

UNIVERSITÉ PARIS XI

FACULTÉ DE PHARMACIE DE CHÂTENAY-MALABRY

ECOLE DOCTORALE :

INNOVATION THÉRAPEUTIQUE : DU FONDAMENTAL A L'APPLIQUÉ

PÔLE : PHARMACOTECHNIE ET PHYSICO-CHIMIE

ANNÉE 2004 – 2005

SÉRIE DOCTORAT N°860

THÈSE

Présentée

À L'UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE

FACULTE DE PHARMACIE DE CHATENAY-MALABRY

UNIVERSITÉ PARIS XI

pour l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS XI
Par

Virginie BUSIGNIES

Titre de la thèse :

**Recherche de lois de mélange sur des propriétés mécaniques de systèmes
granulaires compactés**

soutenue le : 7 Octobre 2005

JURY : M. Guy COUARRAZE

M. John DODDS

Rapporteur

M. Pierre EVESQUE

M. Patrice PORION

M. Pierre TCHORELOFF

M. Gérard THOMAS

Rapporteur

Je remercie en premier lieu Monsieur le Professeur P. Couvreur et Monsieur le Professeur E. Fattal qui m'ont permis d'effectuer mes travaux de recherche au sein de la formation doctorale et de l'unité UMR CNRS 8612.

Je remercie également Monsieur le Professeur G. Couarraze de m'avoir accueillie au sein du laboratoire de Physique Pharmaceutique pendant mon DEA et d'avoir ensuite accepté de diriger ce travail de thèse.

Je remercie vivement Monsieur le Professeur P. Tchoreloff pour son appui, ses conseils et le temps qu'il m'a consacré pendant ces trois années. Je remercie également Monsieur B. Leclerc pour son soutien, sa disponibilité et son aide précieuse qui ont contribué à l'avancement de ce travail de recherche.

Merci à Monsieur P. Porion sans qui les essais de microtomographie X et de RMN sur les comprimés n'auraient pas été possible. Merci également à Monsieur P. Evèque pour les discussions fructueuses sur les essais de modélisation des propriétés mécaniques. Je les remercie également d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Merci à Madame M. Besnard pour son aide dans de nombreuses expériences et pour ces encouragements. Je remercie aussi Monsieur G. Keller pour l'aide qu'il nous a apporté dans l'amélioration du matériel de compression. Je remercie également Monsieur D. Biewlowski pour son aide précieuse pour la mise au point de la micropresse.

Je remercie Monsieur le Professeur J. Dodds et Monsieur le Professeur G. Thomas qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail en acceptant la charge de rapporteur.

Je voudrais aussi remercier l'ensemble du personnel et les étudiants du Laboratoire de Physique Pharmaceutique, et en particulier Christine, Leticia, Amel, Muriel, Marine, Marguerite, Carlos, Houda, Medjeline, Claudie et Stéphane pour les bons moments passés en leur compagnie.

Je tiens également à remercier mes parents pour tout ce qui m'a permis d'arriver jusqu'ici. Un grand merci à Christophe pour sa compréhension et son soutien dans les bons et les mauvais moments.

Enfin, merci à toutes les personnes que j'aurais oublié par mégarde mais qui se reconnaîtront.

ABREVIATIONS	1
INTRODUCTION GENERALE	5
PART. A. TRAVAUX ANTERIEURS.....	11
I. ETUDE DU COMPORTEMENT EN COMPRESSION (COMPRESSIBILITE).....	13
I. 1. THEORIE DE LA COMPRESSION.....	13
I. 2. UTILISATION DES MACHINES INSTRUMENTEES DANS L'ETUDE DE LA COMPRESSIBILITE.	17
I. 2. 1. Forces enregistrées sur une machine à comprimer instrumentée.	17
I. 2. 2. Exploitation des enregistrements Force/Déplacement.....	19
I. 2. 2. Cycles pression axiale/pression radiale.....	22
I. 2. 4. Quantification des phénomènes de friction.....	23
I. 3. REPARTITION DES CONTRAINTES DANS UN LIT DE POUDRE SOUS COMPRESSION. ...	25
I. 4. APTITUDE A LA DENSIFICATION : MODELE DE HECKEL.	26
I. 5. COMPRESSIBILITE ET THEORIE DE LA PERCOLATION.	30
I. 5. 1. Comportement en compression et théorie de la percolation.....	31
I. 5. 2. Equation de Heckel et théorie de la percolation.	38
II. ETUDE DES PROPRIETES MECANQUES DES SYSTEMES COMPACTES. ...	41
II. 1. NOTION DE CONTRAINTE ET DE DEFORMATION.	41
II. 2. DEFINITION DES CONSTANTES D'ELASTICITE.	44
II. 3. DESCRIPTION DE LA RUPTURE DES MATERIAUX.	45
II. 3. 1. Les différents modes de rupture.....	47
II. 3. 2. Approche énergétique de la rupture.	47
II. 3. 3. Facteur d'intensité de contrainte critique.	48
II. 4. METHODES D'ETUDE DES PROPRIETES MECANQUES.	51
II. 4. 1. Mesure du module de Young.	51
II. 4. 2. Résistance mécanique après compression.	53
II. 4. 2. 1. Résistance à la rupture en mode diamétral.	53
II. 4. 2. 2. Résistance à la rupture en flexion trois points.	54
II. 4. 2. 3. Ténacité et énergie de rupture.....	55
II. 4. 3. Etude des propriétés de surface : dureté.....	57
II. 4. 4. Interprétation des propriétés mécaniques étudiées.	59
II. 4. 4. 1. Utilisation d'un modèle exponentiel.	59
II. 4. 4. 2. Indices adimensionnels ou indices de Hiestand.	59
II. 5. APPROCHES THEORIQUES DES PROPRIETES MECANQUES.	61

II. 5. 1. Modèle de Leuenberger.	61
II. 5. 2. Approche des propriétés mécaniques par la théorie de la percolation.	64
II. 5. 2. 1. Aspects théoriques de la théorie de la percolation.	64
II. 5. 2. 2. Application de la théorie de la percolation à la compression des poudres.	68
II. 5. 2. 3. Théorie de la percolation appliquée aux propriétés mécaniques des compacts formés.	70
II. 5. 2. 4. Evolutions récentes de la théorie de la percolation appliquées à la compression des poudres.	74
III. APPLICATION A LA COMPRESSION DES MELANGES DE POUDRES.	80
III. 1. ETUDE DE LA COMPRESSIBILITE DES MELANGES DE POUDRES.	80
III. 1. 1. Etude de la porosité.	81
III. 1. 1. 1. Modèle série.	81
III. 1. 1. 2. Modèle quasi-chimique.	83
III. 1. 2. Application du modèle de Heckel à des mélanges binaires.	85
III. 1. 3. Utilisation des cycles de compression.	87
III. 2. ETUDE DE LA COMPRIMABILITE DES MELANGES DE POUDRES.	89
III. 2. 1. Propriétés mécaniques des mélanges binaires.	89
III. 2. 1. 1. Module d'élasticité.	89
III. 2. 1. 2. Dureté en indentation.	97
III. 2. 1. 3. Résistance à la rupture.	102
III. 2. 2. Modèle "d'ajustement structure - dépendent".	107
III. 2. 3. Influence de la composition de mélanges binaires sur les indices adimensionnels de Hiestand.	111
III. 3. APPLICATION DE LA THEORIE DE LA PERCOLATION A DES MELANGES BINAIRES..	114
III. 3. 1. Définition de la percolation pour des mélanges binaires.	114
III. 3. 2. Mise en évidence des seuils de percolation dans le cas d'un mélange binaire.	116
III. 3. 2. 1. Mise en évidence par analyse d'image.	116
III. 3. 2. 2. Estimation à partir de l'aptitude au tassement des mélanges.	117
III. 3. 2. 3. Estimation à partir des propriétés mécaniques des mélanges.	118
III. 3. 3. Développements récents appliqués à l'étude des mélanges binaires.	120
PART. B. ETUDE DES SYSTEMES SIMPLES.	123
INTRODUCTION.	125
I. DEFINITION PHYSICO-CHIMIQUE DES SYSTEMES GRANULAIRES CHOISIS.	126
I. 1. SYSTEMES GRANULAIRES CHOISIS.	126
I. 2. CARACTERISATION DES SYSTEMES A L'ECHELLE GRANULAIRE.	127
I. 2. 1. Etude de la morphologie par microscopie.	127

I. 2. 1. 1. Microscopie optique.....	127
I. 2. 1. 2. Microscopie électronique à balayage.....	128
I. 2. 2. Analyse granulométrique des systèmes par granulométrie laser.....	129
I. 2. 3. Mesure des masses volumiques particulières par pycnométrie.....	132
I. 2. 4. Mesure des surfaces spécifiques.	133
II. ETUDE DE LA COMPRESSIBILITE DES SYSTEMES SIMPLES.....	136
II. 1. REALISATION DES COMPACTS.....	136
II. 1. 1. Barrettes.	136
II. 1. 2. Comprimés cylindriques.	138
II. 2. EXPLOITATION DES DONNEES ENREGISTREES EN COURS DE COMPRESSION.....	140
II. 2. 1. Enregistrement et exploitation des cycles de compression Force/Déplacement.	140
II. 2. 2. Considérations énergétiques.....	144
II. 2. 3. Etude des phénomènes de friction.	148
II. 3. EVOLUTION DE LA POROSITE TOTALE SOUS PRESSION.	150
II. 4. MODELISATION DE LA COMPRESSION SELON LE MODELE DE HECKEL.....	152
II. 4. 1. Mise en oeuvre du modèle de Heckel.	152
II. 4. 2. Application du modèle de Heckel aux trois systèmes étudiés.....	154
III. CARACTERISATION DE LA FRACTION SOLIDE DES SYSTEMES	
COMPACTES PAR MICROTOMOGRAPHIE X.....	160
III. 1. PRINCIPE ET LIMITES DE LA TECHNIQUE DE MICROTOMOGRAPHIE X.....	161
III. 2. MATERIELS ET METHODES.....	163
III. 3. ETUDE DE LA VALIDITE DE LA LOI DE BEER-LAMBERT.....	166
III. 4. ETAPE DE CALIBRATION.	171
III. 5. CARTOGRAPHIE DE LA VARIATION DE LA MASSE VOLUMIQUE AU SEIN DES	
COMPRIMES CYLINDRIQUES.	173
III. 5. 1. Etapes du traitement d'image.....	173
III. 5. 2. Analyse des variations de masse volumique.	174
IV. PROPRIETES MECANIQUES DES SYSTEMES ETUDIES.....	183
IV. 1. METHODES EXPERIMENTALES D'ETUDE DES PROPRIETES MECANIQUES.	183
IV. 1. 1. Dispositifs expérimentaux utilisés.	183
IV. 1. 1. 1. Présentation de l'analyseur de texture TAXT2®.	183
IV. 1. 1. 2. Présentation de la micropresse.....	184
IV. 1. 2. Résistance mécanique des compacts après compression.....	186
IV. 1. 2. 1. Résistance à la rupture (contrainte de rupture) diamétrale, σ_{rd}	186
IV. 1. 2. 2. Résistance à la rupture (contrainte de rupture) en flexion trois points, σ_{rf}	187

IV. 1. 2. Module d'élasticité ou module de Young, E .	189
IV. 1. 3. Ténacité ou facteur d'intensité de contrainte critique, K_{IC} .	191
IV. 1. 4. Etude des propriétés de surface en microindentation : dureté Brinell, H_b et module d'élasticité réduit, E^* .	192
IV. 1. 5. Relation Propriété mécanique/Porosité.	194
IV. 2. MODULE D'ELASTICITE OU MODULE DE YOUNG, E.	196
IV. 3. RESISTANCE MECANIQUE DES COMPACTS APRES COMPRESSION.	198
IV. 3. 1. Résistance à la rupture diamétrale, σ_{rd} .	198
IV. 3. 2. Résistance à la rupture en flexion trois points, σ_{rf} .	200
IV. 3. 3. Ténacité ou facteur d'intensité de contrainte critique, K_{IC} .	202
IV. 4. DURETE BRINELL, H_B ET MODULE D'ELASTICITE REDUIT, E^*.	204
IV. 4. 1. Dureté Brinell, H_b .	204
IV. 4. 2. Module d'élasticité réduit, E^* .	207
IV. 4. 3. Comparaison Propriétés de surface/Propriétés en volume.	210
IV. 5. EXPLOITATION DES PROPRIETES MECANQUES.	213
IV. 5. 1. Relation entre propriétés mécaniques et comportement général en compression.	213
IV. 5. 2. Tendance au clivage.	215
IV. 5. 3. Diamètre critique de transition fragile-ductile.	217
IV. 6. APPLICATION DE LA THEORIE DE LA PERCOLATION AUX PROPRIETES MECANQUES DES SYSTEMES SIMPLES.	219
IV. 6. 1. Présentation du modèle.	219
IV. 6. 2. Application du modèle à la résistance à la rupture et au module d'élasticité réduit.	220
IV. 6. 2. 1. Cas de q constant.	221
IV. 6. 2. 2. Cas de q variable.	227
IV. 6. 2. 3. Conclusion.	233
PART. C. ETUDE DES MELANGES BINAIRES	235
INTRODUCTION.	237
I. DEFINITION DES MELANGES BINAIRES ETUDIES.	239
II. ETUDE DE LA COMPRESSIBILITE DES MELANGES BINAIRES.	242
II. 1. REALISATION DES COMPACTS.	242
II. 2. EXPLOITATION DES DONNEES ENREGISTREES EN COURS DE COMPRESSION.	243
II. 2. 1. Cycles de compression Force/Déplacement.	243
II. 2. 2. Considérations énergétiques.	250

II. 3. EVOLUTION DE LA POROSITE DES DIFFERENTS MELANGES BINAIRES.	254
II. 4. REPRESENTATION SELON LE MODELE DE HECKEL.....	258
II. 5. APPROCHE PREDICTIVE DU COMPORTEMENT SOUS PRESSION DES MELANGES BINAIRES.	267
III. PROPRIETES MECANQUES DES MELANGES BINAIRES.....	271
III. 1. METHODES EXPERIMENTALES D'ETUDE DES PROPRIETES MECANQUES.....	271
III. 2. MODULE D'ELASTICITE (MODULE DE YOUNG) DES MELANGES, E.	274
III. 3. RESISTANCE MECANIQUE DES MELANGES APRES COMPRESSION.	278
III. 3. 1. Résistance à la rupture diamétrale, σ_{rd}	278
III. 3. 2. Résistance à la rupture en flexion trois points, σ_{rf}	283
III. 3. 3. Ténacité mesurée en flexion trois points, K_{IC}	287
III. 4. DURETE BRINELL, H_B ET MODULE D'ELASTICITE REDUIT, E^*.	292
III. 5. MODELISATION DES PROPRIETES MECANQUES DES MELANGES BINAIRES.	299
III. 5. 1. Présentation du modèle.	300
III. 5. 2. Essais de modélisation sur le module de Young et la résistance à la rupture mesurée en flexion trois points, σ_{rf}	303
III. 5. 2. 1. Modèle basé sur des interactions entre deux constituants.	304
III. 5. 2. 2. Modèle basé sur des interactions triangulaires.....	311
III. 5. 3. Conclusion.	317
IV. ANALYSE DES SYSTEMES BINAIRES COMPACTES EN MICROTOMOGRAPHIE X.	319
IV. 1. MATERIELS ET METHODES.	319
IV. 2. ANALYSE DES MELANGES VIVAPUR 12[®]/A TAB[®].	321
CONCLUSION GENERALE.....	327
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	333
TABLES DES ILLUSTRATIONS ET DES TABLEAUX.....	355
TABLE DES ILLUSTRATIONS.	357
TABLE DES TABLEAUX.	366

ABREVIATIONS

ν : ratio de Poisson

γ : susceptibilité à la compression (*Leuenberger, 1982* ^[104])

χ_p : susceptibilité à la pression

μ : coefficient d'atténuation (Loi de Beer-Lambert)

μ : coefficient de friction (μ_1 : coefficient de friction statique, μ_2 : coefficient de friction dynamique)

AF : mélanges A TAB[®]/Fast Flo[®]

BFI : indice de tendance à la rupture fragile

BI : indice de liaison

$D_A - D_B$: densités relatives correspondants aux deux paramètres de densification du modèle de Heckel (*Heckel, 1961* ^[61], *1961* ^[62])

d_{cr} : diamètre critique de transition/fragile ductile

d_r : densité relative ($d_{r\text{ tassée}}$: densité relative tassée et $d_{r\text{ vrac}}$: densité relative vrac)

E : module d'élasticité ou module de Young (GPa)

E^* : module d'élasticité réduit (GPa)

E_0 : module d'élasticité à porosité nulle (GPa)

E_{cp} : énergie de compression (J)

E_{exp} : énergie d'expansion (J)

E_{fr} : énergie de friction (J)

E_M : module d'élasticité de la matrice dans un matériau composite (GPa)

E_R : module d'élasticité des inclusions dans un matériau composite (GPa)

$E_{sp\ cp}$: énergie spécifique de compression ($J.g^{-1}$)

$E_{sp\ exp}$: énergie spécifique d'expansion ($J.g^{-1}$)

E_{tot} : Energie totale mise en jeu pendant la compression (J)

F_a : force appliquée par le poinçon supérieur (N)

- F_b : force transmise au poinçon inférieur (N)
- F_d : force axiale de friction (N)
- F_e, F_{ej} : force d'éjection (N)
- F_r : force radiale (N)
- F_{r0} : force radiale résiduelle (N)
- F_{res} : force résiduelle (N)
- G : module de compression (MPa)
- G_C : énergie de rupture ($J.m^{-2}$)
- G_{IC} : énergie de rupture en mode I ($J.m^{-2}$)
- G_{IC}^* : énergie de rupture réduite ($J.m^{-2}$)
- H : dureté en indentation (MPa)
- H_b : dureté Brinell (MPa)
- H_{b0} : dureté Brinell extrapolée à porosité nulle (MPa)
- H_{max} : dureté à porosité nulle (MPa) (*Leuenberger, 1982* ^[104])
- H_{ww} : paramètre d'interaction dans le cas de la dureté d'un mélange binaire (*Leuenberger, 1985* ^[105])
- I : intensité du faisceau de rayons X après la traversée d'une épaisseur x de matière
- I_0 : intensité initiale du faisceau de rayons X
- I_c : indice de Carr (%)
- K : pente du modèle de Heckel (MPa^{-1}) (*Heckel, 1961* ^[61]; *1961* ^[62])
- K_C : facteur d'intensité de contrainte ($MPa.m^{1/2}$)
- K_{IC} : facteur critique d'intensité de contrainte (rupture en mode I) ou ténacité ($MPa.m^{1/2}$)
- K_{IC0} : ténacité à porosité nulle ($MPa.m^{1/2}$)
- MV_{app} : masse volumique apparente ($g.cm^{-3}$)
- MV_{part} : masse volumique particulaire ($g.cm^{-3}$)
- p_c : seuil de percolation
- P_{ca} : seuil de percolation des pores (représentation propriété mécanique/pression)
- P_{cs} : seuil de percolation de liaison (représentation propriété mécanique/pression)

- P_r : pression radiale transmise à la matrice (MPa)
- P_r : seuil de rigidité (représentation propriété mécanique/pression)
- P_y : seuil moyen d'écoulement plastique (P_{yA} : seuil moyen d'écoulement plastique " sous pression", P_{yB} : seuil moyen d'écoulement plastique "à l'éjection", MPa)
- q : exposant critique dans le modèle de la percolation
- R : rapport de transmission (%)
- S^* : constante de proportionnalité de la loi fondamentale de la théorie de la percolation
- SI : indice de déformation
- St. Mg : stéarate de magnésium
- T_f : exposant critique du modèle de la percolation dans le cas de la résistance à la rupture
- VA : mélanges Vivapur 12[®]/A TAB[®]
- VF : mélanges Vivapur 12[®]/Fast Flo[®]
- x : fraction massique du composé A dans un mélange AB
- $1-x$: fraction massique du composé B dans le mélange AB
- δ : résistance à la rupture en mode diamétral (MPa) (*Ramaswamy et al., 1970* ^[149])
- ε : porosité
- ρ_c : densité relative critique (seuil de percolation)
- ρ_{cp} : densité du comprimé
- ρ_r : densité relative
- ρ_T : densité tassée (ρ_{rT} : densité relative tassée)
- σ_c : contrainte de compression (MPa)
- σ_{rd} : résistance à la rupture mesurée en mode diamétral (MPa)
- σ_{rd0} : résistance à la rupture mesurée en mode diamétral à porosité nulle (MPa)
- σ_{rf} : résistance à la rupture mesurée en flexion trois points (MPa)
- σ_{rf} : résistance à la rupture mesurée en flexion trois points à porosité nulle (MPa)
- σ_{ww} : paramètre d'interaction (*Leuenberger, 1985* ^[105])
- Φ_M : proportion volumique de la matrice dans un matériau composite
- Φ_R : proportion volumique des inclusions dans un matériau composite

INTRODUCTION GENERALE

Les matériaux granulaires sont aujourd'hui utilisés dans de nombreux domaines tels que la pharmacie, la chimie, la métallurgie, l'agroalimentaire et font l'objet de nombreuses recherches théoriques ou expérimentales. Ils se caractérisent par un comportement particulier. Une poudre se définit comme une dispersion d'un solide dans un gaz. Les particules y sont soumises à différents phénomènes comme la gravité ou les attractions interparticulaires.

La compression en matrice fermée est un procédé économique et facile à automatiser, ce qui explique qu'elle soit très répandue dans les industries qui utilisent des milieux granulaires. Le but est d'obtenir un compact de poudre homogène, sans défaut, de masse uniforme et de cohésion adaptée. La densité relative, la résistance du compact augmentent avec la pression appliquée alors que son volume et sa porosité diminuent.

Bien que simple en apparence, la compression est un processus dynamique irréversible d'une grande complexité. Elle dépend d'un grand nombre de paramètres tels que la transmission des forces au sein du lit de poudre, la déformation des particules ou l'apparition de forces de cohésion.

Dans le domaine pharmaceutique, le premier brevet qui traite de la compression date du 19^{ième} siècle. La forme "comprimé" s'est généralisée un siècle plus tard et aujourd'hui, le comprimé reste la forme la plus présente sur le marché. L'apparition des capteurs électroniques de pression dans les années 50 a permis l'essor des études sur le comportement en compression des systèmes granulaires. Les études dans le domaine pharmaceutique se sont basées sur des études déjà existantes dans le domaine de la métallurgie. Toutefois, dans le cas d'un comprimé pharmaceutique, il faut toujours garder à l'esprit que le comprimé doit répondre à la fois à des contraintes technologiques (cohésion adaptée, homogénéité), à des contraintes thérapeutiques (délivrance de la dose dans le délai imparti, stabilité) et à des contraintes réglementaires très strictes.

Les études des propriétés des comprimés après éjection ont pendant longtemps été limitées à la mesure de la résistance à la rupture et de la friabilité. Cette approche a été complétée ces dernières années par des essais issus du domaine des céramiques (dureté en indentation, module de Young, ténacité, ...). Bien qu'utilisant parfois une géométrie de compact différente de la géométrie traditionnelle, ces études sont une aide pour une meilleure compréhension de la compression. Ces études de la comprimabilité (capacité à acquérir de la cohésion sous pression) complètent les études sur la compressibilité (capacité d'un matériau à diminuer de volume sous pression). Il est en effet intéressant de connaître

simultanément l'aptitude à la densification du système granulaire étudié et les mécanismes qui conduisent à la cohésion du système. Ces éléments seront abordés plus en détails dans la première partie des Travaux antérieurs.

Pour répondre aux contraintes technologiques et thérapeutiques, les comprimés pharmaceutiques sont obtenus par la compression de mélanges souvent complexes d'excipients et d'une substance active. Les excipients sont choisis en fonction des propriétés technologiques (propriétés d'écoulement, aptitude à la compression, ...) et biopharmaceutiques du principe actif. Ils sont également sélectionnés en fonction de leur inertie et de leur innocuité.

Bien que des progrès aient été fait dans la quantification des propriétés mécaniques des systèmes simples, le comportement mécanique des systèmes de poudres plus complexes a été moins étudié. L'idéal pour le formulateur serait de disposer des propriétés mécaniques de chaque constituant du mélange et de sa contribution au comportement de l'ensemble du système pour pouvoir prédire le comportement des constituants en mélange. L'expérience semble montrer que ce n'est pas aussi simple. Or, comprendre le comportement d'un mélange en fonction des propriétés de ses constituants de base, c'est non seulement pouvoir prédire le comportement du mélange, mais également pouvoir développer de nouvelles formules.

Dans la littérature, les auteurs ont principalement présenté des études descriptives des comportements des mélanges lorsque les proportions de ses constituants varient. Les résultats obtenus sont parfois contradictoires et les propriétés des mélanges ne semblent pas être reliées de manière simple aux propriétés et aux proportions des constituants du mélange (*Fell et Newton, 1970* ^[42]; *Newton et al., 1977* ^[134]; *Kurup et Pilpel, 1978* ^[98]; *Sheikh-Salem et Fell, 1981* ^[173]; *1982* ^[175]; *Jetzer et al., 1983* ^[81]; *Cook et Summers, 1985* ^[28]; *Leuenberger, 1985* ^[105]; *Sheikh-Salem et Fell, 1988* ^[174]; *Vromans et Lerk, 1988* ^[191]; *Cook et Summers, 1990* ^[27]; *Garr et Rubinstein, 1991* ^[47]; *Larhrib et Wells, 1997* ^[101]; *Zuurman et al., 1999* ^[199]; *Garzon et Villafuerte-Robles, 2002* ^[49]).

