \right)^{m/3} k_{n_c-T+m} N_{R_{n_c-T+m}} dP \quad (23)$$

soit en introduisant les équations (9) et (10) :

$$\left(dN_{R_{n_c}} \right)_{\text{frag}} = k dP \left(\frac{1+s}{s} \right)^{-2n_c/3} \left[\left(\frac{1+s}{s} \right)^{+2/3} N_{R_{n_c-1}} + \sum_{m=0}^{T-1} \left(\frac{1+s}{s} \right)^{(2T/3)-m} N_{R_{n_c-T+m}} \right] \quad (24)$$

Les équations (14), (17), (19) et (24) permettent de déterminer les nombres relatifs N_{R_i} ($0 \leq i \leq n_c$) de grains, après fragmentation de certains d'entre eux lorsqu'une pression P est appliquée à la surface du système granulaire. Nous avons ainsi parfaitement défini l'influence de la fragmentation des grains sur la granulométrie du système.

1.2. Déformation plastique des grains

Le second phénomène majeur intervenant lors de la compression d'une poudre est la déformation plastique des grains, grâce à laquelle le système granulaire acquiert de la cohésion.

1.2.1. Hypothèses

Considérons notre système sous une pression P . A cette pression, le système est constitué de grains individuels de rayons R_i et d'un compact déjà formé noté C_j .

Par déformation plastique et sous un incrément de pression dP , un grain de rayon R_i peut s'associer au compact C_j en libérant le volume poreux qui lui est associé. Cette déformation plastique a lieu avec une probabilité $B_i dP$. La taille du compact augmente progressivement jusqu'à la disparition de tous les grains individuels. Le comprimé est alors réalisé.

Le phénomène de déformation plastique est donc responsable d'une diminution de la surface spécifique et de la porosité du système.

1.2.2. Mise en équations

Le phénomène de déformation plastique se traduit par l'équation quasichimique suivante :

$$C_j + \langle i \rangle = C_{j+1} \quad (25)$$

Elle résume l'ensemble des trois réactions ayant lieu durant cette déformation :

$$C_j + \langle i \rangle = C_{j+1} + \langle \rangle_{i_{vol}} \quad (26)$$

$$\langle \rangle_{i_{vol}} = \langle \rangle_{i_{surf}} \quad (27)$$

$$\langle \rangle_{i_{surf}} = 0 \quad (28)$$

L'équation (26) exprime l'association d'un grain de rayon R_i au compact C_j ; ce dernier augmente de taille et devient C_{j+1} . Simultanément, le volume poreux $\langle \rangle_{i_{vol}}$ associé au grain $\langle i \rangle$ est libéré dans le volume du système : il est alors noté $\langle \rangle_{i_{vol}}$. Les équations (27) et (28) traduisent la diffusion des lacunes de proche en proche vers le piston, et l'avance du piston qui se traduit par la diminution de la porosité : le volume poreux $\langle \rangle_{i_{vol}}$ "passé" en surface ($\langle \rangle_{i_{surf}}$) est alors anihilé. La probabilité de déformation plastique $B_i dP$ est définie par :

$$B_i dP = B \left(\frac{R_0}{R_i} \right)^{qd} dP \quad 0 \leq qd \leq 3 \quad (29)$$

B est appelée constante de déformation plastique du matériau.

La dépendance de B_i avec une puissance de $1/R_i$ se justifie par de nombreuses observations expérimentales [19, 26] indiquant qu'un objet se déforme plastiquement d'autant plus facilement qu'il est petit.

La valeur exacte de qd est difficile à déterminer ; néanmoins il nous a semblé correct de la fixer à 3.

Nous faisons ainsi l'hypothèse que la probabilité de déformation plastique d'un grain est inversement proportionnelle à son volume. Nous verrons que le choix de qd comme celui de f n'est pas un facteur important sur les résultats.

1.2.3. Bilans de population

Dans le cas de la déformation plastique, les équations bilans des nombres de grains sont très simples : un seul terme, qui est un terme de consommation, intervient. La variation du nombre relatif N_{R_i} de grains de rayon R_i est donnée par :

$$\left(dN_{R_i}\right)_{\text{déf}} = - B_i N_{R_i} dP \quad 0 \leq i \leq n_c \quad (30)$$

En introduisant les équations (9) et (29), l'équation (30) devient :

$$\left(dN_{R_i}\right)_{\text{déf}} = - B \left(\frac{1+s}{s}\right)^{i \cdot qd/3} N_{R_i} dP \quad 0 \leq i \leq n_c \quad (31)$$

La résolution de l'équation (31) permet de déterminer les nombres relatifs de grains N_{R_i} ($0 \leq i \leq n_c$) après déformation plastique d'une partie d'entre eux sous l'effet d'un incrément de pression dP . Les fonctions $N_{R_i}(P)$ caractérisent alors l'influence de la déformation plastique des grains sur la granulométrie du système.

1.3. Phénomènes simultanés

La fragmentation et la déformation plastique sont deux phénomènes granulaires simultanés affectant le système. Il est donc indispensable de définir des équations bilans des nombres relatifs N_{R_i} de grains englobant ces deux phénomènes. Ainsi la variation du nombre relatif N_{R_i} de grains de rayons R_i est la somme des deux termes définis précédemment :

$$dN_{R_i} = \left(dN_{R_i}\right)_{\text{frag}} + \left(dN_{R_i}\right)_{\text{déf}} \quad (32)$$

Le système d'équation à résoudre afin de déterminer la granulométrie du système granulaire en fonction de la pression qui lui est appliquée est le suivant :

$$dN_{R_0} = - (k + B) dP \quad (33)$$

$$dN_{R_i} = \left[-k \left(\frac{1+s}{s}\right)^{-2i/3} - B \left(\frac{1+s}{s}\right)^i \right] N_{R_i} + k \left(\frac{1+s}{s}\right)^{-2(i-1)/3} N_{R_{i-1}} dP \quad 0 < i < T \quad (34)$$

$$dN_{R_i} = \left[\left(-k \left(\frac{1+s}{s} \right)^{-2i/3} - B \left(\frac{1+s}{s} \right)^i \right) N_{R_i} + \right. \\ \left. k \left(\frac{1+s}{s} \right)^{-2(i-1)/3} N_{R_{i-1}} + k \left(\frac{1+s}{s} \right)^{-2(i-T)/3} N_{R_{i-T}} \right] dP \quad T \leq i < n_c \quad (35)$$

$$dN_{R_{n_c}} = \left[k \left(\frac{1+s}{s} \right)^{-2(n_c-1)/3} N_{R_{n_c-1}} + \right. \\ \left. k \left(\frac{1+s}{s} \right)^{-2(n_c-T)/3} \sum_{m=0}^{T-1} \left(\frac{s}{1+s} \right)^m N_{R_{n_c-T+m}} - B \left(\frac{1+s}{s} \right)^{n_c} N_{R_c} \right] dP \quad (36)$$

T et par conséquent s étant fixés, les fonctions $N_{R_i}(P)$ sont paramétrées par k et B, constantes de fragmentation et de déformation plastique. Le système composé des équations (33) à (36) révèle que la résolution de l'équation bilan de la classe granulaire i nécessite la résolution préalable des équations bilans de toutes les classes 0 à i - 1. Ainsi, la détermination des fonctions $N_{R_i}(P)$, évidente dans le cas de la classe granulaire 0, n'est pas réalisable analytiquement ; les fonctions $N_{R_i}(P)$ sont déterminées numériquement connaissant les valeurs initiales suivantes :

$$\begin{aligned} \text{à } P = 0 \quad N_{R_0} &= 1 \\ N_{R_i} &= 0 \quad 0 < i \leq n_c \end{aligned} \quad (37)$$

2. Expressions de deux paramètres texturaux

La répartition granulométrique du milieu granulaire sous pression étant parfaitement connue à travers les fonctions $N_{R_i}(P)$, nous pouvons à présent passer à la seconde étape de la modélisation.

Cette seconde étape consiste à établir les expressions théoriques de deux grandeurs macroscopiques caractérisant la texture du milieu granulaire : la surface spécifique et la porosité. Ces deux grandeurs sont accessibles par l'expérience, ce qui nous permettra de valider notre modèle.

2.1. Surface spécifique

La surface spécifique d'un milieu granulaire soumis à une pression P peut être décomposée en deux termes. L'un de ces termes représente la surface spécifique intragranulaire S_{g_i} liée à l'existence éventuelle d'une porosité interne des grains ϕ_i .

Le second terme correspond à la surface spécifique intergranulaire S_{g_e} , le seul à prendre en compte lorsque ϕ_i est nulle.

Nous admettons que la porosité intra-granulaire ϕ_i ne change pas avec la pression P appliquée au système.

Dans un premier temps, exprimons mathématiquement S_{g_e} (P). Une surface spécifique est le rapport d'une surface à une masse. A une pression P, notre système est composé d'un compact et de grains individuels. La contribution du compact à la surface du système est négligeable devant celle des grains individuels.

S_{g_e} s'exprime alors par :

$$S_{g_e}(P) = \frac{\sum_{i=0}^{n_c} 4\pi R_i^2 N_i(P)}{m} \quad (38)$$

m est la masse du système ; c'est une constante qui peut être mise sous la forme :

$$m = \rho \cdot V_{s_0} \quad (39)$$

où ρ est la masse volumique vraie de la poudre.

V_{s_0} est la masse de matière solide :

$$V_{s_0} = N_0 \frac{4}{3} \pi R_0^3 (1 - \phi_i) \quad (40)$$

En utilisant les nombres relatifs de grains, l'équation (38) devient :

$$S_{g_e}(P) = \left(\frac{3}{\rho R_0 (1 - \phi_i)} \right) \sum_{i=0}^{n_c} \left(\frac{R_i}{R_0} \right)^2 N_{R_i}(P) \quad (41)$$

Soit en remplaçant R_i/R_0 par l'expression (9) :

$$S_{g_e}(P) = S_{g_{e_0}} \sum_{i=0}^{n_c} \left(\frac{1+s}{s} \right)^{-2i/3} N_{R_i}(P) \quad (42)$$

où $S_{g_{e_0}} = 3/\rho R_0 (1 - \phi_i)$ est la surface spécifique externe du milieu granulaire avant compression.

Par la même méthode, nous définissons l'expression mathématique de $S_{g_i}(P)$, surface spécifique intra-granulaire.

S_{g_i} est la surface spécifique intragranulaire, c'est-à-dire la surface développée par les pores intragranulaires par unité de masse. Le volume poreux intra-granulaire s'exprime en fonction de ϕ_i et du rayon des grains. Ainsi, le volume poreux intra-granulaire V_{P_0} du milieu initial avant compression s'exprime par :

$$V_{P_0} = \phi_i \frac{4}{3} \pi R_0^3 N_0 \quad (43)$$

De même à une pression P , le volume poreux intra-granulaire V_P du milieu comprimé est égal à :

$$V_P = \phi_i \sum_{i=0}^{n_c} \frac{4}{3} \pi R_i^3 N_i \quad (44)$$

Le calcul à partir des volumes V_{P_0} et V_P , des surfaces correspondantes S_{P_0} et S_P développées par les pores intra-granulaires nécessite quelques hypothèses simplificatrices :

- i) Les pores intra-granulaires sont sphériques.
- ii) La taille de ces pores est indépendante de la taille du grain.
- iii) Les pores sont monotailles de rayon r_p .

Sachant que dans le cas d'une sphère pleine de rayon R , le rapport surface sur volume de matière est égal à $3/R$, nous exprimons S_{P_0} et S_P de façon approchée par :

$$S_{P_0} = V_{P_0} \cdot \frac{3}{r_p} = 4 \pi \phi_i N_0 \frac{R_0^3}{r_p} \quad (45)$$

$$S_P = 4 \pi \phi_i \frac{1}{r_p} \sum_{i=0}^{n_c} N_i R_i^3 \quad (46)$$

La surface spécifique intra-granulaire $S_{g_i}(P)$ du système soumis à une pression P est alors estimée par le rapport S_p/m , soit :

$$S_{g_i}(P) = \frac{3 \phi_i}{r_p \rho} \sum_{i=0}^{n_c} \left(\frac{R_i}{R_0} \right)^3 N_{R_i}(P) \quad (47)$$

Le terme multiplicatif de la somme est égal à S_{p_0}/m représentant la surface spécifique intra-granulaire du milieu initial notée $S_{g_{i_0}}$:

$$S_{g_i}(P) = S_{g_{i_0}} \sum_{i=0}^{n_c} \left(\frac{1+s}{s} \right)^i N_{R_i}(P) \quad (48)$$

La surface spécifique du système soumis à une pression P est la somme des surfaces spécifiques inter-granulaire $S_g(P)$ et intragranulaire $S_{g_i}(P)$:

$$S_g(P) = S_{g_{i_0}} \sum_{i=0}^{n_c} \left(\frac{1+s}{s} \right)^i N_{R_i}(P) + S_{g_{e_0}} \sum_{i=0}^{n_c} \left(\frac{1+s}{s} \right)^{-2i/3} N_{R_i}(P) \quad (49)$$

2.2. Porosité

Tout comme la surface spécifique, la porosité est une caractéristique physico-chimique permettant de mettre en évidence les modifications texturales d'un milieu granulaire sous pression.

La porosité d'un système est le rapport du volume des pores au volume apparent de ce système. Le système sous pression P comprend un volume compacté de porosité nulle et un volume non compacté.

Dans le cadre de nos hypothèses générales, le volume poreux V_p d'un milieu granulaire sous pression est la somme d'un volume poreux intra-granulaire V_{p_i} et d'un volume poreux intergranulaire V_{p_e} dans l'espace non compacté :

$$V_p = V_{p_i} + V_{p_e} \quad (50)$$

Le volume apparent V_a s'exprime comme la somme du volume poreux V_p et du volume de matière solide V_{s_0} :

$$V_a = V_{p_i} + V_{p_e} + V_{s_0} \quad (51)$$

Par conséquent la porosité ϕ (P) du système soumis à une pression P est égale à :

$$\phi = \frac{V_{P_i} + V_{P_e}}{V_{P_i} + V_{P_e} + V_{S_0}} \quad (52)$$

V_{P_i} et V_{P_e} sont déterminés respectivement à partir des porosités intragranulaire ϕ_i et intergranulaire ϕ_e , dans l'espace granulaire non compacté :

$$\phi_i = \frac{V_{P_i}}{V_{P_i} + V_S(P)} \quad (53)$$

$$\phi_e = \frac{V_{P_e}}{V_{P_e} + V_{P_i} + V_S(P)} \quad (54)$$

$V_S(P)$ est le volume de matière solide correspondant aux grains individuels, c'est-à-dire non associés au compact, lorsque le système est soumis à la pression P :

$$V_S(P) = (1 - \phi_i) \sum_{i=0}^{n_c} \frac{4}{3} \pi R_i^3 N_i \quad (55)$$

d'où :

$$V_S(P) = V_{S_0} V_V(P) \quad (56)$$

avec $V_V(P)$ fraction volumique de grains individuels non compactés à la pression P :

$$V_V(P) = \sum_{i=0}^{n_c} \left(\frac{R_i}{R_0} \right)^3 N_{R_i}(P) \quad (57)$$

A partir des équations (53) et (56), V_{P_i} est exprimé en fonction de ϕ_i , V_{S_0} et $V_V(P)$:

$$V_{P_i} = \frac{\phi_i}{1 - \phi_i} V_{S_0} V_V(P) \quad (58)$$

De même en combinant les équations (54), (56) et (58), V_{P_e} se met sous la forme :

$$V_{P_e} = \frac{\phi_e}{1 - \phi_e} \frac{V_{S_0} V_V(P)}{1 - \phi_i} \quad (59)$$

En remplaçant V_{P_i} et V_{P_e} dans l'équation (52) par leurs expressions respectives (58) et (59), la porosité du système soumis à une pression P est égale à :

$$\phi(P) = \frac{\phi_i V_V(P) + \frac{\phi_e}{1 - \phi_e} V_V(P)}{1 - \phi_i + \phi_i V_V(P) + \frac{\phi_e}{1 - \phi_e} V_V(P)} \quad (60)$$

Les porosités ϕ_i et ϕ_e sont liées par la relation suivante dans la poudre non compactée :

$$1 - \phi_0 = (1 - \phi_i)(1 - \phi_e) \quad (61)$$

Pour le système, en partie compacté, de porosité globale $\phi(P)$, la partie non compactée a pour porosité $\phi'(P)$ telle que :

$$1 - \phi' = (1 - \phi_i)(1 - \phi_e) \quad (62)$$

ϕ_e varie donc avec la pression P appliquée au système. Néanmoins nous supposons que la variation de ϕ_e avec P reste faible et que ϕ_e garde, tout au long de la compression, une valeur proche de sa valeur initiale. Ainsi, ϕ_e est déterminé à partir de l'équation (61) puis remplacé dans l'expression (60) de $\phi(P)$.

$\phi(P)$ s'exprime donc en fonction des constantes ϕ_i et ϕ_0 et d'une fonction de la pression $V_V(P)$ dépendant des R_i et $N_{R_i}(P)$.

$S_f(P)$ et $\phi(P)$ sont deux fonctions parfaitement définies dès lors que la répartition granulométrique, par l'intermédiaire des fonctions $N_{R_i}(P)$, est déterminée au préalable par méthode numérique.

Les fonctions $N_{R_i}(P)$ étant paramétrées par les constantes de fragmentation k et de déformation plastique B , il en est de même pour $S_g(P)$ et $\phi(P)$. Les tendances à la fragmentation et à la déformation plastique des grains d'une poudre sont caractérisées par ces constantes k et B et sont bien sûr liées aux caractéristiques physico-chimiques de la poudre.

2.3. Influence des constantes de fragmentation et de déformation plastique sur $S_g(P)$ et $\phi(P)$

Les constantes de fragmentation k et de déformation plastique B dépendent de la nature du solide. Si celui-ci présente une grande aptitude à se fragmenter et à se déformer plastiquement, k et B sont forts. Selon les valeurs de k et B , plusieurs types de courbes $S_g(P)$ et $\phi(P)$ sont observables.

2.3.1. Influence de k sur les courbes $S_g(P)$ et $\phi(P)$

Considérons un lit de poudre composé de grains de rayon $R_0 = 20 \mu\text{m}$ sans porosité intragranulaire $\phi_i = 0$. La porosité initiale ϕ_0 du système est égale à 0,36, porosité minimale d'un milieu granulaire désordonné compact. La période de fragmentation T est fixé à 1, ce qui correspond à une valeur de s égale à 1.

La constante de déformation plastique B est maintenue égale à 10^{-3}MPa^{-1} . En faisant varier la valeur de k de 10^{-1}MPa^{-1} à 10^{-3}MPa^{-1} , plusieurs allures des courbes $S_g(P)$ et $\phi(P)$ sont mises en évidence (figures III.1. et III.2.).

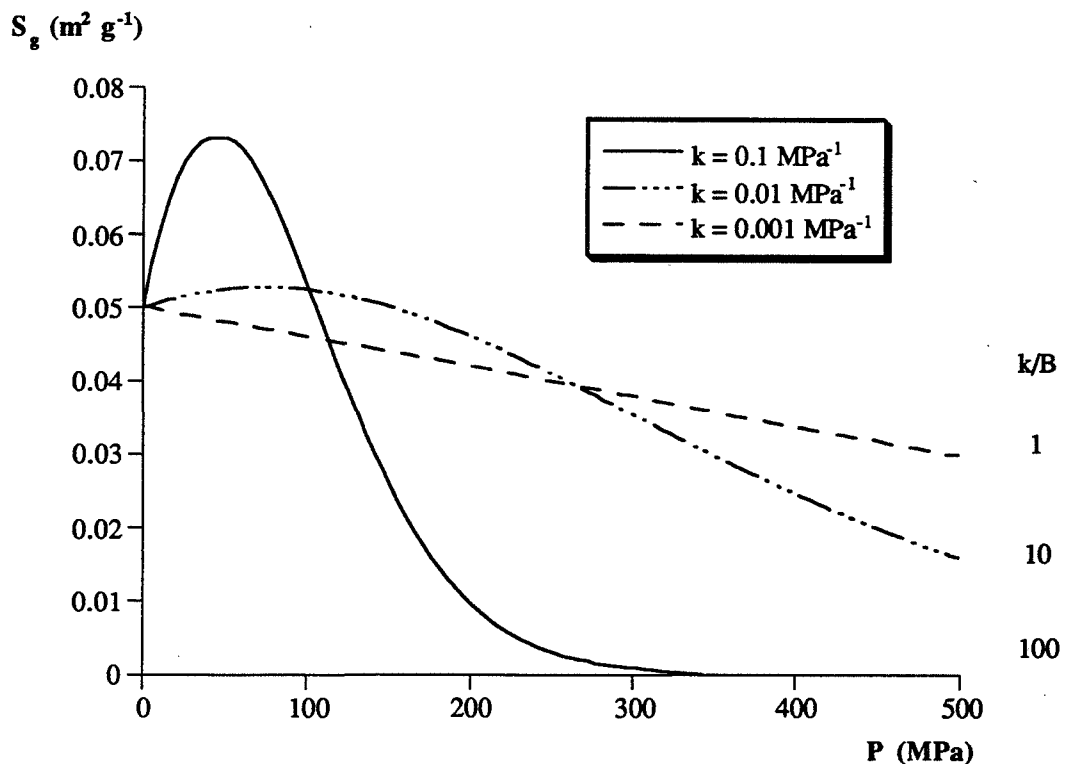


Figure III.1. : influence de la valeur de k sur l'allure de la courbe $S_g(P)$.

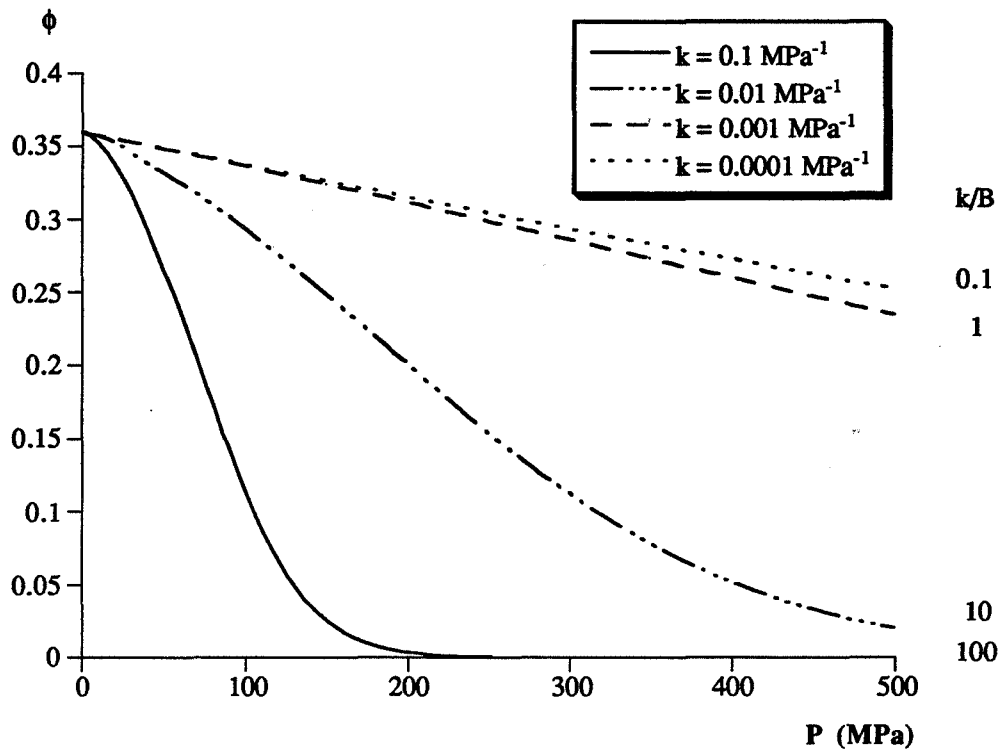


Figure III.2. : influence de la valeur de k sur l'allure de la courbe ϕ (P).

Plus la valeur de k est grande, plus la part relative de la fragmentation granulaire est importante vis-à-vis de celle de la déformation plastique.

Ainsi lorsque k vaut 10^{-1} MPa^{-1} , de nombreux grains sont fragmentés, ce qui entraîne une augmentation de la surface spécifique du système qui est maximale pour une pression proche de 50 MPa (figure III.1.).

Pour des pressions supérieures à 50 MPa, les particules fragmentées se déforment rapidement en raison de leur petite taille : la surface spécifique du système décroît rapidement.

Plus la valeur de k est faible, moins le maximum de la courbe S_g (P) est accusé. Le cas limite est celui où le phénomène de déformation plastique se révèle plus efficace que celui de fragmentation granulaire : la surface spécifique est alors continûment décroissante lorsque la pression augmente.

En ce qui concerne la porosité du système, nous vérifions que, quelle que soit la valeur de k, ϕ (P) est une fonction continûment décroissante (figure III.2.).

La perte de porosité est d'autant plus rapide et la valeur de porosité atteinte à 500 MPa est d'autant plus faible que la valeur de k est grande. En effet, plus k est fort et plus

les particules fragmentées pour une pression donnée sont de petite taille ; ces particules se déforment alors très facilement entraînant une perte de porosité du système.

2.3.2. Influence de B sur les courbes $S_g(P)$ et $\phi(P)$

Nous considérons le système décrit au paragraphe 2.3.1. en maintenant k à la valeur 10^{-2} MPa^{-1} et en faisant varier B de 10^{-2} MPa^{-1} à 10^{-5} MPa^{-1} .

Selon les valeurs du rapport k/B, différentes allures des courbes $S_g(P)$ et $\phi(P)$ sont observables (figures III.3. et III.4.).

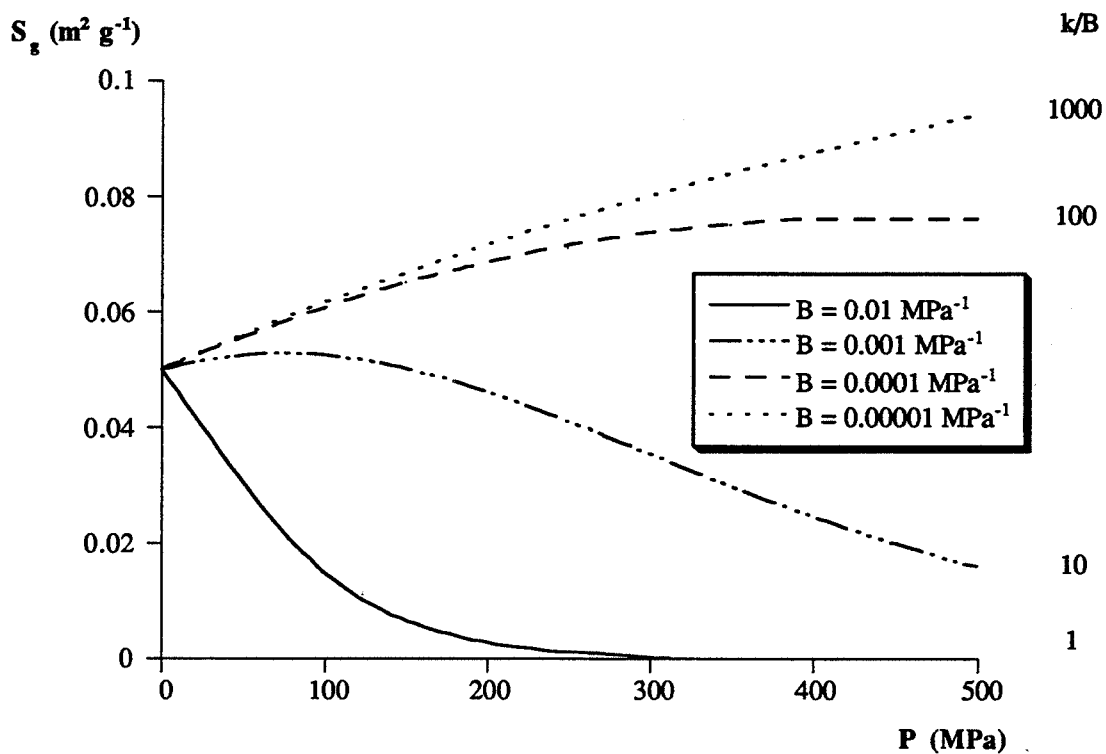


Figure III.3. : influence de la valeur de B sur l'allure de la courbe $S_g(P)$.