Quelques modélisations ont également été proposées. En se basant sur le concept de l'existence de contacts liants et non liants dans un comprimé, Leuenberger (*Leuenberger, 1982* ^[104]) propose des expressions mathématiques qui relient la dureté mesurée en indentation à la contrainte de compression et à la densité relative du comprimé. Ces équations (*Leuenberger, 1985* ^[105]) ont été proposées par analogie entre les mélanges de poudres et les solutions régulières. Des lois ont été proposées pour caractériser la

compressibilité et les paramètres de compactibilité des mélanges binaires à partir des paramètres obtenus sur les constituants du mélange étudiés seuls.

Plus récemment, le modèle de la percolation a été introduit pour déterminer des seuils de percolation de composition dans le cas des mélanges binaires compactés.

Dans le chapitre consacré aux Travaux antérieurs, l'objectif est de faire le point sur les méthodes d'études de la compressibilité et de la comprimabilité. La compréhension de ces points est indispensable puisqu'ils sont ensuite appliqués à la compression des mélanges de poudres. Nous verrons ensuite les différents modèles proposés dans la littérature pour l'étude des mélanges binaires. Certains résultats obtenus grâce à ces modèles seront également présentés. La théorie de la percolation qui a été récemment introduite dans le cas de la compression des mélanges de poudres est également abordée.

Les deux derniers chapitres sont consacrés aux études réalisées au cours de ce travail de recherche. L'objectif est d'évaluer les propriétés de mélanges granulaires compactés. Etant donnée la complexité du problème et la difficulté d'interprétation lorsque l'on s'intéresse à des mélanges d'excipients, il est nécessaire que les études soient réalisées sur des modèles simples (mélanges binaires faisant intervenir des systèmes monodisperses). Le travail expérimental se décompose donc en deux grandes parties.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'étude de la compressibilité et de la comprimabilité des excipients choisis comme modèle. Cette étude est complétée par la caractérisation de la fraction solide par la technique de microtomographie X.

La dernière partie concerne à proprement parler l'étude des mélanges binaires réalisés à partir des excipients modèles choisis. Cette étude est également complétée par des analyse en microtomographie X et par des essais de modélisation du module d'élasticité et de la résistance à la rupture des mélanges étudiés. Cette modélisation se base principalement sur la prise en compte de la nature des interactions entre les constituants du mélange.

Part. A. TRAVAUX ANTERIEURS

I. ETUDE DU COMPORTEMENT EN COMPRESSION **(COMPRESSIBILITE).**

I. 1. THEORIE DE LA COMPRESSION.

Un lit de poudre forme un système hétérogène de particules solides et d'air. En raison de cette caractéristique, ses propriétés ne sont pas exactement celles d'un solide continu. Il possède à la fois des propriétés d'écoulement proche de celles d'un liquide et par ailleurs, les particules qui constituent le lit de poudre peuvent subir les différents types de déformation que l'on observe généralement pour un solide continu.

Sous contrainte, les matériaux réagissent en se déformant. En fonction de l'intensité de la contrainte, ils peuvent subir différents types de déformation. La Figure A. 1 représente les différents modes de déformation qui peuvent survenir au cours de la compression.

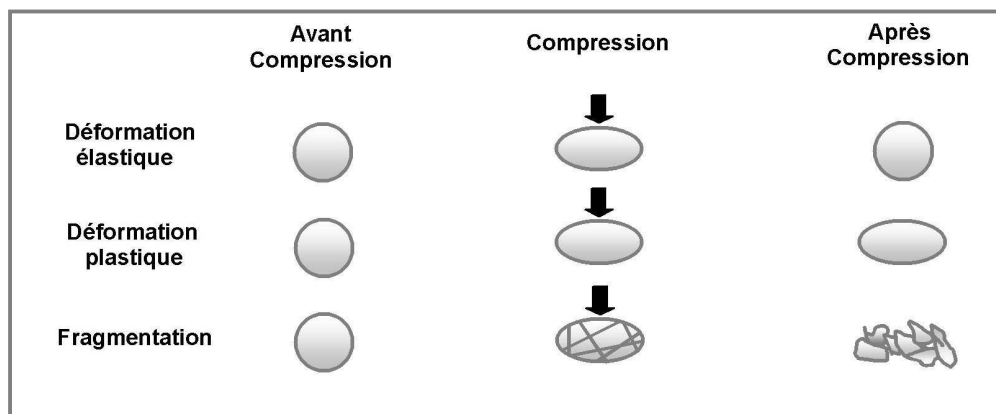


Figure A. 1. Déformation des particules de poudre pendant la compression

Dans le cas de contraintes de faible intensité, le matériau subit des déformations élastiques réversibles. Pour des contraintes importantes, les déformations observées pour les matériaux ductiles sont irréversibles (déformation plastique). Cette déformation se produit

pour une contrainte appliquée supérieure au seuil d'écoulement plastique. Pour les matériaux fragiles, la fragmentation a lieu lorsque la contrainte appliquée est supérieure à la limite d'élasticité.

Le comportement des poudres au cours du processus pharmaceutique de compression est donc très complexe. Pendant la compression, le lit de poudre est soumis à une force de compression qui provoque la diminution du volume du lit de poudre. Cette diminution est généralement divisée en différentes étapes qui peuvent se produire simultanément ou successivement (*Seeling et Wulf, 1946* ^[172]; *Ryshkewitch, 1953* ^[166]; *Gillard, 1981* ^[51]) (Figure A. 2):

- **Réarrangement** des particules ou des agrégats au sein du lit de poudre par glissement des particules les unes par rapport aux autres (au cours de cette étape, il n'y a aucune création de liaison et le tassement peut être important pour de faibles augmentations de la pression).
- **Fragmentation** des agrégats en particules primaires.
- **Déformation permanente plastique et/ou fragmentation.** L'augmentation de la pression provoque des déformations définitives des particules qui vont contribuer à la diminution des espaces interparticulaires et donc à l'augmentation de la densité du lit de poudre. Au cours de ces processus de densification, il y a formation de liaisons interparticulaires et acquisition de cohésion.
- **Déformation élastique** du compact aux très fortes pressions (l'importance de cette étape dépend du matériau considéré).

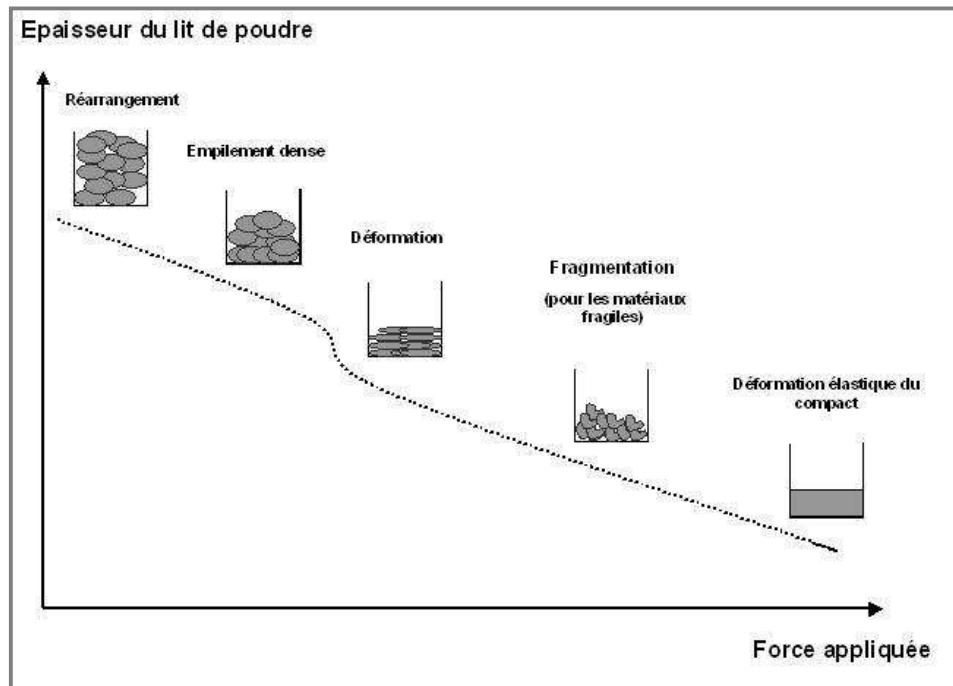


Figure A. 2. Densification d'un système granulaire sous pression
(Gillard, 1981^[51])

La cohésion du compact formé est le résultat de la formation de liaisons entre les particules au cours de la densification. Une classification des mécanismes de liaison a été proposée par Rumpf (Rumpf, 1958^[165]). Il distingue cinq types de liaisons interparticulaires :

- **Les ponts solides.** Ils se forment à une température élevée par diffusion des molécules au niveau des points de contact. Ils peuvent être le résultat de réactions chimiques, de la cristallisation de substances dissoutes ou de la solidification de composés fondus.
- **Les forces d'attraction entre particules solides.** Ce sont des forces de faible énergie de type liaisons de Van der Waals, électrostatiques ou magnétiques. Elles sont responsables de liaisons entre les particules pour des distances interparticulaires faibles.
- **L'enchevêtrement mécanique.** Il peut se produire dans le cas de produits lamellaires ou en aiguille.

Une simplification de cette classification peut être proposée en distinguant le groupe des ponts solides et le groupe des attractions immatérielles (Figure A. 3).

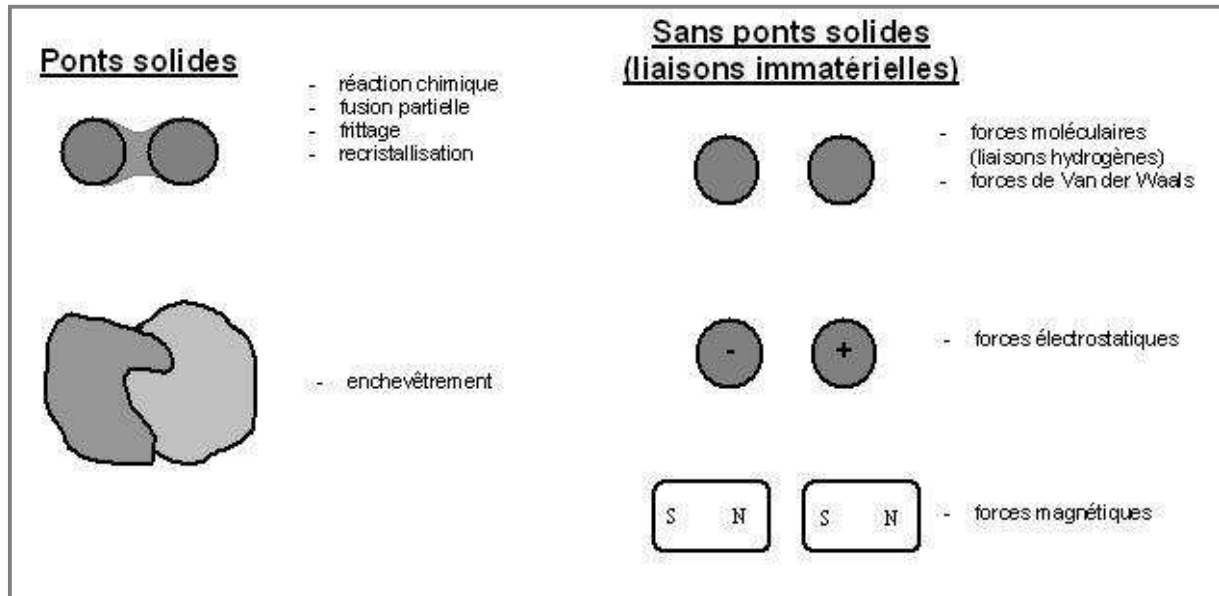


Figure A. 3. Représentation des liaisons interparticulaires

Dans le cas particulier de la compression d'une poudre sèche, les forces intermoléculaires, les ponts solides et l'enchevêtrement sont majoritaires (*Nystrom et Karehill, 1996* ^[136]). Les forces intermoléculaires n'interviennent que pour de faibles distances (quelques angströms à une centaine d'angströms). Elles interviennent préférentiellement pour de petites particules. Leur intensité augmente avec les surfaces mises en contact. Les ponts solides sont responsables des liaisons les plus fortes. Ils sont responsables de la cohésion finale du compact.

I. 2. UTILISATION DES MACHINES INSTRUMENTEES DANS L'ETUDE DE LA COMPRESSIBILITE.

L'augmentation de l'utilisation de machines à comprimer instrumentées a été à l'origine d'une plus grande utilisation des cycles de compression. L'instrumentation permet principalement de suivre les forces appliquées et le déplacement des poinçons. L'instrumentation de la matrice reste plus rare en raison notamment d'une instrumentation et d'une calibration délicates.

I. 2. 1. Forces enregistrées sur une machine à comprimer instrumentée.

Le système granulaire qui a été introduit dans la matrice, subit une force qui est appliquée par le ou les poinçons (dans le cas d'une machine à comprimer alternative, la force est appliquée par le poinçon supérieur). La Figure A. 4 représente les forces qui interviennent sur un lit de poudre sous pression.

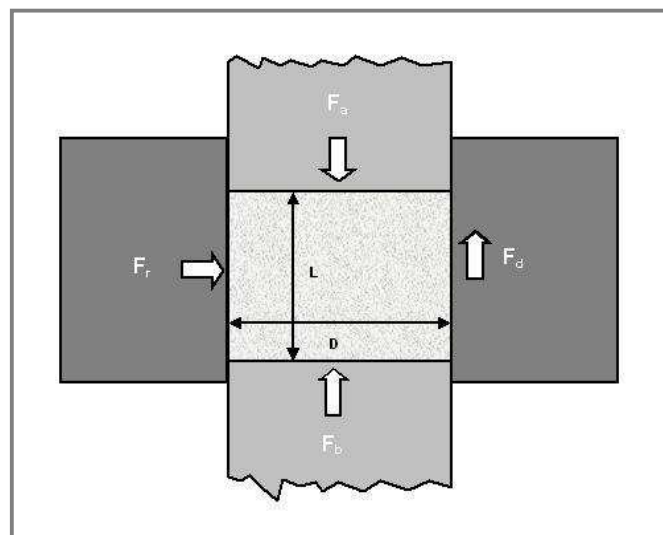


Figure A. 4. Forces intervenant sur un lit de poudre sous pression
(Doelker et Massuelle, 2004^[32]) (F_a , force appliquée par le poinçon supérieur, F_b , force transmise au poinçon inférieur, F_d , force axiale de friction, F_r , force radiale qui s'applique sur les parois de la matrice, D , diamètre de la matrice, L , hauteur du compact)

La force appliquée par le poinçon supérieur (F_a) est transmise à travers le lit de poudre par l'intermédiaire des contacts interparticulaires. La force de friction F_d traduit les forces de frottement particule/particule et particule/matrice qui s'opposent au mouvement du poinçon. Elle correspond à la différence entre la force appliquée par le poinçon supérieur (F_a) et la force axiale transmise au poinçon inférieur (F_b) :

$$F_d = F_a - F_b \quad (\text{A. I. 2. 1})$$

La force radiale F_r correspond à l'expansion horizontale du système en réponse à la force de compression. F_r peut être relié à F_d par l'intermédiaire du coefficient de friction particule/matrice, μ :

$$F_d = \mu \cdot F_r \quad (\text{A. I. 2. 2})$$

La Figure A. 5 donne un exemple des paramètres qui peuvent être enregistrés sur une machine à comprimer alternative instrumentée.

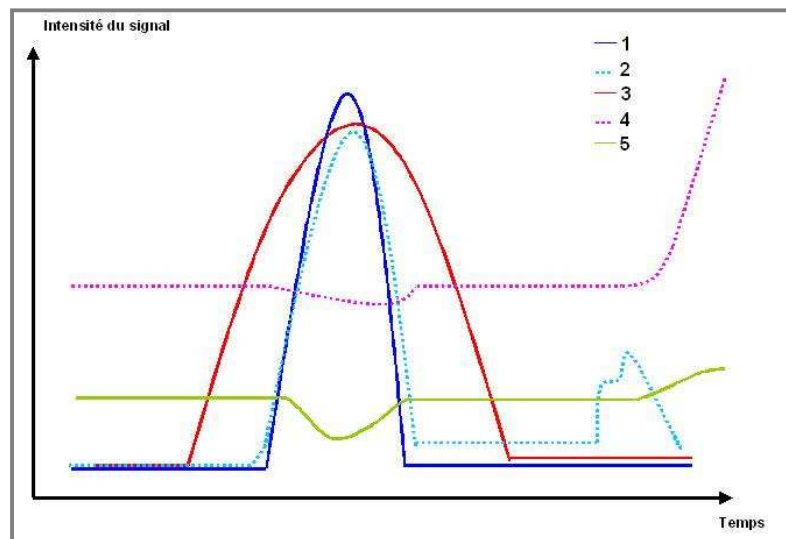


Figure A. 5. Signaux obtenus en cours de compression sur une machine à comprimer alternative instrumentée

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

I. 2. 2. Exploitation des enregistrements Force/Déplacement.

L'enregistrement de la force qui intervient au niveau des poinçons supérieur et inférieur ainsi que le déplacement de ces derniers permet de tracer, entre autres, les cycles Force/Déplacement. Les cycles obtenus sont caractérisés par leur forme et leur surface (Figure A. 6).

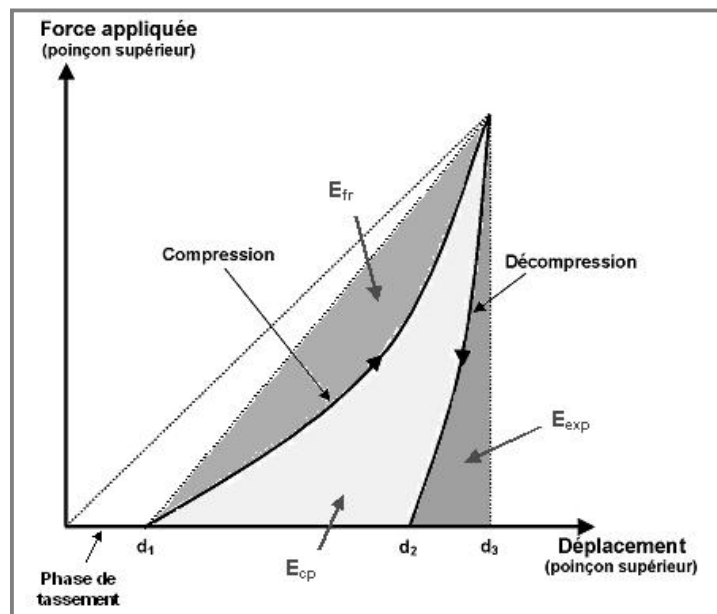


Figure A. 6. Aspect théorique d'un cycle de compression

(E_{fr} : Energie de friction, E_{cp} : Energie nette de compression, E_{exp} : Energie d'expansion)

La première approche proposée est une analyse visuelle de ces représentations (Guyot et al., 1977^[56], Fell, 1983^[39]). Chaque phase peut être attribuée à un phénomène physico-mécanique prépondérant. Ces différentes phases sont les suivantes :

- **Phase de tassement et de réarrangement** pour laquelle aucune augmentation de pression n'est enregistrée. Elle correspond à la réduction du volume du lit de poudre sans déformation des particules et sans acquisition de cohésion (la quantification de cette phase sur une machine à comprimer instrumentée demeure difficile et dépend énormément de la sensibilité des capteurs utilisés).

- **Phase de compression** qui est caractérisée par l'augmentation de la pression jusqu'à la pression maximale désirée (pendant cette phase, les particules se fragmentent et/ou se déforment plastiquement et se réarrangent pour donner un compact de cohésion donnée).
- **Phase de retour ou décompression** (cette phase se caractérise par la recouvrance élastique du compact formé associée à une diminution légère de sa densité).

Idéalement, le profil est représenté par un triangle rectangle dans le cas d'un matériau plastique idéal. En pratique, la phase de compression doit être la plus linéaire possible avec un maximum qui doit être en adéquation avec la résistance à la rupture finale obtenue. Un écart par rapport à la linéarité est à relier à une mauvaise plasticité et à des frictions particule-particule et particule-paroi. La phase de retour doit également être proche de la verticale. L'écart à la verticalité traduit l'élasticité du produit.

Pour approfondir cette approche visuelle, la méthode la plus répandue consiste à traduire ces cycles en termes énergétiques. En effet, pendant la compression, de l'énergie est consommée de la façon suivante (*Nelson et al., 1955*^[133]; *Blaey et Polderman, 1970*^[9]; *1971*^[10]; *Blaey et Polderman, 1971*^[11]):

- frictions interparticulaires,
- frictions des particules avec la matrice,
- déformation plastique / fragmentation,
- déformation élastique.

De façon générale, les différents termes énergétiques sont calculés de la manière suivante :

$$E = \int F.dh \quad (A. I. 2. 3)$$

avec F, la force exercée par le poinçon supérieur ou inférieur et h le déplacement du poinçon supérieur par rapport au poinçon inférieur (dh correspond donc au changement de hauteur du lit de poudre).

Graphiquement, ces énergies correspondent à des surfaces définies par le tracé Force/Déplacement. En fonction des limites d'intégrations choisies, différentes énergies peuvent être définies :

- **Energie totale mise en jeu, E_{tot}** (bornes d'intégration : $d_1 - d_3$).
- **Energie de friction, E_{fr}** , qui correspond à l'énergie dissipée sous forme de frictions particules-particules et particules-paroi.
- **Energie d'expansion** qui correspond à l'expansion immédiate du comprimé dans la matrice, E_{exp} (bornes d'intégration : $d_3 - d_2$).
- **Energie nette de compression, E_{cp}** qui est obtenue par $E_{\text{tot}} = E_{\text{fr}} + E_{\text{cp}} + E_{\text{exp}}$. Elle représente l'énergie réellement utilisée pour acquérir de la cohésion.

On définit également le rapport $E_{\text{cp}}/E_{\text{exp}}$ qui en théorie doit être le plus élevé possible (*Durr et al., 1972* ^[35]). A cause des forces de frottement, la force enregistrée au niveau du poinçon inférieur est plus faible que la force appliquée par le poinçon supérieur. Les paramètres énergétiques définis précédemment peuvent être obtenus pour le poinçon supérieur et pour le poinçon inférieur. Le rapport d'une même énergie obtenue au niveau du poinçon supérieur et du poinçon inférieur peut être relié aux forces de frottement.

Pour pouvoir comparer des produits dont la densité vrac est différente, il est nécessaire d'effectuer une normalisation des énergies mesurées. Cette normalisation s'effectue en divisant les énergies par la masse du comprimé formé. Dans ce cas, on parle d'énergie spécifique (en $\text{J} \cdot \text{g}^{-1}$) (*Vachon et Chulia, 1999* ^[186]; *Pontier et al., 2002* ^[147]).

I. 2. 2. Cycles pression axiale/pression radiale.

Long (Long, 1960 ^[116]; 1962 ^[115]) a été le premier à étudier les cycles pression axiale/pression radiale. En plus de la représentation obtenue pour un système parfaitement élastique, deux types de cycles de Long sont possibles en fonction du comportement des systèmes étudiés (Figure A. 7) :

- **Corps à déformation plastique** qui présente un module de cisaillement constant en fonction de la pression.
- **Corps qui se déforment par fragmentation ou corps de Mohr**. Le module de cisaillement varie avec la contrainte normale appliquée.

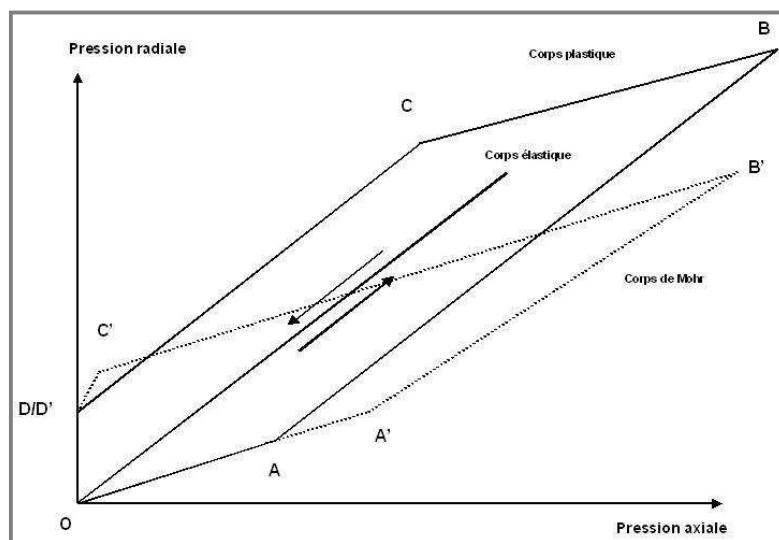


Figure A. 7. Cycles théoriques pression radiale/pression axiale pour un corps élastique, un corps plastique et un corps de Mohr (Long, 1960 ^[116]; Doelker et Massuelle, 2004 ^[32])

OA (ou OA') correspond au domaine de déformation élastique du matériau observé au début de la compression pour une pression appliquée P_a faible. La pression radiale transmise à la matrice (P_r) est reliée au ratio de Poisson ν par la relation suivante :

$$P_r = \frac{\nu}{1 - \nu} P_a \quad (\text{A. I. 2. 4})$$

La pente est égale à $\nu/(1 - \nu)$ pour les deux types de matériau.

A et A' représente les limites élastiques des deux matériaux. Le segment AB correspond à un comportement plastique et A'B' correspond à un comportement cassant. Pour un matériau au comportement plastique, la pente du segment AB est égale à 1. Pour un corps de Mohr, la pente du segment A'B' est égal à $(1 - \mu)/(1 + \mu)$ avec μ , le coefficient de frottement interne.

B et B' correspondent à la pression maximale appliquée. Les segments BC et B'C' correspondent à la phase de décompression. Ils sont parallèles au segment OA. Leurs pentes sont égales à $\nu/(1 - \nu)$ et correspondent à un comportement élastique.

A partir des points C et C', la pression radiale devient plus importante que la pression axiale. Pour les matériaux au comportement plastique, le segment CD est parallèle au segment AB et sa pente est égale à 1. Pour un corps de Mohr, la pente du segment C'D' est égale à $(1 + \mu)/(1 - \mu)$.

Lorsque la pression axiale redevient égale à zéro, une pression radiale résiduelle P_{r0} est observée.

Cependant, en pratique, il est très rare d'observer des cycles identiques aux cycles théoriques de Long (*Doelker et Massuelle, 2004*^[32]).

I. 2. 4. Quantification des phénomènes de friction.

Au cours de la compression, des phénomènes de friction interviennent entre les particules et les parois de la matrice, et entre les particules elles mêmes. Les frictions interparticulaires se

produisent en majorité pour les faibles pressions pendant la phase de réarrangement. Les frictions particules-matrice deviennent plus importantes pour des pressions plus élevées. Il est important de les considérer pour la phase de compression, mais également pour la phase d'éjection.

Les paramètres utilisés pour quantifier les phénomènes de friction sont généralement obtenus à partir de la mesure des forces enregistrées au niveau des poinçons inférieur et supérieur. Ces paramètres sont les suivants :

- le rapport de transmission, $R = F_{\text{sup}}/F_{\text{inf}}$,
- la force d'éjection, F_e (force nécessaire pour expulser le comprimé de la matrice, elle est due aux frottements entre le comprimé et la matrice), et l'énergie d'éjection,
- la force résiduelle au niveau du poinçon inférieur (force qu'exerce le comprimé sur le poinçon inférieur après retrait du poinçon supérieur).

Deux coefficients de frictions peuvent également être calculés (*Holzer et Sjorgen, 1981* ^[71]; *Schrank-Junghani et al., 1984* ^[170]). Il s'agit du coefficient de friction statique, μ_1 et du coefficient de friction dynamique, μ_2 :

$$\mu_1 = \frac{F_d}{F_r} \quad (\text{A. I. 2. 5})$$

$$\mu_2 = \frac{F_e}{F_{r0}} \quad (\text{A. I. 2. 6})$$

F_d : force de friction axiale maximale

F_r : force radiale maximale

F_e : force d'éjection

F_{r0} : force radiale résiduelle

I. 3. REPARTITION DES CONTRAINTES DANS UN LIT DE POUDRE SOUS COMPRESSION.

En compression, la pression n'est pas transmise intégralement et uniformément à travers le lit de poudre. Une partie de la contrainte axiale appliquée est perdue par frottement entre les particules et les parois de la matrice (Figure A. 4 et Part. I. 2. 4). La contrainte axiale au sein du matériau diminue donc lorsque l'on s'éloigne du site d'application de la sollicitation. La répartition inégale de la pression est à l'origine d'une hétérogénéité de la répartition des densités.

Train (*Train, 1956* ^[184]) a mis en évidence des zones de densité plus importante au contact du poinçon supérieur et au centre du compact, alors que des zones de densités plus faibles existent au niveau du poinçon inférieur (Figure A. 8).

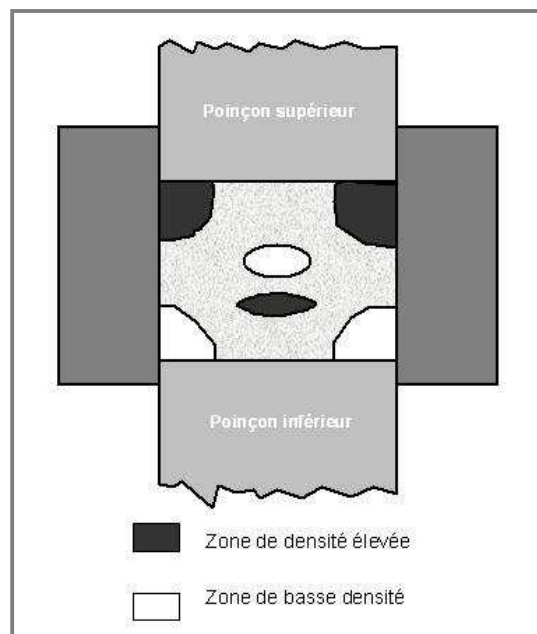


Figure A. 8. Hétérogénéité de densité observée en compression sur une machine à comprimer alternative
(Train, 1956 ^[184])

Au cours de l'éjection, ces différences de densités peuvent être à l'origine de défauts tels que le clivage ou le décalottage.

Récemment, une carte de la répartition de la densité au sein d'un comprimé pharmaceutique a été obtenue par microtomographie X. Sinka et al. (*Sinka et al.*, 2004 ^[177]) ont mis en évidence une inhomogénéité importante sur des compacts de cellulose microcristalline (densités de 0,8 à 1,4 g. cm⁻³ pour une densité moyenne de 1,5 g. cm⁻³). Les densités les plus importantes ont notamment été observées au niveau des parois de la matrice et de la barre de sécabilité. Par contre, la présence de logos à la surface des poinçons est à l'origine de l'apparition de zones de plus faibles densités.

I. 4. APTITUDE A LA DENSIFICATION : MODELE DE HECKEL.

La diminution du volume du lit de poudre sous l'effet d'une pression (que l'on peut quantifier par sa densité relative) ou compressibilité a fait l'objet de nombreuses études (*Kawakita et Lüdde*, 1970/71 ^[88]). Les différents modèles proposés sont de complexité variable, mais en fonction des domaines d'application, quelques modèles sont majoritairement utilisés (Tableau A. 1).

Modèle	Equation
Balshin-Walker	$\ln P = -a \left(\frac{V}{V_\infty} \right) + b$
Cooper-Eaton	$\frac{V_0 - V}{V_0 - V_\infty} = c \cdot \exp^{-d/P} + e \cdot \exp^{-f/P}$
Athy-Heckel	$\frac{V - V_\infty}{V} = \frac{V_0 - V_\infty}{V_0} \cdot \exp^{-g/P}$
Kawakita	$\frac{V_0 - V}{V_0} = \frac{h \cdot i \cdot P}{1 + i \cdot P}$

Tableau A. 1. Principaux modèles d'étude de la compressibilité

(Kawakita et Lüdde, 1970/71^[88])

(V_0 : volume initial du lit de poudre, V : volume sous la pression P , V_∞ : volume à porosité nulle, a - i : constantes)

L'équation la plus utilisée dans le domaine pharmaceutique est l'équation de Heckel (Heckel, 1961^[61]; 1961^[62]). Par analogie à une réaction chimique d'ordre un dans laquelle le réactant serait la porosité du lit de poudre, Heckel a établi une relation de proportionnalité entre la variation de densité relative du lit de poudre D (ou sa porosité ε , puisque $\varepsilon = 1 - D$) et la pression appliquée.

$$\frac{dD}{dP} = K \cdot (1 - D) \quad (\text{A. I. 4. 1})$$

avec K , une constante de proportionnalité.

Par intégration entre les bornes $D_0 - D$ et $0 - P$ ($\int_{D_0}^D \frac{dD}{1-D} = K \int_0^P dP$), l'équation suivante est obtenue.

$$\ln \left(\frac{1}{1-D} \right) = \ln (1/\epsilon) = K P + \ln \left(\frac{1}{1-D_0} \right) \quad (\text{A. I. 4. 2})$$

avec D_0 , la densité relative en l'absence de pression.

En remplaçant $\ln (1 / (1 - D_0))$ par une constante, la relation générale est la suivante :

$$\ln \left(\frac{1}{1-D} \right) = K P + A \quad (\text{A. I. 4. 3})$$

En utilisant ce modèle, Heckel a décrit la densification d'une poudre métallique. Pour une poudre de cette nature, le comportement est purement plastique et un profil linéaire est observé (Figure A. 9. 1). Le modèle a ensuite été élargi à tous les types de déformations. Dans le cas notamment des poudres pharmaceutiques, le comportement sous pression est différent et un profil incurvé avec un écart à la linéarité est observé pour les faibles pressions de compression (Figure A. 9. 2).

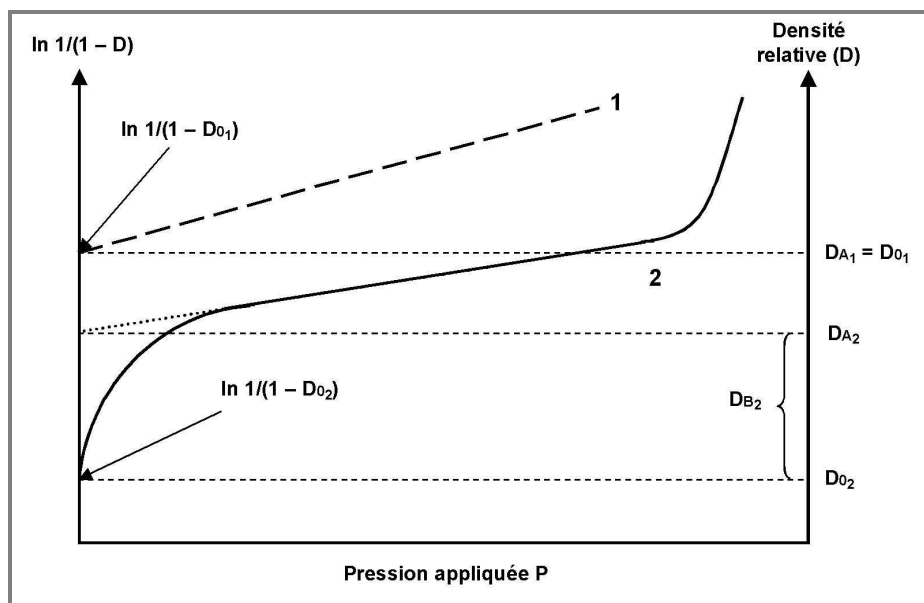


Figure A. 9. Profil de Heckel obtenu lors de la compression d'un matériau purement plastique (1) et d'un matériau fragmentaire (2)

Pour certains produits, on observe également une déviation pour des pressions appliquées très importantes. Cette déviation correspond à une transition progressive vers un domaine de pression où le matériau lui-même (c'est à dire le solide continu) est sollicité.

Heckel définit la pente K de son modèle comme une mesure de la plasticité du produit étudié. Des pentes importantes indiquent un fort degré de plasticité. Plus tard, Hersey et Rees (*Hersey et Rees, 1971* ^[63]) définissent l'inverse de cette pente comme le seuil moyen d'écoulement plastique P_y . Dans le cas d'un comportement plastique, P_y a une valeur faible, alors qu'il augmente pour un produit fragmentaire.

En plus du P_y , d'autres paramètres qui décrivent la densification du lit de poudre, peuvent être obtenus. Dans le cas d'un comportement qui n'est pas totalement plastique, la constante A correspond à la somme de deux paramètres de densification :

$$A = \ln\left(\frac{1}{1 - D_0}\right) + B \quad (\text{A. I. 4. 4})$$

D_0 représente la densification de la poudre qui intervient au cours du remplissage de la matrice. B décrit la réduction de volume due au réarrangement des particules primaires et des particules secondaires produites par la fragmentation. On définit également les densités relatives D_A (qui est obtenue par extrapolation de la zone linéaire) et D_B .

$$D_A = 1 - e^{-A} \quad (\text{A. I. 4. 5})$$

$$D_B = D_A - D_0 \quad (\text{A. I. 4. 6})$$

Pour un matériau purement plastique, $D_A = D_0$ et $D_B = 0$.

Classiquement, les paramètres du profil de Heckel peuvent être obtenus selon deux approches différentes, celle dite "sous pression" et celle dite "à l'éjection". Dans la première approche, la densité relative du comprimé est calculée à partir de ses dimensions sous pression. Dans l'autre approche, la densité relative est calculée à partir des dimensions du

comprimé mesurées après l'éjection hors de la matrice. Cette approche nécessite la préparation de comprimés à des pressions de compression croissantes. Dans son étude initiale, Heckel (*Heckel, 1961* ^[61]; *1961* ^[62]) n'a pas mis en évidence de différences entre ces deux approches pour le fer, le cuivre et le nickel. Par contre, dans le cas du graphite (et pour les composés pharmaceutiques), le seuil moyen d'écoulement plastique P_y obtenu "à l'éjection" est plus important. Cette différence est attribuée à un phénomène de recouvrance élastique qui entraîne une diminution de la densité relative après relaxation.

A partir des valeurs de P_y obtenues par les deux approches (*Paronen et Juslin, 1983* ^[141]; *Paronen, 1986* ^[140]), il est possible de déterminer une tendance à la déformation élastique P_{ye} :

$$\frac{1}{P_{ye}} = \frac{1}{P_{yA}} - \frac{1}{P_{yB}} \quad (\text{A. I. 4. 7})$$

avec P_{yA} , le seuil moyen d'écoulement plastique obtenu "sous pression" et P_{yB} , le seuil moyen d'écoulement plastique obtenu "à l'éjection".

Différentes études (*Heckel, 1961* ^[61]; *Roberts et Rowe, 1968* ^[154]; *Rue et Rees, 1978* ^[164]; *Roberts et Rowe, 1986* ^[155]; *Danjo et al., 1989* ^[30]) ont montré que les paramètres obtenus sont très dépendants de la nature du produit utilisé (taille des particules, état de surface, ...) et des conditions expérimentales (quantité de poudre mise en jeu, géométrie du moule, absence ou présence de lubrification, vitesse de compression, ...).

I. 5. COMPRESSIBILITE ET THEORIE DE LA PERCOLATION.

Les principaux aspects de cette approche seront plus amplement développés dans le Chapitre A. II. 5. 2. Dans cette théorie, la formation d'un compact est caractérisée par la succession d'une percolation de contacts, de sites et de pores (*Leuenberger, 1999* ^[103]).

Chaque transition est caractérisée par une valeur critique de densité relative que l'on appelle seuil de percolation.

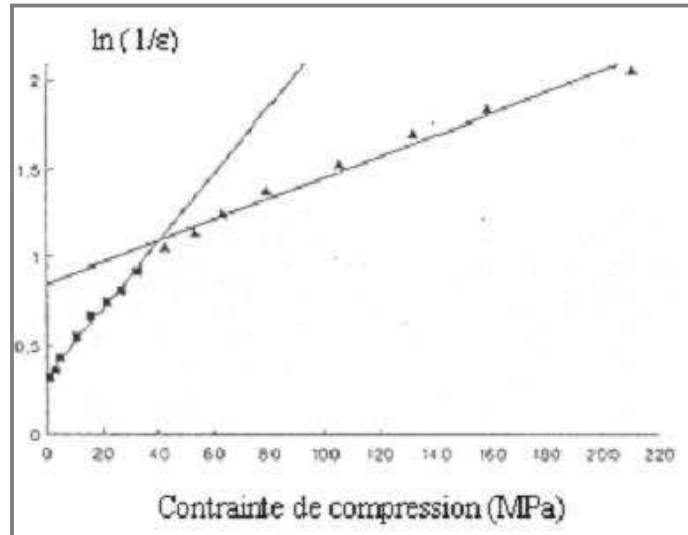


Figure A. 10. Représentation des zones linéaires du modèle de Heckel de la cellulose microcristalline
(Holman et Leuenberger, 1988^[69])

Holman et Leuenberger (*Holman et Leuenberger, 1988^[69]*) ont observé que la représentation de Heckel était constituée d'une succession de zones plus ou moins linéaires (Figure A. 10). A partir de cette observation, ils ont interprété les changements de pente à l'aide de la théorie de la percolation.

I. 5. 1. Comportement en compression et théorie de la percolation.

La théorie de la percolation a été utilisée dans un premier temps en représentant la densité relative du comprimé en fonction de la pression appliquée. A partir de ce mode de représentation, les seuils de percolation sont déterminés graphiquement en prenant comme valeurs de densités critiques les points d'intersection des zones linéaires avec l'axe des abscisses.

Holman et Leuenberger proposent de normaliser la fraction solide en la convertissant en un paramètre standardisé qui reflèterait le degré de liaison dans le comprimé (*Holman, 1991* ^[66]; *1991* ^[65]; *Holman et Leuenberger, 1991* ^[70]). La notion de fraction solide normalisée (P) est obtenue en normalisant la densité relative avec une densité de référence. Cette densité de référence correspond à la densité apparente du lit de poudre juste avant la formation de liaisons entre les particules (*Holman et Leuenberger, 1988* ^[69]). P peut prendre certaines valeurs particulières. P_{cs} correspond au seuil de percolation des particules, c'est-à-dire le point à partir duquel le premier comprimé cohérent est formé. Une autre valeur particulière de P est obtenue au moment de la percolation des pores P_{ca} .

La probabilité de liaison (ou le facteur de conversion) P est définie selon la théorie de la percolation par (*Holman et Leuenberger, 1991* ^[70]):

$$P = \frac{\text{nombre de liaisons formées}}{\text{nombre maximal de liaisons}} \quad (\text{A. I. 5. 1})$$

Dans le cas d'un comprimé:

$$P = \frac{\text{surface de contact}}{\text{surface maximale de contacts}} \quad (\text{A. I. 5. 2})$$

Si l'on considère la densité comme une mesure indirecte de la surface de contact interparticulaire, le nombre de liaisons formées correspond à la différence entre la densité du comprimé, ρ_{cp} et une densité de référence, ρ_{ref} . Le nombre maximal de liaisons est lui exprimé comme la différence entre la densité particulaire, ρ_v et la densité de référence:

$$P = \frac{\rho_{cp} - \rho_{ref}}{\rho_v - \rho_{ref}} \quad (\text{A. I. 5. 3})$$

ρ_{ref} correspond à la densité du compact juste avant la formation des liaisons entre les particules, c'est à dire quand $P = 0$. Elle est souvent prise comme égale à la densité tassée,

ρ_T (Holman et Leuenberger, 1988^[69]) ou comme la densité enregistrée au moment où la pression appliquée commence juste à augmenter (Holman et Leuenberger, 1990^[68]; Holman, 1993^[67]). Pour l'hydroxypropyl cellulose par exemple, cette densité exprimée en densité relative ($\rho_r = 0,366$) est très proche de la densité relative tassée obtenue après 2000 tassements ($\rho_r = 0,37$) (Sinko et al., 1995^[178]). En prenant la densité tassée comme point de référence, les liaisons qui existent déjà entre certaines particules (telles que les forces de Van der Waals) sont négligées. Une meilleure évaluation de cette densité est obtenue en prenant la densité du lit de poudre au moment où une force au niveau du poinçon supérieur apparaît. En densité relative, la relation précédente s'écrit:

$$P = \frac{\rho_{rcp} - \rho_{rT}}{1 - \rho_{rT}} \quad (\text{A. I. 5. 4})$$

$P = 0$ pour une densité égale à la densité tassée et $P = 1$ quand le comprimé a une porosité nulle.

Le modèle a été amélioré en représentant la fraction solide normalisée en fonction du logarithme de la pression de compression (Holman, 1991^[66]; 1991^[65]; Holman et Leuenberger, 1991^[70]). Cette représentation se traduit par une succession de régions linéaires qui représentent les différentes étapes que subit le lit de poudre pendant la compression. Le nombre de zones linéaires obtenues dépend du comportement sous pression. Le plus grand nombre de régions linéaires est obtenu avec des matériaux très plastiques (Figure A. 11).

Dans ce cas, le lit de poudre passe par les étapes suivantes :

poudre → compact flexible → compact rigide → compact continu

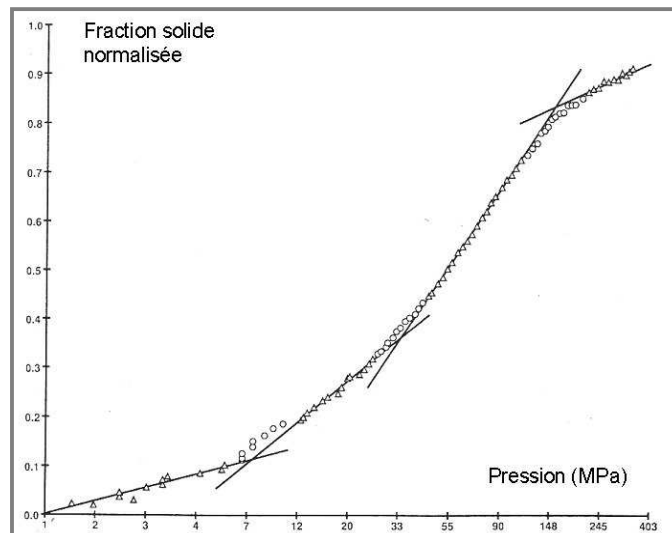


Figure A. 11. Représentation de la fraction solide normalisée en fonction de la pression de compression pour de l'amidon (Holman, 1991^[66]; 1991^[65])

Chaque zone linéaire est associée à sa pente qui est considérée par l'auteur comme une mesure de la compressibilité. Les matériaux modérément plastiques (comme le lactose) sont caractérisés par un seuil de percolation de liaison P_{cs} et un seuil de rigidité, P_R . Le seuil de percolation des pores, P_{ca} , n'est pas observé. Ce stade ne peut être atteint qu'en augmentant la plasticité de ces matériaux en utilisant des méthodes de compression qui utilisent une source de chaleur. Pour les matériaux durs et très fragiles comme les phosphates de calcium, $P_{cs} = P_R$. Le seuil de percolation des pores n'est pas observé (Holman, 1991^[66]; 1991^[65]). Dans le cas de la Figure A. 11 (cas des matériaux très plastiques tel que la cellulose microcristalline), les quatre pentes sont obtenues, K_L (avant P_{cs}), K_{fl} (entre P_{cs} et P_R), K_R (entre P_R et P_{ca}) et K_a (après P_{ca}). Dans le cas de matériaux durs, il y aura directement formation d'un compact rigide sans passage par un état flexible. Le stade de compact continu n'est atteint que pour des matériaux modérément fragmentaires avec le stade "compact rigide" qui se décompose en deux zones en raison de l'existence d'une transition fragile-ductile.

K_L et $P \leq P_{cs}$:

Après l'arrangement initial, l'application supplémentaire d'une pression provoque la formation de liaisons interparticulaires au niveau des points de contacts entre les particules. Les

liaisons formées à ce stade sont majoritairement dues à des déformations plastiques locales des irrégularités de surface. La pression uniaxiale appliquée par le poinçon supérieur est transmise par l'intermédiaire de ces contacts interparticulaires. La transmission n'est pas homogène à travers le système mais s'effectue par l'intermédiaire de particules en contact qui sont responsables de la résistance mécanique de la poudre. De nombreuses particules ne participent pas à la transmission des contraintes et le système est formé d'amas isolés constitués de particules liées. L'hétérogénéité de la transmission des contraintes est due à des différences de taille et de forme des particules et à la présence de particules dont les propriétés mécaniques sont différentes. Dans cette zone, P augmente linéairement avec le logarithme de la pression appliquée, ce qui reflète une augmentation du nombre des contacts. Près du seuil de percolation P_{cs} , un amas continu commence à se former. Il est principalement orienté dans la direction de la force appliquée. P_{cs} est le point où le premier comprimé se forme.

K_L correspond à la pente de la zone qui se situe après le réarrangement initial et avant le seuil de percolation des liaisons particulières, P_{cs} qui correspond à la formation d'un réseau tridimensionnel de liaisons. Le système est constitué d'amas isolés de particules. K_L ne reflète pas le comportement mécanique des systèmes. Les forces de liaisons seraient plutôt à relier aux propriétés physiques des particules telles que la forme ou la rugosité de surface.

K_{fl} et $P_{cs} < P < P_R$:

Au delà du seuil de percolation des liaisons particulières, l'amas infini détermine les propriétés mécaniques du système. Le squelette provoque la rigidité du système par l'intermédiaire des liaisons simples qui connectent entre elles les régions de connections multiples. L'augmentation du nombre de liaisons provoque la transformation des liaisons simples en liaisons multiples, ce qui se traduit par une augmentation de la rigidité du système. On passe progressivement d'un état flexible à un état rigide. Cette transition a lieu pour une fraction normalisée P_R qui est un seuil de percolation mécanique (elle est observée par exemple avec la cellulose microcristalline et l'amidon). En dessous de P_R , le comprimé est assimilable à un amas de taille infinie qui résiste à la déformation grâce à de simples liaisons interparticulaires. Dès que P_R est dépassé, l'ensemble devient rigide en raison de la formation de connections multiples.