Ainsi lorsque le rapport k/B est supérieur à 100, la déformation plastique est si peu active que la surface spécifique du système augmente continûment du fait de la fragmentation toujours plus poussée des grains (figure III.3.). Il est alors peu probable qu'en fin de compression, c'est-à-dire pour une pression égale à 500 MPa, le milieu granulaire ait acquis une cohésion suffisante pour constituer un compact démoulable.

Ceci est confirmé par l'observation des courbes $\phi(P)$ correspondantes (figure III.4.) : la porosité du milieu comprimé à 500 MPa est quasiment celle du milieu initial, ϕ_0 . L'acquisition de cohésion d'un système granulaire sous pression nécessite un rapprochement des particules, d'où une perte importante de porosité par le système.

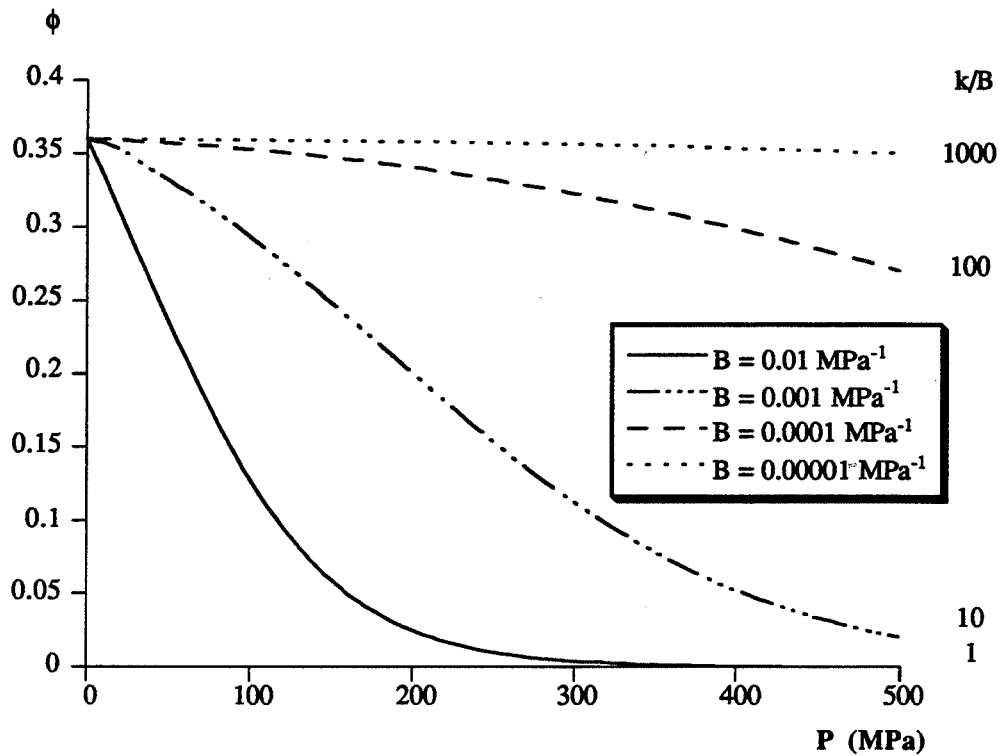


Figure III.4. : influence de la valeur de B sur l'allure de la courbe $\phi(P)$.

2.4. Réarrangement granulaire

Le modèle établi précédemment ne prend en compte que deux phénomènes durant la compression : la fragmentation et la déformation plastique des ces grains. Dès qu'il y a fragmentation granulaire et donc création d'une distribution granulométrique dans le système, il est indispensable de tenir compte d'un troisième phénomène : le réarrangement granulaire. Ce réarrangement, sans effet sur la courbe de surface spécifique $S_g(P)$, entraîne une diminution de la porosité du système.

Dans le cas particulier d'un mélange binaire de sphères de rayons R_1 et R_2 , Ben Aïm a décrit l'évolution de la porosité du mélange en fonction du rapport R_1/R_2 et de la fraction volumique de l'une des deux populations [83]. Nous étendons le modèle de Ben Aïm à nos systèmes multi-tailles afin de corriger la valeur de $\phi(P)$ en fonction du réarrangement granulaire.

2.4.1. Modèle de Ben Aïm (1970)

Soit un mélange binaire composé de N_1 grains sphériques de rayon R_1 et N_2 grains sphériques de rayon $R_2 \gg R_1$.

Avant de réaliser le mélange, les populations pures ont respectivement des porosités initiales ϕ_1 et ϕ_2 .

La porosité ϕ du mélange s'exprime en fonction du volume granulaire \bar{V} et du volume granulaire apparent \bar{V}^a :

$$\phi = 1 - \frac{\bar{V}}{\bar{V}^a} \quad (63)$$

\bar{V} , qui correspond au volume total de matière solide présent dans le mélange, est une combinaison linéaire des volumes de matière solide \bar{V}_1 d'un grain de rayon R_1 et \bar{V}_2 d'un grain de rayon R_2 :

$$\bar{V} = n_1 \bar{V}_1 + n_2 \bar{V}_2 \quad (64)$$

n_i est la fraction numérique de grains i :

$$n_i = \frac{N_i}{\sum_i N_i} \quad (65)$$

Par analogie avec la thermodynamique des solutions [77], le volume apparent \bar{V}^a du mélange des deux populations de sphères s'exprime par :

$$\bar{V}^a = n_1 \bar{V}_1^a + n_2 \bar{V}_2^a \quad (66)$$

\bar{V}_i^a est le volume apparent partiel de la population de grains de rayon R_i .

a. Solution idéale

Dans les cas équivalents à celui d'une solution idéale, c'est-à-dire si R_1 et R_2 sont égaux ou s'il y a ségrégation totale dans le système granulaire, les volumes granulaires apparents partiels \bar{V}_i^a sont égaux aux volumes granulaires apparents \bar{V}_i^a , et l'équation (66) devient :

$$\bar{V}^a = n_1 \bar{V}_1^a + n_2 \bar{V}_2^a \quad (67)$$

Il est alors aisé de définir la porosité ϕ du mélange, en fonction des porosités ϕ_1 et ϕ_2 des populations pures et de la fraction volumique V_1 en petits grains :

$$\frac{1}{1-\phi} = v_1 \left(\frac{1}{1-\phi_1} - \frac{1}{1-\phi_2} \right) + \frac{1}{1-\phi_2} \quad (68)$$

avec

$$1 - \phi_i = \frac{\overline{V}_i}{V_i^a} \quad (69)$$

$$v_i = n_i \frac{\overline{V}_i}{\overline{V}} \quad (70)$$

Si les populations pures ont des porosités égales à ϕ_0 , ($\phi_1 = \phi_2 = \phi_0$), nous retrouvons à partir de l'expression (68) que ϕ_0 est également la porosité de la solution idéale, quelle que soit la valeur de v_1 . Le modèle de la solution idéale est trop simple pour rendre compte des variations de porosité liées à l'action de mélange.

Par ailleurs le cas le plus général utilisant l'équation (66) s'avère trop complexe pour déterminer la porosité ϕ du mélange. Par conséquent Ben Aïm s'intéresse à deux cas limites aboutissant à deux expressions particulières de la porosité ϕ en fonction de ϕ_1 , ϕ_2 , v_1 et de R_1/R_2 .

b. Cas limite 1 : insertion de petites sphères entre des sphères de plus grand rayon

Une sphère de rayon R_1 s'inscrit dans un tétraèdre formé par quatre sphères de rayon R_2 , si et seulement si, $R_1/R_2 \leq 0,224$. Dès lors, le coefficient d'encombrement des sphères 1 dans le mélange est nul :

$$e_1 = \frac{\overline{V}_1^a}{\overline{V}_1} = 0 \quad (71)$$

De plus, le volume apparent partiel des grains de rayon R_2 est égal à leur volume apparent :

$$\overline{V}_2^a = \overline{V}_2 \quad (72)$$

La porosité du mélange granulaire s'exprime alors par :

$$\phi = \frac{\phi_0 - v_1}{1 - v_1} \quad (73)$$

en supposant $\phi_1 = \phi_2 = \phi_0$.

En toute rigueur, l'équation (73) n'est valable que si le nombre de petits grains est suffisamment faible de façon à ce que les gros grains restent en contact. Ceci se traduit par la condition suivante :

$$v_1 \ll 1 \\ v_1 < v_{1\text{lim}}$$

c. Cas limite 2 : substitution de petites sphères par des sphères de plus grande taille

Le mélange de quelques grosses sphères à un ensemble de sphères plus petites est équivalent à la substitution d'un certain nombre de petites sphères par des grosses.

En supposant que le rapport R_2/R_1 est suffisamment grand pour négliger tout effet de paroi des grosses sphères sur les petites, l'empilement de petites sphères n'est pas perturbé par la présence de quelques grosses sphères isolées. Dès lors, le volume apparent partiel des petites sphères est égal au volume granulaire apparent de l'espèce pure :

$$\overline{V_1^{a'}} = \overline{V_1^a} \quad (74)$$

Ben Aïm montre que le coefficient d'encombrement e_2 des grosses sphères peut être estimé par l'expression suivante, dès que $R_1/R_2 < 0,45$:

$$e_2 \approx 1 + 0,9 \frac{R_1}{R_2} \quad (75)$$

La porosité du mélange établie à partir de l'équation (66) a pour expression :

$$\phi = \frac{[1 - e_2(1 - \phi_0)] v_1 + e_2(1 - \phi_0) - 1 + \phi_0}{[1 - e_2(1 - \phi_0)] v_1 + e_2(1 - \phi_0)} \quad (76)$$

dans l'hypothèse où les porosités des espèces pures sont égales à ϕ_0 ($\phi_1 = \phi_2 = \phi_0$).

L'équation (76) décrit la variation de ϕ dans le cas limite où v_1 est très proche de 1.

d. Généralisation à un mélange binaire quelconque

La détermination de la porosité d'un mélange binaire de sphères dans le cas où v_1 a une valeur comprise entre 0 et 1 étant trop complexe, Ben Aïm étend les expressions limites (73) et (76) à tout le domaine de valeurs de v_1 . Ainsi, à condition que l'inégalité $R_1/R_2 \leq 0,225$ soit satisfaite, la porosité d'un mélange binaire de sphères est décrite par l'équation (73) si $v_1 < v_{1\text{lim}}$ et par l'équation (76) si $v_1 \geq v_{1\text{lim}}$. La valeur limite de la fraction volumique de petites sphères $v_{1\text{lim}}$ est déterminée en égalant les expressions (73) et (76) :

$$V_{1\text{lim}} = \frac{1 - e_2(1 - \phi_0)}{2 - e_2(1 - \phi_0)} \quad (77)$$

Ben Aïm montre que son modèle est tout à fait représentatif des variations expérimentales de la porosité de systèmes binaires (figure III.5.).

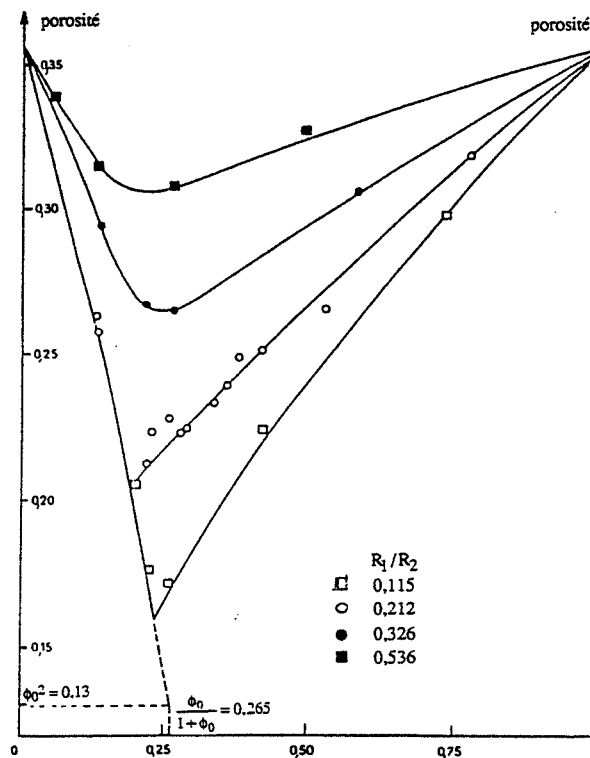


Figure III.5. : évolution de la porosité d'un système binaire de sphères en fonction de la fraction volumique v_1 de petites sphères et du rapport R_1/R_2 des rayons de sphères.

2.4.2. Application à un mélange multitaille de sphères

a. Expressions théoriques

Certains auteurs ont montré qu'un mélange multi-taille de sphères peut être assimilé à une série de mélanges binaires [84]. La population granulaire existant dans notre système (grains + compacts) soumis à la pression P est alors traitée comme superposition de mélanges binaires de sphères de rayons R_i et R_j ($R_i \ll R_j$).

A partir des équations (73) et (76), nous calculons la porosité du mélange ϕ_c corrigée du réarrangement granulaire éventuel :

* Si $R_i/R_j \leq 0,22$:

$$\phi_c = \frac{\phi - v_i}{1 - v_i} \quad v_i < v_{i_{lim}} \quad (78)$$

$$\phi_c = \frac{[1 - e_j(1 - \phi)] v_i + e_j(1 - \phi) - 1 + \phi}{[1 - e_j(1 - \phi)] v_i + e_j(1 - \phi)} \quad v_i \geq v_{i_{lim}} \quad (79)$$

$$\text{avec : } e_j = 1 + 0,9 \frac{R_i}{R_j}$$

* Si $R_i/R_j > 0,22$:

$$\phi_c = \phi \quad (80)$$

$v_{i_{lim}}$ s'exprime par :

$$v_{i_{lim}} = \frac{1 - e_j(1 - \phi)}{2 - e_j(1 - \phi)} \quad (81)$$

ϕ est la porosité du milieu granulaire calculée sans tenir compte du réarrangement des grains de rayons R_i et R_j .

Lorsque le rapport R_i/R_j est supérieur à 0,22, Ben Aïm indique que la perte de porosité liée au mélange des deux populations granulaires est faible. Dans ce cas, nous négligeons cette perte de porosité, ce qui justifie l'égalité (80).

b. Choix des populations granulaires. Application

En raison du phénomène de fragmentation, un certain nombre de classes granulométriques sont représentées dans le milieu granulaire sous pression.

Il n'est pas possible de calculer de façon exacte la perte de porosité due au réarrangement granulaire puisque nous ne disposons d'aucun paramètre caractérisant les positions géométriques relatives des grains dans le système.

Plutôt que de fixer arbitrairement les classes granulaires i et j soumises au réarrangement, nous considérons le cas d'un réarrangement maximal des grains, c'est-à-dire d'une perte maximale de porosité du fait du réarrangement granulaire.

L'algorithme suivi lors de la programmation informatique est détaillé dans l'Annexe 3. La correction apportée à la porosité et liée au réarrangement granulaire est d'autant plus importante que la pression P appliquée est grande (figures III.6. et III.7.). En effet, plus la compression est avancée, plus les possibilités du réarrangement granulaire sont grandes.

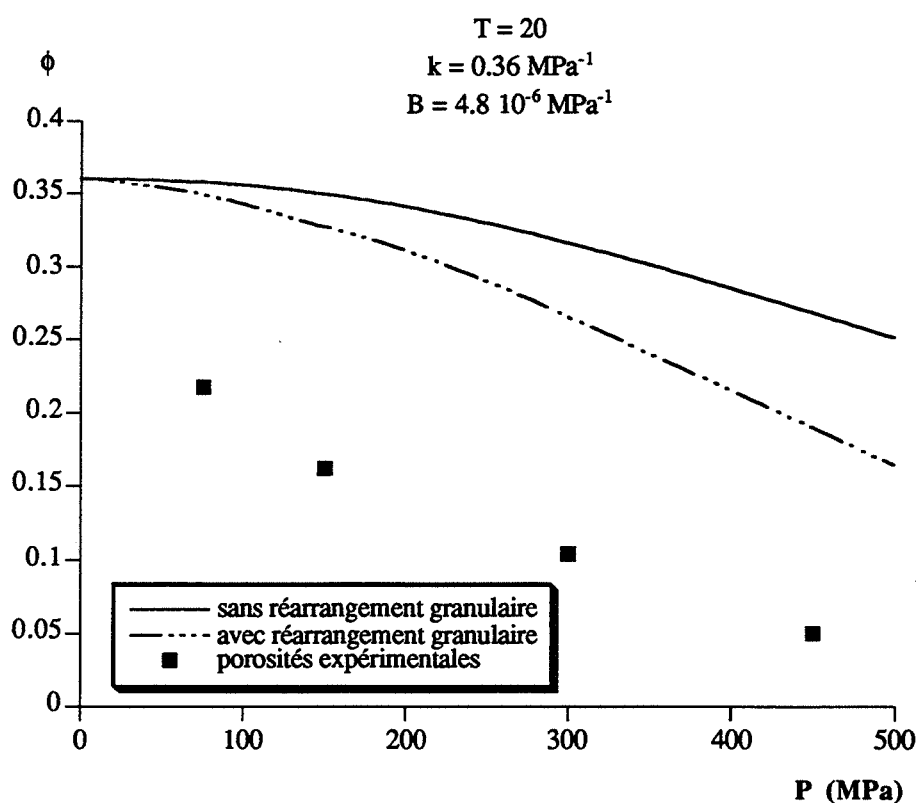


Figure III.6. : influence du réarrangement granulaire sur la porosité du *Tabletose* en cours de compression.

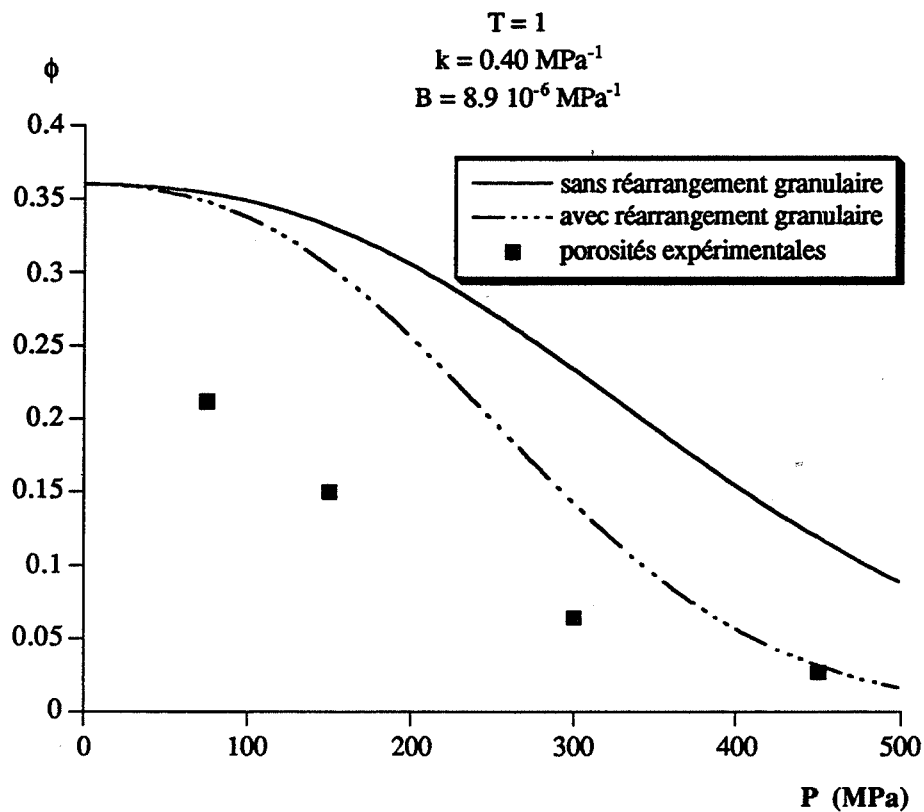


Figure III.7. : influence du réarrangement granulaire sur la porosité du Tablettose anhydre en cours de compression.

Indépendamment de ceci, nous observons que le phénomène de réarrangement granulaire a une action sensible sur la porosité uniquement lorsque le rapport k/B est supérieur à 1 (figures III.8. et III.9.). Le réarrangement granulaire ne peut avoir lieu que s'il y a fragmentation des grains, et si les grains fins ne sont pas consommés par déformation plastique dès leur création.

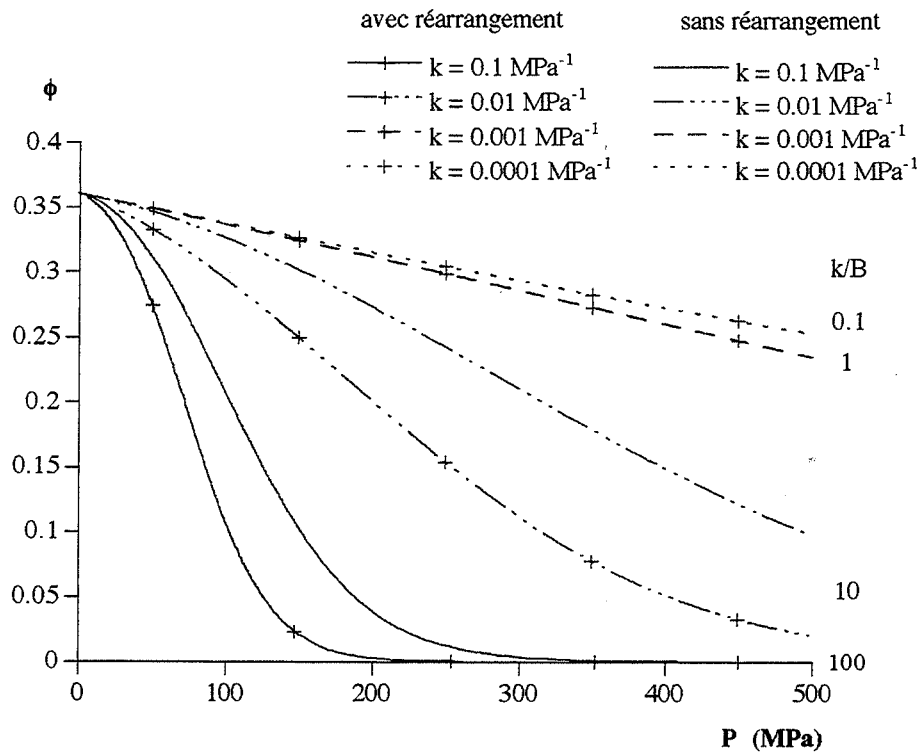


Figure III.8. : influence du réarrangement granulaire sur l'allure des courbes $\phi(P)$ en fonction de la valeur de k .

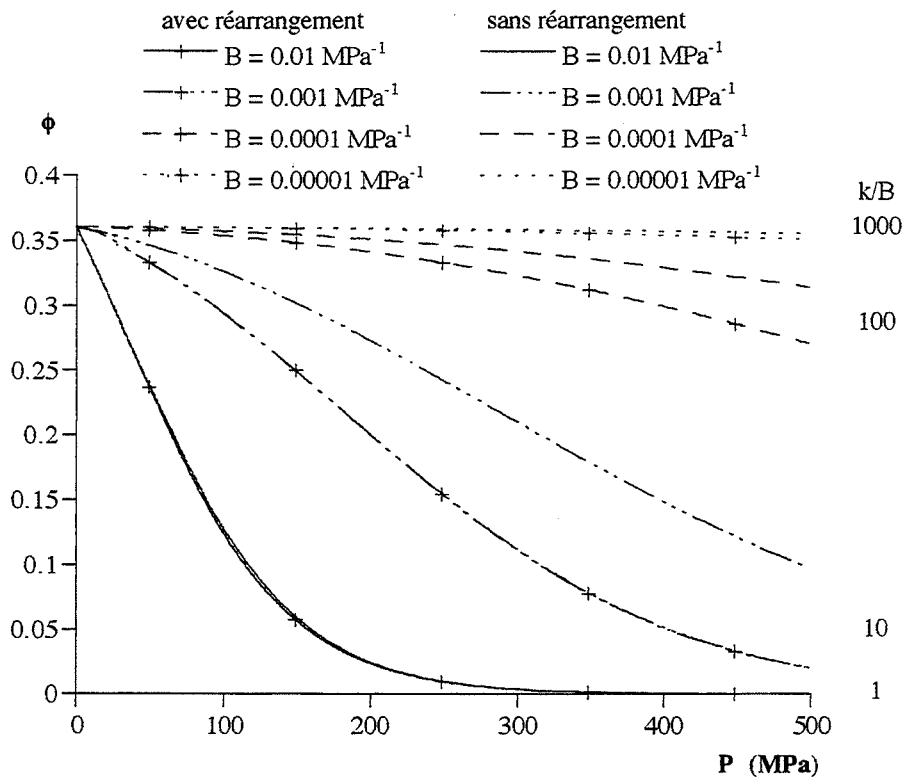


Figure III.9. : influence du réarrangement granulaire sur l'allure des courbes $\phi(P)$ en fonction de la valeur de B .

B. Cas particuliers d'application du modèle

Deux cas particuliers sont intéressants à développer ; le premier est lié à un type de matériau, le second à une hypothèse simplificatrice du modèle. Les matériaux granulaires particuliers pour lesquels il est intéressant de détailler le modèle sont les poudres non fragmentables. Les poudres métalliques sont représentatives de ce type de matériau. Leur comportement à la compression est décrit par l'équation empirique de Heckel, dont l'utilisation est couramment étendue à l'ensemble des poudres pharmaceutiques.

Le second développement particulier du modèle prend en compte l'hypothèse d'une fragmentation symétrique des grains ($T = 1$). Cette hypothèse est intéressante puisqu'elle entraîne une simplification des équations du modèle et abolit un certain nombre de problèmes numériques.

1. Cas de matériaux purement plastiques

Ce type de matériaux granulaires est particulièrement intéressant pour tester notre modèle. Les matériaux purement plastiques, c'est-à-dire dont les grains ne subissent pas de fragmentation, sont décrits par une équation empirique établie par Heckel en 1960 [18]. Par la suite cette équation a très souvent été utilisée de façon abusive, pour décrire l'évolution de systèmes granulaires sujets aux phénomènes simultanés de fragmentation et de déformation plastique.

Bien entendu, l'équation de Heckel s'est avérée peu fiable pour décrire l'évolution de la texture de milieux fragmentables, en particulier aux faibles pressions de consolidation pour lesquelles les phénomènes dominants sont la fragmentation et le réarrangement granulaire. Gonthier a remédié au problème en ajoutant un second terme à l'équation de Heckel. Cependant nous avons constaté, lors des études des lactoses α et du kétoprofène, que les paramètres empiriques de l'équation de Heckel-Gonthier sont peu utilisables car sans signification physique.

Notre modèle théorique dont les constantes ont des significations bien précises doit pouvoir rendre compte de l'évolution texturale des milieux particuliers que sont les poudres non fragmentables.

1.1. Equation empirique de Heckel

Les travaux de Heckel concernent des poudres métalliques de fer, de nickel, de tungstène et de cuivre de faible dispersion granulométrique. Ces poudres métalliques présentent la particularité de ne pas subir de fragmentation granulaire lors d'une compression. Dans le cas de ces matériaux purement plastiques, Heckel établit l'égalité suivante permettant d'exprimer la porosité des milieux compactés en fonction de la pression appliquée :

$$\phi = K \exp(-B_H P) \quad (82)$$

K et B_H sont deux constantes empiriques fonctions de la poudre métallique considérée.

L'équation (82) ne rend pas compte de l'évolution de la porosité du système lorsque la pression P appliquée est inférieure à une valeur limite. Cette valeur limite varie de 103 à 207 MPa selon la poudre métallique comprimée. Dans le domaine des pressions inférieures à cette limite, la porosité du système varie en raison d'un réarrangement granulaire et non du fait d'une déformation plastique des grains.

1.2. Modèle théorique limité au phénomène de déformation plastique

Nous établissons l'expression théorique de la porosité ϕ d'un système purement plastique en fonction de la pression de consolidation P appliquée. Un tel système implique certaines hypothèses.