Dans cette zone de pression, l'amas formé n'est pas rigide mais flexible. On se situe entre le seuil de percolation de liaisons et le seuil de rigidité.

K_{fl} comme K_L ne reflète pas directement le comportement mécanique des systèmes considérés (Holman, 1991^[65]). Cette zone est caractérisée par un réseau continu de liaisons dans les trois dimensions de l'espace mais ces liaisons ne sont pas assez solides pour rendre rigide l'amas de particules. Pour les matériaux durs et fortement fragmentaires, la représentation n'est plus linéaire car en raison de l'importante fragmentation sous pression, la fraction solide normalisée sous estime le degré de liaison interparticulaire.

K_R et $P_R < P < P_{ca}$:

Cette zone correspond à la zone où le comprimé est rigide, c'est à dire que l'on se situe entre le seuil de rigidité, P_R et le seuil de percolation des pores, P_{ca} . Pour les matériaux qui se déforment majoritairement par distorsion et fragmentation, cette zone se divise en deux parties auxquelles on associe les pentes K_{RP} et K_{RB} . La rupture de pente et le seuil P_R correspondent à une transition fragile-ductile. Ce seuil ne correspond pas à un phénomène de percolation, mais à une transition mécanique. K_{RP} dépend des propriétés mécaniques de la substance sous pression. C'est un paramètre complexe sensible à la vitesse de compression et qui inclut les caractéristiques élastique, plastique, fragmentaire et viscoélastique du composé sous pression.

K_a et $P_{ca} < P$:

P_{ca} correspond au point de transition entre une structure particulaire et une structure continue.

K_a est identifié comme la pente de la zone où les pores forment des structures isolées et dispersées dans une matrice de solide continu. A ce niveau, le comprimé peut être assimilé à un solide continu. Cette zone n'est atteinte que pour les composés qui présentent une déformation plastique marquée puisque la distance interparticulaire doit devenir de l'ordre de la distance intermoléculaire. K_a ne semble pas dépendre des propriétés mécaniques des matériaux étudiés.

La valeur de P_{cs} dépend de l'arrangement géométrique des particules qui est lui-même influencé par la forme et la taille des particules. P_R dépend du comportement mécanique des matériaux. P_{ca} dépend de la ductilité du matériau et de l'arrangement géométrique des pores. Il caractérise indirectement la capacité des particules à se déformer fortement de manière plastique.

Quelques valeurs obtenues expérimentalement sur différents excipients sont présentées dans le tableau suivant.

	K_L	K_{fl}	K_R	K_a
Avicel®	0,119 +/- 0,001	0,203 +/- 0,006	0,256 +/- 0,002	0,093 +/- 0,013
Amidon	0,052 +/- 0,009	0,168 +/- 0,008	0,304 +/- 0,006	0,092 +/- 0,003
Lactose β anhydre	0,060 +/- 0,014	0,134 +/- 0,007	0,237 +/- 0,006	—
Emcompress®	0,061 +/- 0,013	—	—	—

Tableau A. 2. Valeurs des pentes des différentes régions linéaires de la représentation Fraction solide normalisée / Logarithme de la pression appliquée (MPa)
(Holman, 1991^[66]; Holman et Leuenberger, 1991^[70])

Cette approche a été utilisée par Sinko et al. (Sinko et al., 1995^[178]) pour étudier la dureté Brinell en indentation et le module d'élasticité qui lui est associé pour des comprimés d'hydroxypropylmethylcellulose. Les comprimés formés possèdent des densités relatives de 0,43 à 0,925 qui correspondent à des fractions solides normalisées de 0,07 à 0,88. Deux transitions sont mises en évidence pour ces deux propriétés mécaniques à $P \approx 0,3$ et à $P \approx 0,6 - 0,7$.

La première transition est supérieure au seuil de percolation de liaison d'un système cubique faces centrées (0,119) ou d'un système cubique simple (0,249). La valeur de 0,3 est également inférieure au seuil de transition obtenu par Holman et Leuenberger (Holman et Leuenberger, 1988^[69]) pour la dureté en indentation et le module d'élasticité réduit. Cette transition correspond plutôt à un seuil de rigidité P_R (Holman, 1991^[66]) et au passage d'un état flexible à un état rigide.

La deuxième transition correspond à une transition fragile – ductile, P_T également décrite par Holman et Leuenberger (*Holman, 1991* ^[66]). Dans cette étude, le seuil de percolation des pores, P_{ca} , n'est pas mis en évidence.

Cette même étude montre également deux transitions au niveau du profil de compression Fraction solide normalisée en cours de compression/Pression appliquée ($P \approx 0,1 - 0,2$ qui correspond au seuil de percolation de liaison P_{cs} et $P \approx 0,6 - 0,7$ qui correspond à une transition fragile – ductile).

I. 5. 2. Equation de Heckel et théorie de la percolation.

Kuentz et Leuenberger (*Kuentz et Leuenberger, 1999* ^[96]) ont étudié la susceptibilité à la pression et l'équation de Heckel en se basant sur la notion de densité relative critique (que l'on peut assimiler à une notion de percolation).

Sous forme différentielle, l'équation de Heckel montre que la réduction de la porosité sous l'effet d'une augmentation de la pression ($d\varepsilon/d\sigma$) est proportionnelle à la porosité du lit de poudre :

$$\frac{-d\varepsilon}{d\sigma} = K \cdot \varepsilon \quad (\text{A. I. 5. 5})$$

La constante K peut être définie comme la susceptibilité à la pression χ_p :

$$K = \chi_p \equiv -\frac{d\varepsilon}{\varepsilon \cdot d\sigma} \quad (\text{A. I. 5. 6})$$

L'équation de Heckel est un modèle approprié pour les fortes contraintes de compression, c'est à dire pour $\varepsilon(\sigma) \ll \varepsilon(\sigma = 0)$. Au dessus d'une porosité critique ε_c correspondant à une densité relative ρ_c , la transmission de la pression σ ne se fait pas par l'intermédiaire des contacts rigides particule-particule et la structure peut "s'effondrer", ce qui ne permet pas de définir une susceptibilité à la pression. Cette valeur correspond à un début de rigidité et ρ_c est définie comme le seuil de rigidité. La susceptibilité à la pression est donc définie

uniquement pour $\varepsilon < \varepsilon_c$, avec ε_c qui est une valeur seuil à partir de laquelle la structure devient rigide. Il est possible de montrer qu'une équation modifiée de Heckel peut être dérivée pour la susceptibilité à la pression à partir du modèle précédent :

$$\chi_p = \frac{c}{\varepsilon_c - \varepsilon} = \frac{c}{\rho - \rho_c} \quad (\text{A. I. 5. 7})$$

Pour $\varepsilon \ll \varepsilon_c$, χ_p devient une constante, c'est à dire que pour de fortes pressions de compression, l'équation de Heckel est seulement très peu modifiée. En pratique, ε_c est identique à un seuil de percolation. Pour $\varepsilon \gg \varepsilon_c$, les particules peuvent se déplacer sans résistance. Un modèle plus général pour χ_p peut être obtenu :

$$\chi_p = \frac{c}{(\varepsilon_c - \varepsilon)^q} \quad (\text{A. I. 5. 8})$$

avec, par analogie à la théorie de la percolation, q , un exposant critique

Cette relation est introduite dans le modèle de Heckel :

$$\frac{1}{\varepsilon} \cdot \frac{d\varepsilon}{d\sigma_c} = - \frac{c}{(\varepsilon_c - \varepsilon)^q} \quad (\text{A. I. 5. 9})$$

Cette équation différentielle a une solution uniquement pour un exposant critique entier ($q = 1, 2, \dots$). Pour de faibles pressions de compression, des résultats satisfaisants sont obtenus avec $q = 1$. Par intégration de l'équation précédente entre ε_c et ε , la relation suivante est obtenue :

$$\sigma = \frac{1}{c} \left[\varepsilon - \varepsilon_c - \varepsilon_c \ln \left(\frac{\varepsilon}{\varepsilon_c} \right) \right] \quad (\text{A. I. 5. 10})$$

ce qui correspond exprimé en densité relative à :

$$\sigma = \frac{1}{c} \left[\rho_c - \rho - (1 - \rho_c) \ln\left(\frac{1 - \rho}{1 - \rho_c}\right) \right] \quad (\text{A. I. 5. 11})$$

χ_p permet de définir un module de compression G qui représente la pression nécessaire pour réduire la porosité d'un comprimé:

$$G \equiv \frac{1}{\chi_p} \quad (\text{A. I. 5. 12})$$

La valeur de G est normalisée par sa valeur maximale (inverse de la susceptibilité à la pression maximale, c'est à dire χ_p pour une porosité nulle). Le rapport obtenu dépend uniquement de la structure du comprimé:

$$\frac{G}{G_{\max}} = \frac{\chi_p^{-1}}{\chi_{p\min}^{-1}} = \frac{1}{1 - \rho_c} (\rho - \rho_c) \quad (\text{A. I. 5. 13})$$

Cette équation est cohérente avec le modèle proposé par Leuenberger et Leu (*Leuenberger et Leu, 1992* ^[109]) basé sur la théorie de la percolation.

II. ETUDE DES PROPRIETES MECANQUES DES SYSTEMES COMPACTES.

II. 1. NOTION DE CONTRAINTE ET DE DEFORMATION.

Une contrainte (σ) est le rapport d'une force (F) par l'aire de la surface (S) sur laquelle elle s'exerce (*Ashby et Jones, 1998* ^[3]; *Couarraze, 2001* ^[29]) :

$$\sigma = \frac{F}{S} \quad (\text{A. II. 1. 1})$$

Les forces se mesurent en Newtons (N), les contraintes s'expriment donc en Newtons par mètre carré, ou Pascal (N. m⁻² ou Pa). En pratique, cette unité est trop petite et l'unité couramment utilisée est le mégapascal (MPa, 10⁶ Pa).

Si l'on considère un milieu déformable, l'état des contraintes en un point M de ce milieu peut être défini par le tenseur de contrainte suivant (*Couarraze, 2001* ^[29]; *Fichou, 2004* ^[43]) (Figure A. 12) :

$$\sigma(M) = \begin{pmatrix} \sigma_{xx} & \sigma_{yx} & \sigma_{zx} \\ \sigma_{xy} & \sigma_{yy} & \sigma_{zy} \\ \sigma_{xz} & \sigma_{yz} & \sigma_{zz} \end{pmatrix} \quad (\text{A. II. 1. 2})$$

Ce tenseur des contraintes est symétrique et diagonalisable. Les composantes σ_{ii} sont les composantes normales aux faces du milieu considéré (contraintes de traction, σ). Les composantes σ_{ij} sont les composantes tangentielles aux faces (contraintes de cisaillement, τ)

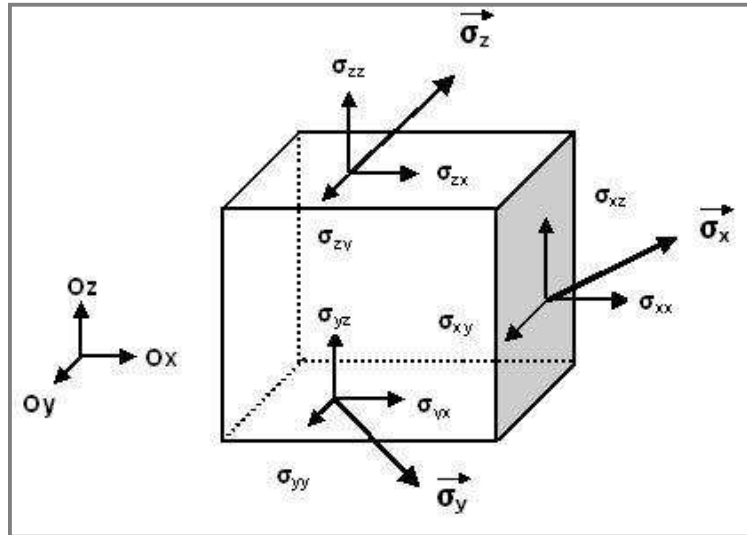


Figure A. 12. Etat de contrainte d'un milieu déformable sous contrainte
(Fichou, 2004 ^[43])

Puisque le tenseur des contraintes est symétrique, il existe une base de vecteurs propres pour laquelle la matrice est diagonale :

$$\sigma = \begin{pmatrix} \sigma_x & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_y & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_z \end{pmatrix} \quad (\text{A. II. 1. 3})$$

Les valeurs non nulles sont appelées contraintes principales.

Les matériaux réagissent aux contraintes en se déformant. De la même façon que pour les contraintes, l'état des déformations en un point M du milieu considéré peut être défini par le tenseur des déformations suivant :

$$\varepsilon(M) = \begin{pmatrix} \varepsilon_{xx} & \varepsilon_{yx} & \varepsilon_{zx} \\ \varepsilon_{xy} & \varepsilon_{yy} & \varepsilon_{zy} \\ \varepsilon_{xz} & \varepsilon_{yz} & \varepsilon_{zz} \end{pmatrix} \quad (\text{A. II. 1. 4})$$

Ce tenseur est également symétrique et diagonalisable :

$$\varepsilon = \begin{pmatrix} \varepsilon_x & 0 & 0 \\ 0 & \varepsilon_y & 0 \\ 0 & 0 & \varepsilon_z \end{pmatrix} \quad (\text{A. II. 1. 5})$$

Le tenseur des contraintes et le tenseur des déformations sont reliés par un opérateur matriciel, R . Les lois de comportement obtenues sont de la forme suivante (Ashby et Jones, 1998^[3]; lost, 1999^[76]; Couaraze, 2001^[29]) :

$$(\sigma) = R \cdot (\varepsilon) \quad (\text{A. II. 1. 6})$$

Dans le cas d'une traction simple (Figure A. 13), le solide considéré s'allonge d'une longueur u dans la direction de la traction et diminue latéralement d'une longueur v .

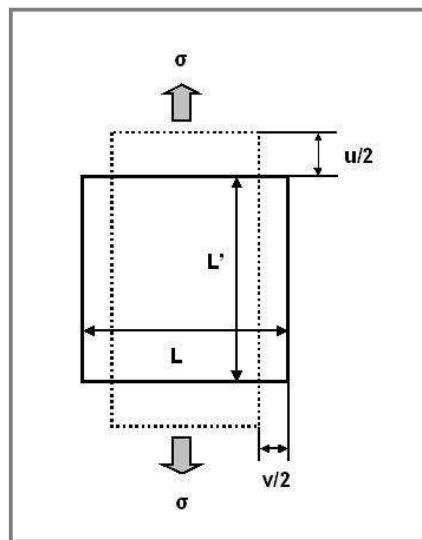


Figure A. 13. Déformation d'un solide en traction simple
(Ashby et Jones, 1998^[3])

Dans le mode traction, le tenseur des déformations s'exprime de la manière suivante :

$$\varepsilon = \begin{pmatrix} \varepsilon_{xx} = \frac{\Delta L}{L} & 0 & 0 \\ 0 & \varepsilon_{yy} = \frac{\Delta L}{L} & 0 \\ 0 & 0 & \varepsilon_{zz} = \frac{\Delta L'}{L'} \end{pmatrix} \quad (\text{A. II. 1. 7})$$

La déformation longitudinale conventionnelle est donc définie par :

$$\varepsilon = \frac{\Delta L'}{L'} = u/L' \quad (\text{A. II. 1. 8})$$

La déformation latérale conventionnelle est définie par :

$$\varepsilon = \frac{\Delta L}{L} = - (v/L) \quad (\text{A. II. 1. 9})$$

La relation entre la déformation axiale et la déformation radiale est décrite par le coefficient de Poisson, ν :

$$\nu = - \frac{\text{déformation latérale}}{\text{déformation longitudinale}} \quad (\text{A. II. 1. 10})$$

II. 2. DEFINITION DES CONSTANTES D'ELASTICITE.

Les constantes d'élasticité sont définies par la loi de Hooke. Pour de petites déformations (*Ashby et Jones, 1998* ^[3]; *Iost, 1999* ^[76]; *Couarraze, 2001* ^[29]), la déformation est proportionnelle à la contrainte appliquée :

$$\sigma = E \cdot \varepsilon$$

(A. II. 2. 1)

E est appelé module de Young. Il s'exprime généralement en GPa.

Cette loi de comportement élastique linéaire est limitée par deux conditions indépendantes (Ashby et Jones, 1998^[3]; Garrigues, 2001^[48]) :

- Les déformations considérées doivent être petites (en pratique, on considère qu'une déformation est petite quand elle est inférieure à 10^{-2} ou 10^{-3} GPa).
- La loi de déformation élastique linéaire n'est valable qu'en dessous d'un certain seuil de limite élastique. Au delà de cette limite, les solides peuvent casser ou subir une déformation plastique (Part. A. II. 3).

II. 3. DESCRIPTION DE LA RUPTURE DES MATERIAUX.

En fonction de sa nature, un matériau réagit différemment à l'application de contraintes croissantes. Tous les solides possèdent une limite d'élasticité au-delà de laquelle leurs comportements se modifient. La Figure A. 14 met en évidence les différents comportements que l'on peut observer sous l'effet d'une contrainte croissante (Ashby et Jones, 1998^[3]; Najjar, 1999^[130]; Garrigues, 2001^[48]).

Pour de faibles contraintes (inférieures à une limite donnée), la relation contrainte-déformation est linéaire. Le matériau se déforme de façon réversible, c'est la zone de déformation élastique. Ce comportement est défini par la loi de Hooke (Part. A. II. 2). Tous les solides suivent cette loi aux petites déformations. La pente de cette droite correspond au module d'élasticité ou module de Young, E. Si la charge est retirée dans ce domaine de déformation, le matériau reprend sa configuration initiale.

Au-delà d'une contrainte seuil, la relation linéaire n'est plus observée. Si la charge est retirée, l'état obtenu ne correspond plus à l'état initial. A ce stade, le matériau se déforme de façon irréversible tout en gardant un volume constant. Il s'agit d'une déformation plastique

permanente observée avec des matériaux ductiles. Cette déformation irréversible commence à partir d'une contrainte critique appelée limite d'élasticité ou seuil d'écoulement plastique (également retrouvée sous le nom de résistance à l'écoulement, σ_y , "yield stress").

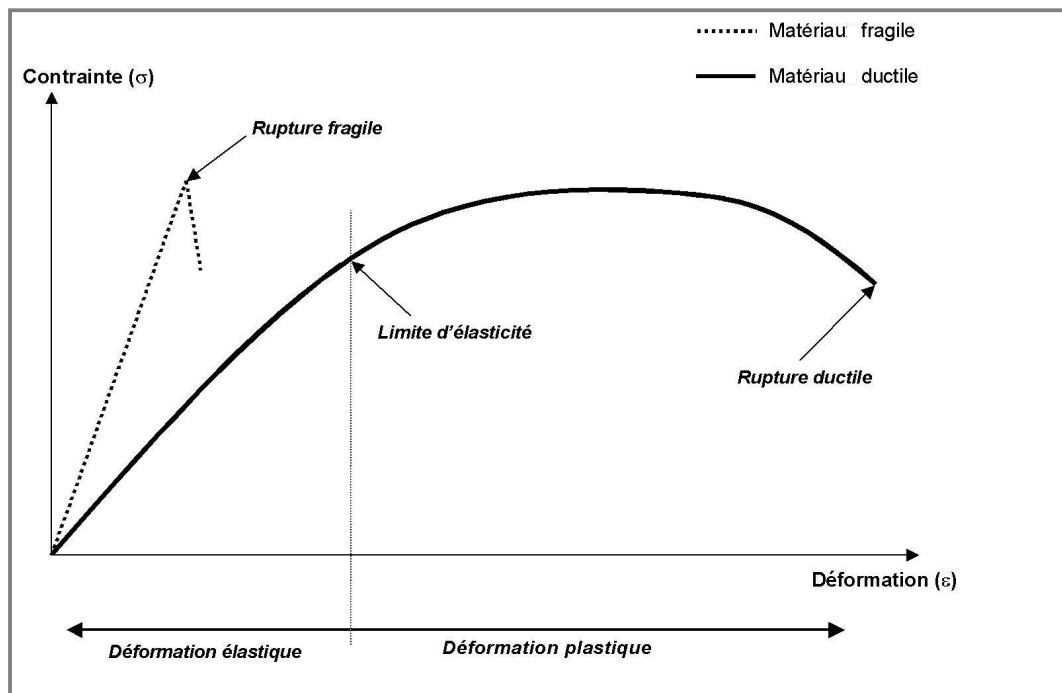


Figure A. 14. Comportement sous contrainte des matériaux
(d'après (Ashby et Jones, 1998^[3]; Garrigues, 2001^[48]))

Si le matériau est soumis à des contraintes importantes, la rupture va être atteinte. Il existe deux types de rupture :

- **La rupture fragile** : la rupture du matériau survient dans la zone de déformation élastique.
- **La rupture ductile** : la rupture se produit dans le domaine de déformation plastique.

II. 3. 1. Les différents modes de rupture.

La rupture se produit généralement au niveau de défauts qui existent dans le matériau. La propagation d'un défaut dans un matériau peut se faire selon trois modes différents (Figure A. 15) (Iost, 1999^[76]) :

- **Mode I, ouverture** : les surfaces rompues se propagent perpendiculairement à la fissure.
- **Mode II, glissement droit** : les surfaces rompues se propagent dans le même plan et dans une direction perpendiculaire à celle du front de fissure.
- **Mode III, glissement vis** : les surfaces rompues se propagent dans le même plan et dans une direction parallèle à celle du front de fissure.

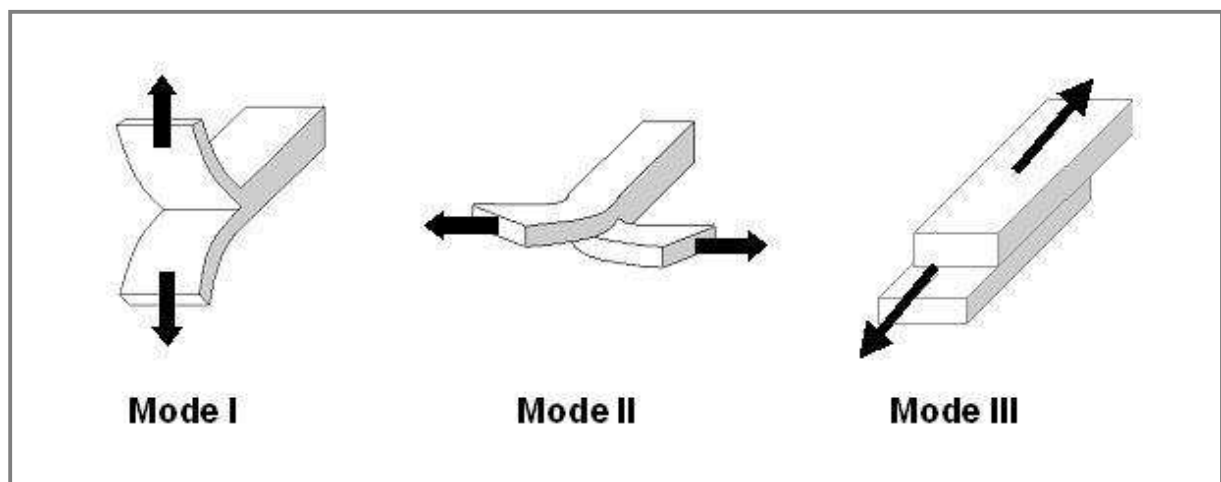


Figure A. 15. Les trois modes de propagation des fissures

II. 3. 2. Approche énergétique de la rupture.

La rupture d'un matériau est généralement causée par la croissance de fissures ou de défauts préexistants. Si l'on considère une fissure de longueur a dans un matériau d'épaisseur e , la fissure s'allonge d'une longueur Δa , si le travail fourni par l'application de la

contrainte est supérieur à la somme de la variation d'énergie élastique et de l'énergie absorbée au fond de la fissure (*Ashby et Jones, 1998* ^[3]) :

$$\Delta W \geq \Delta E_{el} + G_c \cdot e \cdot \Delta a \quad (\text{A. II. 3. 1})$$

avec G_c , l'énergie absorbée par unité de surface de fissure et $e \cdot \Delta a$, l'aire de la fissure.

G_c est une caractéristique du matériau . Elle correspond à l'énergie absorbée pour créer une fissure d'aire unité. Elle est également appelée énergie de rupture et s'exprime en $\text{J} \cdot \text{m}^{-2}$. Une énergie élevée signifie que la propagation d'une fissure est difficile. S'il s'agit d'une rupture en mode I, elle est notée G_{IC} .