- i) Les poudres métalliques de Heckel sont sans porosité intragranulaire. ϕ_i étant nulle, la porosité intergranulaire ϕ_e est égale à la porosité ϕ_0 du système initial :

$$\phi_i = 0 \quad \phi_e = \phi_0 \quad (83)$$

- ii) Puisqu'il n'y a pas de phénomène de fragmentation ($k = 0$), la seule classe granulaire existant durant la compression est celle des grains de rayon R_0 . Ainsi à une pression P , la fraction volumique $V_V(P)$ des grains non compactés est égale au nombre relatif de grains de rayon R_0 :

$$V_V(P) = N_{R_0}(P) \quad (84)$$

- iii) En l'absence de fragmentation, les bilans de population (33) à (36) se résument à une équation :

$$dN_{R_0} = -B N_{R_0}(P) dP$$

soit :

$$N_{R_0}(P) = \exp(-BP) \quad (85)$$

Tenant compte des équations (83), (84) et (85) dans l'expression (60) de la porosité, nous exprimons cette dernière sous la forme :

$$\phi(P) = \frac{\frac{\phi_0}{1 - \phi_0} \exp(-BP)}{1 + \frac{\phi_0}{1 - \phi_0} \exp(-BP)} \quad (86)$$

Ainsi comme dans l'équation (82) de Heckel, deux constantes interviennent dans l'expression (86) de $\phi(P)$. La signification physique des deux constantes ϕ_0 et B de notre modèle est parfaitement déterminée contrairement à celle des paramètres K et B_H de l'équation empirique de Heckel.

1.3. Application aux matériaux granulaires décrits par Heckel

Le tableau III.1. regroupe les valeurs des constantes K et B_H déterminées par Heckel pour les quatre poudres métalliques Cu, Fe, Ni, W.

	K	B_H (MPa ⁻¹)	ϕ_0	⁻¹)
Cuivre	0,49	$2,39 \cdot 10^{-3}$	0,42	$1,84 \cdot 10^{-3}$
Fer	0,45	$2,51 \cdot 10^{-3}$	0,40	$2,95 \cdot 10^{-3}$
Nickel	0,43	$1,77 \cdot 10^{-3}$	0,39	$2,17 \cdot 10^{-3}$
Tungstène	0,55	$1,19 \cdot 10^{-3}$	0,52	$1,73 \cdot 10^{-3}$

Tableau III.1. : Constantes K et B_H de l'équation empirique de Heckel et ϕ_0 et B de l'équation théorique déduite de notre modèle pour les quatre poudres métalliques retenues par Heckel.

Les constantes ϕ_0 et B de chaque poudre sont alors définies par ajustement optimal d'une courbe d'équation (86) à l'ensemble des couples (P, ϕ) obtenus à partir de l'équation (82) de Heckel. Les constantes ϕ_0 et B de chaque poudre sont regroupées dans le tableau III.1.

L'ajustement de l'équation $\phi(P)$ déduite de notre modèle aux courbes de Heckel est excellent quelle que soit la poudre métallique considérée (figures III.10. à III.13.).

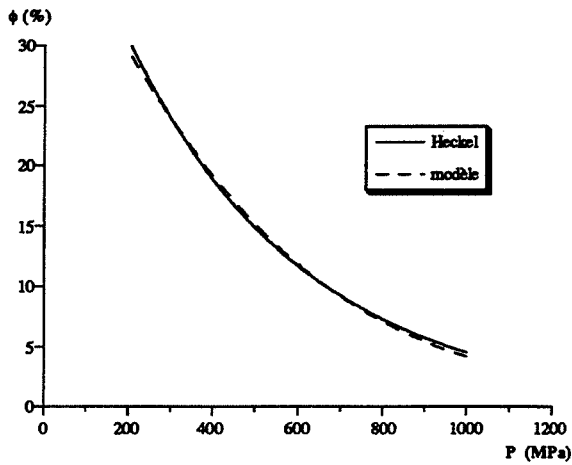


Figure III.10. : comparaison de la courbe ϕ (P) de la poudre de cuivre par Heckel à celle déduite de notre modèle.

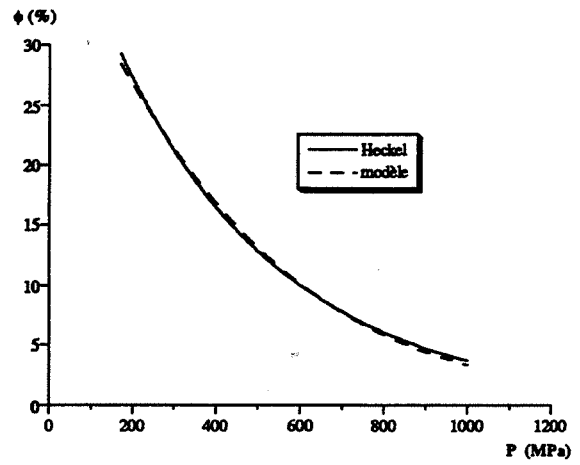


Figure III.11. : comparaison de la courbe ϕ (P) de la poudre de fer par Heckel à celle déduite de notre modèle.

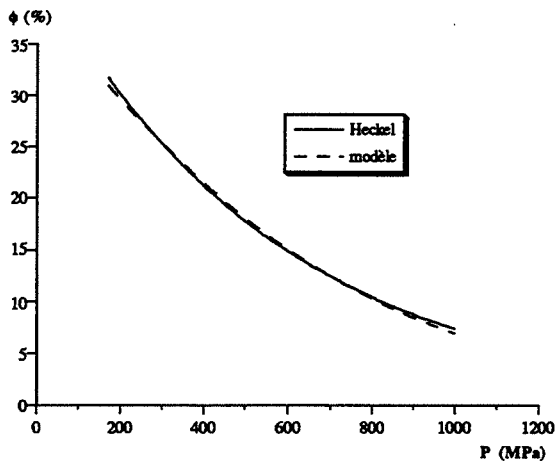


Figure III.12. : comparaison de la courbe ϕ (P) de la poudre de nickel par Heckel à celle déduite de notre modèle.

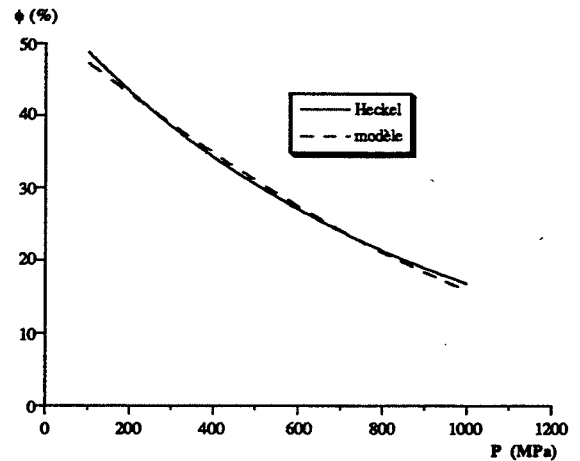


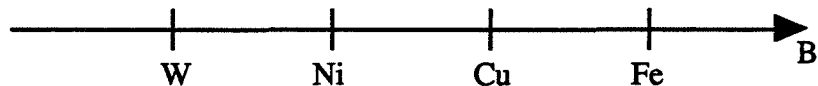
Figure III.13. : comparaison de la courbe ϕ (P) de la poudre de tungstène par Heckel à celle déduite de notre modèle.

Nous ne disposons pas des couples (P, ϕ) de mesures expérimentales de Heckel. Néanmoins, il est raisonnable de supposer que ces points expérimentaux se distribuent autour de la courbe de Heckel avec un faible écart-type. L'écart-type entre les points expérimentaux et la courbe de notre modèle doit également être très faible, en raison de la quasi-superposition des courbes de Heckel et de notre modèle.

Il serait intéressant de disposer des points de Heckel dans le domaine des pressions inférieures à la pression limite, afin de déterminer si notre modèle rend mieux compte que ne le fait l'équation de Heckel de l'évolution de la porosité du système aux faibles pressions.

En conclusion, notre modèle décrit parfaitement le cas particulier des poudres non fragmentables, telles que les poudres métalliques utilisées par Heckel.

Les constantes nécessaires à la description du modèle sont la porosité initiale du lit poreux ϕ_0 et la constante de déformation plastique B caractérisant le matériau. Ainsi, les poudres métalliques peuvent être classées par aptitude croissante à la déformation plastique :



Les poudres simultanément plastiques et fragmentables sont décrites par un modèle général incluant le cas des poudres purement plastiques, et non par une extension de l'équation empirique particulière de Heckel.

2. Modèle de fragmentation symétrique

Le modèle général décrit dans la partie A présente deux cas limites :

i) $T \gg 1$:

Un grain père se fragmente en deux grains fils dont le rapport des volumes s est très grand devant 1. La fragmentation est fortement dissymétrique et peut être assimilée à un phénomène d'attrition granulaire.

ii) $T = 1$:

Un grain père se fragmente en deux grains fils de même volume. s est alors égal à 1 et la fragmentation est une cassure symétrique des grains.

Dans ce dernier cas les équations du modèle général sont simplifiées.

2.1. Equations du modèle simplifié

Les hypothèses générales vis-à-vis du système granulaire initial et de la compression restent évidemment inchangées.

Les simplifications concernent les équations bilans des populations granulaires et les expressions littérales de la surface spécifique et de la porosité du système sous une pression P.

2.1.1. Bilans de population

Les bilans de population liés au phénomène de fragmentation se simplifient considérablement dans le cas d'une fragmentation symétrique des grains. En effet, lorsque T vaut 1, l'équation (17) n'a plus lieu d'être et l'équation bilan de la classe n_c est simplifiée. Les équations bilans liées à la fragmentation se résument en :

$$\left(dN_{R_0} \right)_{\text{frag}} = -k dP \quad (87)$$

$$\left(dN_{R_i} \right)_{\text{frag}} = -k dP 2^{-2i/3} \left[N_{R_i} - 2 2^{2/3} N_{R_{i-1}} \right] \quad 0 < i < n_c \quad (88)$$

$$\left(dN_{R_{n_c}} \right)_{\text{frag}} = k dP 2^{-2(n_c-1)/3} N_{R_{n_c-1}} \quad (89)$$

Ainsi en prenant en compte le phénomène de déformation plastique, les équations bilans générales, décrivant les modifications de la granulométrie du système sous l'effet d'un incrément de pression dP, sont les suivantes :

$$dN_{R_0} = -(k + B) dP \quad (90)$$

$$dN_{R_i} = \left[\left(-2^{-2i/3} k + 2^i B \right) N_{R_i} + 2 2^{-2(i-1)/3} N_{R_{i-1}} \right] dP \quad 0 < i < n_c \quad (91)$$

$$dN_{R_{n_c}} = \left[2^{-2(n_c-1)/3} k dN_{R_{n_c-1}} - 2^{n_c} B N_{R_{n_c}} \right] dP \quad (92)$$

Comme dans le cas général, les fonctions $N_{R_i}(P)$ sont obtenues par résolution numérique du système constitué par les équations (90), (91) et (92) et vérifiant les conditions initiales :

$$\begin{aligned} \text{à } P = 0 \quad N_{R_0} &= 1 \\ N_{R_i} &= 0 \quad 0 < i \leq n_c \end{aligned}$$

2.1.2. Surface spécifique et porosité

Il y a peu de changement dans les expressions de la surface spécifique et de la porosité d'un système à fragmentation symétrique.

Il suffit de tenir compte du fait que $s = 1$.

$$S_g(P) = S_{g_{i_0}} \sum_{i=0}^{n_c} 2^{-i} N_{R_i}(P) + S_{g_{e_0}} \sum_{i=0}^{n_c} 2^{-2i/3} N_{R_i}(P) \quad (93)$$

$$\phi(P) = \frac{\phi_i V_V(P) + \frac{\phi_e}{1 - \phi_e} V_V(P)}{1 - \phi_i + \phi_i V_V(P) + \frac{\phi_e}{1 - \phi_e} V_V(P)} \quad (94)$$

$$\text{avec : } V_V(P) = \sum_{i=0}^{n_c} 2^{-i} N_{R_i}(P).$$

2.2. Avantages et inconvénients

L'hypothèse de la fragmentation symétrique des grains simplifie le système des équations bilans (90), (91) et (92) et par conséquent facilite sa résolution et la détermination des fonctions $S_g(P)$ et $\phi(P)$.

De plus le nombre de classes granulaires peuplées au cours de la compression est plus faible lorsque la fragmentation est symétrique plutôt que dissymétrique.

Enfin en se limitant à la valeur $T = 1$, nous nous affranchissons de l'optimisation numérique, réalisée afin de déterminer la valeur de T permettant le meilleur ajustement de la courbe $S_g(P)$ du modèle aux valeurs expérimentales de la surface spécifique.

Ces trois remarques expliquent que la fragmentation symétrique peut être fort intéressante d'un point de vue numérique, puisqu'elle permet de limiter les problèmes de dépassement des capacités du micro-ordinateur et de réduire le temps de calcul.

Cependant, l'hypothèse de fragmentation symétrique s'avère trop restrictive pour certaines poudres.

Ceci se traduit par un mauvais ajustement de la courbe théorique $S_g(P)$ aux valeurs expérimentales de la surface spécifique (figure III.14.).

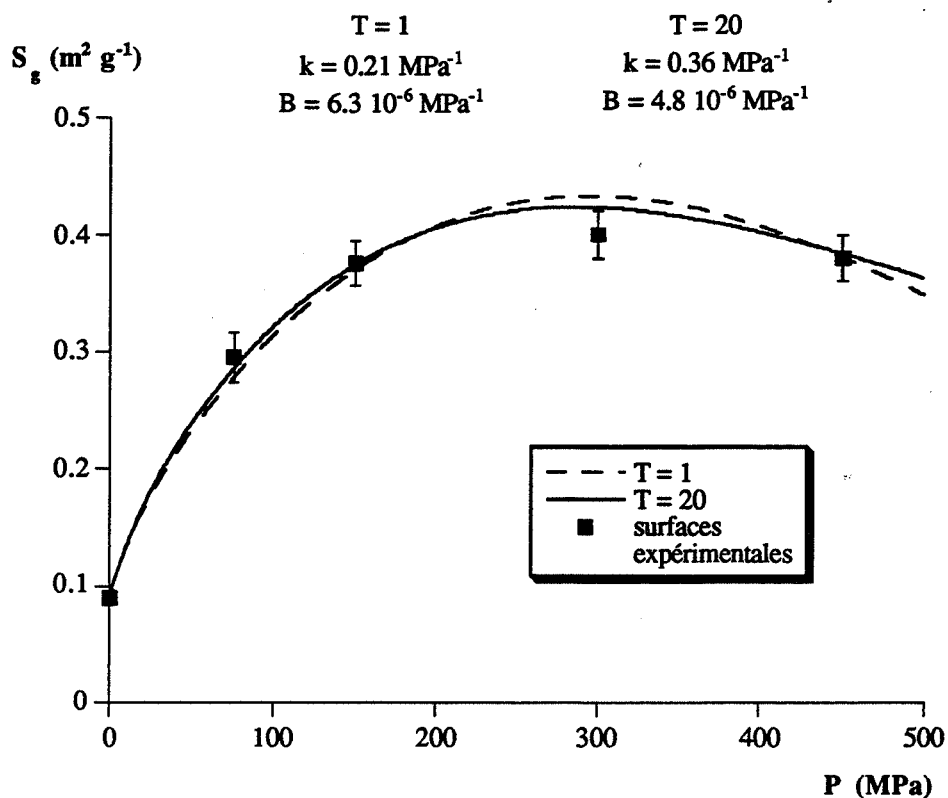


Figure III.14. : comparaison des courbes $S_g(P)$ obtenues pour le Tabletose dans l'hypothèse d'une fragmentation symétrique ($T = 1$) ou dissymétrique ($T = 20$) des grains.

Les valeurs de k et B obtenues pour la période $T = 1$ constituent néanmoins de très bonnes estimations des valeurs optimales de k et B correspondant à $T = 20$.

C. Application aux poudres pharmaceutiques

Le modèle développé dans la partie A est appliqué aux huit poudres pharmaceutiques dont les caractéristiques physico-chimiques et les propriétés mécaniques ont été étudiées dans les Chapitres I et II.

1. Modélisation des évolutions de la surface spécifique et de la porosité avec la pression de consolidation

1.1. Surface spécifique

La détermination des constantes T , k , B est fondée sur la recherche du meilleur ajustement de la courbe théorique $S_g(P)$ aux valeurs expérimentales de la surface spécifique.

Ainsi pour chaque valeur de la période T , une optimisation des valeurs de k et B est réalisée de façon à ce que l'écart-type entre les valeurs expérimentales de la surface spécifique et les valeurs calculées par le modèle soit minimal. Cette optimisation fait appel à la méthode de Rosenbrock (Annexe 4).

La recherche des valeurs de T , k , B pour les huit poudres pharmaceutiques s'effectue avec les valeurs suivantes des constantes intervenant dans le modèle :

$$\phi_0 = 0,36$$

$$qd = 3$$

$$f = 2$$

L'ajustement des courbes $S_g(P)$ aux valeurs expérimentales de la surface spécifique est excellent (figures III.15. à III.22.).

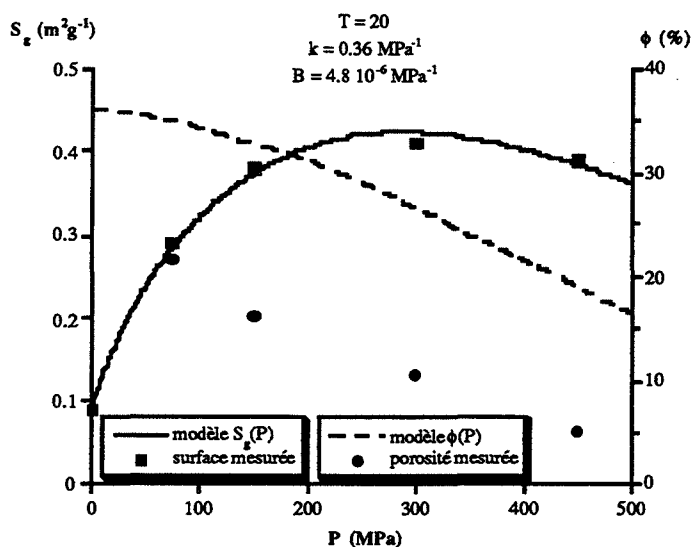


Figure III.15. : comparaison des mesures expérimentales de la surface spécifique et de la porosité aux courbes $S_g(P)$ et $\phi(P)$ déduites de la modélisation de la compression du Tablettose.

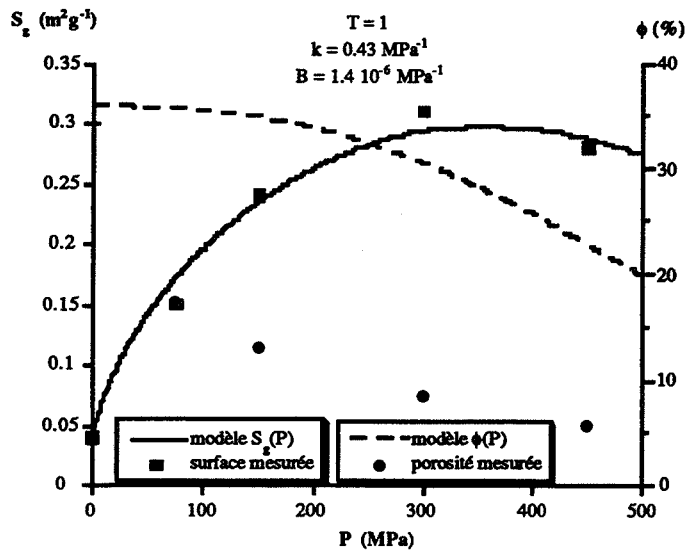


Figure III.16. : comparaison des mesures expérimentales de la surface spécifique et de la porosité aux courbes $S_g(P)$ et $\phi(P)$ déduites de la modélisation de la compression du lactose EFK.

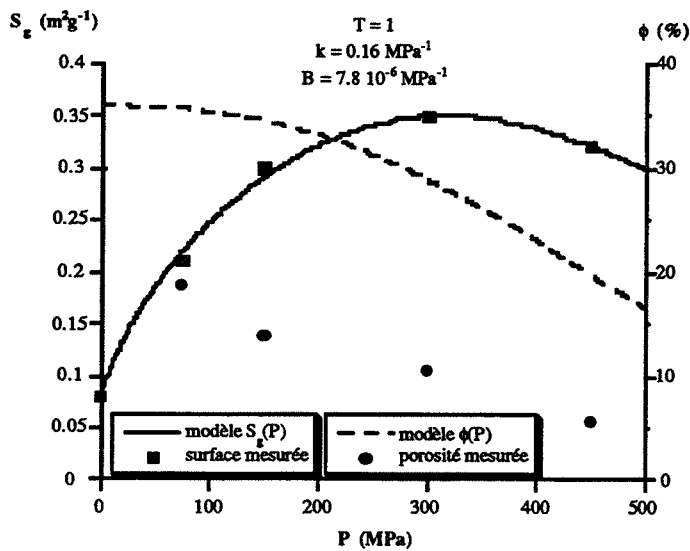


Figure III.17. : comparaison des mesures expérimentales de la surface spécifique et de la porosité aux courbes $S_g(P)$ et $\phi(P)$ déduites de la modélisation la compression du lactose PF.

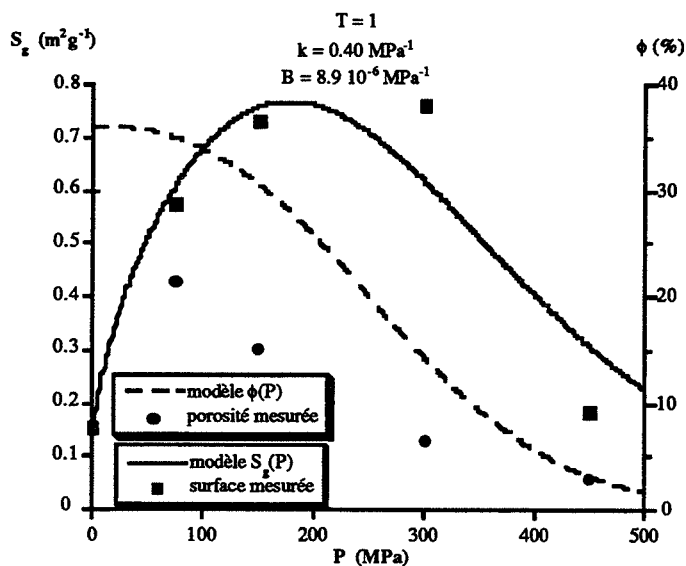


Figure III.18. : comparaison des mesures expérimentales de la surface spécifique et de la porosité aux courbes $S_g(P)$ et $\phi(P)$ déduites de la modélisation de la compression du Lactose anhydre.

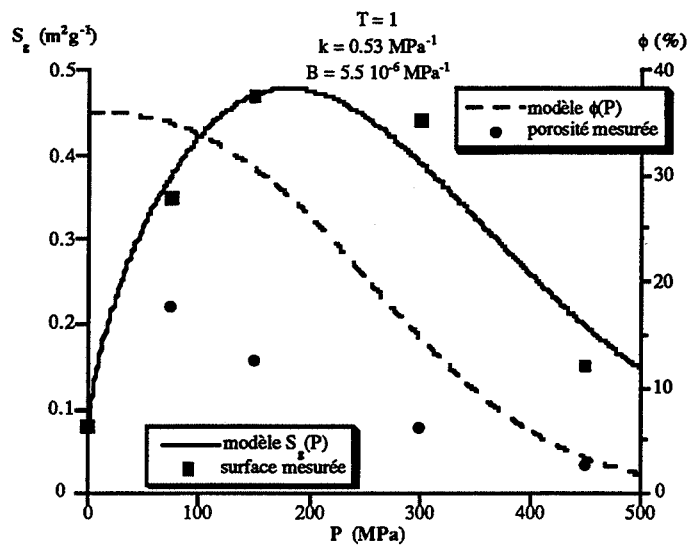


Figure III.19. : comparaison des mesures expérimentales de la surface spécifique et de la porosité aux courbes $S_g(P)$ et $\phi(P)$ déduites de la modélisation de la compression du lactose EFKA.

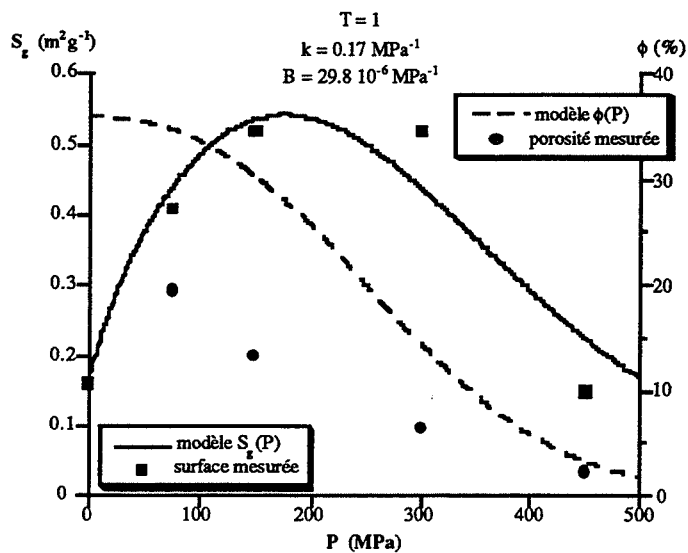


Figure III.20. : comparaison des mesures expérimentales de la surface spécifique et de la porosité aux courbes $S_g(P)$ et $\phi(P)$ déduites de la modélisation de la compression du lactose PFA.

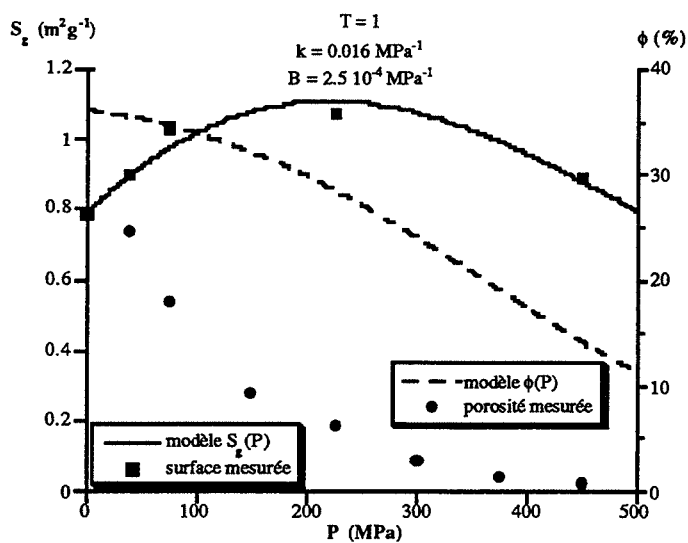


Figure III.21. : comparaison des mesures expérimentales de la surface spécifique et de la porosité aux courbes $S_g(P)$ et $\phi(P)$ déduites de la modélisation de la compression du kétoprofène poudre.

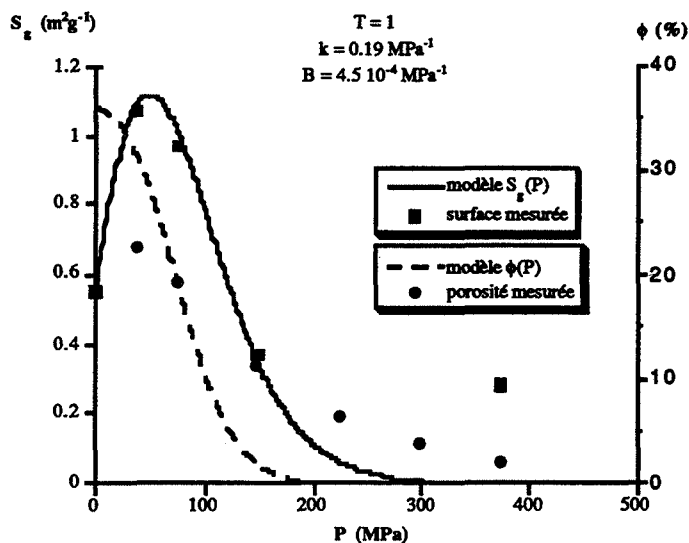


Figure III.22. : comparaison des mesures expérimentales de la surface spécifique et de la porosité aux courbes $S_g(P)$ et $\phi(P)$ déduites de la modélisation de la compression du kétoprofène à cristallisation sphérique.

Les poudres dont nous disposons ont des comportements extrêmes puisque les valeurs de T trouvées sont soit égales à 1, soit supérieures à 20.

Notons que nous n'avons pas testé des valeurs de T supérieures à 20. Il est fort possible que l'ajustement optimal du modèle à l'expérience se réalise pour une valeur de T plus grande que 20 dans le cas du *Tabletose*. Cependant, les constantes k et B ne varient plus de façon significative lorsque T devient supérieure à 18 et la connaissance de la valeur exacte de la période ne nous apporte aucune information majeure. Par conséquent, nous nous limitons à l'optimisation de k et B sur les 20 premières valeurs de T .

1.2. Porosité

Disposant des constantes T , k et B , nous déterminons pour chaque poudre l'évolution de la porosité avec la pression de consolidation, en tenant compte du réarrangement granulaire.

L'accord entre les courbes $\phi(P)$ du modèle et les valeurs expérimentales de la porosité est peu satisfaisant (figures III.15. à III.22.). Le modèle surestime fortement les porosités, essentiellement dans le domaine des faibles pressions de consolidation, bien que nous ayons tenu compte du réarrangement granulaire maximal. Ceci se traduit par une concavité de la courbe $\phi(P)$ du modèle contraire à celle de la courbe de porosité tirée des mesures expérimentales. Le manque d'information quant à la valeur de ϕ_0 peut être à l'origine d'un certain décalage entre les valeurs expérimentales de la porosité et la courbe théorique $\phi(P)$. En effet, nous ne connaissons pas la porosité de nos différentes poudres lorsqu'elles se trouvent dans la configuration d'un système bloqué, juste avant fragmentation et déformation plastique des grains. Nous avons fixé ϕ_0 à 0,36, ce qui est la porosité minimale d'un système compact désordonné de sphères. Cette valeur constitue la limite inférieure de la porosité initiale ϕ_0 de nos poudres, et il est possible que ϕ_0 soit en réalité supérieur à 0,36.

Cependant, il est clair que l'inexactitude concernant la valeur de ϕ_0 ne constitue pas la principale cause du mauvais ajustement du modèle aux valeurs expérimentales de la porosité (figure III.23.).

En particulier la valeur de ϕ_0 n'a aucune influence sur la concavité de la courbe ϕ (P).

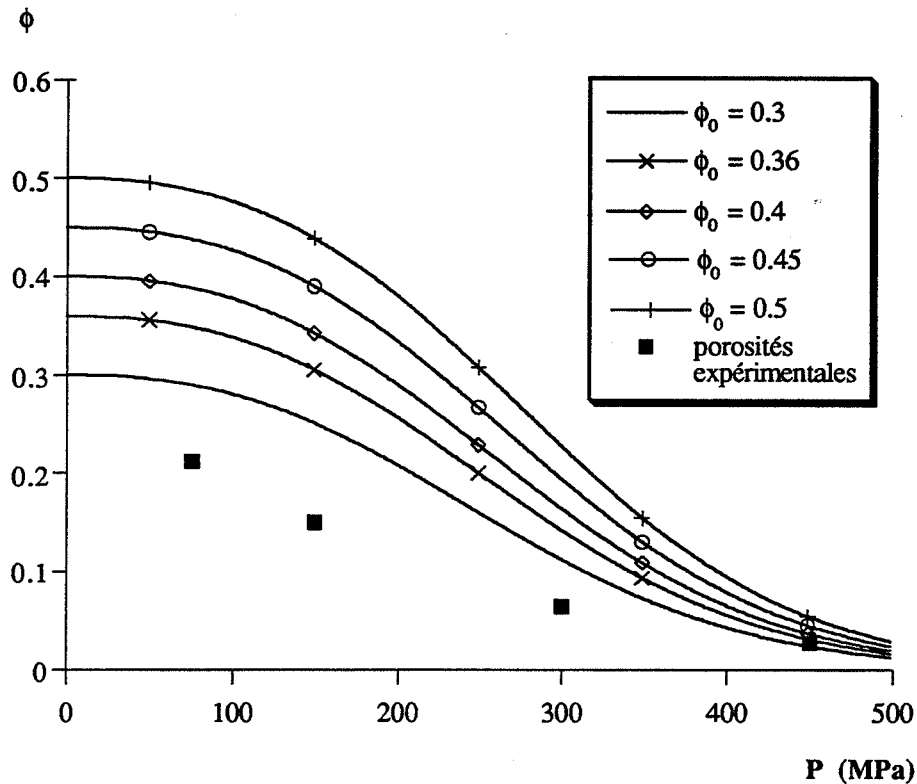


Figure III.23. : influence de la porosité initiale ϕ_0 du lit de poudre sur l'allure de la courbe ϕ (P).

Par ailleurs, nous constatons que la variation théorique de la porosité relative ϕ/ϕ_0 est quasiment indépendante de ϕ_0 dans l'intervalle de pression [0, 500 MPa] (figure III.24.).

Dès lors, il faut attribuer la différence observée entre les porosités théorique et expérimentale à une hypothèse abusive intervenant dans notre modèle.

Cette hypothèse est celle selon laquelle la porosité inter-granulaire ϕ_e reste proche de sa valeur initiale pendant toute la durée de la compression. L'égalité (61) ne peut donc être utilisée qu'à pression nulle. Dans ce cas, il est alors indispensable de disposer d'une expression analytique de ϕ_e (P) afin de déterminer la courbe ϕ (P).

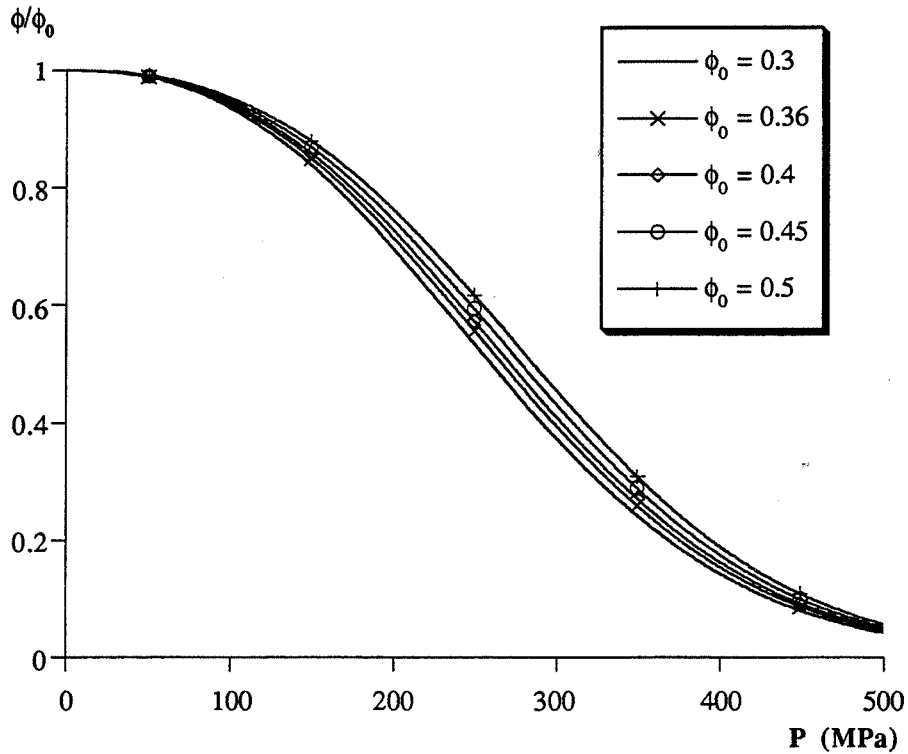


Figure III.24. : influence de la porosité initiale ϕ_0 sur les variations de la porosité relative $\phi(P)/\phi_0$.

Afin de modéliser la variation du volume inter-granulaire, il est nécessaire de prendre en compte un phénomène que nous avons négligé jusqu'à présent : la déformation plastique des grains sans incorporation de ceux-ci au compact. Une telle modélisation doit se traduire par une courbe $\phi_e(P)$ dont nous pouvons prévoir l'allure pour chacune de nos poudres, connaissant la courbe $\phi(P)$ modélisée et les valeurs expérimentales ϕ_{exp} de la porosité des comprimés :

$$\phi_e(P) = \frac{\phi_{exp}(P) (1 - \phi_i + \phi_i V_V(P)) - \phi_i V_V(P)}{(1 - \phi_{exp}(P)) V_V(P) + \phi_{exp}(P) (1 - \phi_i + \phi_i V_V(P)) - \phi_i V_V(P)} \quad (95)$$

La figure III.25. correspond à l'allure de la courbe $\phi_e(P)$ ainsi obtenue pour le kétoprofène poudre.

Notons que dans le cas du kétoprofène à cristallisation sphérique, la porosité $\phi(P)$ calculée à partir du modèle devient inférieure à la porosité mesurée, quand la pression dépasse 80 MPa. Ceci laisse supposer des constantes k et B surestimées, et par conséquent des surfaces spécifiques expérimentales sans doute erronées.

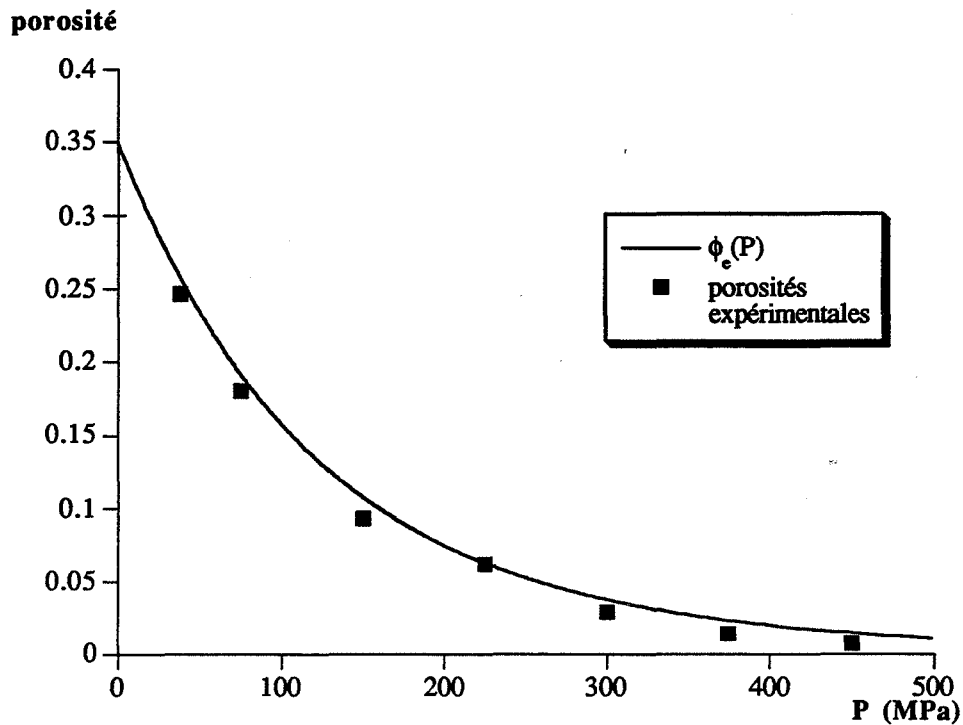


Figure III.25. : évolution de la porosité inter-granulaire d'un lit de poudre de kétoprofène poudre en cours de compression.

2. Influence des paramètres secondaires du modèle

Un certain nombre de paramètres secondaires indispensables au calcul numérique sont fournis par l'utilisateur. Parmi ces paramètres, nous dénombrons la porosité initiale ϕ_0 dont nous avons pu établir l'influence sur la porosité $\phi(P)$ calculée par le modèle.

Outre ϕ_0 , nous répertorions la porosité intra-granulaire ϕ_i , les paramètres f et q_d des lois de fragmentation et de déformation plastique et la surface spécifique de la poudre avant consolidation S_{g_0} .

Il est utile pour la validation de notre modèle de connaître l'influence de ces paramètres secondaires sur les courbes $S_g(P)$ et $\phi(P)$ calculées.

En particulier, l'incertitude existant sur les valeurs de ϕ_i et S_{g_0} déterminées expérimentalement ne doit pas être à l'origine d'une mauvaise estimation des constantes k et B .

2.1. Porosité intra-granulaire

Toutes les poudres étudiées présentent une porosité interne ϕ_i nulle. Il n'est donc pas possible d'étudier expérimentalement l'influence de ϕ_i , et d'optimiser des constantes k et B à partir de résultats expérimentaux où ϕ_i serait différent de zéro.

Aussi, nous nous limitons à l'étude de l'influence de la porosité intra-granulaire sur les courbes $S_g(P)$ et $\phi(P)$ établies par le modèle pour des valeurs fixées de k et B .

Considérons un matériau granulaire hypothétique de masse volumique vraie égale à $1,5 \text{ g.cm}^{-3}$ et de surface spécifique égale à $0,5 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$. Supposons que ce matériau soit caractérisé par les constantes suivantes :

$$\begin{aligned} T &= 1 \\ k &= 0,1 \text{ MPa}^{-1} \\ B &= 10^{-4} \text{ MPa}^{-1} \\ \phi_0 &= 0,36. \end{aligned}$$

Pour diverses valeurs de ϕ_i , nous représentons les courbes $S_g(P)$ et $\phi(P)$ calculées à l'aide du modèle (figures III.26. et III.27.).

L'évolution de la porosité en fonction de la pression de consolidation est indépendante de ϕ_i lorsque k et B sont fixés. Ceci se met facilement en évidence lorsque nous remplaçons dans l'équation (60) ϕ_e par son expression (61) en fonction de ϕ_i et ϕ_0 . Nous constatons que la forme de $\phi(P)$ obtenue est identique à celle utilisée lorsque $\phi_i = 0$ et ne dépend pas de ϕ_i .

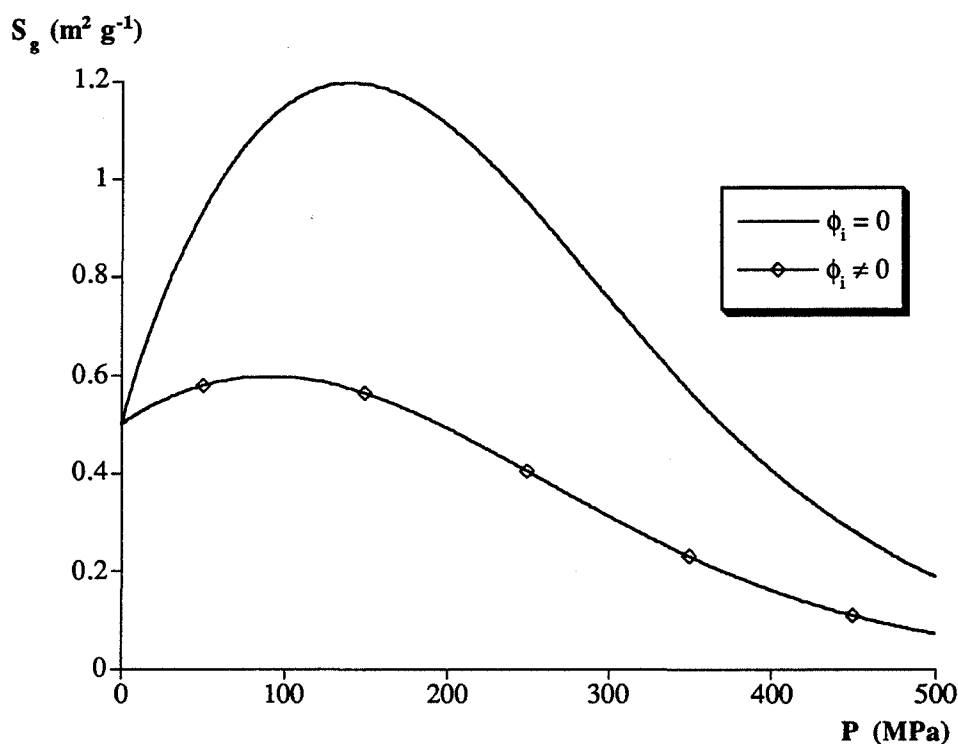


Figure III.26. : influence de la porosité intra-granulaire ϕ_i sur l'allure de la courbe $S_g(P)$.

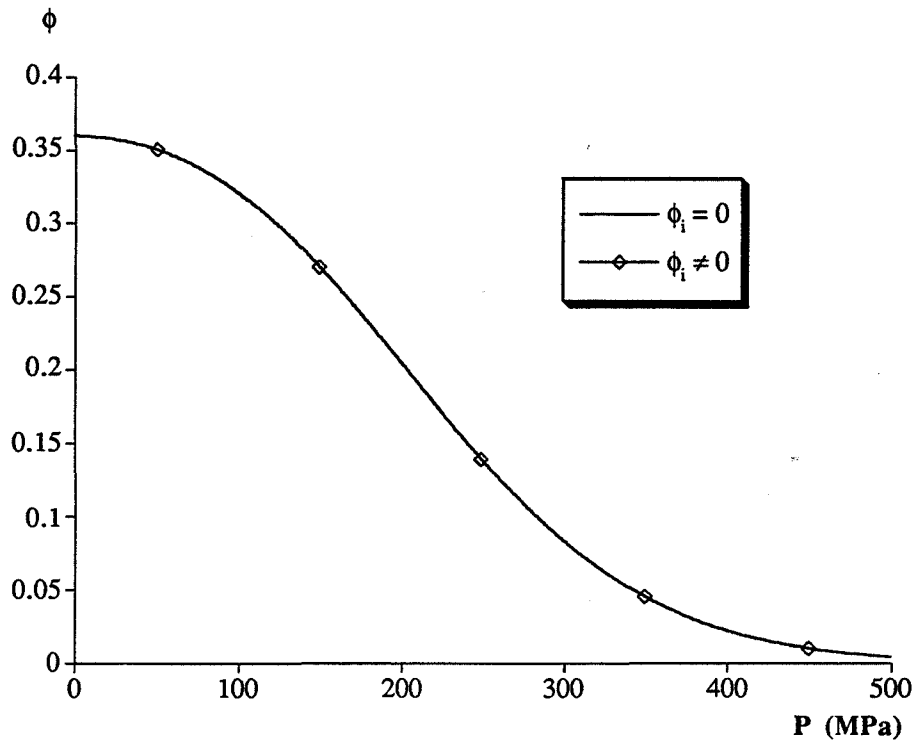


Figure III.27. : influence de la porosité intra-granulaire ϕ_i sur l'allure de la courbe ϕ (P).

En ce qui concerne les surfaces S_g (P), deux allures sont distinguées selon que la porosité intra-granulaire est nulle ou non nulle. En réalité, cette différence des courbes S_g (P) n'est pas directement liée à ϕ_i , mais dépend de la valeur du rayon initial R_0 des grains. En effet, lorsque ϕ_i vaut 0, R_0 est calculé à partir de la surface spécifique de la poudre assimilée à sa surface géométrique. Dans le cas présent, R_0 est égal à $4 \mu\text{m}$.

Lorsque la porosité ϕ_i est non nulle, R_0 est obtenu à partir d'une analyse granulométrique de la poudre, puisque la surface spécifique de cette dernière ne peut plus être confondue avec sa surface géométrique. Nous avons fixé arbitrairement R_0 à $20 \mu\text{m}$ pour examiner le comportement de S_g lorsque ϕ_i est différent de 0 : on constate que la courbe S_g (P) est indépendante de ϕ_i à k et B fixés.

Notons que certains auteurs [85] ont récemment mis en évidence, dans le cas de matériaux pharmaceutiques non fragmentaires, que l'aptitude à la déformation plastique de granulés croît avec la porosité interne de ces derniers, la taille des granulés étant maintenue constante par ailleurs. Il serait intéressant d'appliquer notre modélisation à de tels produits et de vérifier si une augmentation de la porosité interne ϕ_i se traduit par une plus forte valeur de la constante de déformation plastique B .

2.2. Puissances f et qd des lois de probabilités de fragmentation et de déformation plastique

La détermination des constantes k et B des différentes poudres est réalisée avec les valeurs suivantes des paramètres f et qd : $f = 2$, $qd = 3$; pour les raisons qualitatives exposées dans les paragraphes A.1.1.2 et A.1.2.2. (Chapitre 3).

Cependant, aucun fondement théorique ne pouvant étayer ce choix, il est nécessaire de déterminer l'influence des valeurs de f et qd sur les constantes k et B et sur les courbes $S_g(P)$ et $\phi(P)$.

Les paramètres f et qd traduisent la dépendance des probabilités de fragmentation et de déformation plastique des grains avec la dimension de ces derniers. Qualitativement, il est clair que l'aptitude à la fragmentation et à la déformation d'un grain est fonction de sa taille [25, 42, 83], f et qd sont donc non nuls. Leurs valeurs sont égales à 1, 2 ou 3. Pour simplifier, nous écartons tout comportement fractal qui se traduirait par des valeurs non entières de qd et f ; nous supposons que les aptitudes à la fragmentation et à la déformation plastique des grains sont liées à leur taille, à leur surface ou à leur volume.

Pour chaque couple (qd , f), le modèle permet de déterminer les valeurs de k et B telles que l'ajustement de la courbe théorique $S_g(P)$ aux valeurs expérimentales soit optimal (figure III.28.).

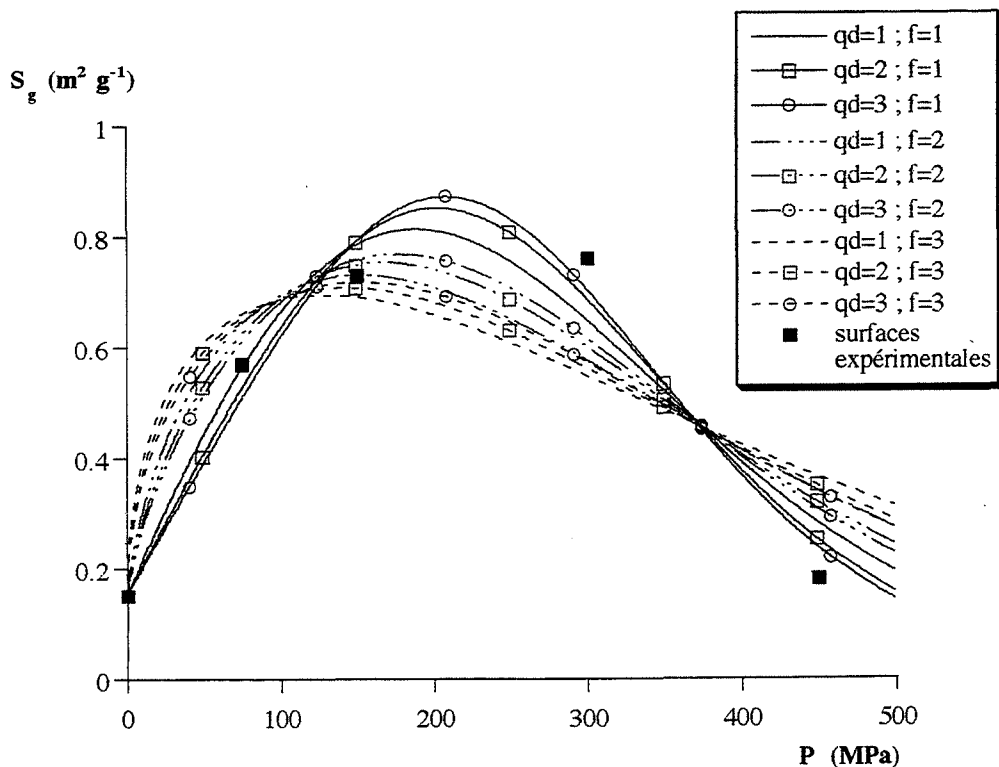


Figure III.28. : influence des couples de valeurs (qd , f) sur les courbes $S_g(P)$ déduites de la modélisation appliquée au Tablettose anhydre. Comparaison aux mesures expérimentales de la surface spécifique.

Les valeurs de k et B obtenues pour chaque couple (qd , f) sont répertoriées dans le tableau III.2. Notons que des valeurs de k supérieures à 1 n'ont aucune signification physique. En effet, k représente la probabilité de fragmentation d'un grain de rayon R_0 sous un incrément de pression unité noté $i p u$:

$$k_i dP = k dP \left(\frac{R_i}{R_0} \right)^f$$

k est donc, tout comme B , nécessairement compris entre 0 et 1 ($i p u$)⁻¹.

Par conséquent, la valeur $f = 3$ qui conduit mathématiquement à des valeurs de k supérieures à 1 n'est pas physiquement acceptable.

La loi de probabilité de fragmentation semble donc être dépendante soit de la surface, soit de la dimension des grains.

Dans le cas du lactose TABA, il semble que le couple ($qd = 3$, $f = 1$) rende mieux compte que les autres couples des variations expérimentales de la surface spécifique. Ceci n'est pas vérifié pour l'ensemble de nos produits ; compte tenu des incertitudes sur les mesures des surfaces spécifiques, il n'est pas possible de déterminer avec certitude les valeurs exactes de f et qd .

Par ailleurs, il n'est pas impossible que les valeurs de ces paramètres varient selon le produit considéré, en fonction du type de liaisons inter-granulaires existant dans le comprimé, et que f et qd soient différents de 1, 2 ou 3.

Ainsi, certains auteurs ont établi expérimentalement que des grains d'alumine de rayon R se fragmentent selon une loi proportionnelle à $R^{-1/2}$, connue sous le nom de relation d'Orowan [86].

Dans le cas des lactoses et du kétoprofène, les valeurs $qd = 3$ et $f = 2$ sont celles rendant le mieux compte de l'évolution texturale de l'ensemble des produits.

L'allure de la courbe $S_g(P)$ est essentiellement fixée par la valeur de f (figure III.28.).

L'influence prépondérante de f sur l'allure des courbes de porosité $\phi(P)$ est également observée mais de façon moins nette que dans le cas de la surface spécifique.

Le réseau des courbes $\phi(P)$ est très serré (figure III.29.). L'absence de réalité physique de la valeur $f = 3$ est confirmée par l'observation de l'augmentation de la porosité $\phi(P)$ pour les faibles pressions.

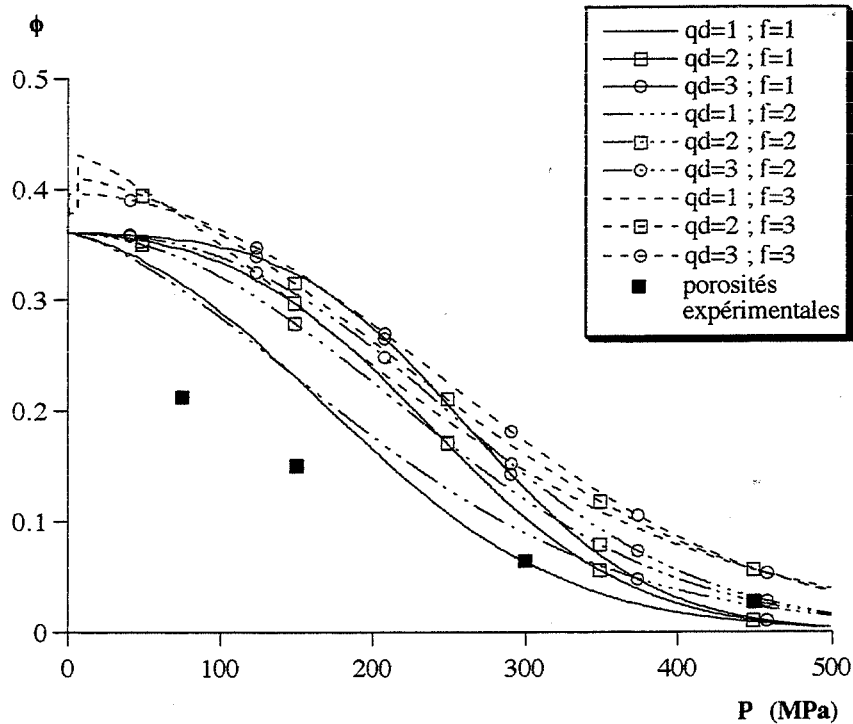


Figure III.29. : influence des couples de valeurs (qd, f) sur les courbes ϕ (P) déduites de la modélisation appliquée au Tablettose anhydre. Comparaison aux mesures expérimentales de la porosité.