Au niveau du seuil de rupture, la relation suivante est obtenue au voisinage de l'extrémité d'une fissure (cas d'une fissure de longueur $2a$ dans une plaque infinie) (*Ashby et Jones, 1998* ^[3]; *lost, 1999* ^[76]):

$$\sigma \sqrt{\pi a} = \sqrt{E G_c} \quad (\text{A. II. 3. 2})$$

Le membre de gauche de l'équation A. II. 3. 2 signifie que la rupture se produira dans les deux cas suivants :

- Dans un matériau soumis à une contrainte σ , une fissure atteint une taille critique a .
- Quand un matériau contenant une fissure de taille a est soumis à une contrainte critique σ .

II. 3. 3. Facteur d'intensité de contrainte critique.

Lorsqu'une fissure est présente dans un matériau, la contrainte locale en fond de fissure est plus importante que la contrainte moyenne appliquée par la sollicitation extérieure. Plus un point est proche de l'extrémité de la fissure, plus la contrainte locale y est élevée. Le tenseur

de contrainte suivant décrit l'état des contraintes en un point M d'un matériau contenant une fissure de taille $2a$ (Figure A. 16) (lost, 1999^[76]) :

$$\sigma_{ij} = \frac{K}{\sqrt{2\pi r}} f_{ij}(\theta) \quad (\text{A. II. 3. 3})$$

avec θ , la position d'un point M par rapport à la fissure, f_{ij} , une fonction polynomiale de θ et r , la distance du point M par rapport à la fissure.

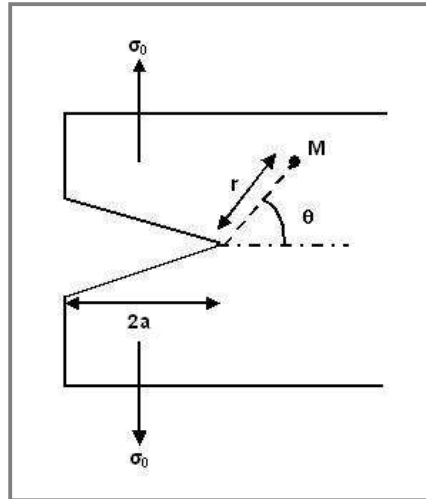


Figure A. 16. Etat des contraintes pour un point M d'une plaque de longueur infinie présentant un défaut de longueur $2a$

K (MPa. $m^{1/2}$) représente le facteur d'intensité de contrainte. Il décrit l'état de contrainte autour d'une fissure ou d'un défaut du matériau. Il est également désigné par $\sigma\sqrt{(\pi \cdot a)}$. La rupture se produit donc lorsque (Ashby et Jones, 1998^[3]; lost, 1999^[76]) :

$$K = K_c = \sigma\sqrt{\pi a} = \sqrt{E G_c} \quad (\text{A. II. 3. 4})$$

K_c est le facteur critique d'intensité de contrainte ou ténacité (MPa. $m^{1/2}$). Il donne une indication sur la contrainte nécessaire pour entraîner la rupture par propagation d'un défaut.

C'est une indication de la résistance à la rupture d'un matériau (donc de sa fragilité (*Irwin et Washington, 1957* ^[77])) et du comportement de celui-ci au cours de la fracture. C'est un facteur indépendant des conditions de l'essai et c'est une grandeur caractéristique du matériau. S'il s'agit d'une rupture en mode I, la ténacité est notée K_{IC} .

En déformation plane, l'énergie de rupture peut être reliée à la ténacité de la façon suivante (*lost, 1999* ^[76]) :

$$G_{IC} = \frac{(1 - \nu^2) \cdot (K_{IC})^2}{E} \quad (\text{A. II. 3. 5})$$

Pour les composés pharmaceutiques, le coefficient de Poisson ν est souvent considéré comme égal à 0,3. Dans ce cas, le terme $(1 - \nu^2)$ est proche de 1 et peut être négligé. En s'en affranchissant, l'énergie de rupture réduite G_{IC}^* (J.m^{-2}) est calculée selon l'expression suivante :

$$G_{IC}^* = \frac{(K_{IC})^2}{E} \quad (\text{A. II. 3. 6})$$

K_{IC} et E : ténacité et module d'élasticité du matériau pour la même porosité

C'est un paramètre intéressant pour avoir une approche énergétique de la fragilité d'un matériau ou de sa tendance au clivage.

II. 4. METHODES D'ETUDE DES PROPRIETES MECANQUES.

II. 4. 1. Mesure du module de Young.

Le module d'élasticité mesure la résistance d'un matériau à la déformation élastique. Les matériaux dont le module d'élasticité est faible sont flexibles, ils subissent des déformations réversibles importantes sous la contrainte.

Le module d'élasticité ou module de Young, E est une propriété fondamentale du matériau qui rend compte de sa rigidité. Il peut être déterminé pour les composés pharmaceutiques par de nombreuses techniques et notamment la flexion trois ou quatre points. Dans la suite de cet exposé, nous ne traiterons que la détermination du module de Young par la mise en oeuvre d'un test de flexion trois points.

Un compact parallélépipédique (ou "barrette") de largeur et d'épaisseur faibles en comparaison à sa longueur est placé sur deux support et est soumis en un seul point à une force verticale F. La déflexion centrale de la barrette δ provoquée par cette stimulation est mesurée (Figure A. 17).

Dans le cas d'un test de flexion trois points, le module d'élasticité E est déterminé à partir de la relation suivante (Roberts *et al.*, 1991^[161]) :

$$E = \frac{F \cdot d^3}{4 \cdot \delta \cdot h^3 \cdot l} \quad (\text{A. II. 4. 1})$$

avec d, la portée entre les deux supports inférieurs, h, la hauteur de la barrette et l, sa largeur.

Le module E peut être calculé soit à partir d'une force F déterminée, soit à partir de la pente de la partie linéaire de la représentation de la force totale appliquée en fonction de la déflexion centrale.

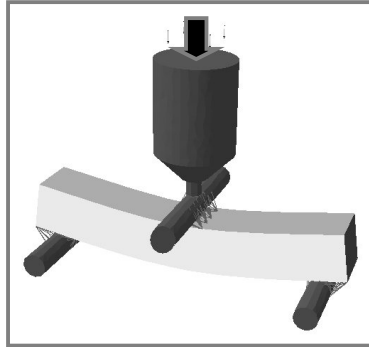


Figure A. 17. Test de flexion trois points pour la détermination du module de Young

Les compacts sont généralement obtenus à des contraintes de compression variables (elles possèdent donc des porosités différentes). Les résultats obtenus ne correspondent donc pas au module d'élasticité du matériau mais à celui du compact avec une contribution de sa porosité. Il a été observé expérimentalement une diminution du module de Young avec l'augmentation de la porosité. La relation la plus utilisée pour représenter cette tendance est une relation exponentielle (*Spriggs, 1961* ^[179]) :

$$E = E_0 \cdot e^{-b \cdot \epsilon} \quad (\text{A. II. 4. 2})$$

Des matériaux granulaires différents sont souvent comparés en utilisant la valeur E_0 obtenue par extrapolation à porosité nulle.

II. 4. 2. Résistance mécanique après compression.

Les différents tests utilisés pour évaluer la résistance de compacts pharmaceutiques sont les tests de flexion quatre et trois points sur des compacts parallélépipédiques, le test de compression en mode diamétral et le test de traction axial sur des compacts cylindriques.

II. 4. 2. 1. Résistance à la rupture en mode diamétral.

Dans le domaine pharmaceutique, le test le plus couramment utilisé consiste à rompre le comprimé diamétralement entre deux plateaux (Figure A. 18). Ce test est également appelé test brésilien. Son utilisation répandue est due à sa mise en œuvre facile.

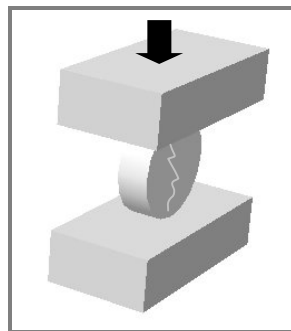


Figure A. 18. Test de rupture diamétrale

Si la rupture s'effectue totalement dans le plan diamétral, la force F qui a provoqué la rupture peut être convertie en contrainte. Cette contrainte exprime la résistance à la rupture diamétrale σ_{rd} (Fell et Newton, 1970^[41]).

$$\sigma_{rd} = \frac{2.F}{\pi.D.h} \quad (\text{A. II. 4. 3})$$

avec D le diamètre du comprimé et h sa hauteur.

Si la rupture n'est pas idéale, la relation qui existe entre la force qui a entraîné la rupture et la résistance à la rupture est plus complexe.

La résistance à la rupture mesurée dépend de la contrainte de compression appliquée pour former le compact. La porosité de ce dernier ε diminue avec la contrainte appliquée. ε est souvent relié à la résistance à la rupture par une relation exponentielle empirique observée par Ryshkewitch (*Ryshkewitch, 1953* ^[166]) :

$$\sigma_{rd} = \sigma_{rd0} \cdot e^{-b \cdot \varepsilon} \quad (\text{A. II. 4. 4})$$

σ_{rd0} est la résistance à la rupture obtenue par extrapolation exponentielle à porosité nulle, b est une constante empirique.

Cette représentation et la valeur à porosité nulle sont couramment utilisées pour comparer des matériaux au comportement différent.

II. 4. 2. 2. Résistance à la rupture en flexion trois points.

Ce test n'est pas utilisé en routine dans le domaine pharmaceutique en raison de la forme des compacts qui est assez éloignée de la forme "comprimé" classiquement rencontrée.

Ce test est réalisé sur des compacts de forme parallélépipédique ("barrette") de faible épaisseur et de faible largeur par rapport à la longueur. La barrette est soumise à une force verticale qui entraîne sa rupture. La barrette peut être supportée en deux points et stimulée en deux points, on parle dans ce cas de flexion quatre points ou supportée en deux points et stimulée en un seul point, on parle dans ce cas de flexion trois points (Figure A. 19). Nous n'aborderons ici que la flexion trois points.

La résistance à la rupture σ_{rf} est calculée à partir de la force F qui a provoqué la rupture selon la relation suivante :

$$\sigma_{rf} = \frac{3.F.d}{2.l.h^2} \quad (\text{A. II. 4. 5})$$

avec d, la distance entre les deux supports inférieurs, l, la largeur de la barrette et h, sa hauteur.

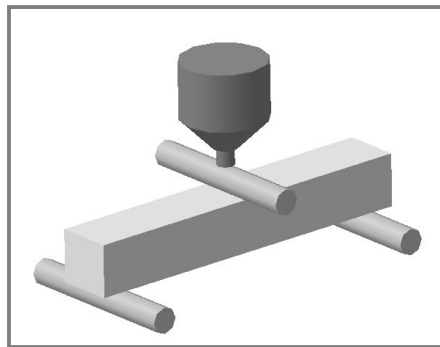


Figure A. 19. Test de flexion trois points

Comme pour la résistance à la rupture mesurée en mode diamétral, les résultats obtenus pour différentes porosités sont représentés en appliquant un modèle exponentiel (*Ryshkewitch, 1953* ^[166]). La valeur extrapolée à porosité nulle est également couramment employée pour comparer les produits entre eux.

II. 4. 2. 3. Ténacité et énergie de rupture.

L'énergie de rupture (G_{IC}) est une caractéristique d'un matériau. Elle correspond à l'énergie nécessaire pour créer une fissure d'aire unité (*Griffith, 1920* ^[53]). Dans un matériau, une fissure ou un défaut provoque une concentration des contraintes sous l'effet d'une sollicitation extérieure. Ces défauts vont se propager si l'énergie de surface au niveau de la fissure est supérieure à l'énergie de rupture G_{IC} .

En pratique, la ténacité est mesurée sur des échantillons sur lesquels un défaut est créé et que l'on charge jusqu'à la rupture. Dans le cas des solides pharmaceutiques, elle est souvent obtenue par flexion trois ou quatre points (Figure A. 20).

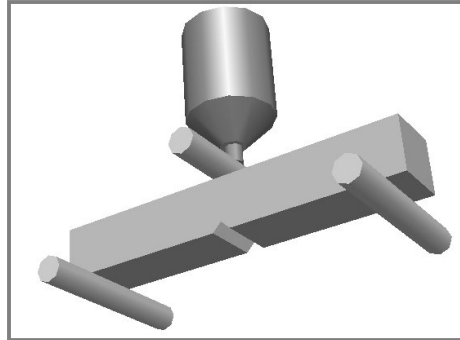


Figure A. 20. Mesure de la ténacité en flexion trois points

La barrette comportant un défaut calibré est soumise à une charge verticale. La ténacité est ensuite calculée à partir de la force F qui a provoqué la rupture et à partir des dimensions de la barrette (*Mashadi et Newton, 1987*^[124]). En flexion trois points, la relation est la suivante :

$$K_{IC} = \gamma \cdot \frac{3 \cdot F \cdot a^{1/2} \cdot d}{2 \cdot l \cdot h^2} \quad (\text{A. II. 4. 6})$$

avec a , la profondeur du défaut, d , la distance entre les deux supports, l , la largeur de la barrette et h , sa hauteur.

γ est une fonction polynomiale du rapport a/h :

$$\gamma = 1,93 - 3,07 (a/h) + 14,53 (a/h)^2 - 25,11 (a/h)^3 + 25,8 (a/h)^4 \quad (\text{A. II. 4. 7})$$

La ténacité des compacts de poudres pharmaceutiques est de l'ordre de $0,1$ à $1 \text{ MPa.m}^{1/2}$ alors qu'à titre de comparaison la ténacité de l'acier est 1000 fois supérieure (*François et al., 1995*^[46]).

La porosité de l'échantillon testé a également un impact sur la valeur de la ténacité. Quand la porosité diminue, la ténacité augmente, ce qui est le signe d'une meilleure résistance à la propagation des défauts. La relation entre la ténacité et la porosité la plus rencontrée dans le domaine pharmaceutique est une relation exponentielle (*Roberts et Rowe, 1989*^[159]) :

$$K_{IC} = K_{IC0} \cdot e^{-b \cdot \varepsilon} \quad (\text{A. II. 4. 8})$$

L'énergie de rupture s'obtient à partir de la ténacité en appliquant l'équation A. II. 3. 5 (Part. A. II. 3). En s'affranchissant du coefficient de Poisson ν , on calcule une énergie de rupture réduite G_{IC}^* (J.m⁻²) selon l'expression suivante :

$$G_{IC}^* = \frac{(K_{IC})^2}{E} \quad (\text{A. II. 4. 9})$$

K_{IC} et E : ténacité et module d'élasticité du matériau pour une même porosité

II. 4. 3. Etude des propriétés de surface : dureté.

La dureté d'un matériau correspond à la résistance que celui-ci oppose à la pénétration d'un objet. Elle quantifie sa résistance à des déformations locales (*Ashby et Jones, 1998*^[3]). Elle peut être mesurée en mode dynamique (solide soumis à un choc brutal) ou en mode statique (solide soumis à une charge croissante, méthode d'indentation).

La technique d'indentation consiste à exercer un effort par l'intermédiaire d'un poinçon sur la surface du matériau à étudier. Pour une force donnée, plus le poinçon s'enfonce dans le matériau, plus il est mou et plus sa limite d'élasticité est basse. La dureté correspond au rapport de la force appliquée et de l'aire projetée de l'indentation. Pour les composés pharmaceutiques, les deux tests les plus utilisés sont la détermination de la dureté Vickers (indenteur pyramidal à base carrée) et de la dureté Brinell (indenteur sphérique).

Dans le test standard de Brinell, une bille de métal est appliquée verticalement sur la surface du matériau étudié (Figure A. 21).

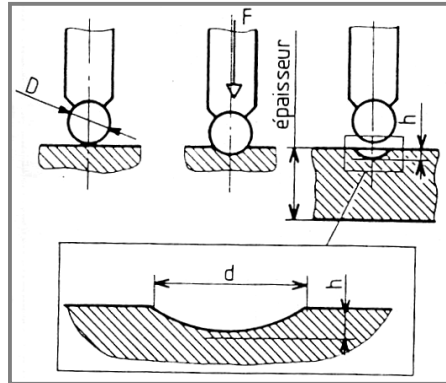


Figure A. 21. Grandeurs utilisées pour le calcul de la dureté Brinell
(Najjar, 1999^[131])

La dureté Brinell H_b est calculée à partir de la profondeur de l'empreinte, h ou du diamètre de l'empreinte, d et du diamètre D de l'indenteur :

$$H_b = \frac{F}{S_{\text{indentation}}} = \frac{F}{\pi \cdot D \cdot h} = \frac{2F}{(\pi \cdot D) \cdot (D - \sqrt{D^2 - d^2})} \quad (\text{A. II. 4. 10})$$

La dureté en indentation mesurée dépend de la contrainte de compression et de la porosité de l'échantillon testé. Les résultats obtenus peuvent varier avec la force appliquée lors de la réalisation de l'essai (Leuenberger et Rohera, 1985^[113]) ou avec la vitesse de la mesure (Jetzer et al., 1985^[82]).

II. 4. 4. Interprétation des propriétés mécaniques étudiées.

II. 4. 4. 1. Utilisation d'un modèle exponentiel.

Comme nous l'avons vu dans les précédents chapitres, les propriétés mécaniques mesurées sur les compacts pharmaceutiques sont souvent reliées à la porosité totale des compacts. Classiquement, le modèle exponentiel de Ryshkewitch est employé (*Ryshkewitch, 1953* ^[166]) :

$$X = X_0 \cdot e^{-b \cdot \varepsilon} \quad (\text{A. II. 4. 11})$$

avec ε , la porosité totale du compact, X , la propriété étudiée à la porosité ε , X_0 , la propriété à $\varepsilon = 0$ et b , une constante.

Les matériaux sont généralement comparés soit à une porosité nulle, soit à une porosité identique.

II. 4. 4. 2. Indices adimensionnels ou indices de Hiestand.

Les indices adimensionnels définis par Hiestand et al. (*Hiestand et Smith, 1984* ^[64]) associent différentes propriétés mécaniques entre elles afin de quantifier et d'évaluer les performances en compression. Les trois indices sont les suivants :

- **indice de tendance à la rupture fragile, BFI** (brittle fracture index) qui est un indicateur de la tendance au clivage,
- **indice de liaison, BI** (bonding index) qui exprime l'aptitude des produits à conserver des liaisons efficaces après la décompression,

- **indice de déformation, SI** (strain index) qui caractérise la recouvrance élastique qui peut apparaître après une déformation plastique.

L'**indice de tendance à la rupture fragile** rend compte de la fragilité du comprimé. Il est obtenu par comparaison entre la résistance à la rupture de compacts cylindriques présentant ou non un défaut central :

$$BFI = \frac{1}{2} \cdot \left(\frac{\sigma_r}{\sigma_{r_0}} - 1 \right) \quad (A. II. 4. 12)$$

avec σ_{r_0} , la résistance à la rupture du compact avec défaut.

Un comprimé qui n'est pas fragile, a un BFI de zéro alors qu'un comprimé très fragile, a un BFI de 1. Expérimentalement, Hiestand a observé que le problème de décalottage est important quand $BFI \geq 0,8$. Mais, il faut également tenir compte de BI. Lorsque le BFI est inférieur à 0,3 et que le BI a également une valeur faible, des phénomènes de décalottage peuvent également se produire.

L'**indice de liaison** reflète la permanence des liaisons après la décompression. Il est obtenu par le rapport de la résistance à la rupture et de la dureté en indentation dynamique.

$$BI = \sigma_r / H \quad (A. II. 4. 13)$$

avec σ_r , la résistance à la rupture et H, la dureté en indentation.

L'**indice de déformation** est obtenu à partir du rapport entre la dureté mesurée en indentation et le module d'élasticité réduit :

$$SI = \frac{H}{E^*} \quad (A. II. 4. 14)$$

H : dureté en indentation

E^* : module d'élasticité réduit, $E^* = \frac{E}{(1 - \nu^2)}$

II. 5. APPROCHES THEORIQUES DES PROPRIETES MECANQUES.

II. 5. 1. Modèle de Leuenberger.

Ce modèle propose de relier la dureté mesurée en indentation à la densité relative du compact (ou porosité) par une relation exponentielle (*Leuenberger, 1982* ^[104], *Jetzer et al., 1983* ^[81]).

Dans cette approche, Leuenberger suppose que la section transversale A d'un compact cylindrique contient un nombre N_+ de contacts liants et un nombre N_- de contacts non-liants. Le nombre total de contacts liants et non-liants N_0 est donc égal à la somme de N_+ et de N_- . N_0 est considéré comme constant.

$$N_0 = N_+ + N_- \quad (\text{A. II. 5. 1})$$

Leuenberger prend également comme hypothèse que la résistance à la déformation, c'est à dire la dureté H est proportionnelle au nombre de contact liant N_+ :

$$H = \lambda. N_+ = \lambda. (N_0 - N_-) \quad (\text{A. II. 5. 2})$$

avec λ , un facteur de proportionnalité.

En supposant que la diminution relative de contacts non-liants dN_-/N_- varie de manière proportionnelle avec la pression appliquée σ_c et la variation de densité relative du compact $d\rho_r$, l'équation suivante est obtenue :

$$\frac{dN_-}{N_-} = -\gamma \cdot \sigma_c \cdot d\rho_r \quad (\text{A. II. 5. 3})$$

avec γ , un facteur de proportionnalité.

De plus, lorsque $\rho_r = 0$, les contacts existants sont uniquement de type non-liant ($N_- = N_0$). Après intégration, on obtient donc :

$$N_- = N_0 \cdot e^{-\gamma \cdot \sigma_c \cdot \rho_r} \quad (\text{A. II. 5. 4})$$

La relation obtenue pour la dureté H est donc la suivante:

$$H = \lambda \cdot N_0 \cdot (1 - e^{-\gamma \cdot \sigma_c \cdot \rho_r}) \quad (\text{A. II. 5. 5})$$

Lorsque $\sigma_c \rightarrow \infty$, la dureté maximale $H_{\max}$ est atteinte. Cette dureté correspond à la dureté à porosité nulle :

$$H_{\max} = \lambda \cdot N_0 \quad (\text{A. II. 5. 6})$$

L'expression finale est la suivante :

$$H = H_{\max} (1 - e^{-\gamma \cdot \sigma_c \cdot \rho_r}) \quad (\text{A. II. 5. 7})$$

Leuvenberger considère que le terme $H_{\max}$ peut être utilisé pour quantifier la compactibilité, alors que le terme γ quantifie la compressibilité. γ est appelé susceptibilité à la compression

puisqu'il définit indirectement la réduction de volume. Dans le cas de matériaux dont le comportement est plastique, un plateau est rapidement atteint. Par contre pour des matériaux fragmentaires, ce plateau n'est pas observé.

Les tableaux suivants donnent des ordres de grandeur des valeurs observées pour $H_{\max}$ et γ en fonction du comportement des matériaux étudiés.

$H_{\max}$ (MPa)	γ (MPa ⁻¹)	Capacité de liaison
Faible ($1 - 10^2$)	Faible (10^{-3})	Très faible
Elevé ($10^2 - 10^3$)	Faible (10^{-3})	Modérée
Faible ($1 - 10^2$)	Elevé (10^{-2})	Bonne
Elevé ($10^2 - 10^3$)	Elevé (10^{-2})	Très bonne

Tableau A. 3. Valeurs de $H_{\max}$, de γ et capacité de liaison
(Leuenberger, 1982^[104]; Jetzer et al., 1983^[81])

	Déformation plastique	Fragmentation
$H_{\max}$ (MPa)	$0 - 10^2$	$10^2 - 10^3$
γ (MPa ⁻¹)	10^{-2}	10^{-3}

Tableau A. 4. Relation entre la nature de la déformation et les valeurs de $H_{\max}$ et γ
(Leuenberger, 1982^[104]; Jetzer et al., 1983^[81])

Pour des matériaux fragiles, la relation de Leuenberger proposée pour déterminer la dureté des mélanges binaires peut être transposée à la résistance à la rupture mesurée en mode diamétral (Leuenberger, 1982^[104]).

$$\sigma = \sigma_{\max} (1 - e^{-\gamma \cdot \sigma_c \cdot pr}) \quad (\text{A. II. 5. 8})$$

II. 5. 2. Approche des propriétés mécaniques par la théorie de la percolation.

Littéralement, la percolation désigne l'écoulement d'un fluide à travers un solide poreux. La notion de théorie de la percolation est apparue pour la première fois en 1954 (*Broadbent et Hammersley, 1957* ^[14]) avec l'étude par S. R. Broadbent de filtres formés de granules de charbon actif. Le degré de porosité des granules était le paramètre majeur, puisqu'en dessous d'un certain seuil, l'air ne pouvait plus traverser le filtre. Cette constatation l'a conduit à étudier l'écoulement d'un liquide à travers un réseau régulier de canaux. Si aucun canal n'est bouché, le liquide s'écoule, mais s'ils sont tous bouchés, l'écoulement s'arrête. Le problème de la percolation consiste à déterminer ce qui se passe entre ces deux extrêmes.

Flory (*Flory, 1941* ^[45]) et Stockmayer (*Stockmayer, 1943* ^[181]) l'ont utilisée pour décrire le comportement de macromolécules dans le phénomène de gélification. Il a été observé que les propriétés de ces systèmes pouvaient changer brusquement pour une valeur particulière d'une de leurs variables d'état.