Selon les valeurs de qd et f, les constantes k et B varient fortement (tableau III.2.). Nous observons que B augmente lorsque qd diminue et est quasiment indépendant de f, alors que k croît avec f et varie peu avec B. Dans le modèle, les probabilités de fragmentation et de déformation plastique d'un grain de rayon R_i sont données par :

$$k_i dP = k \left(\frac{R_i}{R_0} \right)^f dP$$

$$B_i dP = B \left(\frac{R_0}{R_i} \right)^{qd} dP$$

Ces probabilités ne sont fonctions que de la nature du grain, ce sont des constantes pour un produit donné. Par conséquent, si f augmente, k augmente également puisque R_i/R_0 est inférieur à 1, et si qd croît, B diminue. Ces variations sont celles constatées dans le tableau III.2.

Il est donc indispensable pour une série de produits de même nature, tels que les lactoses, de fixer qd et f, afin d'éviter tout changement d'ordre de grandeur de k et B dû uniquement à des différences de couples (qd, f).

f	qd	k (MPa ⁻¹)	B (MPa ⁻¹)	k/R ₀ ^f (MPa ⁻¹ ·μm ^{-f})	BR ₀ ^{qd} (MPa ⁻¹ ·μm ^{qd})	τ
	1	0,16	5,1.10 ⁻⁴	12,2.10 ⁻³	6,9.10 ⁻³	0,08
1	2	0,13	5,7.10 ⁻⁵	9,9.10 ⁻³	9,8.10 ⁻³	0,06
	3	0,12	6,5.10 ⁻⁶	9,2.10 ⁻³	1,5.10 ⁻²	0,06
	1	0,54	4,6.10 ⁻⁴	3,1.10 ⁻³	6,1.10 ⁻³	0,12
2	2	0,44	6,3.10 ⁻⁵	2,6.10 ⁻³	10,9.10 ⁻³	0,10
	3	0,40	8,9.10 ⁻⁶	2,3.10 ⁻³	2,0.10 ⁻²	0,09
	1	1,16	5,0.10 ⁻⁴	5,2.10 ⁻⁴	6,5.10 ⁻³	0,15
3	2	1,11	8,1.10 ⁻⁵	4,9.10 ⁻⁴	13,8.10 ⁻³	0,14
	3	1,08	1,3.10 ⁻⁶	4,8.10 ⁻⁴	2,9.10 ⁻²	0,13

Tableau III.2. : influence des valeurs de f et qd sur les grandeurs issues de la modélisation du Tablettose anhydre.

2.3. Influence du rayon initial des grains

2.3.1. Détermination du rayon initial des grains

Lorsque les grains sont sans porosité interne, le rayon initial R₀ des grains est calculé à partir de la surface spécifique de la poudre S_{g0}. La surface spécifique correspond alors à la surface géométrique :

$$S_{g_0} = \frac{3}{\rho R_0} \left(m^2 \cdot g^{-1} \right) \quad (96)$$

ρ : masse volumique vraie de la poudre.

C'est par cette relation que sont calculées les valeurs de R₀ pour les poudres EFK, PF, EFKA, PFA et KP.

Lorsque les grains possèdent une porosité interne non nulle, deux cas sont à distinguer :

- i) La porosité interne est celle d'agrégats fragiles qui se séparent en leurs particules constitutives non poreuses dès l'application de très faibles pressions de consolidation.

Ce cas est celui des variétés hydratée et anhydre du Tablettose et du kétoprofène à cristallisation sphérique. L'étude physico-chimique de ces poudres a mis en évidence leur texture agrégée qui disparaît pour de très faibles pressions de consolidation (< quelques MPa), et l'absence de porosité de leurs particules constitutives.

Les agrégats qui se fracturent donnent naissance à des grains de taille beaucoup plus petite.

Ce phénomène de désagrégation n'est pas pris en compte dans les équations de notre modèle. Le rayon R_0 intervenant dans ces équations est donc le rayon moyen des grains résultant de la désagrégation, et non celui des agrégats de départ.

Une relation lie la surface S d'un agrégat offerte au krypton à celle des N particules de rayon moyen R qui le constituent :

$$S = N \left(4 \pi R^2 - S_a \right) \quad (97)$$

où S_a est la surface d'accolement d'une particule avec celles qui l'entourent (figure III.30.).

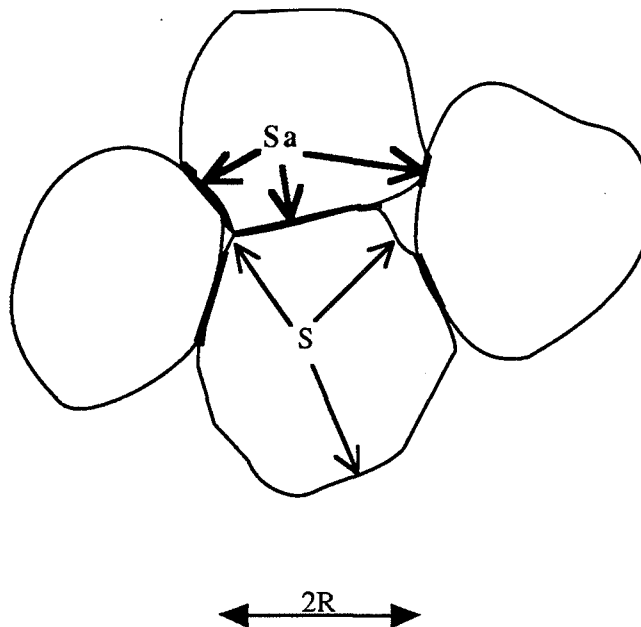


Figure III.30. : surface d'accolement S_a et surface S offerte au gaz d'un agrégat de particules de rayon moyen R .

Dans le cas du kétoprofène à cristallisation sphérique, la surface d'accolement S_a peut être calculée, puisque nous supposons que les grains de KS sont des agrégats de grains similaires à ceux du produit KP :

$$S_{\varepsilon_{KS}} = S_{\varepsilon_{KP}} - \frac{S_a}{\rho \frac{4}{3} \pi R_{KP}^3} \quad (98)$$

$S_{\varepsilon_{KS}} = 0,55 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$: surface spécifique des agrégats de KS

$S_{\varepsilon_{KP}} = 0,79 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$: surface spécifique des grains de KP de rayon $R_{KP} = 3 \text{ }\mu\text{m}$.

Ainsi, nous calculons qu'un grain de KP de surface moyenne égale à $113 \text{ }\mu\text{m}^2$ présente une surface d'accolement moyenne égale à $35 \text{ }\mu\text{m}^2$, lorsqu'il fait partie intégrante d'un agrégat de KS.

Le rayon moyen des grains résultant de la désagrégation et choisi comme valeur de R_0 dans le modèle est estimé à partir de la surface spécifique de la poudre et de l'expression (96). Ainsi, les poudres TAB, TABA et KS, de surfaces spécifiques respectives égales à $0,09 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, $0,15 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ et $0,55 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, sont assimilées dans le cadre de notre modèle à des empilements de grains sphériques non poreux de rayons R_0 respectifs égaux à $21,6 \text{ }\mu\text{m}$, $13,1 \text{ }\mu\text{m}$ et $4,3 \text{ }\mu\text{m}$.

ii) La porosité interne est celle des grains constitutifs de la poudre.

Dans ce cas, la surface spécifique de la poudre S_{ε_0} est la somme de deux termes : la surface spécifique interne $S_{\varepsilon_{i_0}}$ et la surface spécifique externe $S_{\varepsilon_{e_0}}$:

$$S_{\varepsilon_0} = S_{\varepsilon_{i_0}} + S_{\varepsilon_{e_0}} \quad (99)$$

La surface spécifique externe peut être assimilée à la surface géométrique de la poudre. Elle est alors calculée à l'aide de la relation (96) en choisissant comme valeur de R_0 le rayon moyen des grains obtenu par granulométrie laser ou par observation au microscope électronique à balayage :

$$S_{\varepsilon_{e_0}} = \frac{3}{\rho R_0}$$

Dès lors, ayant déterminé S_{ε_0} et $S_{\varepsilon_{e_0}}$, la relation (99) permet de calculer $S_{\varepsilon_{i_0}}$.

Les fonctions $S_g(P)$ et $\phi(P)$ sont définies à partir des équations du modèle (49) et (60) les plus générales, puisque faisant intervenir des valeurs de ϕ_1 et $S_{\varepsilon_{i_0}}$ non nulles.

2.3.2. Incertitudes sur les constantes de fragmentation et de déformation plastique liées à l'erreur faite sur la détermination de R_0

La valeur de R_0 définie comme nous l'avons décrit précédemment est entachée d'une certaine erreur, dont il est important de déterminer l'influence sur les constantes T, k et B, résultats de la modélisation.

Considérons le Tabletose qui, dans le cadre du modèle, est considéré comme un empilement de sphères de porosité interne nulle et de rayon initial $R_0 = 21,6 \mu\text{m}$ calculé à partir de la surface spécifique de la poudre $S_{g_0} = 0,09 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$.

Une variation d'environ 20 % de S_{g_0} se traduit par une variation de R_0 du même ordre.

La valeur de la période de fragmentation T est indépendante des variations de S_{g_0} ; le meilleur ajustement du modèle à l'expérience est obtenu pour $T = 20$ quelle que soit S_{g_0} (tableau III.3.).

S_{g_0} ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)	R_0 (μm)	k (MPa^{-1})	B (MPa^{-1})	k/R_0^2 ($\text{MPa}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$)	$B \cdot R_0^3$ ($\text{MPa}^{-1} \cdot \mu\text{m}^3$)	τ
0,07	27,8	0,62	$2,9 \cdot 10^{-6}$	$8,0 \cdot 10^{-4}$	$6,1 \cdot 10^{-2}$	0,006
0,09	21,6	0,36	$4,8 \cdot 10^{-6}$	$7,7 \cdot 10^{-4}$	$4,7 \cdot 10^{-2}$	0,008
0,11	17,7	0,23	$8,2 \cdot 10^{-6}$	$7,4 \cdot 10^{-4}$	$4,6 \cdot 10^{-2}$	0,008

Tableau II.3. : influence de la surface spécifique de la poudre de Tabletose sur le rayon initial des grains R_0 et sur les grandeurs issues de la modélisation.

En accord avec les relations (10) et (29), les constantes k et B sont dépendantes de R_0 . Pour s'affranchir du rayon initial des grains, les constantes à prendre en compte sont k/R_0^2 et $B \cdot R_0^3$.

Nous constatons alors que les valeurs optimisées de k/R_0^2 et $B \cdot R_0^3$ subissent des variations limitées (respectivement égales à 4 % et 13 %) pour une fluctuation de S_{g_0} de 20 % (tableau III.3.).

Ceci est réalisé avec un écart-type τ des valeurs calculées aux valeurs mesurées de la surface spécifique sensiblement identique pour toutes les valeurs de R_0 , et relativement faible (figure III.31.).

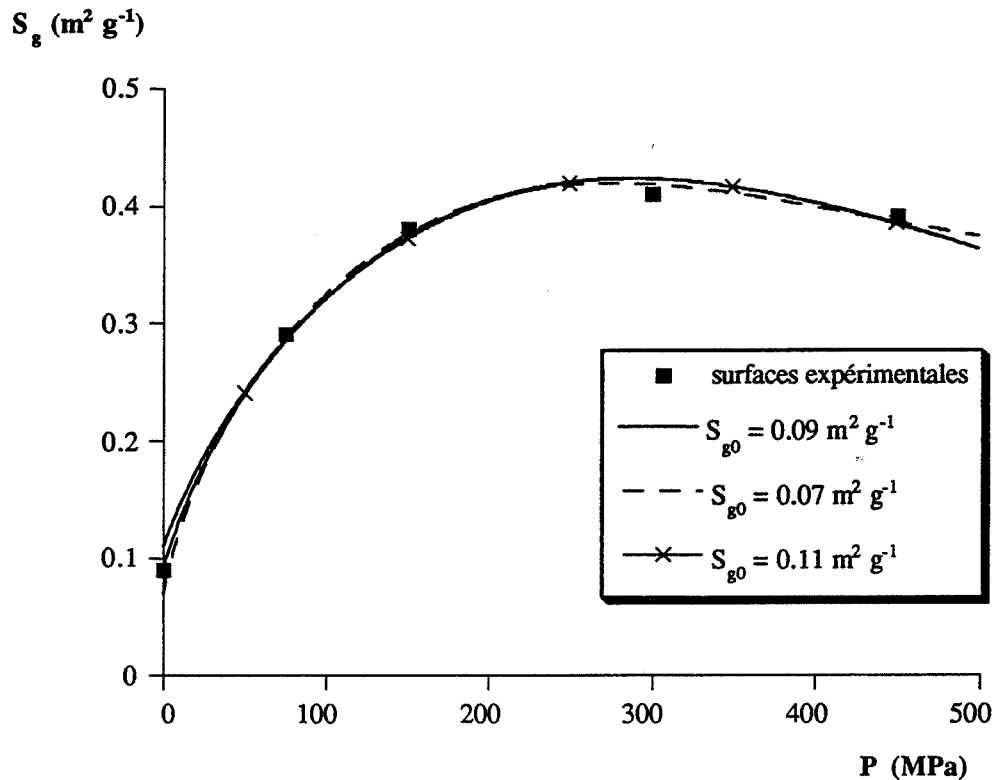


Figure III.31. : influence de la surface spécifique de la poudre de Tabletose sur la courbe S_g (P) déduite de la modélisation.

Nous pouvons donc conclure qu'une incertitude acceptable sur la valeur de S_{g0} , c'est-à-dire inférieure à 20 %, entraîne peu d'erreur sur les valeurs des constantes k/R_0^2 et $B.R_0^3$.

3. Constantes de fragmentation et de déformation plastique de nos poudres

3.1. Incertitude sur k/R_0^2 et $B.R_0^3$

Avant d'interpréter les différences de valeurs des constantes k/R_0^2 et $B.R_0^3$ observées entre nos différents produits, il est indispensable de définir l'influence sur ces deux constantes de l'incertitude existant sur les surfaces spécifiques expérimentales.

Le modèle recherche les valeurs de k et B de façon à ce que l'écart-type τ entre les surfaces spécifiques expérimentales et celles calculées soit le plus petit possible.

Par tirage aléatoire, nous avons fait varier d'un pourcentage compris entre -10 % et +10 % chaque valeur expérimentale de la surface spécifique du Tabletose anhydre. Le modèle détermine les valeurs de k et B qui permettent d'ajuster au mieux une courbe S_g (P) théorique aux 5 mesures de la surface spécifique éventuellement modifiées.

Cette opération est répétée huit fois. Le rayon initial des grains R_0 calculé à partir de la surface spécifique de la poudre, les constantes k/R_0^2 et $B.R_0^3$, ainsi que l'écart-type τ sont répertoriés dans le tableau III.4. Les valeurs moyennes et les écarts-types de k/R_0^2 et $B.R_0^3$ figurent dans les deux dernières lignes du tableau. Dans la première ligne, sont indiquées les valeurs de R_0 , k/R_0^2 , $B.R_0^3$ et τ pour des surfaces spécifiques expérimentales non modifiées.

R_0 (μm)	k/R_0^2 ($\text{MPa}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$)	$B.R_0^3$ ($\text{MPa}^{-1} \cdot \mu\text{m}^3$)	τ
13,1	$2,3 \cdot 10^{-3}$	$2,0 \cdot 10^{-2}$	$9,6 \cdot 10^{-2}$
13,4	$2,5 \cdot 10^{-3}$	$1,9 \cdot 10^{-2}$	$1,0 \cdot 10^{-1}$
13,6	$1,8 \cdot 10^{-3}$	$2,6 \cdot 10^{-2}$	$1,0 \cdot 10^{-1}$
13,9	$2,1 \cdot 10^{-3}$	$2,2 \cdot 10^{-2}$	$9,6 \cdot 10^{-2}$
12,5	$2,6 \cdot 10^{-3}$	$1,6 \cdot 10^{-2}$	$1,0 \cdot 10^{-1}$
13,1	$2,3 \cdot 10^{-3}$	$2,0 \cdot 10^{-2}$	$9,4 \cdot 10^{-2}$
12,3	$2,8 \cdot 10^{-3}$	$1,5 \cdot 10^{-2}$	$1,2 \cdot 10^{-1}$
13,1	$2,3 \cdot 10^{-3}$	$2,0 \cdot 10^{-2}$	$1,1 \cdot 10^{-1}$
13,1	$2,2 \cdot 10^{-3}$	$2,1 \cdot 10^{-2}$	$9,2 \cdot 10^{-2}$
	$2,3 \cdot 10^{-3}$	$2,0 \cdot 10^{-2}$	
	$\pm 0,3 \cdot 10^{-3}$	$\pm 0,3 \cdot 10^{-2}$	

Tableau III.4. : influence sur les grandeurs issues de la modélisation, de l'incertitude des mesures expérimentales de surface spécifique.

Nous constatons que ces valeurs sont égales aux moyennes issues des huit calculs, et que les écarts-types sur k/R_0^2 et $B.R_0^3$ sont de l'ordre de 15 %.

Par conséquent, une incertitude de ± 10 % sur les valeurs expérimentales de la surface spécifique entraîne des incertitudes sur les constantes de fragmentation et de déformation plastique tout à fait acceptables (15 %).

3.2. Relations entre les caractéristiques physico-chimiques et la compressibilité explicitée à travers les constantes de fragmentation et de déformation plastique

Les valeurs des rayons initiaux de grains R_0 et des constantes issues du modèle sont regroupées pour l'ensemble de nos huit poudres pharmaceutiques dans le tableau III.5. A partir des constantes de fragmentation k et de déformation plastique B , nous avons calculé les grandeurs k/R_0^2 et $B.R_0^3$ pour chaque produit. Ces grandeurs sont intéressantes à prendre en compte, car elles sont supposées indépendantes du rayon initial R_0 des grains, et par là de la granulométrie de la poudre.

	R_0 (μm)	T	k (MPa^{-1})	B (MPa^{-1})	k/R_0^2 ($\text{MPa}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$)	$B.R_0^3$ ($\text{MPa}^{-1} \cdot \mu\text{m}^3$)	τ
TAB	21,6	> 20	0,36	$4,8 \cdot 10^{-6}$	$7,7 \cdot 10^{-4}$	0,05	0,008
EFK	48,5	1	0,43	$1,4 \cdot 10^{-6}$	$1,8 \cdot 10^{-4}$	0,16	0,01
PF	24,2	1	0,16	$7,8 \cdot 10^{-6}$	$2,7 \cdot 10^{-4}$	0,11	0,007
TAB	13,1	1	0,40	$8,9 \cdot 10^{-6}$	$2,3 \cdot 10^{-3}$	0,02	0,09
EFK	24,7	1	0,53	$5,5 \cdot 10^{-6}$	$8,7 \cdot 10^{-4}$	0,08	0,04
PF	12,3	1	0,17	$3,0 \cdot 10^{-5}$	$1,1 \cdot 10^{-3}$	0,05	0,06
KP	3	1	0,016	$2,5 \cdot 10^{-4}$	$1,8 \cdot 10^{-3}$	0,007	0,03
KS	4,3	1	0,19	$4,5 \cdot 10^{-4}$	$1,1 \cdot 10^{-2}$	0,036	0,3

Tableau III.5. : rayon initial des grains et grandeurs issues de la modélisation de chacune des huit poudres pharmaceutiques.

3.2.1. Comparaison du lactose avec le kétoprofène

Dans la littérature [8, 12] et dans l'industrie pharmaceutique, il est couramment admis que le lactose est un matériau à tendance fragmentable. Comparativement au lactose, le kétoprofène présente un caractère fragmentable moins marqué, mais une forte aptitude à la déformation plastique. Ces traits de caractère des deux produits, lactose et kétoprofène, sont mis en évidence par comparaison des valeurs de k et B : le kétoprofène est caractérisé par de fortes valeurs de B , mais des valeurs de k relativement faibles comparées à celles obtenues pour les lactoses. Le lactose est donc effectivement plus fragmentable que le kétoprofène qui montre un comportement plus plastique.

La comparaison des valeurs de k/R_0^2 et $B.R_0^3$ des deux types de matériau ne permet pas de retrouver ces tendances de comportement. Il semble donc que celles-ci soient liées à un facteur de taille des grains, dans le cas des produits dont nous disposons. Quelle que soit sa structure chimique, un grain est d'autant plus déformable plastiquement et d'autant moins fragmentable qu'il est petit. Le kétoprofène poudre est constitué de grains de quelques microns de rayon et le kétoprofène à cristallisation sphérique apparait composé de grains similaires agrégés. Dès lors, il est logique que ces poudres apparaissent plus déformables plastiquement et moins fragmentables que les poudres de lactoses de rayons moyens nettement plus élevés.

3.2.2. Comparaison des deux variétés de kétoprofène

La comparaison des constantes k/R_0^2 et $B.R_0^3$ indique que le kétoprofène à cristallisation sphérique est plus fragmentable et plus déformable plastiquement que le kétoprofène poudre ; ce que laissait prévoir les fortes variations de la courbe expérimentale de surface spécifique. Ceci permet de mieux comprendre pourquoi le kétoprofène KS est moins compressible que la variété KP (Chapitre II, § 3.2.1.). En dépit d'une fragmentation marquée des grains favorisant la densification du KS, sa constante $B.R_0^3$ cinq fois plus élevée que celle du KP révèle la forte aptitude des grains de KS à se lier par déformation plastique, limitant ainsi la perte de porosité du système et la compressibilité de la poudre.

Ces différences de comportement mécanique des deux variétés de kétoprofène ont des causes structurales et texturales.

Du point de vue de la structure, les deux matériaux appartiennent au même système cristallin, mais présentent des directions privilégiées de croissance des cristallites tout à fait différentes. Selon les faces des cristallites préférentiellement développées, un matériau s'avère plus ou moins fragmentable et plastique [40].

En outre, les différences de taille et de forme de pores des deux variétés de kétoprofène (Chapitre II, § 2.2.3.) constituent des différences de défauts de texture entre les deux produits, pouvant influencer sur leurs aptitudes à la fragmentation et à la déformation plastique.

Par ailleurs, en raison de leurs procédés de fabrication fort différents, il n'est pas improbable que les deux types de kétoprofène cristallisé se différencient par la nature et la densité des défauts cristallins (dislocations) qu'ils comportent. Ces défauts sont autant de différences texturales entre les deux poudres. Ils constituent des points faibles pouvant servir à amorcer des fractures dans le matériau granulaire [24, 68], ou être éliminés en libérant de l'énergie utilisée pour la formation de liaisons inter-particulaires [30, 31].

3.2.3. Comparaison des lactoses α

Pour toute comparaison des valeurs des constantes de fragmentation et de déformation plastique des lactoses, il est judicieux de s'affranchir des fluctuations liées aux différences de rayon initial des grains R_0 . C'est pourquoi les grandeurs intéressantes sont k/R_0^2 et $B.R_0^3$ supposées indépendantes du rayon des grains et liées à la nature des poudres.

Le tableau III.5. révèle que les lactoses α monohydratés ont des constantes k/R_0^2 plus faibles et des valeurs de $B.R_0^3$ plus fortes que celles des lactoses α anhydres. Ainsi, il apparaît, à travers les valeurs des constantes k/R_0^2 et $B.R_0^3$, que les variétés anhydres des lactoses α sont plus fragmentables mais moins déformables que les variétés monohydratées.

Ceci est tout à fait en accord avec un certain nombre de remarques faites lors des études physico-chimiques de ces produits, et qui s'expliquent toutes si nous prenons en compte l'hypothèse selon laquelle les grains de lactose α subissent une fissuration interne lors de la déshydratation [72, 79, 87].

En effet, la fissuration interne des grains de lactose anhydre permet d'interpréter l'évolution des distributions granulométriques des poudres de lactose α anhydre lors des analyses par granulométrie laser (Chapitre I., § B.3.1.2.). Elle fournit également une explication d'une part aux valeurs de la surface spécifique des poudres anhydres supérieures à celles des hydrates (Chapitre I., § B.3.3.1.) et d'autre part aux porosités des comprimés de lactose anhydre inférieures à celles des comprimés du lactose hydraté correspondant (Chapitre I., § B.3.2.2.).

Considérant ce phénomène de fissuration interne des grains de lactose α anhydre, il est tout à fait compréhensible que la fragmentation granulaire soit favorisée dans le cas des poudres anhydres, ce qui se manifeste par des valeurs de k/R_0^2 supérieures à celles des lactoses hydratés.

Par ailleurs, la fragmentation symétrique du TABA caractérisée par la valeur $T = 1$ indique une modification du mécanisme de fragmentation par rapport au Tablettose hydraté présentant une période élevée ($T > 20$). Cette modification peut être associée à une différence de texture interne liée à la fissuration des grains de Tablettose anhydre.

Outre l'effet de la texture, il ne faut pas écarter une influence éventuelle de la structure cristallographique sur le comportement mécanique des poudres ; la structure est la différence principale entre lactoses hydratés et anhydres.

En premier lieu, l'eau a une influence certaine sur les propriétés mécaniques des matériaux. Ainsi, sa présence peut se traduire par un effet liant caractérisé d'un point de vue mécanique par un comportement plus plastique des grains de lactose hydraté par rapport à la phase anhydre.

En second lieu, l'existence de directions privilégiées de croissance des cristallites différentes d'un lactose α monohydraté à un autre peut induire des modifications dans les propriétés mécaniques de ces produits, comme nous l'avons signalé dans le cas des deux variétés de kétoprofène. Ces directions privilégiées sont éventuellement à l'origine des valeurs des constantes k/R_0^2 et $B.R_0^3$ distinctes d'une variété de lactose α monohydraté à une autre.

Les produits α anhydres ne montrent pas, par diffraction de rayons X, de directions de croissance privilégiées variables d'une variété de lactose à une autre. Nous observons pourtant que ces variétés sont caractérisées par des constantes k/R_0^2 et $B.R_0^3$ différentes. Par conséquent, il semble que les variations de ces constantes ne soient pas pour l'essentiel dues à des différences de structure (directions de croissance des cristallites) entre les produits de même phase.

Les produits TAB (resp. TAB), EFK (resp. EFKA) et PF (resp. PFA) présentent des constantes k/R_0^2 et $B.R_0^3$ légèrement différentes à cause essentiellement de leurs différences de texture. Ainsi, nous constatons que, quelle que soit la phase hydratée ou anhydre considérée, le Tabletose est le lactose le plus fragmentable et le moins plastique, alors que le lactose EFK est le moins fragmentable et le plus plastique des trois variétés de lactose.

La variété de lactose qui est apparue la plus compressible au cours de l'étude des propriétés mécaniques est le Tabletose, dont les grains présentent la meilleure aptitude vis-à-vis de la fragmentation et la plus mauvaise vis-à-vis de la déformation.

Ces propriétés permettent en effet une densification de la poudre sous pression plus importante que dans le cas des deux autres variétés de lactose.

Le Tabletose anhydre, dont nous avons mis en évidence au chapitre précédent la meilleure compressibilité par rapport à la même variété dans la phase hydratée, est également le matériau caractérisé par la plus forte valeur de k/R_0^2 et la plus faible valeur de $B.R_0^3$.

Le lactose, parmi les six dont nous disposons, le plus apte à la compression directe est le matériau le plus fragmentable et le moins déformable : le Tabletose anhydre.

3.2.4. Conclusions

Les constantes k/R_0^2 et $B.R_0^3$ permettent d'évaluer les aptitudes d'un matériau à se fragmenter et à se déformer plastiquement, indépendamment de la granulométrie de la poudre.

Ces aptitudes dépendent simultanément de la structure du produit pharmaceutique et de la texture du matériau granulaire. Il n'est pas possible, dans le cas des poudres pharmaceutiques dont nous disposons, de dissocier les effets de structure de ceux de texture sur les constantes .

Néanmoins, nous pouvons prévoir l'influence de certaines caractéristiques physico-chimiques sur les variations de ces deux constantes d'un produit à l'autre. Ainsi, l'absence d'eau dans les lactoses α anhydres et la fissuration interne de leurs grains permettent de prévoir des valeurs de k/R_0^2 plus fortes et de $B.R_0^3$ plus faibles pour les lactoses α anhydres relativement aux lactoses α monohydratés.

A l'aide de comparaisons entre les constantes k/R_0^2 et $B.R_0^3$ des différents produits, il est possible d'expliquer les variations de la compressibilité d'une poudre à l'autre. Ainsi, nous avons mis en évidence que le matériau le plus compressible est celui caractérisé par la plus forte valeur de k/R_0^2 et la plus faible valeur de $B.R_0^3$, c'est-à-dire le matériau le plus fragmentable et le moins plastique, tout effet de taille de grain étant corrigé.

Parmi les lactoses α , la phase anhydre favorise une bonne compressibilité du matériau, accentuée par la texture agrégée du Tablettose. Ces caractéristiques structurale et texturale sont réunies au sein du Tablettose anhydre, qui s'avère le plus compressible des six lactoses α , et celui dont l'aptitude vis-à-vis de la compression directe est la meilleure.

Concernant le kétoprofène, la variété à cristallisation sphérique se révèle moins compressible que la variété poudre. A travers les valeurs des constantes k/R_0^2 et $B.R_0^3$, le modèle indique que la faible compressibilité du KS est liée à la forte aptitude de ce matériau à se déformer plastiquement et à se fragmenter, comparativement au KP.

Il n'est cependant pas possible de déterminer si cette aptitude est une conséquence de la texture particulière du KS (directions de croissance des cristallites différentes de celles du KP). Bien que les causes des variations des constantes k/R_0^2 et $B.R_0^3$ ne soient pas toujours définies avec précision, ces constantes constituent néanmoins un outil utile pour interpréter les différences de compressibilité d'une poudre à une autre.

La fiabilité de cet outil semble justifiée dans le cas de nos produits, en raison de la coïncidence entre les conclusions tirées des études expérimentales et celles déduites du modèle à propos de la compressibilité des poudres.

4. Répartitions granulométriques

Les fonctions $N_{R_i}(P)$ fournissent la distribution granulométrique du milieu granulaire en cours de compression, vue par le modèle (figures III.32. à III.39.). Nous vérifions que, selon les valeurs des constantes de fragmentation et de déformation plastique, les classes granulaires sont peuplées et consommées de façon logique pour des pressions de compaction de plus en plus fortes.

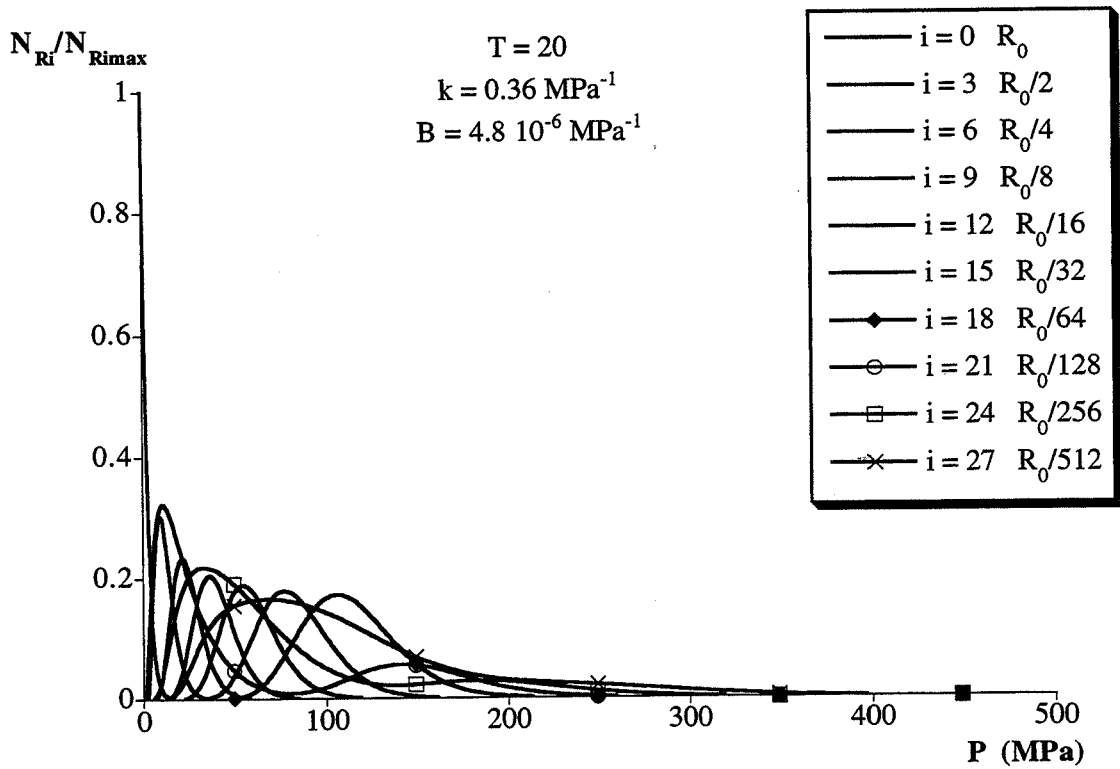


Figure III.32. : évolution, au cours de la compression, de la distribution granulométrique normée déduite de la modélisation du Tabletose.

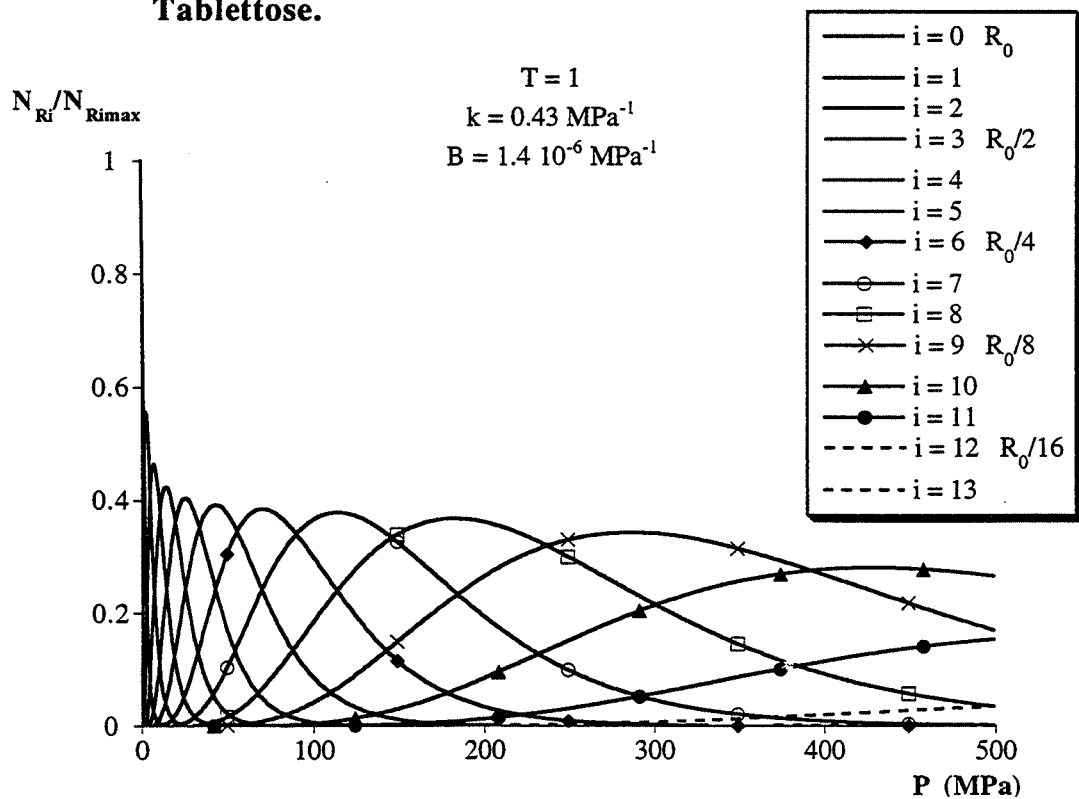


Figure III.33. : évolution, au cours de la compression, de la distribution granulométrique normée déduite de la modélisation du lactose EFK.

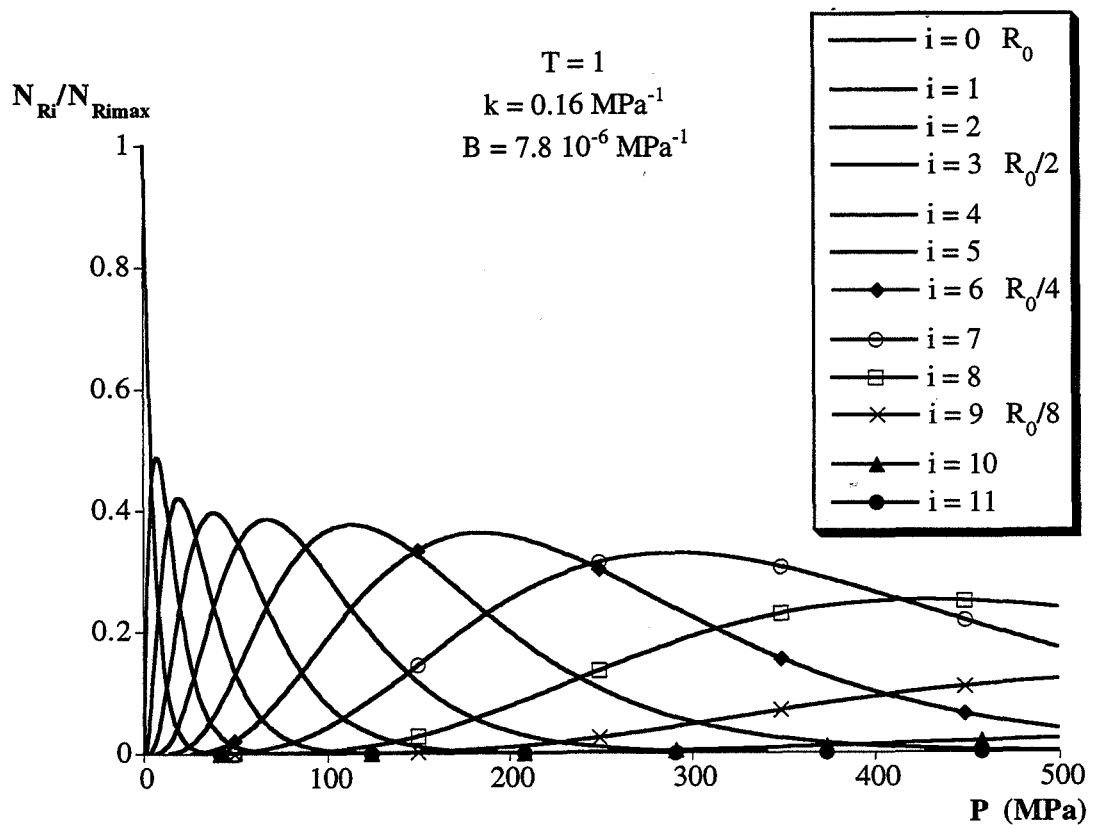


Figure III.34. : évolution, au cours de la compression, de la distribution granulométrique normée déduite de la modélisation du lactose PF.

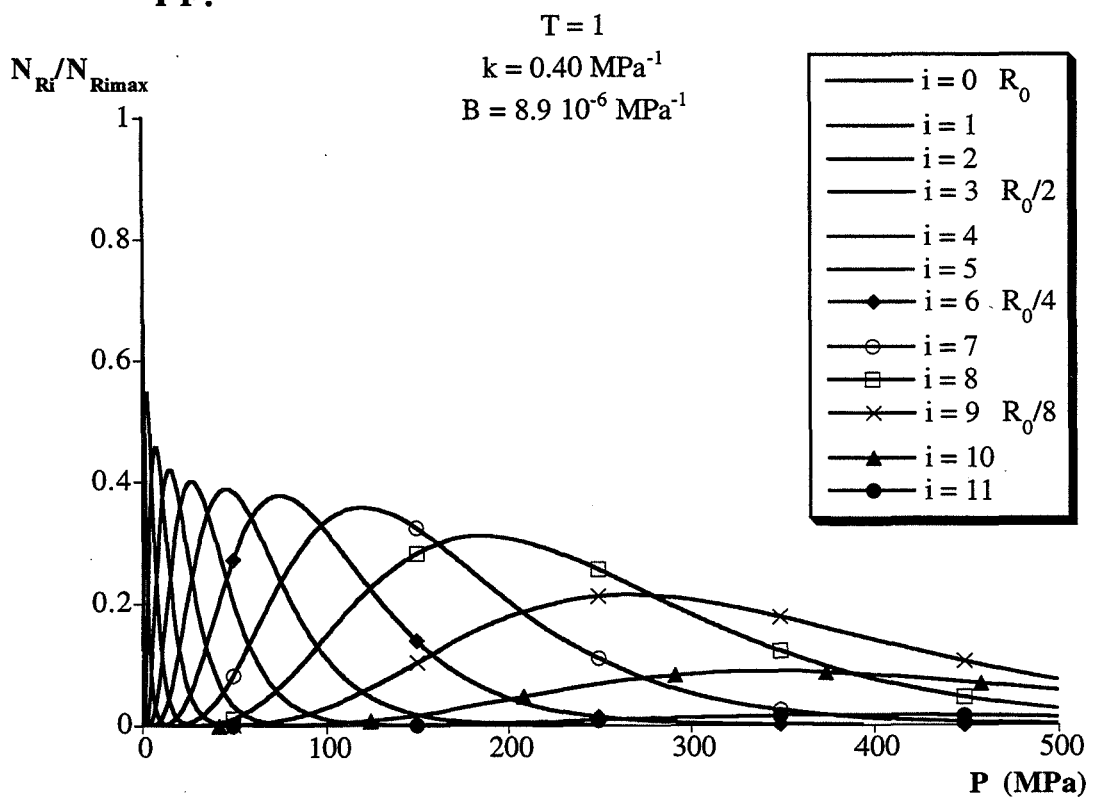


Figure III.35. : évolution, au cours de la compression, de la distribution granulométrique normée déduite de la modélisation du Tabletose anhydre.

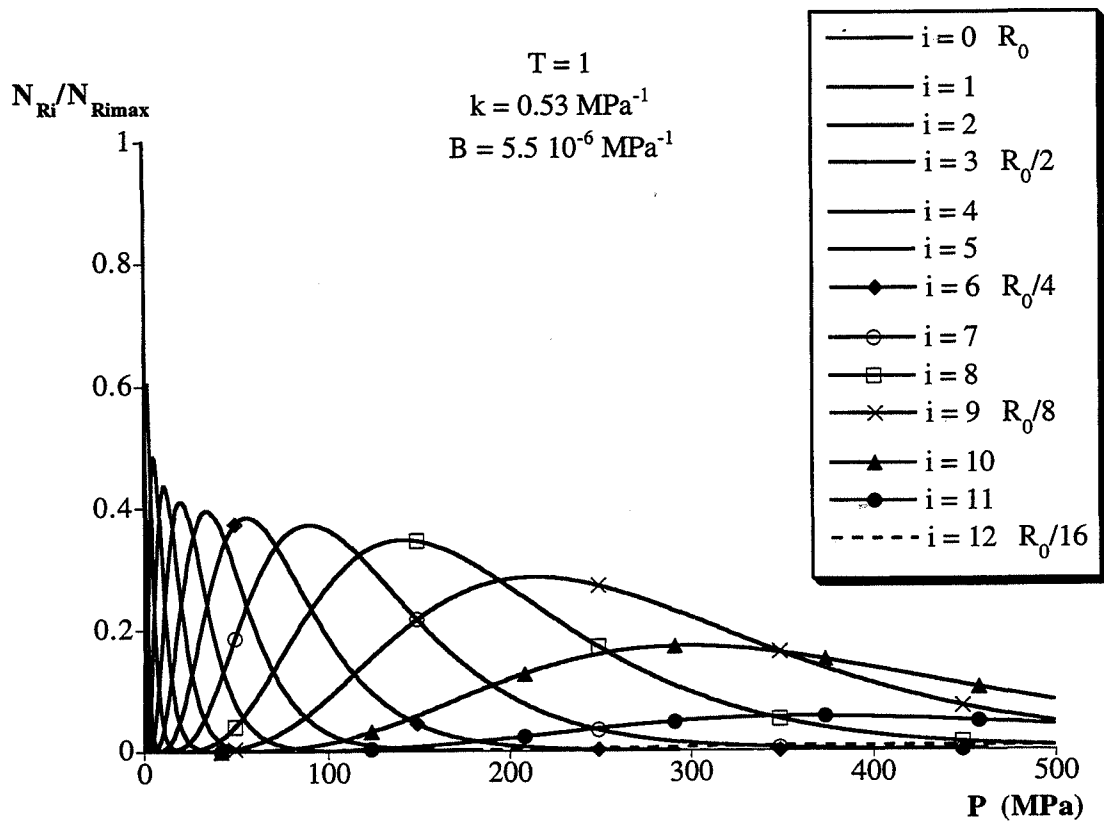


Figure III.36. : évolution, au cours de la compression, de la distribution granulométrique normée déduite de la modélisation du lactose EFKA.

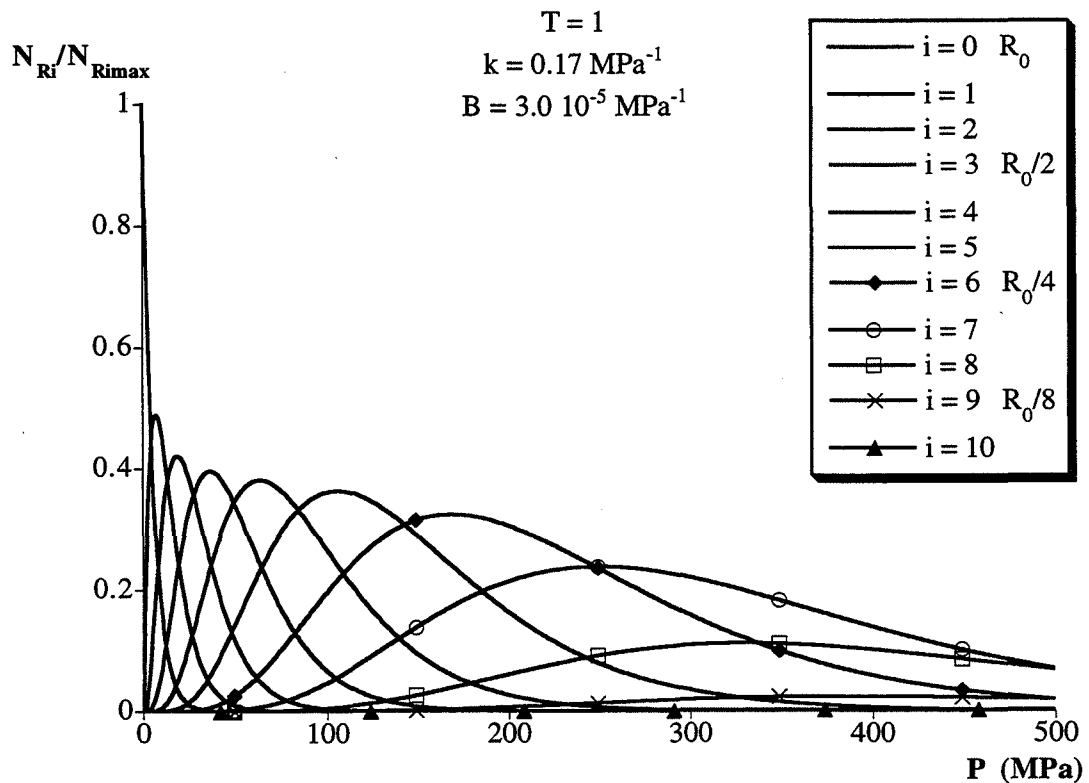


Figure III.37. : évolution, au cours de la compression, de la distribution granulométrique normée déduite de la modélisation du lactose PFA.

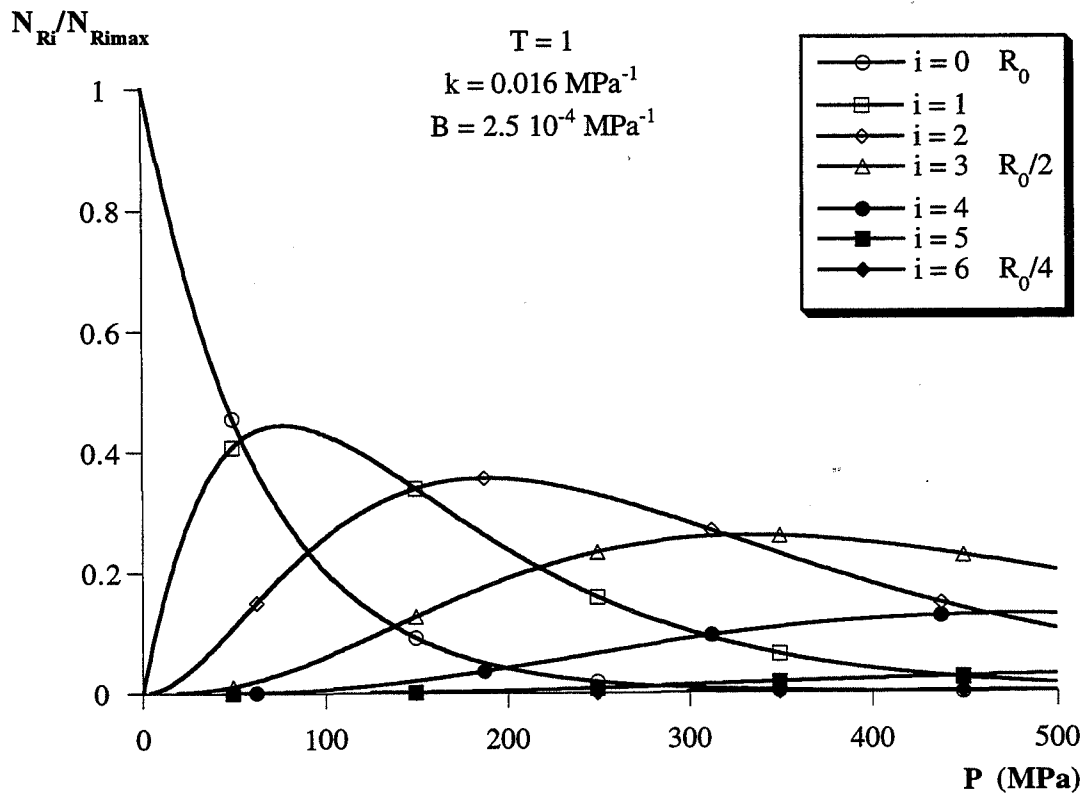


Figure III.38. : évolution, au cours de la compression, de la distribution granulométrique normée déduite de la modélisation du kétoprofène poudre.

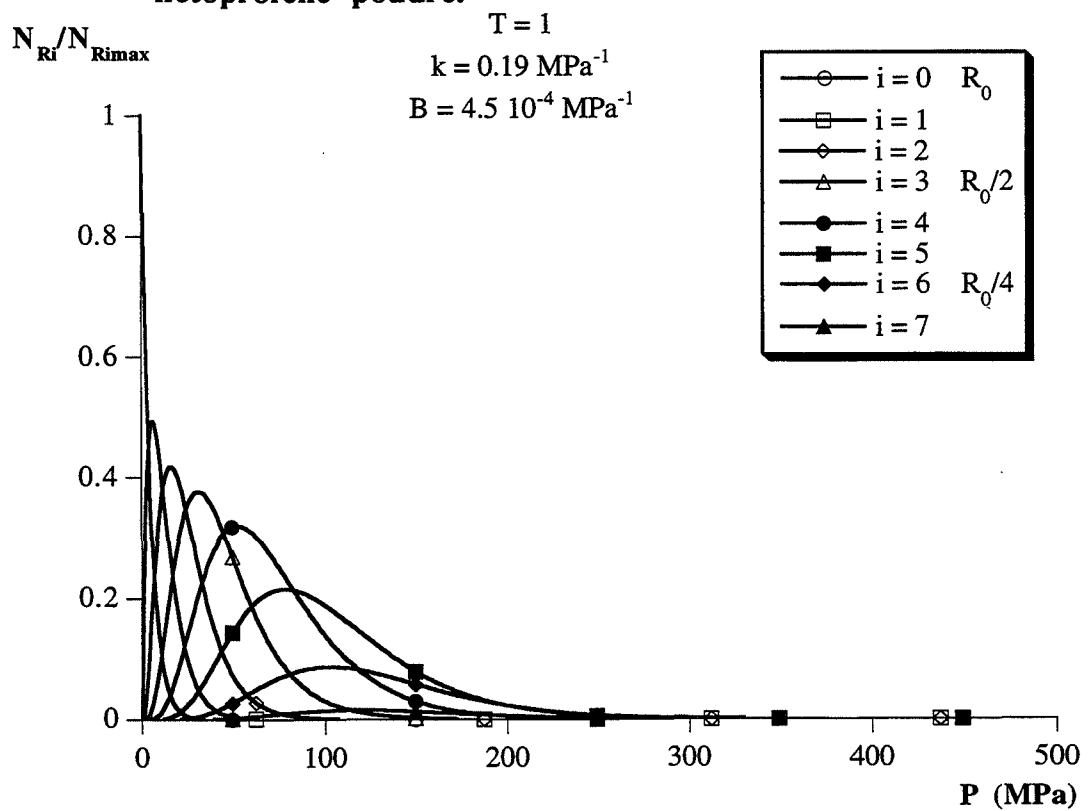


Figure III.39. : évolution, au cours de la compression, de la distribution granulométrique normée déduite de la modélisation du kétoprofène à cristallisation sphérique.

Ces répartitions granulométriques ne sont cependant que le résultat d'un modèle théorique et mettent en évidence les limites de ce modèle. En effet, il est évident qu'à partir d'une certaine pression la notion de grain n'a plus lieu d'être. Cette pression limite varie d'un matériau à l'autre en fonction de sa fragilité et de sa plasticité. Ainsi, pour le Tabletose une étude au microscope électronique à balayage montre qu'au-dessus de 38 MPa, il devient difficile de distinguer des grains dans le matériau consolidé.

Par conséquent, les répartitions granulométriques issues du modèle ne doivent pas être considérées comme représentatives de la texture granulaire du matériau sous pression. Elles ne constituent qu'une étape de la démarche suivie par le modèle pour rendre compte des variations de la surface spécifique du matériau avec la pression de consolidation.

Conclusion du chapitre

Partant d'hypothèses simples, le modèle que nous avons présenté définit deux grandeurs k et B qui peuvent être considérées comme le reflet de caractéristiques physico-chimiques jouant sur la compressibilité de la poudre.

En effet, ces grandeurs constantes de fragmentation et de déformation plastique, sont fonction de la structure et de la texture de la poudre. Ces caractéristiques physico-chimiques modifient simultanément les deux constantes du modèle, et il n'a pas été possible de séparer l'action de la structure de celle de la texture sur ces constantes.

Ces deux constantes permettent de dissocier les deux principaux phénomènes intervenant lors de la compression d'une poudre : la fragmentation et la déformation plastique des grains. Connaissant l'aptitude des poudres vis-à-vis de chacun de ces phénomènes, il est plus facile de comprendre les différences de compressibilité observées entre ces produits.