L'apparition de la simulation sur ordinateur a contribué au développement de la théorie de la percolation (*Broadbent et Hammersley, 1957* ^[14]). La théorie de la percolation est aujourd'hui appliquée dans des domaines très divers tels que la propagation des feux de forêt, l'épidémiologie, les transitions de phases, la diffusion dans des milieux désordonnés, la gélification, la technologie des poudres pharmaceutiques ... (*Sahimi, 1994* ^[167]).

L'intérêt, d'abord porté à la détermination des seuils, s'est progressivement déplacé sur les exposants critiques.

II. 5. 2. 1. Aspects théoriques de la théorie de la percolation.

➤ Définitions de la percolation.

Les différents paramètres de cette théorie ont été largement étudiés et définis par D. Stauffer et A. Aharony (*Stauffer et Aharony, 1994* ^[180]).

La percolation est un problème de “communication” qui se pose dans un milieu étendu (réseau à une, deux, trois ou n dimensions) dans lequel sont distribués régulièrement un grand nombre de “sites” (arbres d’une forêt, atomes, molécules, nanoparticules, particules, ...) susceptibles de relayer localement l’information (Figure A. 22). Ces “sites” communiquent entre eux par des liens dont l’efficacité est aléatoire. Si la proportion de liaisons actives est ou non supérieure à une valeur seuil, il existe ou non la possibilité de transmettre l’information à grande distance. La caractéristique de la percolation réside dans le fait qu’il s’agit d’un phénomène critique. Sous le seuil, l’information reste confinée dans le petit îlot où elle est née. Dès que le seuil est dépassé, l’information “percole” et se retrouve loin de son point de départ. Le terme “information” est pris ici au sens large (propriété physique, biologique, fluide ...).

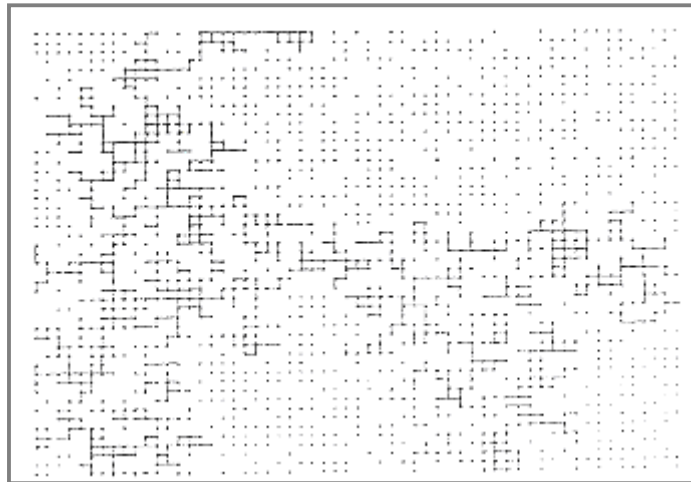


Figure A. 22. Exemple d'un phénomène de percolation
(Stauffer et Aharony, 1994^[180])

Il existe deux types majeurs de percolation, la **percolation de site** et la **percolation de liaisons**. Ces notions peuvent être imaginées de la façon suivante.

Un système de communication rapide à grandes distances peut être constitué par un réseau de stations, placées sur des hauteurs, à partir desquelles des opérateurs relaient des signaux optiques. Chaque station est en vue de plusieurs autres. Le problème fondamental de ce système est le manque de visibilité qui peut couper le lien entre deux stations. Il est encore possible de faire passer le signal entre les différentes stations en utilisant d'autres

voies, mais dans ce cas, le pourcentage de liens actifs doit être supérieur au seuil de percolation. Il s'agit d'un problème de **percolation de liaisons**.

On peut également imaginer que par temps clair, certains observateurs soient distraits ou endormis. Il s'agit ici d'un problème de **percolation de site**. Dans ce cas, le seuil correspond au pourcentage de sites actifs en dessous duquel l'information ne percole pas d'un bout à l'autre du réseau.

Au départ, les sites sont isolés. Ils se groupent ensuite en doublets, triplets, ... puis forment des "amas" plus gros, ramifiés. Au niveau du seuil, quelques liens supplémentaires suffisent pour que ces amas forment un seul "amas infini" qui atteint les limites de l'échantillon.

Plus généralement, dans la **percolation de site**, un amas correspond à un groupe de sites voisins occupés. Les sites du réseau sont occupés avec une probabilité p (ou vides avec une probabilité $1-p$). Dans le cas d'un domaine infini, la percolation survient pour une probabilité d'occupation des sites de 0,06. Si l'on prend l'exemple des comprimés pharmaceutiques, les sites du réseau considéré sont occupés par des pores ou par des particules solides (principe actif, lubrifiants, liants, ...).

Dans la **percolation de liaisons**, tous les sites sont occupés. Des liaisons peuvent se former ou non entre deux voisins. Les liaisons sont formées avec une probabilité p (ou non formées avec une probabilité $1-p$). Un amas est défini comme un groupe de voisins connectés par des liaisons.

La taille de l'amas dépend du type de percolation. Dans le cas d'une percolation de site, l'amas formé par deux sites occupés a une taille égale à deux, alors que dans la percolation de liaison, seule une liaison est formée entre deux sites occupés. Dans ce cas, la taille de l'amas est donc égale à un. Dans un réseau à trois dimensions, il existe deux seuils de percolation. C'est une particularité par rapport à un réseau à deux dimensions.

La probabilité à laquelle un amas commence juste à percoler le système (transition d'une structure discontinue à une structure totalement connectée) est appelé **seuil de percolation**, p_c . Une valeur de seuil de percolation est obtenue pour la percolation de site et de liaison. En général, le seuil de percolation de liaison a une valeur inférieure à celle du seuil de percolation de site. Pour un système idéal, le seuil de percolation dépend du type de réseau (nature de l'arrangement géométrique), du type de percolation (liaison ou site) et de la

dimension du réseau. Des valeurs exactes des seuils de percolation peuvent être obtenues pour certains types de réseaux (réseau de Bethe et quelques réseaux à deux dimensions). Le réseau de Bethe a pour propriétés particulières d'avoir un seuil de percolation identique pour la percolation de site et de liaison. Le seuil de percolation p_c peut être calculé pour un réseau simple de Bethe par la relation suivante (Fisher et Essam, 1961^[44]):

$$p_c = \frac{1}{z - 1} \quad (\text{A. II. 5. 9})$$

avec z le nombre de coordination.

➤ Loi fondamentale de la théorie de la percolation.

Près du seuil de percolation, les paramètres du réseau suivent une loi qui est indépendante de la nature du réseau. Une propriété X du système est décrite par la **loi fondamentale de la théorie de la percolation** :

$$X = S^* (p - p_c)^q \quad (\text{A. II. 5. 10})$$

S^* : constante de proportionnalité

p : probabilité d'occupation

p_c : seuil de percolation

q : exposant critique

Chaque propriété du système est caractérisée par un exposant critique particulier. Ces exposants critiques dépendent uniquement de la dimension du système étudié et non pas de la nature du réseau choisi. Dans le cas particulier du réseau de Bethe, l'exposant critique a une valeur égale à 1. Comme, l'exposant critique et le seuil de percolation sont corrélés, l'application de cette loi fondamentale suppose qu'un des paramètres soit connu.

Des solutions exactes de cette loi fondamentale peuvent être obtenues pour des systèmes dont les dimensions Euclidiennes, d , sont 1 ou très supérieures à 1 (cas particulier du réseau de Bethe pour lequel $d > 6$). Pour des comportements proches du seuil de percolation, une généralisation est possible pour les systèmes dont les dimensions sont comprises entre 1 et 6.

Pour des probabilités p très supérieures au seuil de percolation, la loi peut être approximée par une droite, c'est à dire que l'exposant critique prend une valeur de 1. La valeur du seuil de percolation peut ainsi être obtenue par extrapolation à partir des valeurs de la propriété mesurée pour $p \gg p_c$.

II. 5. 2. 2. Application de la théorie de la percolation à la compression des poudres.

La théorie de la percolation a été introduite dans le domaine pharmaceutique par Leuenberger et al. en 1987 (*Leuenberger et al., 1987* ^[114]). Dans ce type d'approche, on assimile le lit de poudre à un mélange binaire particules/système poreux. Les liaisons qui se forment entre les particules pendant la compression peuvent être expliquées par la théorie de la **percolation de liaisons**. La porosité peut être décrite par la théorie de la **percolation de site**. La compression d'un système granulaire peut se résumer comme l'association d'un phénomène de percolation de sites et de liaisons (*Leuenberger et al., 1987* ^[114]; *Leuenberger et al., 1989* ^[106]; *Leuenberger et Leu, 1992* ^[109]).

Pour expliquer la formation d'un comprimé par la théorie de la percolation, le volume de la matrice est assimilé à un réseau virtuel en trois dimensions (*Leuenberger et al., 1992* ^[110]). Après remplissage de la matrice, le réseau est formé d'un assemblage de sites vides qui constituent les pores et de sites occupés par les particules. Avant le début de la compression, les particules sont libres dans le lit de poudre et il n'existe pas de liaison entre les particules. A ce stade, la probabilité de percolation est égale à zéro. Au cours de la compression, le nombre de sites mis en jeu diminue continuellement jusqu'à ce que la dimension finale du comprimé soit atteinte. On suppose qu'au cours de la compression, la probabilité d'occupation p_s est égale à la densité relative du lit de poudre p_r . La compression provoque une augmentation du nombre de sites occupés jusqu'à atteindre la probabilité maximale d'occupation, $p_s = 1$ pour laquelle p_r tend vers 1 et la porosité du comprimé tend vers 0.

➤ **Application de faibles contraintes de compression ($p_r < p_{c2}$).**

Aux premiers stades de la compression, les particules peuvent se déplacer dans toutes les directions au sein de la matrice. Au cours de cette phase de réarrangement, aucune contrainte n'est transmise entre les deux poinçons. La densité relative du lit de poudre est cependant suffisante pour former des liaisons faibles à travers la matrice. Un premier phénomène de percolation intervient, il s'agit d'une **percolation de liaison** avec la formation d'un réseau continu de liaisons interparticulaires faibles entre les particules en contact (**percolation de contact**, p_{c1}). De nombreux auteurs (*Holman et Leuenberger, 1988* ^[69]; *Leuenberger et al., 1989* ^[106]; *Holman, 1991* ^[66]; *1991* ^[65]; *Leu et Leuenberger, 1993* ^[102]; *Leuenberger, 1999* ^[103]) s'accordent pour dire que ce premier seuil de percolation p_{c1} peut être approximé par la densité tassée du lit de poudre (p_0). A ce stade de la compression, on peut supposer que la formation du réseau de liaisons faibles est responsable de la transmission des contraintes dans le sens de la compression.

Si l'on poursuit la compression, les particules perdent la possibilité de se déplacer facilement au sein de la matrice. A ce stade, on observe une augmentation importante de la contrainte de compression. Ce changement brutal de la contrainte de compression est typique d'un phénomène de percolation. Dans le cas présent, il s'agit d'une **percolation de site** (percolation d'occupation) qui est atteinte pour une densité relative p_r^* du lit de poudre ($p_r^* > p_0$). p_r^* est associée au seuil de percolation des particules p_{c2} . Le comprimé est juste formé et les particules forment un amas continu qui constitue son squelette rigide. Cette étape s'accompagne également d'un passage de liaisons interparticulaires faibles à des liaisons interparticulaires fortes. Les pores restent interconnectés et forment toujours un réseau continu.

➤ **Application de contraintes de compression intermédiaires ($p_{c2} < p_r < p_{c3}$).**

Les pressions appliquées sont suffisamment importantes pour provoquer la déformation plastique ou la fragmentation des particules. L'augmentation de la pression oblige les particules à occuper de plus en plus de sites dans chaque plan. Le réseau poreux est de plus en plus réduit, mais un réseau continu de pores coexiste toujours avec un réseau continu de particules.

➤ **Application de fortes contraintes de compression ($p_r > p_{c3}$).**

Pour une certaine pression, nettement supérieure au seuil de percolation du composant p_{c2} , le réseau poreux est discontinu et formé de pores isolés. Le seuil de **percolation des pores** p_{c3} est atteint. La densité relative du comprimé est très proche de 1.

II. 5. 2. 3. Théorie de la percolation appliquée aux propriétés mécaniques des compacts formés.

En utilisant l'observation faite sur les représentations des propriétés mécaniques en fonction de la densité relative des comprimés qui montrent une succession de régions linéaire (Holman et Leuenberger, 1988^[69]; Leuenberger et Leu, 1992^[109]; Leuenberger et al., 1992^[110]), Leuenberger et Leu (Leuenberger et Leu, 1992^[109]) ont modélisé les changements de pente par la théorie de la percolation (Figure A. 23).

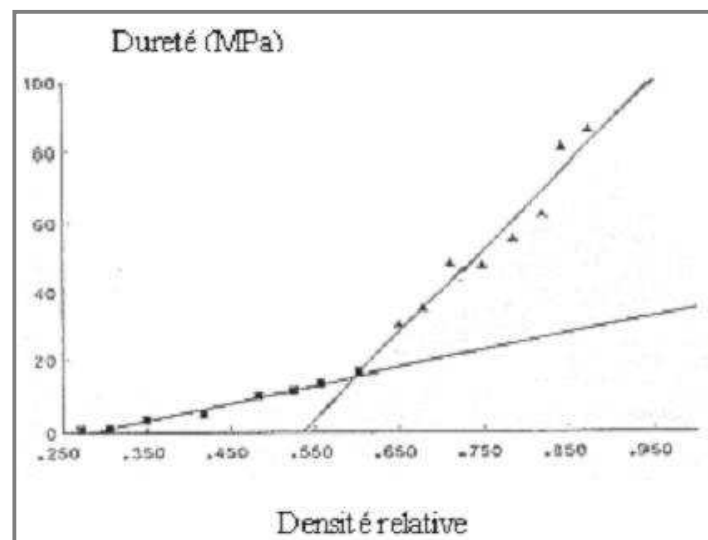


Figure A. 23. Dureté de comprimés de cellulose microcristalline en fonction de leur densité relative
(Leuenberger et Leu, 1992^[109]; Leuenberger et al., 1992^[110])

Pour justifier l'utilisation de la théorie de la percolation sur la compression des poudres, ils partent de l'observation suivante : la contrainte de compression est transmise du poinçon supérieur au poinçon inférieur par les contacts particule-particule dans le lit de poudre. La contrainte semble donc transmise de façon similaire à un courant électrique (*Ehrburger et Lahaye, 1989* ^[36]). Cette hypothèse permet d'appliquer la relation générale de la percolation (équation A. II. 5. 10) à de nombreuses propriétés des comprimés. Comme beaucoup de ces propriétés sont directement reliées à la densité relative du comprimé, la probabilité de percolation dans une situation de percolation de site est assimilée à la densité relative.

Ces mêmes auteurs (*Leuenberger et Leu, 1992* ^[109]) proposent de combiner l'équation de Leuenberger (*Leuenberger, 1982* ^[104]) appliquée à la résistance à la rupture et à la dureté Brinell, à l'équation de Heckel (*Heckel, 1961* ^[61]; *1961* ^[62]), en montrant expérimentalement que la constante K du modèle de Heckel et l'exposant $\gamma \cdot \rho_r$ du modèle de Leuenberger sont peu différents.

$$\sigma_r = \sigma_{\max} (1 - e^{-\gamma \cdot \sigma_c \cdot \rho_r}) \quad (\text{A. II. 5. 11})$$

$$H = H_{\max} (1 - e^{-\gamma \cdot \sigma_c \cdot \rho_r}) \quad (\text{A. II. 5. 12})$$

et

$$\ln \frac{1}{1 - \rho_r} = a + K \cdot \sigma_c \quad (\text{A. II. 5. 13})$$

σ_r : résistance à la rupture ($\sigma_{\max}$: résistance à la rupture à porosité nulle)

H : dureté en indentation ($H_{\max}$: dureté en indentation à porosité nulle)

σ_c : contrainte de compression

ρ_r : densité relative

γ : facteur de proportionnalité

L'association de ces équations conduit aux relations suivantes:

$$\sigma_r = \frac{\sigma_{rmax}}{1-\rho_r^*} (\rho_r - \rho_c) \quad (A. II. 5. 14)$$

$$H = \frac{H_{max}}{1-\rho_r^*} (\rho_r - \rho_c) \quad (A. II. 5. 15)$$

avec ρ_c le seuil de percolation.

En supposant que $p = \rho_r$, la relation obtenue suit la loi générale de la percolation:

$$H = S (\rho_r - \rho_c) \text{ avec } S = \frac{H_{max}}{1-\rho_c} \quad (A. II. 5. 16)$$

$$\sigma_r = S' (\rho_r - \rho_c) \text{ avec } S' = \frac{\sigma_{rmax}}{1-\rho_c} \quad (A. II. 5. 17)$$

Dans ce cas, $q = 1$, ce qui correspond à une percolation dans le réseau particulier de Bethe. Pour de faibles pressions, H_{max} et σ_{rmax} ne correspondent pas aux valeurs de H et σ_r pour $\rho_r = 1$. Ces grandeurs décrivent la force de l'interaction particule-particule pour de faibles densités relatives pour lesquelles le comprimé peut encore redonner l'état particulaire. ρ_c est souvent considéré comme proche de la densité relative tassée de la poudre. Il correspond au seuil de percolation de liaison.

Pour des pressions plus importantes, le seuil de percolation qui entre en jeu dans cette relation correspond à la densité relative pour laquelle le premier comprimé stable se forme, ρ_{r0} (c'est à dire qu'il ne peut plus redonner les particules d'origine). ρ_c correspond au seuil de percolation de site et H_{max} , σ_{rmax} sont les valeurs de H et de σ_r pour une densité relative de 1. Les valeurs de ces deux seuils de percolation peuvent être déterminées à partir de la représentation de Heckel après éjection (composée de deux zones linéaire). Les deux seuils de percolation sont obtenus par l'intersection de la première région linéaire avec l'axe des ordonnées et par l'intersection des deux régions linéaires entre elles. On les obtient également à partir de la représentation de la dureté en fonction de la densité relative. Les

seuils de percolation sont obtenus par l'intersection des zones linéaires avec l'axe des abscisses (Figure A. 10).

Le même type de relation est appliquée au module d'élasticité réduit (*Leu et Leuenberger, 1993*^[102]):

$$E^* = \frac{E}{1 - \nu^2} \quad (\text{A. II. 5. 18})$$

E^* : module d'élasticité réduit

E : module d'élasticité

ν : coefficient de Poisson

Cette relation est proposée en raison d'une analogie observée entre le module d'élasticité et la dureté ou la résistance à la rupture (*Mashadi et Newton, 1987*^[124]).

En utilisant les relations précédentes et un exposant critique de 1, le seuil de percolation de liaison est trouvé égal à 0,439 +/- 0,022 pour la dureté en indentation et 0,435 +/- 0,036 pour le module d'élasticité réduit ce qui correspond en fraction solide normalisée à $P = 0,109$ et $P = 0,103$ dans le cas de l'hydroxypropylmethylcellulose (*Sinko et al., 1995*^[178]). Ces valeurs sont proches du seuil de percolation d'un système cubique faces centrées (*Leuenberger et al., 1992*^[110]).

Les relations proposées reposent toutes sur un exposant critique de 1, ce qui suppose que la densification d'une poudre peut être décrite en première approximation par un processus de percolation dans un réseau de Bethe. Pour ce type de réseau, il est possible de calculer le nombre de coordination z à partir de la valeur du seuil de percolation p_c (équation A. II. 5. 9). Les valeurs calculées à partir des seuils de percolation obtenus expérimentalement sont faibles si l'on considère que la compression uniaxiale associée à une percolation de site est un processus en deux dimensions (z entre 2,1 et 2,9 avec le seuil de percolation de site et entre 2,2 et 5,1 avec le seuil de percolation de liaison). En posant ce type d'hypothèse,

l'approximation par un réseau normal de Bethe ne semble pas satisfaisante ($z = 3$ pour un réseau de Bethe en deux dimensions). Pour justifier l'emploi de cette approximation, les auteurs se réfèrent au travail de Fisher et Essam (*Fisher et Essam, 1961* ^[44]) qui met en évidence une relation plus complexe entre le seuil de percolation et le nombre de coordination si l'on considère des réseaux de Bethe plus complexes et plus ramifiés pour lesquels q reste égal à 1. Pour ces réseaux plus complexes, les seuils de percolation sont plus élevés pour un même nombre de coordination (passage de $p_c = 0,500$ à $0,637$ pour $z = 3$). L'approximation par des réseaux de Bethe plus complexes semblerait plus appropriée à la description d'un phénomène de percolation de site et de liaison, mais la nature de ce type de réseau n'a pas encore été déterminée.

La relation proposée par Leuenberger et Leu (*Leuenberger et Leu, 1992* ^[109]) a été appliquée sur le module d'élasticité réduit et la résistance à la rupture de différents excipients (lactose α monohydrate, granule lactose/PVP, amidon) (*Leuenberger et Ineichen, 1997* ^[107]). Le premier seuil de percolation a été pris égal à la densité tassée. Dans ce cas précis, un coefficient critique moyen de $1,305 \pm 0,121$ est obtenu pour le module d'élasticité réduit. A titre de comparaison, un exposant de 1,3 est trouvé dans la littérature pour un problème de conductivité en deux dimensions (*Stauffer et Aharony, 1994* ^[180]). Ce résultat semble montrer que les contraintes d'élasticité comme le courant électrique sont transmis par les contacts interparticulaires et la valeur de 1,3 semble acceptable. La même étude sur la résistance à la rupture mène à des exposants critiques élevés (4,6 pour le lactose α monohydrate et 6,6 pour les granules lactose/PVP). Ce résultat serait la conséquence de la dimension fractale des agglomérats compactés.

II. 5. 2. 4. Evolutions récentes de la théorie de la percolation appliquées à la compression des poudres.

La détermination de l'exposant critique reste complexe en raison de l'interdépendance entre q et p_c . Dans le cas où l'estimation du seuil de percolation serait trop élevée, des valeurs trop faibles de l'exposant critique seront obtenues.

➤ **Forces centrales dirigées et concept de continuum de percolation.**

Dans les études sur le module d'élasticité, on considère un réseau élastique dans lequel la probabilité p correspond à la probabilité d'insertion d'un ressort élastique. En dessous du seuil de percolation, le réseau est déconnecté et le module d'élasticité E est nul. Au dessus du seuil de percolation, les faces opposées du réseau commencent à être connectées et le module d'élasticité augmente en suivant la relation générale de la théorie de la percolation :

$$E \sim (p - p_c)^f \quad (\text{A. II. 5. 19})$$

avec E le module d'élasticité et f l'exposant d'élasticité.

Si les forces d'étirements dominent le long des ressorts, q est identique à l'exposant de conductivité μ , c'est à dire, 2 en trois dimensions et 1,3 en deux dimensions. Par contre, dans une situation où les forces de liaison sont importantes, l'exposant d'élasticité f est supérieur à μ (3,1 à 3,5 en deux dimensions ; 3,63 à 3,80 en trois dimensions) (Sieradzki et Li, 1986^[176]).

Un modèle identique à celui utilisé pour décrire la conductivité a servi de première approximation pour les comprimés et l'arrangement des grains. Toutefois, sous pression uniaxiale, le problème est plus complexe puisque des forces centrales interviennent et le processus de percolation est dirigé. Cela signifie que la formation de liaisons le long de l'axe d'application des forces est plus probable que dans les autres directions. Guyon et al. (Guyon et al., 1987^[54]) ont calculé une valeur théorique de l'exposant critique d'élasticité dans le cas d'un réseau dans lequel des forces centrales interviennent. La valeur de 3,9 est trouvée pour cet exposant.

En plus de cette nouvelle approche, Kuentz et Leuenberger introduisent la notion de "continuum de percolation" (Kuentz et Leuenberger, 1998^[94]). Dans ce concept, la position des deux composants (fraction solide ou pores) ne se limite pas aux sites d'un réseau régulier. Les composants de taille et de forme donnée sont aléatoirement distribués dans le système, alors que dans une percolation de site ou de liaison, ce sont les sites ou les liaisons qui sont aléatoirement occupés ou formées. Par comparaison à un problème de percolation de site et de liaison, le seuil critique est diminué. Le paramètre important est la probabilité d'occupation de l'espace Φ que l'on interprète en densité relative. La

concentration critique Φ_c est reliée au seuil de percolation de site p_{cs} par un facteur de remplissage f :

$$\Phi_c = p_{cs}.f \quad (\text{A. II. 5. 20})$$

f correspond à la fraction volumique de sphères dures qui occupent chaque site de manière à ce que deux sphères voisines se touchent en un point. Pour des sphères dures, Φ_c ne dépend pas de la nature du système, mais il varie uniquement avec sa dimension. A titre d'exemple, en deux dimensions, $\Phi_c \cong 0,45$ et en trois dimensions, $\Phi_c \cong 0,15 - 0,17$ (*Scher et Zallen, 1970* ^[168]). Plus récemment, une valeur de $\Phi_c = 0,28955$ est obtenue pour des sphères de même taille au noyau mou (*Consiglio et al., 2003* ^[26]).

➤ Application au module d'élasticité de systèmes comprimés.