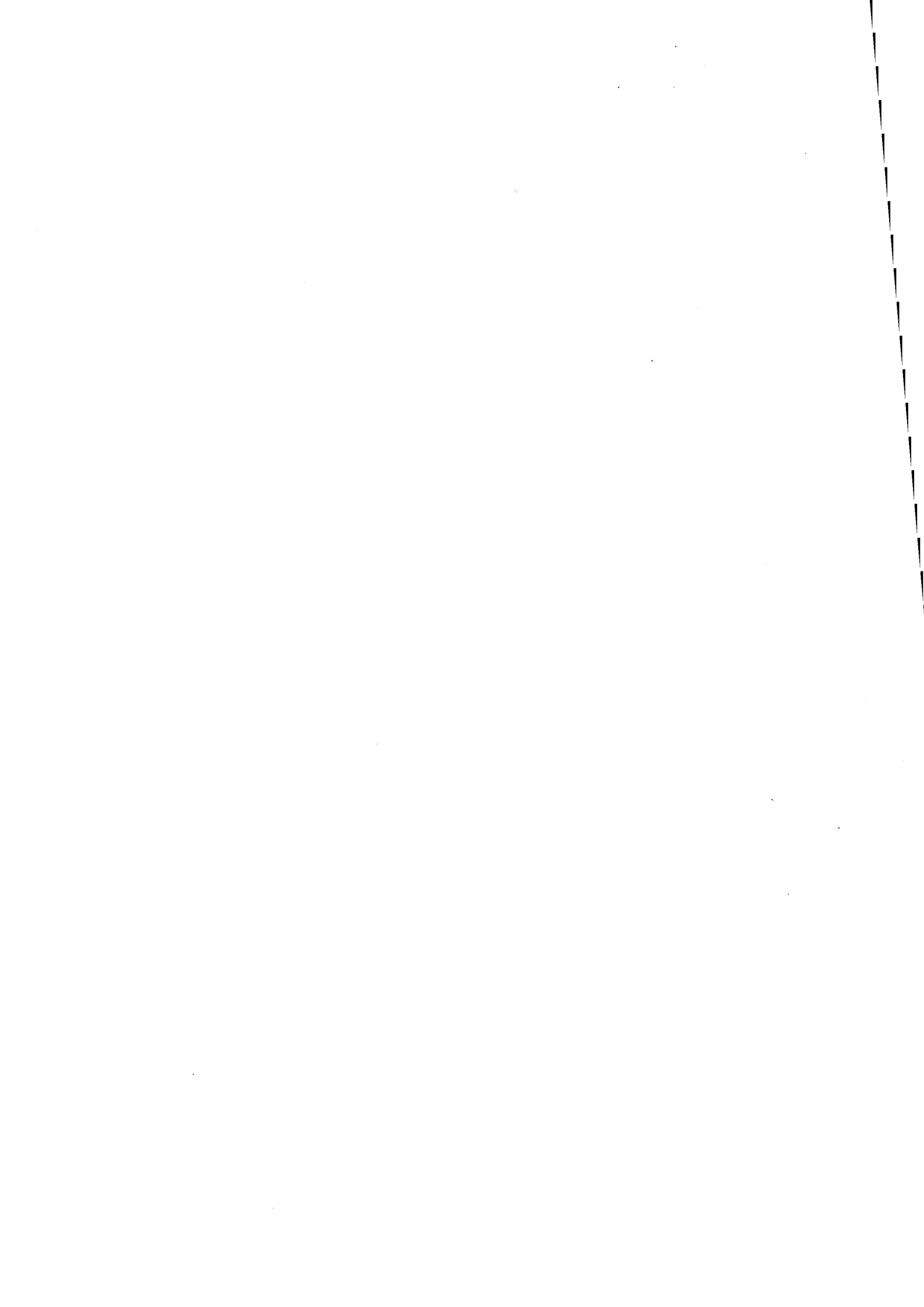
L'intérêt de la détermination des constantes de fragmentation et de déformation plastique est de rendre possible la prévision de l'aptitude à la compressibilité d'une poudre par rapport à une autre. Ainsi, le modèle acquiert une fonction de prédiction de la compressibilité, qui est fort intéressante lors du développement de formes pharmaceutiques destinées à la compression directe.

Avec une quantité limitée de poudre (< 50 g), il est possible à partir de mesures de surfaces spécifiques et de notre modèle, d'estimer la compressibilité relative de la forme élaborée.

Des études complémentaires seraient nécessaires afin de définir plus précisément l'influence de la structure et de la texture granulaire sur les constantes du modèle. Ainsi, sachant comment faire varier les constantes de fragmentation et de déformation plastique par des modifications bien définies des caractéristiques physico-chimiques, il serait possible d'ajuster les valeurs de k et B afin d'optimiser la compressibilité de la poudre.

La modélisation présentée ne constitue qu'une première étape dans cette démarche.

Par ailleurs, le modèle développé dans le cadre de l'étude de produits pharmaceutiques s'est révélé applicable à d'autres types de matériaux, telles que des poudres métalliques. En fait, il semble suffisamment général pour s'appliquer à toute poudre subissant un ou plusieurs des phénomènes suivants lors de la compression : fragmentation, déformation plastique et réarrangement granulaire.



Conclusion

La compression directe est le procédé industriel de fabrication de comprimés qui présente le plus d'avantages tant pharmacologiques qu'économiques. Ce procédé consiste à réaliser des comprimés en exerçant une pression (100 à 200 MPa) sur un lit de poudre.

En raison de l'absence d'opérations telles que le mouillage et le séchage, ce procédé ne nuit pas à la stabilité chimique des produits pharmaceutiques mis en forme. Le nombre restreint d'opérations unitaires et la simplicité du procédé sont des facteurs favorables à une bonne qualité de fabrication et à un faible coût de production.

Malgré ses avantages, l'utilisation de la compression directe reste limitée car de nombreuses poudres ne possèdent pas les propriétés nécessaires pour permettre une agrégation des grains sous l'effet de la pression : coulabilité, compressibilité et cohésion. Ces trois propriétés mécaniques caractérisent la comprimabilité d'une poudre.

Dans l'étude présentée, nous avons voulu déterminer les caractéristiques de la poudre influant sur ses propriétés mécaniques, dans un but d'optimisation de la comprimabilité dès l'élaboration du matériau granulaire.

Pour cela, nous nous sommes intéressée à des poudres pharmaceutiques pures, de nature (lactose et kétoprofène) et de fonction (excipient ou produit actif) différentes, existant sous des formes granulaires dont l'aptitude à la compression directe devait être examinée.

Dans un premier temps, nous avons déterminé les caractéristiques physico-chimiques propres à chaque poudre, qui se regroupent sous deux termes : structure et texture.

Nous observons que, pour une même structure, les variétés de lactose α , monohydraté ou anhydre, ou les variétés de kétoprofène présentent des textures fort différentes. Inversement, une variété de lactose α monohydraté et son équivalent anhydre ont des structures distinctes pour des morphologies relativement analogues.

La diversité des produits étudiés nous a permis de mettre en évidence un certain nombre de relations entre les caractéristiques physico-chimiques d'une poudre et ses propriétés mécaniques. Cette grande diversité nous autorise à tenter une généralisation des principales influences texturale et structurale sur le comportement de nos produits à la majorité des poudres pharmaceutiques.

- i) La coulabilité d'une poudre est essentiellement fonction de sa texture. Les études comparatives des lactoses α hydratés et anhydres montrent que la coulabilité est peu sensible à un changement de la structure si la morphologie du produit est conservée. Diverses grandeurs existent pour quantifier la coulabilité des poudres telles que l'angle de repos et l'indice de coulabilité. Nous ne nous

sommes pas attachés à quantifier la coulabilité de nos poudres. Nous avons constaté que plus une poudre est fine, plus elle "coule" difficilement. D'un point de vue industriel, l'alimentation des trémies des machines à comprimer est facilement entravée par l'agglomération des grains d'une poudre fine en raison de la prédominance des forces d'adhésion inter-granulaires sur les forces de pesanteur. Une mauvaise coulabilité est préjudiciable à la compression directe de la poudre.

- ii) La compressibilité de la poudre dépend simultanément de sa structure et de sa texture, sans influence prépondérante de l'une ou de l'autre. L'énergie spécifique de compression permet de quantifier la compressibilité des poudres sur un certain domaine de pression de consolidation. La compressibilité est liée aux phénomènes granulaires mis en oeuvre au cours de la compression : fragmentation et déformation plastique des grains, réarrangement granulaire et déformation élastique du comprimé. Le réarrangement granulaire se manifeste surtout dans les premiers instants de la compression et il dépend principalement de la morphologie granulaire. Dans le cas des poudres que nous avons étudiées, la déformation élastique des comprimés est peu importante. Nous nous sommes donc attachés à quantifier les deux principaux phénomènes liés à la compressibilité : la fragmentation des grains et leur déformation plastique.
- iii) La cohésion des comprimés est principalement tributaire de la structure de la poudre. Ainsi, nous avons montré qu'un changement de structure du lactose α entraîne une modification très nette de la résistance à l'écrasement des comprimés : les comprimés de lactose α anhydre présentent des résistances 4 à 5 fois plus grandes que celles des lactoses α monohydratés. La texture des poudres a une influence sur la cohésion des comprimés lorsque ceux-ci sont réalisés à de faibles pressions de l'ordre de quelques MPa. Dans ce cas, les poudres les plus fines sont les plus cohésives, puisque caractérisées par des forces d'adhésion "naturelles" relativement plus importantes. Pour être directement comprimable, une poudre doit permettre, à des pressions de consolidation moyennes (150 MPa), d'une part de réaliser des comprimés suffisamment cohésifs pour être manipulables sans risque de dégradation, et d'autre part que les comprimés se désagrègent facilement lors de leur utilisation. N'oublions pas qu'il est rarement possible d'agir sur la structure de molécules actives sans modifier leur action thérapeutique. C'est pourquoi certains produits actifs peu cohésifs, dont on ne peut modifier la structure, peuvent ne pas être utilisés pur en compression directe. De tels produits devront être associés à des excipients judicieusement choisis afin d'être directement comprimables.

Tout au long de notre étude, nous avons cherché à quantifier les propriétés mécaniques de nos produits afin de rationaliser la comparaison de la comprimabilité des poudres. Dans le cas de la compressibilité, cette démarche nous a conduit à une modélisation de certains phénomènes granulaires mis en oeuvre au cours de la compression directe : fragmentation, déformation plastique des grains, et réarrangement granulaire. Ainsi, nous avons pu modéliser les variations de la surface spécifique et de la porosité des comprimés en fonction de la pression de consolidation. Ces deux grandeurs accessibles par l'expérience permettent de caractériser les évolutions texturales d'un milieu granulaire en fonction de la pression qu'il a subie.

La comparaison des variations expérimentales de la surface spécifique aux variations théoriques déduites du modèle permet de comprendre les différences de compressibilité observées expérimentalement entre les poudres utilisées. Ces différences s'expliquent au travers des valeurs prises par deux constantes du modèle : la constante de fragmentation et celle de déformation plastique. Une forte valeur de la constante de fragmentation ($k/R_0^2 \sim 10^{-3} \text{ MPa}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) et une faible valeur de la constante de déformation plastique ($B.R_0^3 \sim 10^{-2} \text{ MPa}^{-1} \cdot \mu\text{m}^3$) caractérisent une poudre de compressibilité élevée. Ces constantes sont toutes deux tributaires de la structure et de la texture du matériau granulaire. Il serait intéressant de définir plus précisément l'influence des caractéristiques physico-chimiques sur chacune des constantes de fragmentation et de déformation plastique. Ainsi, nous pourrions envisager d'ajuster au mieux les valeurs de ces constantes par l'intermédiaire de modifications texturales ou/et structurales, afin d'optimiser la comprimabilité de la poudre.

Parmi les produits étudiés, les poudres présentant une texture granulaire agrégée sont les seules aptes à la compression directe. Ces poudres sont le Tabletose hydraté ou anhydre et le kétoprofène à cristallisation sphérique. A structure donnée, leur texture particulière leur confère une très bonne coulabilité en raison de la taille de leurs grains, et une bonne comprimabilité liée à une fragmentation importante des agrégats en particules nettement plus petites.

D'un point de vue industriel, nous pouvons proposer un mode opératoire permettant d'évaluer la comprimabilité d'une poudre pharmaceutique avant que celle-ci soit enregistrée et fixée par la Pharmacopée, et alors que son développement se situe encore au stade du laboratoire. Ainsi, à partir d'une faible quantité de poudre (< 50 g), la comprimabilité est examinée, selon un mode opératoire comportant plusieurs étapes :

- estimer la coulabilité de la poudre par une méthode quantitative nécessitant peu de produit (mesure de l'angle de repos)
- réaliser des comprimés sous différentes pressions de consolidation comprises entre 0 et 500 MPa
- déterminer expérimentalement la surface spécifique de la poudre et des comprimés

- appliquer le modèle présenté afin d'obtenir les valeurs des constantes k/R_0^2 et $B.R_0^3$ et ainsi d'estimer la compressibilité de la poudre
- réaliser des mesures de résistances à l'écrasement sur les comprimés pour quantifier leur cohésion.

Si la comprimabilité de la poudre ne s'avère pas satisfaisante en vue d'une compression directe du produit, certains traitements de la poudre ou une modification du procédé de synthèse pourront être envisagés. Ceci devra être réalisé afin de corriger un ou plusieurs paramètres physico-chimiques bien définis (taille des grains, forme, rugosité, porosité, présence d'eau, ...) dont l'influence sur la comprimabilité est prévisible.

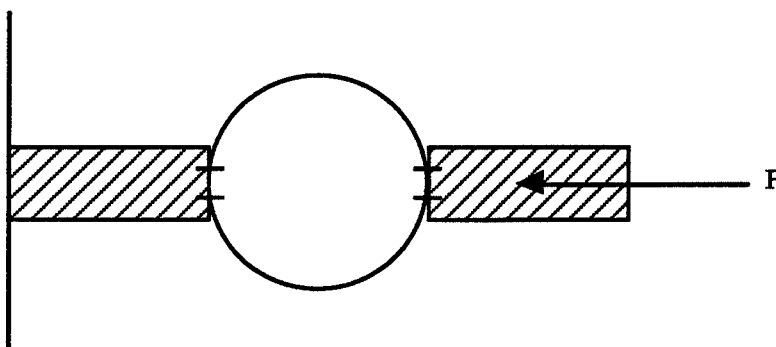
Dans ce mode opératoire, l'intérêt de modèles prédictifs tels que celui que nous avons présenté est considérable. De tels modèles doivent permettre d'interpréter et de prédire le comportement des poudres à la compression, et éventuellement de fournir des indications quant aux caractéristiques de la poudre qu'il est nécessaire de modifier pour la rendre directement comprimable.

Par la suite, la bonne connaissance de la comprimabilité des produits pharmaceutiques purs et celle de l'influence des caractéristiques physico-chimiques des poudres sur leurs propriétés mécaniques permet d'envisager l'étude des mélanges. Une telle étude aurait pour but de rationaliser l'ajout d'excipients destiné à rendre les formulations pharmaceutiques directement comprimables à moindre coût, et tout en rapprochant l'étude des poudres pharmaceutiques de celle des cas concrets aux formulations souvent complexes.

i) La compression diamétrale ou test brésilien :

Ce test est celui décrit dans la Pharmacopée afin de déterminer la résistance à la rupture des comprimés. Il est fréquemment utilisé, en particulier dans l'industrie, car il est facile et rapide à mettre en oeuvre. Il nécessite un appareillage peu volumineux facilement transportable.

Cet essai consiste à appliquer une force continûment croissante à un comprimé dans la direction perpendiculaire à celle de la consolidation jusqu'à la rupture du comprimé. La force est générée par le mouvement de l'une des deux mâchoires entre lesquelles est placé le comprimé.



La résistance est calculée par la formule suivante :

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

F : force minimale provoquant la rupture du comprimé

D : diamètre du comprimé

h : hauteur.

Cependant, comme le remarque Gonthier [8], cet essai n'est pas homogène puisque la contrainte varie selon le point de la surface latérale du comprimé considéré.

ii) La flexion trois points :

Les tests de flexion trois points sont d'utilisation courante dans le domaine des poudres céramiques. L'expression de la résistance à la

rupture dans le cadre de ce test établit une relation avec la texture du milieu consolidé :

$$R = \frac{K_{1c}}{Y \sqrt{a}}$$

K_{1c} : ténacité du matériau fonction de sa texture

a : taille de défaut équivalent critique du matériau

Y : paramètre sans dimension dépendant de la géométrie de l'échantillon consolidé.

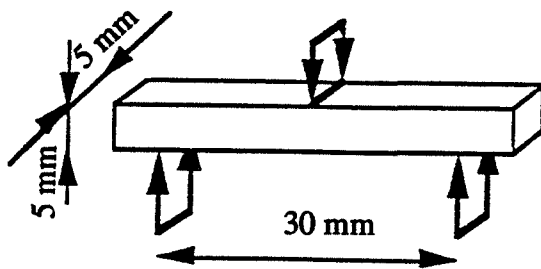
De tels tests reposent sur l'hypothèse que la fracture est initiée par le défaut de plus grande taille présent dans le milieu consolidé.

La mise en oeuvre de ce test nécessite la consolidation de la poudre sous forme de barrettes parallélépipédiques identiques de dimensions parfaitement déterminées de façon à fixer Y précisément.

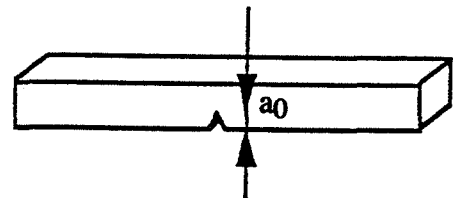
Dans un premier temps, une indentation de grande profondeur a_0 fixée est réalisée sur l'une des faces d'une barrette.

La valeur de a_0 doit être supérieure à la taille de tous les défauts de la barrette ; a_0 est alors la taille de défaut équivalent critique. Connaissant Y et a et mesurant R lors de la rupture de la barrette, nous déterminons aisément K_{1c} , caractéristique de la texture du matériau.

Dans un second temps, disposant des valeurs de K_{1c} et Y mesurant la résistance à la flexion d'une barrette non indentée, nous déterminons la taille a du plus grand défaut du milieu consolidé responsable de la rupture (figure A.1.1.).



barrette non indentée



barrette indentée

Par conséquent, il apparaît que, contrairement aux autres tests de résistance, la flexion trois points peut apporter des informations plus précises sur le matériau. Ce test est cependant peu utilisé en pharmacie galénique en raison de plusieurs difficultés.

Il est difficile, à partir de poudres pharmaceutiques, de réaliser par compression des barreaux parfaitement parallélépipédiques du fait premièrement de phénomènes de grippage dans le moule, et deuxièmement de la nature consolidée mais non frittée des barrettes de poudres pharmaceutiques. Ces problèmes rendent très délicate la réalisation d'une indentation de profondeur parfaitement définie. La réalisation de l'indentation provoque souvent une fissure du barreau.

Enfin, il est difficile de relier la taille du défaut équivalent critique à une caractéristique texturale du milieu consolidé telle qu'une taille de pore ou de grain.

iii) La résistance à l'écrasement :

Cette mesure de résistance, empruntée à la mécanique des sols, consiste à appliquer une force continûment croissante à un comprimé ou à un compact dans la direction de consolidation jusqu'à sa rupture. Tout comme Gonthier [8], nous retenons ce type d'essai afin de mesurer la résistance de nos compacts de lactose α monohydraté. L'appareillage décrit au Chapitre I, paragraphe 3.2.3.a. et utilisé pour la consolidation de la poudre sert également pour réaliser la rupture du compact. Dans ce cas, le compact est placé entre deux pièces lubrifiées et sa surface latérale est laissée libre. La vitesse d'écrasement est fixée à $0,38 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$.

La contrainte σ provoquant la rupture est mesurée et permet de calculer la résistance à l'écrasement du compact :

$$R = \frac{\sigma}{2} = \frac{2 F}{\pi D^2}$$

F : force provoquant la fracture du compact

D : diamètre du compact.

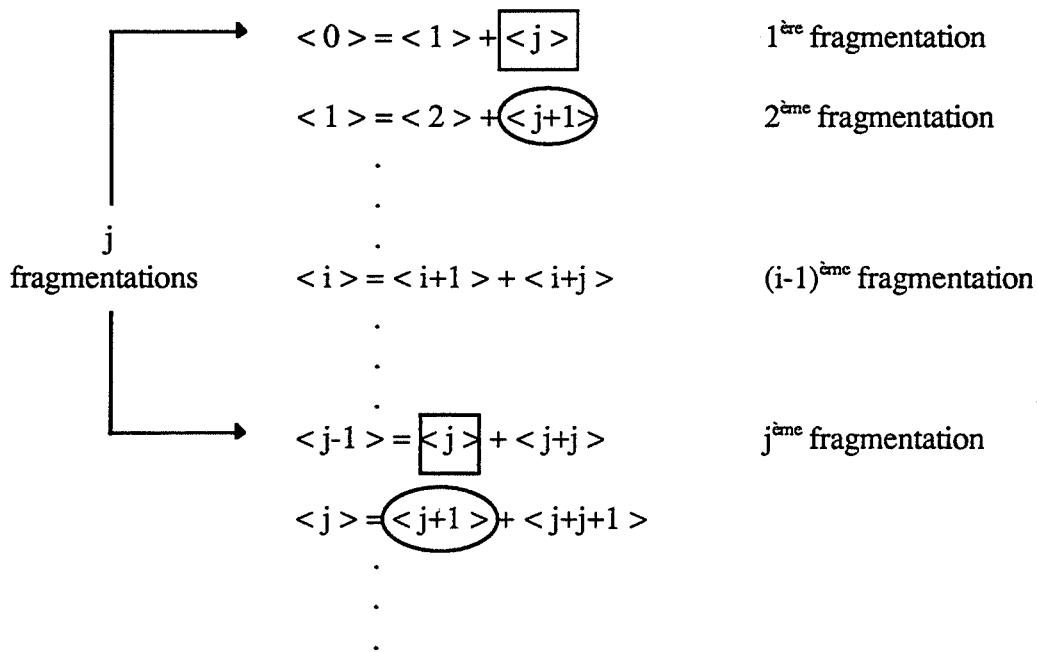
Notons qu'il est important que le rapport entre la hauteur du compact et son diamètre soit compris entre 1,5 et 2, afin que les effets de bord soient négligeables et que la densité du compact soit relativement uniforme [8].

Annexe 2

Le paramètre T dit période de fragmentation est destiné à limiter le nombre de classes granulométriques, afin d'éviter un dépassement des capacités numériques de l'ordinateur lors de la résolution des équations du modèle.

Soit un grain de rayon R_i qui se fragmente en deux grains fils. Le grain fils le plus volumineux a un rayon R_{i+1} ; le grain fils le moins volumineux a un rayon R_{i+j} .

Sachant qu'initialement le milieu granulaire est constitué de grains de même rayon R_0 , les premières étapes de la fragmentation sont représentées ainsi :



Nous faisons l'hypothèse qu'après j fragmentations le grain fils le moins volumineux de la 1^{ère} fragmentation et le grain fils le plus volumineux de la j^{ème} fragmentation sont identiques. Nous dirons que la fragmentation s'effectue avec une période j. Par la suite nous noterons cette période T.

En raison de la conservation de la matière, la relation suivante intervient entre les rayons des grains mis en jeu au cours de la 1^{ère} étape de fragmentation :

$$R_T^3 = R_0^3 - R_1^3 \quad (1)$$

Supposons que le rapport des volumes des grains fils soit égal à s :

$$\frac{R_1^3}{R_T^3} = s \quad (2)$$

Alors les équations (1) et (2) permettent d'exprimer R_1 et R_T en fonction de R_0 et s :

$$R_1 = R_0 \left(\frac{1+s}{s} \right)^{-\frac{1}{3}} \quad (3)$$

$$R_T = R_0 (1+s)^{-\frac{1}{3}} \quad (4)$$

Cette démarche peut être menée pour chaque étape de fragmentation, et pour la $T^{\text{ème}}$ fragmentation nous obtenons :

$$R_T = R_0 \left(\frac{1+s}{s} \right)^{-\frac{T}{3}} \quad (5)$$

$$R_{T+T+1} = R_0 (1+s)^{-\frac{1}{3}} \left(\frac{1+s}{s} \right)^{-\frac{T-1}{3}} \quad (6)$$

La période T est définie par :

$$R_T(1^{\text{ère}} \text{ fragmentation}) = R_T(T^{\text{ème}} \text{ fragmentation})$$

soit :

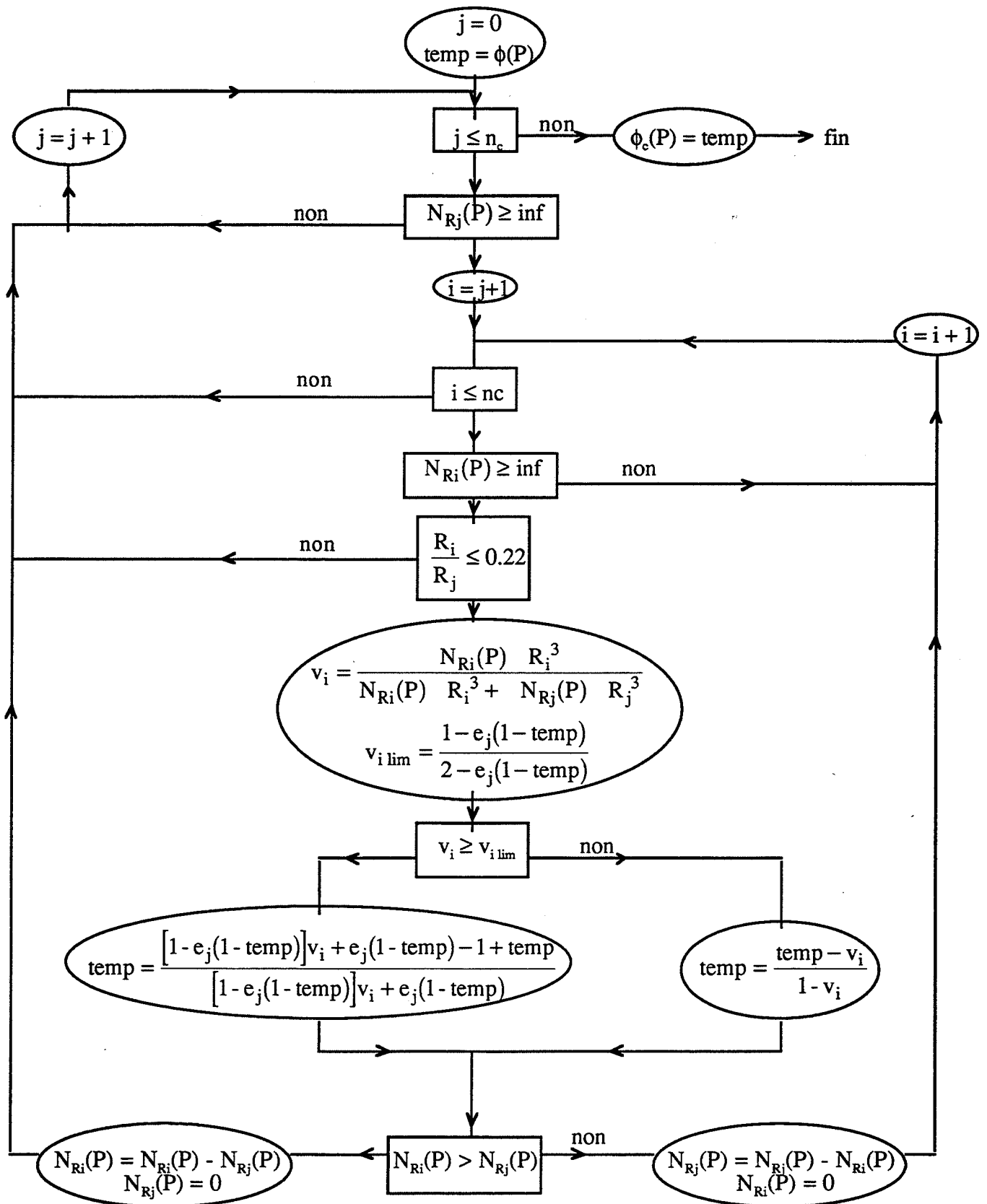
$$R_0 (1+s)^{-\frac{1}{3}} = R_0 \left(\frac{1+s}{s} \right)^{-\frac{T}{3}}$$

ce qui se traduit par l'équation suivante :

$$s^T - (1+s)^{T-1} = 0 \quad (7)$$

La résolution de cette équation permet de déterminer T si s est connu ou s si T est fixé. T est à priori un entier positif. Dans le programme nous faisons varier T de 1 (fragmentation symétrique) à 20 par valeurs entières ; s est calculé pour chaque valeur de T :

T	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
s	1	1,62	2,15	2,63	3,08	3,51	3,91	4,31	4,69	5,06	5,43	5,78	6,13	6,47	6,81	7,14	7,47	7,79	8,11	8,42



La méthode de Rosenbrock [88] est une méthode directe d'optimisation dans R^n . Une optimisation dans R^n consiste à déterminer n paramètres de façon à ce qu'une certaine fonction soit minimale. Dans le cadre de notre modèle, l'optimisation est réalisée dans R^2 , puisque nous cherchons à optimiser deux paramètres : k et B . La fonction est l'écart-type entre les surfaces spécifiques expérimentales des comprimés et les surfaces spécifiques calculées par le modèle.