La combinaison de l'équation de Heckel et de l'équation de Leuenberger (*Leuenberger et al., 1987* ^[114]; *Blattner et al., 1990* ^[12]; *Leuenberger et Leu, 1992* ^[109]) mène à la loi suivante :

$$\frac{E^*}{E_{\max}^*} = S.(p - p_c)^q \quad (\text{A. II. 5. 21})$$

E^* : module d'élasticité réduit

$E_{\max}^*$: module d'élasticité extrapolé à porosité nulle (ou $p_r = 1$)

q : exposant critique

Contrairement au modèle de Ryshkewitch (*Ryshkewitch, 1953* ^[166]), la valeur de $E_{\max}^*$ est obtenue par extrapolation linéaire en utilisant les données obtenues pour les plus fortes pressions appliquées. Cette extrapolation est possible puisque pour des densités éloignées du seuil de percolation, $q = 1$.

Les valeurs de q obtenues pour différentes celluloses microcristallines restent du même ordre de grandeur (*Kuentz et Leuenberger, 1998* ^[94]), ce qui semble montrer que cet

exposant ne semble pas dépendre de la microstructure du système. De même, la taille des particules et leur aspect ne semble pas avoir d'impact sur cet exposant. L'exposant critique q est évalué en utilisant une forme logarithmique de la loi fondamentale :

$$\ln \frac{E^*}{E^*_{\max}} = \ln(S) + q \cdot \ln(p - p_c) \quad (\text{A. II. 5. 22})$$

Pour prendre en compte la corrélation entre q et p_c , p_c est fixé dans des limites de 0,01 à 0,4 et q est variable. q est obtenu à partir de la moyenne des pentes des droites qui possèdent les coefficients de corrélation les plus élevés. La valeur moyenne de q est utilisée pour calculer p_c à partir de l'équation A. II. 5. 21.

Pour la cellulose microcristalline, une valeur de $q = 3,95 \pm 0,14$ semble acceptable. Elle est de plus proche du coefficient obtenu par Guyon et al. (Guyon et al., 1987^[54]) pour l'élasticité d'un réseau élastique dans le cas d'un modèle de percolation qui tient compte des forces centrales ($q = 3,9$).

La détermination de l'exposant critique moyen permet de déterminer une valeur moyenne du seuil p_c . Le seuil obtenu a une valeur plus faible (0,078 à 0,144 selon la nature de la cellulose microcristalline) que la valeur théorique obtenue pour des sphères dures (0,15 à 0,17, (Scher et Zallen, 1970^[168])). Toutefois, les particules ne sont pas des sphères idéales, et la percolation peut avoir lieu au niveau des agglomérats à la densité relative est plus faible et non pas au niveau des particules initiales.

➤ Application à la résistance à la rupture.

Le modèle de réseau décrit précédemment pour le module d'élasticité est également utilisé pour la résistance à la rupture. Le retrait de "ressorts" provoque la rupture mécanique au niveau d'un seuil $p_c = 1 - r_c$ où r_c est la probabilité critique de retrait d'un ressort. L'approche la plus simple consiste à ne prendre en compte que les forces d'étirements le long des ressorts (modèle proche d'un modèle de conductivité électrique). Cependant, dans un modèle mécanique, il faut également tenir compte de l'existence de torsions et l'utilisation de l'exposant critique de la conductivité μ n'est pas appropriée. La résistance à la rupture du

réseau suit donc la relation suivante près du seuil de percolation (*Sieradzki et Li, 1986* ^[176]; *Kuentz et al., 1999* ^[97]) :

$$\sigma \propto (p - p_c)^{Tf} \quad (\text{A. II. 5. 23})$$

Guyon et al. (*Guyon et al., 1987* ^[54]) ont proposé l'expression suivante pour l'exposant, Tf:

$$Tf = v.d \quad (\text{A. II. 5. 24})$$

avec v un exposant critique et d la dimension de l'espace.

La valeur numérique pour Tf est approximativement 2,7 en trois dimensions (d = 3 avec v = 0,9 (*Stauffer et Aharony, 1994* ^[180])). En deux dimensions (v = 4/3), une valeur expérimentale de 1,7 +/- 0,1 est obtenue (*Sieradzki et Li, 1986* ^[176]).

Si l'on considère maintenant la compression des poudres, il faut supposer que l'exposant Tf est applicable à la densité relative et à la porosité du comprimé puisque $\varepsilon = 1 - p_r$ (et que l'on avait précédemment $r = 1 - p$). La relation suivante est proposée près de la densité critique (*Kuentz et al., 1999* ^[97]).

$$\sigma_t \propto (\varepsilon_c - \varepsilon)^{Tf} \propto (p_r - p_{rc})^{Tf} \quad (\text{A. II. 5. 25})$$

Tf et p_{rc} sont déterminés selon la même méthode que celle précédemment développée pour le module d'élasticité (*Kuentz et Leuenberger, 1998* ^[94]).

Expérimentalement, les valeurs de Tf sont légèrement supérieures à la valeur théorique de 2,7 ($Tf_{\text{moy}} = 3,2 \pm 0,1$ pour la résistance à la rupture mesurée en mode diamétral). En introduisant cet exposant dans la relation A. II. 5. 23, le seuil de percolation p_{rc} est proche de l'intervalle délimité par la densité relative vrac et la densité relative tassée (Tableau A. 5).

	Densité relative tassée	Densité relative vrac	ρ_{rc}
Emcocel 50M[®]	0,250	0,207	0,204
Emcocel 90M[®]	0,271	0,236	0,247
Avicel PH101[®]	0,260	0,205	0,213
Avicel PH102[®]	0,258	0,213	0,211

Tableau A. 5. Densités relatives tassées et vrac et seuils de percolation, cas de la résistance à la rupture de différentes celluloses microcristallines
(Kuentz et al., 1999^[97])

Dans une étude précédente sur les mêmes systèmes, le seuil obtenu pour l'élasticité était plus faible ($\rho_c = 0,078$ à $0,144$, *(Kuentz et Leuenberger, 1998^[94])*). Il semble donc que le seuil à partir duquel une propriété mécanique devient nulle peut varier expérimentalement en fonction de la propriété étudiée. Ce nouveau modèle *(Holman et Leuenberger, 1990^[68])* semble plus adapté que le modèle couramment utilisé de Ryskewitch *(Ryskewitch, 1953^[166])* :

$$\sigma_r = \sigma_{r0} \cdot e^{-b \cdot \varepsilon} = \sigma_{r0} \cdot e^{-b \cdot (1 - p_r)} \quad (\text{A. II. 5. 26})$$

Les valeurs de σ_{r0} (extrapolation à porosité nulle selon le modèle de Ryskewitch) sont supérieures aux valeurs de σ_{rmax} (modèle de percolation). Ces différences peuvent s'expliquer par le fait que pour le modèle de la percolation, l'extrapolation est linéaire (théorie EMA, *(Kuentz et Leuenberger, 1998^[94])*) alors qu'elle est exponentielle dans le modèle de Ryskewitch

III. APPLICATION A LA COMPRESSION DES MELANGES DE POUDRES.

Les comprimés pharmaceutiques sont le résultat de la compression de mélanges principe actif/excipients souvent complexes. Les aspects traités dans les paragraphes précédents ont principalement été étudiés sur des composés simples afin de faciliter leur compréhension. Toutefois, le comportement de composés seuls en compression est assez éloigné de la réalité. L'idéal pour le formulateur serait de pouvoir prévoir le comportement du mélange final en compression et la contribution de chaque constituant à partir de leurs propriétés mécaniques.

Certaines approches ont été proposées. Elles tentent pour certaines d'adapter aux mélanges les modèles développés pour les composés seuls.

III. 1. ETUDE DE LA COMPRESSIBILITE DES MELANGES DE POUDRES.

Différents modèles ont été développés sur les mélanges binaires pour expliquer la variation de la porosité d'un lit de poudre soumis à une pression uniaxiale croissante (*Carstensen et al., 1990* ^[20]; *Aly, 1993* ^[1]; *Podczec et Sharma, 1996* ^[146]). Deux aspects doivent être pris en compte, la nature des matériaux (fragile ou plastique) et l'influence de la taille des particules (particulièrement le rapport de tailles particulières entre les différents constituants).

III. 1. 1. Etude de la porosité.

III. 1. 1. 1. Modèle série.

Ce modèle "idéal" a été proposé pour la première fois par Jones (*Jones, 1960* ^[84]) qui a montré que les volumes relatifs des deux constituants d'un mélange pour des pressions de compression variables ne sont en général pas additifs sauf si l'on se place dans le cas de particules de taille et de forme très voisines. Ce modèle a été ensuite développé par Gonthier (*Gonthier, 1984* ^[52]) et Ramaswamy et al. (*Ramaswamy et al., 1970* ^[149]).

Dans ce modèle, on émet l'hypothèse que les deux constituants du mélange A et B sont séparés et disposés en série dans la matrice (Figure A. 24).

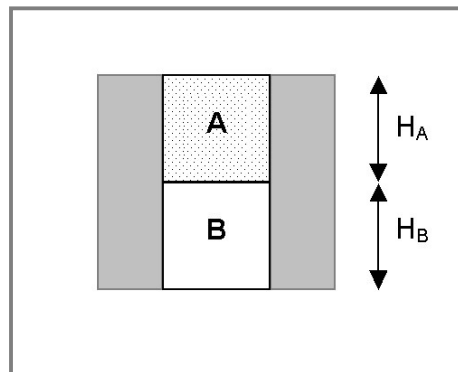


Figure A. 24. Modèle série

Les frottements le long de la paroi sont négligés. De plus, l'hypothèse est faite que la pression appliquée au sommet du lit de poudre est entièrement transmise et qu'elle s'exerce également sur les deux couches A et B. Il faut également considérer que chaque constituant du mélange se comporte de façon indépendante sous pression (*Ramaswamy et al., 1970* ^[149]). A partir de ces hypothèses et en considérant des particules de tailles très proches, le volume total V_m d'un comprimé formé à partir d'un mélange A/B suit une loi additive de la forme:

$$V_m = V_A + V_B \quad (\text{A. III. 1. 1})$$

avec V_A et V_B le volume des comprimés de A et de B en cm^3 et V_m le volume en cm^3 du comprimé formé à partir du mélange.

Cette relation est traduite en porosité :

$$\frac{V_m}{1 - \varepsilon_m} = \frac{V_A}{1 - \varepsilon_A} + \frac{V_B}{1 - \varepsilon_B} \quad (\text{A. III. 1. 2})$$

avec v , le volume particulaire et ε , la porosité.

Après introduction des fractions volumiques de A et de B ($x_A = v_A/v_m$ et $x_B = v_B/v_m$), l'équation devient :

$$\varepsilon_m = \frac{(\varepsilon_A x_A + \varepsilon_B x_B - \varepsilon_A \varepsilon_B)}{[1 + x_A (\varepsilon_A - \varepsilon_B) - \varepsilon_A]} \quad (\text{A. III. 1. 3})$$

Ramaswamy et al. (*Ramaswamy et al.*, 1970 ^[149]) simplifie la relation A. III. 1. 3 de la manière suivante :

$$\varepsilon_m = (\varepsilon_A - \varepsilon_B)x_A + \varepsilon_B \quad (\text{A. III. 1. 4})$$

Cette relation a été appliquée à des mélanges naphtalène/anhydride phtalique, naphtalène/sulfate de cuivre, sulfate de cuivre /calcite, et baryte/calcite de taille particulaire très proche (*Ramaswamy et al.*, 1970 ^[149]). Pour tous ces mélanges, une relation linéaire entre la porosité et la pression de compression est observée à partir des données expérimentales:

$$\varepsilon = k - n \log P \quad (\text{A. III. 1. 5})$$

avec k et n des constantes qui varient en fonction de la nature des matériaux considérés.

La porosité du comprimé formé à partir du mélange des constituants A et B peut donc être obtenue à partir de la relation suivante (qui est l'association de l'équation A. III. 1. 4 et A. III. 1. 5) :

$$\varepsilon_m = x_A (k_A - k_B) - \log P(n_A - n_B) + k_B - n_B \log P \quad (\text{A. III. 1. 6})$$

Les résultats obtenus sur les mélanges cités précédemment sont corrélés avec la porosité calculée à partir des dimensions des comprimés et des densités particulières des matériaux utilisés. La déviation observée reste dans une marge de +/- 5 %.

Leuenberger et Rohera (*Leuenberger et Rohera, 1986* ^[111]; *1986* ^[112]) ont également observés une variation linéaire de la porosité avec la variation de la composition massique d'un mélange caffeine/PEG 4000 mais uniquement pour des contraintes de compression inférieure ou égale à 52 MPa. Par contre, pour des contraintes supérieures, un écart négatif par rapport à la linéarité est obtenu.

Ce type de modèle ne semble donc être applicable que pour les faibles contraintes de compression pour lesquelles le phénomène prédominant correspond à du réarrangement particulaire.

III. 1. 1. 2. Modèle quasi-chimique.

Cette approche (*Masteau et Thomas, 1999* ^[125]) est fondée sur des mécanismes de réaction analogues à ceux utilisés en quasi-chimie. Il a tout d'abord été utilisé sur des composés seuls avant d'être appliqué aux mélanges. Il peut être appliqué à tout type de mélanges, même ceux dont les constituants sont de taille particulaire différente.

Dans un mélange, la disparition de la porosité peut être décrite simplement par la relation suivante :

$$a_{12} < >_i \rightarrow 0 \quad (\text{A. III. 1. 7})$$

Le coefficient a_{12} exprime la complexité de la réaction et il peut être considéré comme l'ordre de la réaction. L'hypothèse $a_{12} = a_1 = a_2$ est posée. Si l'on considère des composés purs, lorsque la pression exercée sur le lit de poudre augmente, la quantité de pores, ε diminue en suivant une loi cinétique d'ordre a :

$$\frac{d\varepsilon}{dt} = -K_r \cdot \frac{dP}{dt} \cdot \varepsilon^a \quad (\text{A. III. 1. 8})$$

En supposant que dans le cas des mélanges, la réaction est de même nature, la diminution de la porosité peut être exprimée de la façon suivante :

$$\frac{d\varepsilon_{12}}{dt} = -K_{r_{12}} \cdot \frac{dP}{dt} \cdot \varepsilon_{12}^{a_{12}} \quad (\text{A. III. 1. 9})$$

L'intégration de cette relation aboutit à la relation suivante si $a_{12} \neq 1$:

$$\varepsilon_{12} = \left[\varepsilon_{0_{12}}^{1-a_{12}} + K_{r_{12}} (a_{12} - 1) P \right]^{\frac{1}{1-a_{12}}} \quad (\text{A. III. 1. 10})$$

Ce modèle a été appliqué à de nombreux systèmes granulaires utilisés dans le domaine pharmaceutiques (*Masteau et Thomas, 1999* ^[125]).

III. 1. 2. Application du modèle de Heckel à des mélanges binaires.

Ce modèle reste un des modèles les plus employés dans le domaine pharmaceutique (Heckel, 1961^[61]; 1961^[62]). De nombreuses études ont été publiées sur l'application de ce modèle à des systèmes simples (principe actif ou excipient, Part. A. I. 4). Les études concernant l'aptitude à la compression de mélanges sont plus rares et les résultats obtenus sont souvent contradictoires. Certains auteurs mettent en évidence une relation linéaire entre le seuil moyen d'écoulement plastique P_y et la composition du mélange (Humber-Droz et al., 1983^[72]; Van Veen et al., 2000^[189]), alors que d'autres auteurs obtiennent une relation non linéaire (Sheikh-Salem et Fell, 1981^[173]).

Ilka et Paronen (Ilkka et Paronen, 1993^[74]) ont essayé de proposer un moyen de prédiction en utilisant le modèle de Heckel à partir des données obtenues sur les composés seuls. Les résultats de leur étude sur les seuils moyens d'écoulement plastiques mesurés "sous pression" sont les suivants (Figure A. 25) :

- Si l'on considère un mélange de deux matériaux qui ont une tendance à se déformer plastiquement (tels que la cellulose microcristalline (Avicel PH 101[®]) et l'amidon prégélatinisé), la relation entre le P_y et la composition du mélange exprimée en proportion volumique est linéaire. Il faut cependant faire remarquer que les P_y des deux composés sont très proches dans le cas étudié (94 +/- 1 MPa pour l'amidon et 106 +/- 2 MPa pour la cellulose microcristalline). Dans ce cas précis, l'aptitude à la compression du mélange peut être considérée comme la somme de l'aptitude à la compression de chaque constituant en faisant intervenir les proportions de chaque constituant dans le mélange (il s'agit des proportions massiques ou volumiques car les excipients considérés ont des densités particulières très proches de l'ordre de 1,5 g. cm⁻³).
- Pour deux matériaux fragmentaires (lactose α monohydrate et phosphate dicalcique dihydrate), une déviation positive par rapport au modèle linéaire est observée. Les particules les plus rigides contenues dans le mélange forment un squelette continu qui protège de la fracture les particules plus rapidement déformables. Pour le mélange précédemment cité, des proportions de phosphate dicalcique dihydrate supérieures à 50 % m/m provoque la rigidité du comprimé et les valeurs de P_y obtenues sont plus proches de celle du phosphate seul.

- Si le mélange est composé d'un matériau plastique et d'un matériau fragmentaire, les auteurs observent une déviation légèrement négative par rapport à une relation linéaire (cas d'un mélange cellulose microcristalline/ phosphate dicalcique dihydrate et d'un mélange lactose α monohydrate/amidon).

Exceptés pour des mélanges de deux composés plastiques, les auteurs ne proposent pas de moyens de prédiction des P_y des mélanges à partir des valeurs obtenues sur les composés seuls. L'aptitude à la déformation de mélanges de poudres dépend des comportements sous pression des matériaux initiaux mais également de l'association des différentes propriétés de déformation.

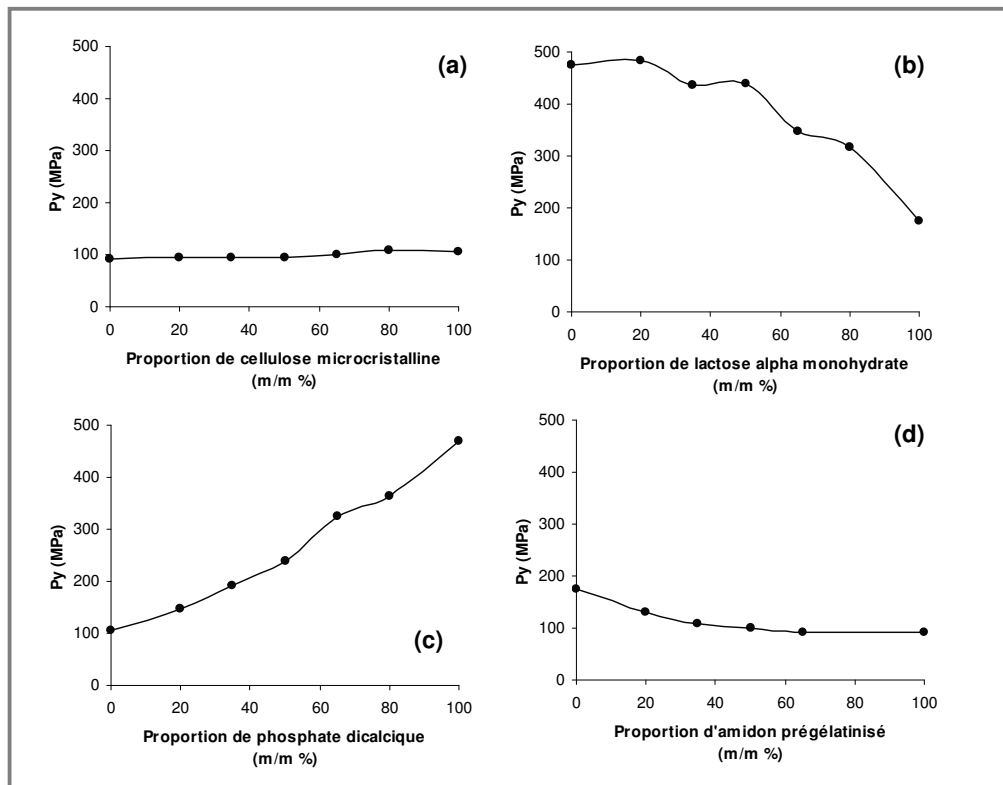


Figure A. 25. Evolution du seuil moyen d'écoulement plastique en fonction des proportions volumiques dans le mélange
(d'après (Ilkka et Paronen, 1993^[74]))

(a : cellulose microcristalline/amidon pré-gélatinisé ; b : lactose/phosphate de calcium dihydrate ; c : cellulose microcristalline /phosphate de calcium dihydrate ; d : amidon pré-gélatinisé/lactose)

III. 1. 3. Utilisation des cycles de compression.

L'étude des cycles de compression (ou cycles Force/Déplacement) consiste à suivre l'évolution des forces appliquées sur le lit de poudre et le déplacement des poinçons au cours d'un cycle complet de compression. A partir de ces cycles, il est possible de déterminer de nombreux paramètres énergétiques caractéristiques du comportement en compression des composés étudiés (cf. Part. A. I. 2. 3) (*Blaey et Polderman, 1971* ^[10]; *Antikainen et Ylirusi, 1997* ^[2]).

Dans une étude récente, Vachon et Chulia (*Vachon et Chulia, 1999* ^[186]) proposent d'utiliser les paramètres énergétiques pour prédire quantitativement les propriétés en compression de mélanges pharmaceutiques à partir des données obtenues sur les constituants de ces mélanges. Ces auteurs utilisent le rapport de l'énergie de compression et de l'énergie totale théorique mise en jeu comme un marqueur de l'aptitude à la compression et à la consolidation. Ce rapport est appelé "énergie relative de compression". Une relation linéaire est observée entre l'énergie relative de compression ($E_{cp}/E_{tot\ théorique} \%$) et la proportion volumique des composés dans le mélange (étude des mélanges cellulose microcristalline/lactose α monohydrate et cellulose microcristalline/théophylline anhydre). Cette relation est cependant moins évidente dans le cas d'un mélange théophylline anhydre/lactose α monohydrate (mélanges de matériaux qui se réarrangent plus faiblement sous pression). Pour ce mélange, une relation linéaire existe uniquement si l'on considère les proportions massiques, au lieu des proportions volumiques.

Ces mêmes auteurs proposent une méthode de prédiction du comportement sous pression des mélanges. Cette méthode se base sur la représentation de la résistance à la rupture (MPa) en fonction de l'énergie de compression exprimée par unité de volume (J/cm^3). Dans le cas d'un mélange binaire, les points correspondants aux différentes compositions du mélange en proportions massiques sont répartis sur une droite qui relie les valeurs obtenues pour les composés seuls. Par exemple, le point qui correspond à un mélange 50/50 m/m se trouve au milieu du segment formé par les valeurs des constituants purs. En connaissant la proportion massique des constituants du mélange, cette méthode permet de déterminer la résistance à la rupture et l'énergie du cycle ramenée à l'unité de volume. Dans le cas d'un mélange théophylline/cellactose 20/80 (m/m) (Figure A. 26), le point obtenu à partir des données expérimentales est très voisin du point théorique, ce qui semble confirmer la validité de cette méthode. De la même manière, cette méthode a été appliquée à un mélange

ternaire (théophylline/cellulose microcristalline/lactose 20/20/60 m/m) et la valeur expérimentale est très proche de la valeur théorique obtenue grâce à la construction d'un diagramme de phases.

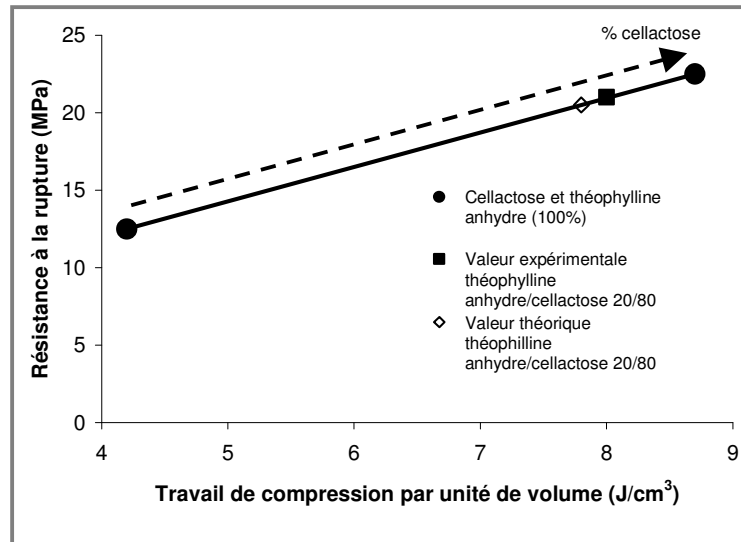


Figure A. 26. Résistance à la rupture ($\sigma_c = 160$ MPa) en fonction du travail de compression par unité de volume (cellactose, théophylline anhydre, théophylline anhydre/cellactose 20/80 m/m (d'après (Vachon et Chulia, 1999 ^[186]))

Picker (Picker, 2000 ^[144]; Picker et Bikane, 2001 ^[145]) a utilisé des cycles de compression en trois dimensions. Après les avoir utilisés sur des systèmes simples, il les a également appliqué à des mélanges binaires et ternaires. Ce type de cycles de compression permet d'étudier simultanément l'influence du temps, de la pression et du déplacement. L'étude de différents types de mélanges donne des résultats cohérents avec d'autres modèles tels que le modèle de Heckel ou la représentation Pression/Temps.