La méthode de Rosenbrock est une méthode de relaxation dotée d'une procédure d'accélération. Elle réalise des minimisations unidirectionnelles cycliques de la fonction considérée sur les n directions de la base canonique ; la phase d'accélération consiste en un changement de base destiné à accélérer le calcul (figure A.4.1.).

La méthode de Rosenbrock se décompose donc en une procédure de minimisation de la fonction écart-type $f(k, B)$ et une procédure d'accélération de l'optimisation.

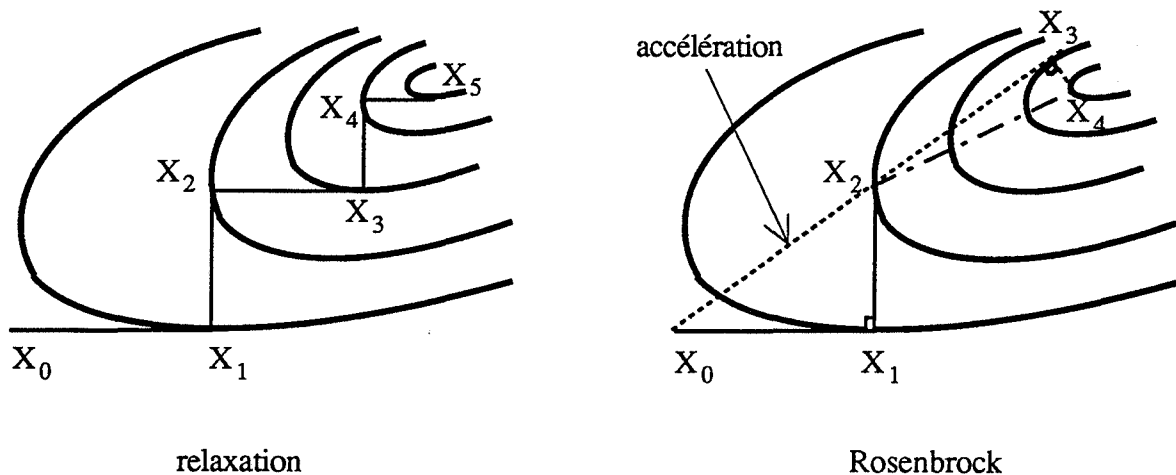


Figure A.4.1. : schéma explicatif des méthodes de relaxation et de Rosenbrock.

Procédure de minimisation

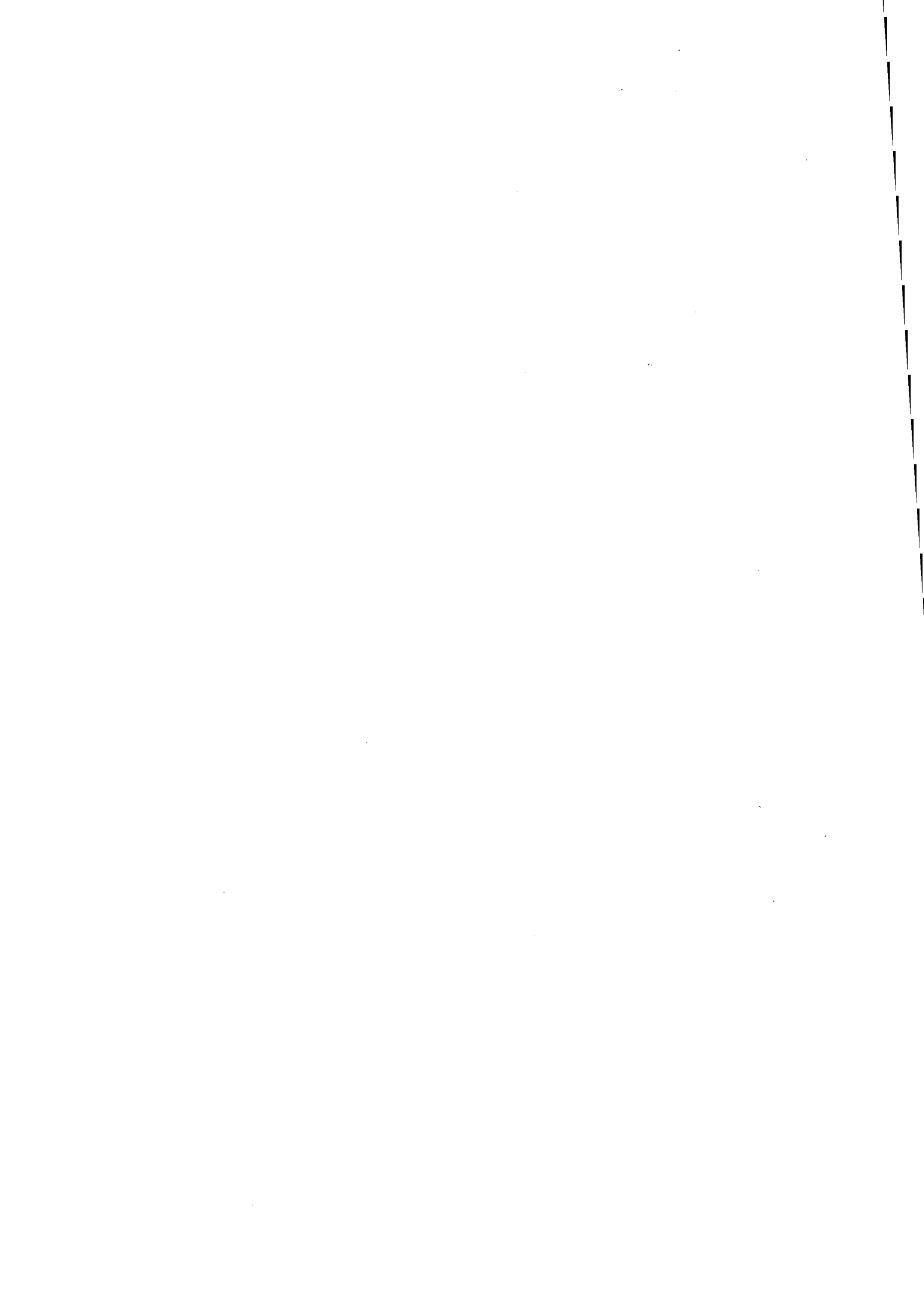
Notons X_α un point de coordonnées (k_α, B_α) dans la base (i, j) .

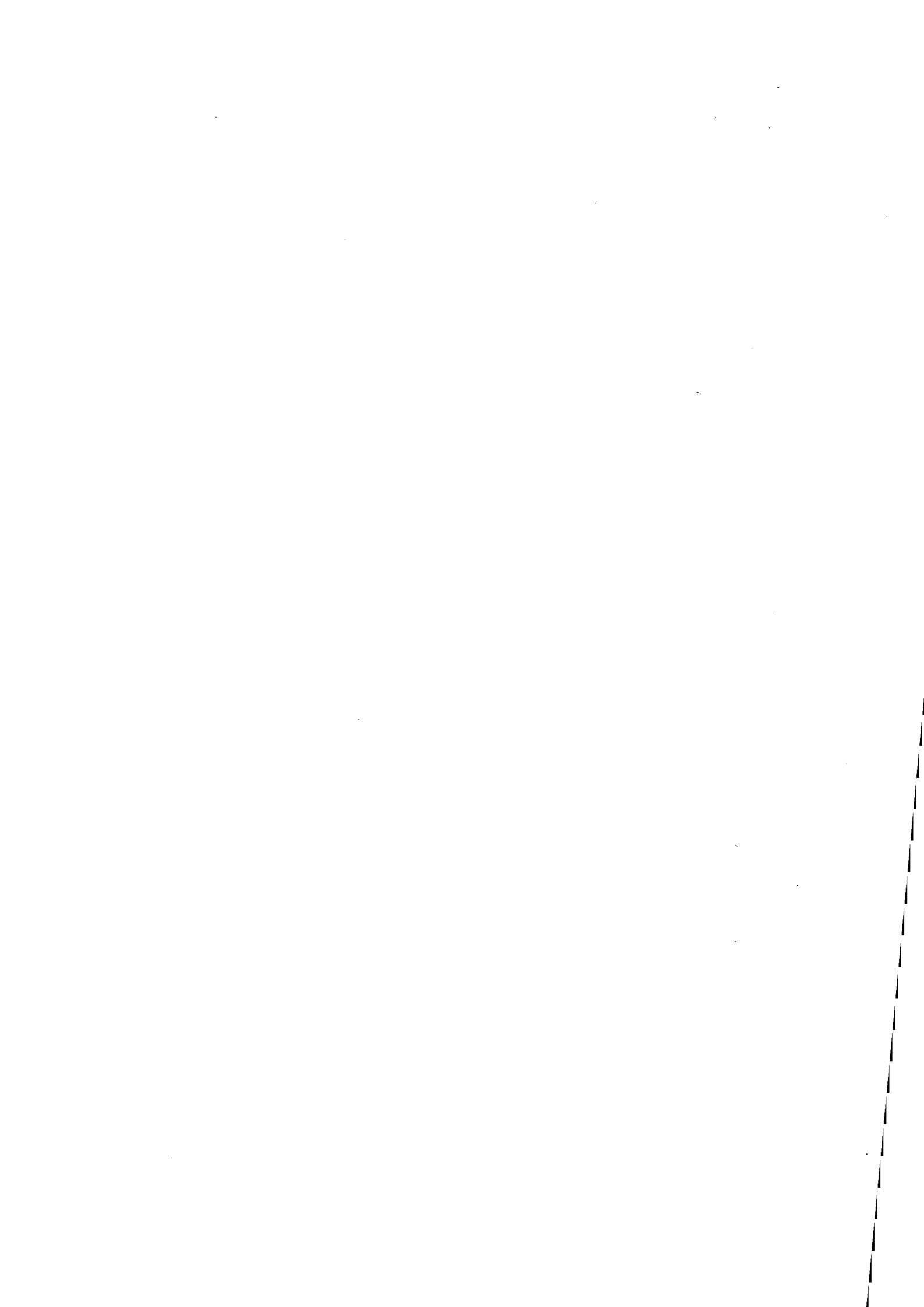
Partant d'un point $X_0(k_0, B_0)$, nous calculons successivement les corrections positives ou négatives, λ et μ , qu'il faut effectuer sur les valeurs de k_0 et B_0 afin que la fonction écart-type $f(k, B)$ diminue le plus possible. Les points $X_1(k_0 + \lambda, B_0)$ et $X_2(k_0 + \lambda, B_0 + \mu)$ sont successivement déterminés et vérifient la double inégalité : $f(k_2, B_2) < f(k_1, B_1) < f(k_0, B_0)$.

Procédure d'accélération

La direction X_0X_2 apparaît comme la meilleure approche possible du minimum. Elle va constituer le point de départ de la construction de la nouvelle base d'exploration de vecteurs orthogonaux (i' , j'). La procédure de minimisation est alors reprise en considérant la nouvelle base (i' , j') et partant du point X_2 .

Ces deux étapes sont répétées jusqu'à ce que la fonction $f(k, B)$ atteigne une valeur minimale stable (zéro, dans ce cas) avec une tolérance égale à 10^{-5} .





Bibliographie

- [1] Handbook of pharmaceutical excipients
American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Society of Great Britain
The Pharmaceutical Press (Ed.), Washington, 1986
- [2] H. Hart, J.M. Conia
Introduction à la chimie organique
Inter-Editions, 1987
- [3] C. Depecker
Thèse, 1988
Université des Sciences et Techniques de Lille Flanches Artois
- [4] C. Gore
Infrared spectral interpretation
J. Huley Associates, 1972
- [5] C. Rocchiccioli
La spectrographie d'absorption infrarouge, moyen d'étude de l'eau dans les substances minérales
Chimie analytique, 46 (9), 1964, 452-456
- [6] M. Aram, Gh.D. Mateescu
Spectroscopie infrarouge
Dunod, 1970
- [7] A. Lecloux
Exploitation des isothermes d'adsorption et de désorption d'azote pour l'étude de la texture des solides poreux
Mémoires de la Société Royale des Sciences de Liège, 6^{ème} série, tome 1, fasc. 4, 1971, 169-208
- [8] Y. Gonthier
Contribution à l'étude du comportement mécanique des poudres pharmaceutiques sous pression
Thèse, 1984, Université de Grenoble
- [9] T.M. Jones
Influence des propriétés physiques des excipients sur les caractéristiques des formes orales solides
R. Sci. Techn. Pharm., 5 (10), 1976

- [10] C. Cohard, D. Chulia, A. Verain, Ch. Jeannin
Etude rhéologique comparée de différentes variétés de lactose
J. Pharm. Belg., 38 (2), 1982, 109-113
- [11] C. Cohard
L'étude du comportement mécanique des matériaux granulaires. Intérêt pour le développement pharmaceutique
Thèse, 1985, Université de Grenoble
- [12] C. M'Bali Pemba
Fonctionnalité des matériaux particuliers : application à la comprimabilité des lactoses
Thèse, 1994, Université de Limoges
- [13] M. Traisnel
La technologie des poudres
Sci. Techn. Pharm., 7 (3), 1978, 129-133
- [14] G.K. Bolhuis, C.F. Lerk
Comparative evaluation of excipients for direct compression, I
Pharm. Weekbl., 108, 1973, 469-481
- [15] B. Devise, J.C. Guyot, M. Traisnel
Les excipients et adjuvants utilisables en compression directe
R. Sci. Techn. Pharm., 3 (1), 1974, 9-24
- [16] J.T. Fell
The flow and compaction properties of lactose
Pharm. Weekbl., 3, 1976, 681-685
- [17] D. Train
An investigation into the compaction of powders
J. Pharm. Pharmacol., 8, 1956, 745-761
- [18] R.W. Heckel
Density-pressure relationships in powder compaction
Trans. Metall. Soc. AIME, 221, 1961, 671-675
- [19] C.L. Huffine, C.F. Bonilla
Particle size effects in the compression of powders
AIChE Journal, 8 (4), 1962, 490-493
- [20] A.R. Cooper, L.E. Eaton
Compaction behaviour of several ceramic powders
J. Am. Ceram. Soc., 45 (3), 1962, 97-101

- [21] J.A. Hersey, J.E. Rees
The effect of particle size on the consolidation of powders during compaction
Particle size analysis conference, 33-41, Bradford, 1970
- [22] C. Führer
Substance behaviour in direct compression
Labo Pharma-Probl. Tech., 269, 1977, 759-762
- [23] F. Jaminet
Aspects techniques et thérapeutiques actuels de la fabrication des comprimés
Pharm. Acta Helv., 43 (3), 1968, 129-152
- [24] E. Shotton
The compression of powders
Pharm. Ind., 34 (4), 1972, 256-261
- [25] P.E. Wray
The physics of tablet compaction revisited
Drug Dev. Ind. Pharm., 18 (6 & 7), 1992, 627-658
- [26] G. Alderborn, E. Börjesson, M. Glazer, C. Nyström
Studies on direct compression of tablets. XIX The effect of particle size and shape on the mechanical strength of sodium bicarbonate tablets
Acta Pharm. Suec., 25, 1988, 31-40
- [27] H. Rumpf
Zur Theorie der Zugfestigkeit Agglomeraten bei Kraftübertragung an Kontaktpunkten
Chem. Ing. Techn., 8, 1970, 538-540
- [28] M. Roland
La physique de la compression dans la fabrication des comprimés
Prod. Prob. Pharma., 21 (1), 1966, 70-82
- [29] E. Turba, H. Rumpf
Zugfestigkeit von Preßlingen mit vorwiegender Bindung durch van der Waals-Kräfte und ihre Beeinflussung durch Adsorptionsschichten
Chemie-Ing.-Techn., 36 (3), 1964, 230-240
- [30] R. Hüttenrauch
Molecular Pharmaceutics
Pharm. Int., 3, 1982, 131-136
- [31] R. Hüttenrauch
Modification of starting materials to improve tableting properties
Pharm. Ind., 45 (4), 1983, 435-440

- [32] A. Stamm
Les excipients-leur rôle dans la libération des principes actifs-intérêt de l'étude de leur structure moléculaire
Labo Pharma-Probl. Tech., 306, 1981, 81-89
- [33] A. Stamm
Excipients modernes pour comprimés-Avantages, problèmes et perspectives
Sci. Techn. Pharm., 9 (10), 1980, 471-491
- [34] R. Hüttenrauch, I. Keiner
Influence of lattice defects upon mixing processes
Powder Technol., 22, 1979, 289-290
- [35] M. Otsuka, H. Ohtani, N. Kaneniwa, S. Higuchi
Isomerization of lactose in solid-state by mechanical stress during grinding
J. Pharm. Pharmacol., 43, 1991, 148-153
- [36] I. Krycer, J.A. Hersey
Detection of mechanical activation during the milling of lactose monohydrate
Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 2 (2), 1981, 55-56
- [37] R. Hüttenrauch, S. Fricke
The influence of lattice defects on the course and rate of drying of particulate solids
Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 2 (1), 1981, 35-37
- [38] R. Hüttenrauch, I. Keiner
Producing lattice defects by drying processes
Int. J. Pharm., 2, 1979, 59-60
- [39] J. Jaffe, N.E. Foss
Compression of crystalline substances
J. Am. Pharm. As., Sc. Ed., 48, 1959, 26-29
- [40] J.W. Shell
X-ray and crystallographic applications in pharmaceutical research III. Crystal habit quantitation
J. Pharm. Sci., 52 (1), 1963, 100-101
- [41] K. Kawakita, K.H. Lüdde
Some considerations on powder compression equations
Powder Technol., 4, 1971, 61-68
- [42] M. Duberg, C. Nyström
Studies on direct compression of tablets. XVII. Porosity-pressure curves for the characterization of volume reduction mechanisms in powder compression.
Powder Technol., 46, 1986, 67-75

- [43] M. Minet, A. Delacourte-Thibaut, J.C. Guyot, M. Traisnel
Etude de différents lactoses en compression
Sci. Techn. Pharm., 12 (1), 1983, 17-35
- [44] H. Leuenberger, B.D. Rohera
Fundamentals of powder compression. I. The compactability and compressibility of pharmaceutical powders
Pharm. Res., 3 (1), 1986, 12-22
- [45] W.E. Jetzer
Measurement of hardness and strength of tablets and their relation to compaction performance of powders
J. Pharm. Pharmacol., 38, 1986, 254-258
- [46] M. Duberg, C. Nyström
Studies on direct compression of tablets. XII. The consolidation and bonding properties of some pharmaceutical compounds and their mixtures with Avicel 105
Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 6 (2), 1985, 17-25
- [47] W.C. Duncan-Hewitt, G.C. Weatherly
Modeling the uniaxial compaction of pharmaceutical powders using the mechanical properties of single crystals. I : Ductile materials
J. Pharm. Sci., 79 (2), 1990, 147-152
- [48] W.C. Duncan-Hewitt, G.C. Weatherly
Modeling the uniaxial compaction of pharmaceutical powders using the mechanical properties of single crystals. II : Brittle materials
J. Pharm. Sci., 79 (3), 1990, 273-278
- [49] S.K. Dwivedi, R.J. Oates, A.G. Mitchell
Estimation of elastic recovery, work of decompression and Young's modulus using a rotary tablet press
J. Pharm. Pharmacol., 44, 1992, 459-466
- [50] R.J. Roberts, R.C. Rowe
The Young's modulus of pharmaceutical materials
Int. J. Pharm., 37, 1987, 15-18
- [51] A. Stamm, C. Mathis
Etude de la comprimabilité de différents excipients pour compression directe
R. Sci. Techn. Pharm., 5 (5), 1976, 245-253

- [52] A. Stamm, C. Mathis
Etude de la compression des poudres. Intérêt de la mesure de la force d'éjection pour caractériser la comprimabilité
Annales Pharmaceutiques Françaises, 33 (12), 1975, 641-650
- [53] J. Bossert
Contribution à l'amélioration de la comprimabilité du lactose utilisé comme excipient pour compression directe
Thèse, 1987, Université de Strasbourg
- [54] A. Stamm, C. Mathis
Méthodes d'études de la compression directe d'une poudre. Deuxième communication : prévision du comportement à la compression
Bulletin de la Société de Pharmacie de Strasbourg, XVII (2), 1974, 123-133
- [55] N.A. Armstrong, R.F. Haines-Nutt
Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems
Powder Technol., 9, 1974, 287-290
- [56] A. Djiane, D. Duchêne, F. Puiseux
Aspects physiques de la compression des substances cristallines
Prod. Probl. Pharm., 25, 1970, 847-857
- [57] O. Saint-Raymond, D. Chulia, G. Thomas
Influence of structure and texture of powders on mechanical properties of lactose tablets obtained by direct compression
Powder Technol., à paraître
- [58] E. Doelker
Topics
Pharmaceutical Sciences, p. 371, D.D. Breimer and P. Speiser (eds), Elsevier Science Publ., Amsterdam, 1983
- [59] R.O. Williams, J.W. Mc Ginity
The use of tableting indices to study the compaction properties of powders
Drug Dev. Ind. Pharm., 14, 1988, 1823-1844
- [60] G. Alderborn, C. Nyström
Studies on direct compression of tablets. IV
Acta Pharm. Suec., 19, 1982, 381-390
- [61] E. Shotton, D. Ganderton
The strength of compressed tablets. III. The relation of particle size, bonding and capping in tablets of sodium chloride, aspirin and hexamine
J. Pharm. Pharmacol., 13 Suppl., 1961, 144T-152T

- [62] J.E. Rees, P.J. Rue
Work required to cause failure of tablets in diametral compression
1^{er} congrès international de technologie pharmaceutique, V, 85-97, Paris, 1977
- [63] A.A. Griffith
The phenomena of rupture and flow in solids
Philosophical transactions of the royal society of London, Mathematical and physical science, A221, 1920, 163-198
- [64] R.J. Roberts, R.C. Rowe
Brittle/ductile behaviour in pharmaceutical materials used in tableting
Int. J. Pharm., 36, 1987, 205-209
- [65] Leduc
Thèse, Université de Limoges
- [66] O. Alpar, J.A. Hersey, E. Shotton
The compression properties of lactose
J. Pharm. Pharmacol., 22 Suppl., 1970, 1S-7S
- [67] G. Alderborn, C. Nyström
Studies on direct compression of tablets. III. The effect on tablet strength of changes in particle shape and texture obtained by milling
Acta Pharm. Suec., 19, 1982, 147-156
- [68] D.Y.T. Wong, M.E. Aulton
Modification of the mechanical properties of α lactose monohydrate crystals by adjustment of growth conditions
J. Pharm. Pharmacol., 39 Suppl., 1987, 124P
- [69] S. Dawoodbhai, C.T. Rhodes
The effect of moisture on powder flow and on compaction and physical stability of tablets
Drug Dev. Ind. Pharm., 15 (10), 1989, 1577-1600
- [70] C. Ahlneck, G. Alderborn
Moisture adsorption and tableting. I. Effect on volume reduction properties and tablet strength for some crystalline materials
Int. J. Pharm., 54, 1989, 131-141
- [71] H. Nyqvist
Influence of substance properties on scaling up of tablet formulations
Drug Dev. Ind. Pharm., 15 (6 & 7), 1989, 957-964

- [72] G.K. Bolhuis
Evaluation of anhydrous α lactose, a new excipient in direct compression
Drug Dev. Ind. Pharm., 11 (8), 1985, 1657-1681
- [73] Pr. Dolique
Quelques considérations sur la fabrication industrielle des comprimés pharmaceutiques
J. Pharm. Belg., 1960, 229-268
- [74] J.C. Glandus
Thèse, 1981, Université de Limoges
- [75] E. Ryshkewitch
Compression strength of porous sintered alumina and zirconia
J. Am. Ceram. Soc., 36 (2), 1953, 65-68
- [76] E. Shotton, D. Ganderton
The strength of compressed tablets. I. The measurement of tablet strength and its relation to compression forces
J. Pharm. Pharmacol., 12 Suppl., 1960, 87T-92T
- [77] M. Soustelle
Modélisation macroscopique des transformations physico-chimiques
Masson, Paris, 1990
- [78] C.F. Lerk, A.C. Andreae, A.H. de Boer, G.K. Bolhuis, K. Zuurman, P. de Hoog, K. Kussendrager, J. van Leverink
Increased binding capacity and flowability of α lactose monohydrate after dehydration
J. Pharm. Pharmacol., 35, 1983, 747-748
- [79] D.Y.T. Wong, P. Wright, M.E. Aulton
The deformation of alpha-lactose monohydrate and anhydrous alpha-lactose monocrystals
Drug Dev. Ind. Pharm., 14 (15-17), 1988, 2109-2126
- [80] A. Guinier
Théorie et technique de la radiocristallographie
Dunod, Paris, 1964
- [81] M. Sautel
Evaluation de l'aptitude à la compression de principes actifs pulvérulents
D.E.A. Génie Pharmaceutique et Pharmacie Industrielle, 1991, Université de Grenoble
- [82] L. Oger, J.P. Troadec, D. Bideau, J.A. Dodds, M.J. Powell
Powder Technol., 46, 1986, 121-131

- [83] R. Ben Aim
Etude de la texture des empilements de grains. Application à la détermination de la perméabilité des mélanges binaires en régime moléculaire, intermédiaire, laminaire
Thèse, 1970, Université de Nancy
- [84] J. Naar, R.J. Wygal, J.H. Henderson
Les milieux poreux non consolidés
Revue de l'I.F.P., XVIII (3), 1963, 369-386
- [85] B. Johanson, M. Wikberg, R. Ek, G. Alderborn
Compression behaviour and compactibility of microcrystalline cellulose pellets in relationship to their pore structure and mechanical properties
Int. J. Pharm., 117, 1995, 57-73
- [86] W.D. Kingery, H.K. Bowen, D.R. Uhlmann
Introduction to ceramics
John Wiley and sons, New-York, 1976
- [87] D.Y.T. Wong, M.J. Waring, P. Wright, M.E. Aulton
Elucidation of the compressive deformation behaviour of α lactose single crystals by mechanical strength and acoustic emission analyses
Int. J. Pharm., 72, 1991, 233-241
- [88] H.H. Rosenbrock
An automatic method for finding the greatest or least value of a function
Comp. Journal, 3, 1960, 175-184
- [89] K. Kendall
Significance of interparticle forces to powder behaviour
Powders and grains 93, C. Thornton (Ed.), Rotterdam, 1993
- [90] P. Deriu
Compressibilité, frittage non isotherme et isotherme d'agglomérats et d'agrégats de nitrure d'aluminium
Thèse, 1990, Université de Limoges

Nom : Odile SAINT-RAYMOND

**Titre : ETUDE DE L'INFLUENCE DE LA TEXTURE ET DE LA STRUCTURE DES
PRODUITS PHARMACEUTIQUES SUR LEUR COMPRIMABILITE**

Spécialité : Génie des Procédés

Mots clés : Comprimabilité
Compaction
Déformation plastique
Lactose
Compressibilité
Modélisation
Fragmentation
Kétoprofène

Résumé :

Menées à l'Ecole des Mines de Saint-Etienne, ces recherches ont pour objet de comprendre le rôle de la texture et de la structure des solides sur la comprimabilité de poudres pharmaceutiques.

Un modèle de fragmentation et de déformation plastique des grains permet de comprendre les différences de compressibilité des poudres pharmaceutiques.

Il s'avère aussi prédictif vis-à-vis de poudres métalliques.

Il a été validé sur des séries de lactoses différant soit par leur structure (hydrate ou anhydre), soit par leur texture (taille des grains), et sur deux variétés d'un même principe actif différant de par la texture des grains : des caractérisations physico-chimiques ont permis de mieux cerner l'influence des principaux paramètres morphologiques ou structuraux sur les propriétés mécaniques des solides pharmaceutiques.