III. 2. ETUDE DE LA COMPRIMABILITE DES MELANGES DE POUDRES.

III. 2. 1. Propriétés mécaniques des mélanges binaires.

De nombreux systèmes granulaires utilisés dans divers domaines industriels sont formés de constituants multiples. Leurs propriétés mécaniques jouent un rôle important dans leur performances au cours d'opérations telles que le stockage, la déformation et la compression.

Les propriétés des mélanges binaires font intervenir de nombreux paramètres comme les caractéristiques des composants initiaux, l'arrangement à l'échelle microscopique dans le lit de poudre, les conditions macroscopiques du mélange

III. 2. 1. 1. Module d'élasticité.

Le module d'élasticité E , qui décrit l'élasticité d'un matériau, est une des propriétés qui contrôle les performances des poudres en compression (cf. Part. A. II. 2). Au cours de sa déformation et de sa fragmentation, un matériau subit une déformation visco-élastique et une perte d'énergie. La connaissance des propriétés d'élasticité est donc nécessaire pour comprendre la dynamique des mélanges de poudres. La prédiction quantitative des propriétés des mélanges binaires est difficile et explique que des hypothèses simplifiées soient proposées.

La plupart des modèles rencontrés dans la littérature sont issus du domaine des matériaux composites. Ces modèles sont empiriques ou théoriques et tentent de définir le comportement élastique du matériau composite à partir des propriétés élastiques des différentes phases (module d'élasticité de la matrice, E_M et module d'élasticité des inclusions, E_R) et des proportions volumiques ou massiques de chaque phase dans le mélange (Φ). Les inclusions sont considérées comme étant de taille uniforme et fortement liées à la matrice. La matrice et les inclusions (c'est à dire le système composite) sont considérées comme uniformes et isotropes.

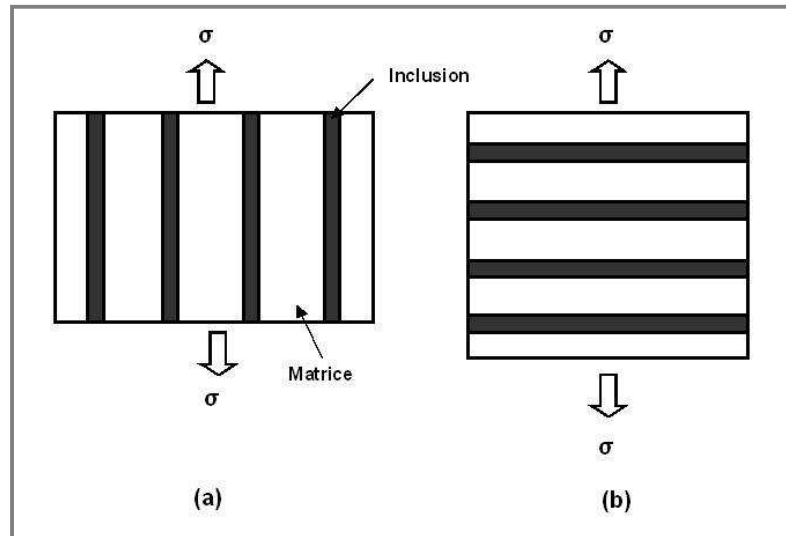


Figure A. 27. Illustration du modèle parallèle (a) et du modèle série (b) dans le cas d'un composite renforcé par adjonction de fibres (d'après (Ashby et Jones, 1998^[3]))

Le modèle le plus simple, également appelé modèle parallèle (ou modèle de Voigt) exprime le module de Young du composite, E_{mix} par la relation suivante (Katz, 1971^[87]; Bassam et al., 1991^[6]) :

$$E_{\text{mix}} = \Phi_M E_M + \Phi_R E_R \quad (\text{A. III. 2. 1})$$

Φ_M : proportion volumique de la matrice dans le composite

Φ_R : proportion volumique des inclusions dans le composite

E_M : module d'élasticité de la matrice

E_R : module d'élasticité des inclusions

Ce modèle a été à l'origine appliqué pour des composites renforcés par adjonction de fibres. Il s'applique dans le cas où la contrainte appliquée est parallèle aux fibres (Figure A. 27). Il suppose également que les déformations des fibres et de la matrice sont identiques (Ashby et Jones, 1998^[3]). La valeur obtenue est une valeur par excès.

Si l'on suppose que les contraintes dans les deux phases sont égales, le module d'élasticité est donné par le modèle des séries (ou modèle de Reuss) (*Katz, 1971* ^[87]) :

$$E_{\text{mix}} = \frac{E_R E_M}{E_R \phi_M + E_M \phi_R} \quad (\text{A. III. 2. 2})$$

ϕ_M : proportion volumique de la matrice dans le composite

ϕ_R : proportion volumique des inclusions dans le composite

E_M : module d'élasticité de la matrice

E_R : module d'élasticité des inclusions

Ce modèle (appliqué à l'origine à des composites renforcés par des fibres) suppose que les contraintes sont identiques dans les deux constituants (*Ashby et Jones, 1998* ^[3]). La valeur obtenue est une valeur par défaut. Ce mode de calcul permet également une bonne approximation du module d'élasticité dans le cas de composites renforcés par adjonction de particules sphériques.

Dans le domaine des céramiques, ces équations ont été modifiées pour être applicables à des matériaux poreux. Dans le cas de pores sphériques, la théorie de Mac Kenzie est la suivante (*Mac Kenzie, 1950* ^[118]; *Madsen et Lilholt, 2003* ^[120]) :

$$E = E_0 (1 - V_p)^2 \quad (\text{A. III. 2. 3})$$

avec E_0 , le module d'élasticité du matériau à porosité nulle et V_p , le volume poreux.

Cette relation est introduite dans les modèles de Voigt et de Reuss (*Madsen et Lilholt, 2003* ^[120]) :

$$E_{\text{mix (Voigt)}} = [\phi_M \cdot E_M + \phi_R \cdot E_R] \cdot (1 - V_p)^2 \quad (\text{A. III. 2. 4})$$

$$E_{\text{mix(Reuss)}} = \frac{E_R E_M}{E_R \phi_M + E_M \phi_R} \cdot (1 - V_p)^2 \quad (\text{A. III. 2. 5})$$

Hasselman (*Hasselman, 1962* ^[60]) a modifié l'expression définie par Hashin (*Hashin, 1962* ^[59]). Cette relation décrit le module d'élasticité d'une phase continue qui contient une phase dispersée de particules sphériques :

$$E_{\text{mix}} = E_M \left[1 + \frac{A \left(1 - \frac{E_R}{E_M} \right)}{1 - B \left(\frac{E_R}{E_M} \right) + 1 - \left(\frac{E_R}{E_M} \right) \phi} \right] \quad (\text{A. III. 2. 6})$$

$B = A + 1$, avec A une constante

Φ : proportion volumique de particules sphériques dans le composite

E_M : module d'élasticité de la matrice

E_R : module d'élasticité des particules sphériques

Une autre équation est proposée par Halpin-Tsai (*Halpin et Tsai, 1969* ^[57]; *Tsai, 1980* ^[185]).

Cette relation empirique (appliquée à des inclusions cylindriques) est de la forme :

$$E_{\text{mix}} = E_M \left[\frac{1 + AB\Phi}{1 - B\Phi} \right] \quad (\text{A. III. 2. 7})$$

$$\text{avec } B = \frac{\left(\frac{E_R}{E_M} - 1 \right)}{\left(\frac{E_R}{E_M} + A \right)} \quad (\text{A. III. 2. 8})$$

$$\text{et } A = 2l/d \quad (\text{A. III. 2. 9})$$

l : longueur des inclusions

d : diamètre des inclusions

Φ : proportion volumique des inclusions dans le composite

E_M : module d'élasticité de la matrice

E_R : module d'élasticité des inclusions

Le facteur A dépend de la géométrie des inclusions, de leur arrangement et du type d'essai réalisé (traction ou cisaillement). La relation obtenue est simple, mais la détermination de A se fait généralement de manière expérimentale. Cet aspect diminue donc l'intérêt de cette méthode.

Cette relation a été modifiée par Nielsen (*Nielsen, 1977* ^[135]) pour tenir compte de l'empilement maximal des inclusions. Cette équation est également empirique :

$$E_{\text{mix}} = E_M \left[\frac{(1 + A)B\Phi}{1 - BC\Phi} \right] \quad (\text{A. III. 2. 10})$$

$$C = \left(1 + \frac{1 - \gamma_m}{\gamma_m^2} \right) \Phi \quad (\text{A. III. 2. 11})$$

Φ : proportion volumique des inclusions dans le composite

E_M : module d'élasticité de la matrice

B est obtenu par l'équation A. III. 2. 8. et γ_m est la fraction vrac maximale des inclusions.

Par contre, si l'on considère des inclusions sphériques, la théorie de Kerner (*Kerner, 1956* ^[90]) semble la plus adaptée (*Chow, 1980* ^[25]) :

$$E_{\text{mix}} = E_M \left[1 + \frac{\left(\frac{E_R}{E_M} - 1 \right) \Phi}{1 + \left(\frac{E_R}{E_M} - 1 \right) (1 - \Phi) \alpha} \right] \quad (\text{A. III. 2. 12})$$

avec α une fonction du coefficient de Poisson, Φ , la proportion volumique des inclusions dans le composite, E_M , le module d'élasticité de la matrice et E_R , le module d'élasticité des inclusions

Dans ces équations (A. III. 2. 10 à A. III. 2. 12), les valeurs de A , γ_m , α sont inconnues et E_R doit être défini.

Bassam et al. (*Bassam et al., 1991* ^[6]) ont vérifié la validité de ces différents modèles (équations A. III. 2. 1, A. III. 2. 2 et A. III. 2. 6 à A. III. 2. 12) pour l'étude de mélanges binaires de solides granulaires. Les composés ont été choisis en raison de leurs propriétés mécaniques très différentes (PTFE : polytétrafluoroéthylène et PVC, pour former la matrice, lactose et chlorure de calcium pour les "inclusions"). L'étude a porté sur quatre mélanges (PTFE/lactose β anhydre, PTFE/carbonate de calcium, PVC/lactose β anhydre et PVC/ carbonate de calcium). Le module d'élasticité a été mesuré sur des compacts parallélépipédiques de porosité connue au moyen d'un test en flexion 4 points. L'expérience montre que les deux diluants choisis influencent le comportement en compression et le comportement mécanique de la matrice. Pour tous les mélanges étudiés, la relation entre le module d'élasticité extrapolé à porosité nulle et la composition n'est pas linéaire. Une relation négative par rapport à une loi de mélange simple (relation linéaire) a été observée entre le module d'élasticité extrapolé à porosité nulle du mélange et le pourcentage volumique des inclusions, ce qui semble montrer l'impact plus marqué de la matrice qui possède le module d'élasticité le plus faible. L'utilisation des différents modèles précédemment cités semble montrer que l'équation de Nielsen (équation A. III. 2. 10) est la plus adaptée pour les différents mélanges étudiés, puisqu'elle permet la meilleure corrélation entre le module d'élasticité du mélange (module d'élasticité extrapolée à porosité nulle) et le pourcentage volumique. De plus, l'utilisation de ce modèle et des résultats expérimentaux obtenus sur les mélanges permet de retrouver de façon précise les valeurs extrapolées à porosité nulle des composés de base. Par exemple, dans le cas du mélange PVC/carbonate de calcium, la valeur expérimentale pour le carbonate de calcium est $E_0 = 88,28$ GPa. L'équation de Nielsen donne une valeur de 86,16 GPa.

D'autres études ont été réalisées dans le domaine des composites (*Varchon, 1998* ^[190]; *Jacquet et al., 2000* ^[78]). Dans son modèle, Jacquet et al. (*Jacquet et al., 2000* ^[78]) décomposent le matériau composite en cellules élémentaires de forme cubique (Figure A. 28). Les inclusions sont supposées être cubiques, d'arête b et chaque inclusion est contenue dans un cube de matrice (M) d'arête a . Dans cette cellule, la fraction volumique des inclusions, R est définie comme $V_R = b^3/a^3$. En faisant l'hypothèse que le matériau est isotrope, on peut supposer que cette cellule cubique est représentative du comportement dans toutes les directions. L'empilement de ces cellules est représenté par une colonne T que l'on peut décomposer en deux colonnes A et B (Figure A. 29).

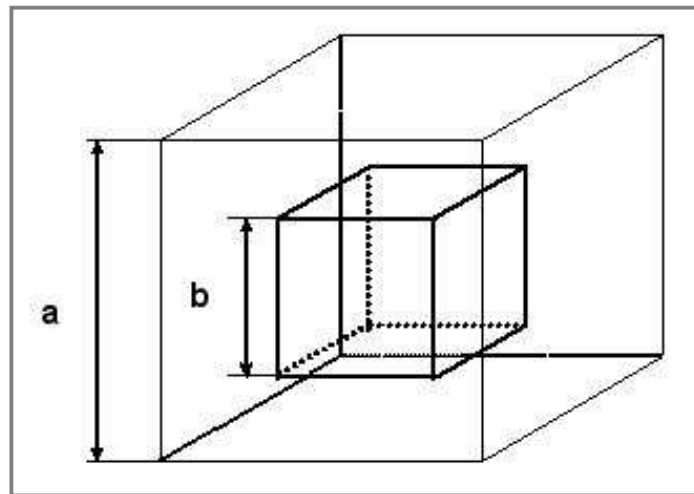


Figure A. 28. Cellule élémentaire d'un agrégat
(*Varchon, 1998* ^[190]; *Jacquet et al., 2000* ^[78])

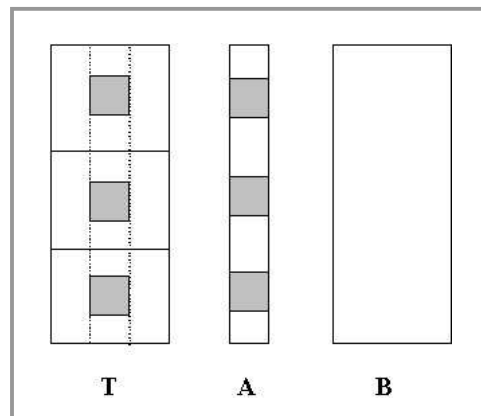


Figure A. 29. Décomposition d'un agrégat en colonnes élémentaires
(*Varchon, 1998* ^[190]; *Jacquet et al., 2000* ^[78])

Le module d'élasticité de la colonne A, E_A est obtenu par la relation suivante :

$$\frac{1}{E_A} = \frac{b}{a} \cdot \frac{1}{E_R} + \frac{a-b}{a} \cdot \frac{1}{E_M} \quad (\text{A. III. 2. 13})$$

avec $\frac{b}{a} = \sqrt[3]{V_R} = \alpha$ (A. III. 2. 14)

d'où

$$E_A = \frac{E_R E_M}{E_M \alpha + E_R (1 - \alpha)} \quad (\text{A. III. 2. 15})$$

E_M : module d'élasticité de la matrice

E_R : module d'élasticité des inclusions

Le module du matériau dans sa totalité est obtenu en associant les modules de A et de B :

$$E = E_A \frac{b^2}{a^2} + E_M \frac{a^2 - b^2}{a^2} = E_A \alpha^2 + E_M (1 - \alpha^2) \quad (\text{A. III. 2. 16})$$

$$E = \frac{\alpha^2 E_R E_M}{\alpha E_M + (1 - \alpha) E_R} + (1 - \alpha^2) E_M \quad (\text{A. III. 2. 17})$$

Si le module d'élasticité des inclusions est fortement supérieur à celui de la matrice, le terme E_M/E_R peut être négligé :

$$E = \left(\frac{\alpha^2}{1 - \alpha} + 1 - \alpha^2 \right) E_M \quad (\text{A. III. 2. 18})$$

Expérimentalement, Jacquet et al. (*Jacquet et al., 2000*^[78]) ont montré que cette relation est valable si le rapport E/E_M est supérieur à 10.

Si les inclusions sont assimilées à des pores, leur module d'élasticité est nul et le module d'élasticité total est défini comme :

$$E = (1 - \alpha^2) \cdot E_M \quad (\text{A. III. 2. 19})$$

Ces modèles ont été développés dans le domaine des composites, et certains ont été appliqués à des mélanges de poudres. Yanagida et al. (*Yanagida et al., 2002*^[194]) ont vérifié la validité du modèle des séries (équation A. III. 2. 2) sur des mélanges binaires constitués de sphères de verre, de sable, de polyéthylène basse densité et de caoutchouc comprimés sous des pressions de 150 à 1400 Pa (coefficient de corrélation de 0,991). Dans ce cas précis, il semble que les contraintes appliquées sur les deux constituants soient pratiquement égales et que la contribution de chaque constituant aux propriétés du mélange puisse être déterminée à partir de leur fraction volumique. Toutefois, la corrélation semble dépendre fortement de la qualité du mélange. Dans cette même étude, le modèle parallèle (équation A. III. 2. 1) ne donne pas une bonne corrélation avec les données expérimentales.

III. 2. 1. 2. Dureté en indentation.

Leuenberger a développé une équation qui relie et quantifie la compressibilité et la comprimabilité d'un composé (Part. A. II. 5. 1) (*Leuenberger, 1982*^[104]). Cette relation a été obtenue à partir de la dureté Brinell H:

$$H = H_{\max} [1 - \exp (\gamma \cdot \sigma_c \cdot \rho_r)] \quad (\text{A. III. 2. 20})$$

L'expérience a montré que ce modèle était applicable aux composés simples et aux mélanges binaires (*Leuenberger, 1982* ^[104]; *Jetzer et al., 1983* ^[83]; *Leuenberger, 1985* ^[105]). Pour un mélange binaire, la relation est la suivante :

$$H_M = H_{M_{\max}} [1 - \exp(-\gamma_M \cdot \sigma_c \cdot \rho_r)] \quad (\text{A. III. 2. 21})$$

En considérant :

$$H_{M_{\max}} = H_{A_{\max}}^x \cdot H_{B_{\max}}^{1-x} = \frac{H_{A_{\max}} \cdot H_{B_{\max}}}{x \cdot H_{B_{\max}} + (1-x) \cdot H_{A_{\max}}} \cong \frac{1}{\frac{x}{H_{A_{\max}}} + \frac{1-x}{H_{B_{\max}}}} \quad (\text{A. III. 2. 22})$$

x : fraction massique du composé A dans le mélange

$H_{M_{\max}}$: dureté Brinell du mélange à porosité nulle

$$\gamma_M = x \cdot \gamma_A + (1-x) \cdot \gamma_B$$

Une étude de Jetzer et al. (*Jetzer, 1986* ^[80]) a montré que les valeurs de $H_{\max}$ pour des mélanges binaires ne variaient pas linéairement en fonction du rapport des deux composés dans le mélange.

En effet, cette première approche ne prend pas en compte les interactions éventuelles entre les composants A et B du mélange. Elle est donc valable si l'affinité de A pour A est la même que celle de A pour B. Pour prendre en compte ces interactions, un terme d'interaction H_{ww} est introduit (*Leuenberger, 1982* ^[104]) :

$$\ln H_{AB_{\max}} = x \ln H_{A_{\max}} + (1-x) \ln H_{B_{\max}} + x(1-x) \ln H_{ww} \quad (\text{A. III. 2. 23})$$

$$\gamma_{AB} = x\gamma_A + (1-x) \gamma_B + x(1-x) \gamma_{ww} \quad (\text{A. III. 2. 24})$$

Lorsque l'on tient compte de ces interactions, l'équation devient (ρ_r : densité relative du mélange compacté) :

$$H = H_{A_{\max}}^x \cdot H_{B_{\max}}^{1-x} \cdot H_{ww}^{x(1-x)} \cdot \left(1 - e^{-[x \cdot \gamma_A + (1-x) \gamma_B + \gamma_{ww} \cdot x(1-x)] \cdot [\sigma_c \rho_f]}\right) \quad (\text{A. III. 2. 25})$$

Trois types d'interaction sont possibles (*Leuenberger et Jetzer, 1984* ^[108]) :

- A se lie préférentiellement à A et B à B (interaction négative entre les deux espèces A et B, cas d'un mélange aspirine/caféine),
- l'affinité de A pour A est la même que celle de A pour B (relation linéaire, cas du mélange aspirine/métamizole),
- A se lie préférentiellement à B (interaction positive, cas du mélange KCl/KBr).

L'impact de ces trois types d'interaction sur la dureté Brinell est montré sur la Figure A. 30. D'après l'équation A. III. 2. 25, la déviation devrait être maximale pour un mélange 1/1. Toutefois, il est important de savoir de quelle manière sont exprimées les proportions dans le mélange, d'autant plus que les résultats obtenus par ces auteurs (*Leuenberger et Jetzer, 1984* ^[108]) montrent que cet écart maximal intervient pour des proportions massiques différentes des proportions 1/1. Cet écart maximal dépend également de la différence entre les valeurs $H_{A_{\max}}$ et $H_{B_{\max}}$ des deux composés.

H_{ww} décrit la nature des interactions entre les constituants du mélange (forces d'adhésion ou forces de cohésion) (*Leuenberger, 1985* ^[105]) :

- si il n'y a aucune interaction entre les deux composés, $\ln H_{ww} = 0$ et $H_{ww} = 1$, avec $\gamma_{ww} = 0$ (a),
- dans le cas d'une interaction positive, $\ln H_{ww} > 0$, $H_{ww} > 1$ et $\gamma_{ww} > 0$ (c),
- pour une interaction négative, les relations sont inversées, $\ln H_{ww} < 0$, $H_{ww} < 1$ et $\gamma_{ww} < 0$ (b). Cela signifie que les forces cohésives A-A, B-B dominent sur les forces adhésives A-B et B-A.

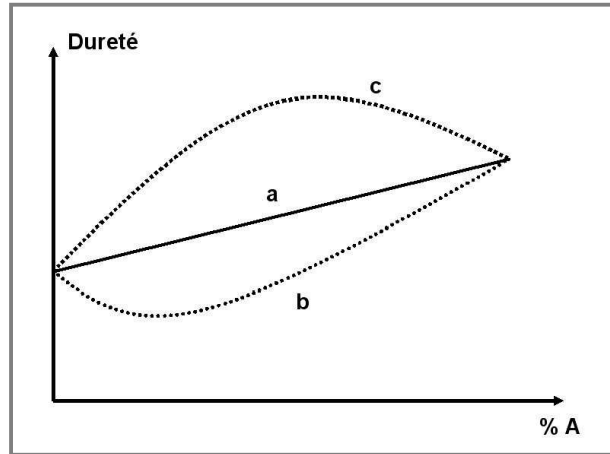


Figure A. 30. Relations observées entre la dureté et la composition massique du mélange étudié (a : relation linéaire ; b et c : relation positive ou négative)
(Leuenberger, 1982^[104])

En pratique, le terme H_{ww} n'est pas connu et il doit être déterminé au préalable. Pour le déterminer, Leuenberger (Leuenberger, 1985^[105]) propose d'assimiler les mélanges AB à des "solutions solides". Les poudres diffèrent des liquides en raison de leur hétérogénéité (ce sont des particules de taille et de forme différentes séparées par de l'air), mais elles s'apparentent aux liquides lorsqu'elles sont soumises à une contrainte extérieure (elles sont capables de se déformer et de s'écouler). Par analogie, l'auteur applique les lois utilisées dans le cas de solutions vraies et pose $\ln H_{ww} \approx -\ln \gamma$, avec γ le coefficient d'activité de la substance qui peut être représenté par le rapport des forces de cohésion sur les forces d'adhésion. La relation suivante est ensuite obtenue :

$$H_{ww} \cong \frac{16\gamma_A^2 \cdot \gamma_B^2}{(\gamma_A + \gamma_B)^4} \quad (\text{A. III. 2. 26})$$

avec γ_A et γ_B , les paramètres de compressibilité du modèle de Leuenberger (Leuenberger, 1982^[104])

Si l'on suppose qu'il existe une corrélation entre H_{Amax} et γ_A , H_{ww} devient (Leuenberger et Rohera, 1986^[112]) :

$$H_{ww} \cong \frac{16 \cdot H_{\max A}^2 \cdot H_{\max B}^2}{(H_{\max A} + H_{\max B})^4} \quad (\text{A. III. 2. 27})$$

La validité de ces équations a été vérifiée expérimentalement sur différents composés et leurs mélanges (caféine anhydre, stéarate de magnésium, PEG 4000, lauryl sulphate de sodium et stéarate de sodium (*Leuenberger, 1985* ^[105]; *Leuenberger et Rohera, 1986* ^[112])). Les résultats obtenus montrent que les équations proposées permettent une bonne estimation du terme H_{ww} (Tableau A. 6).

Mélanges binaires	H_{ww} (exp)	H_{ww} (A. III. 2. 26)	H_{ww} (A. III. 2. 27)
Caféine/stéarate de magnésium	0,25	0,24	0,23
Caféine/PEG 4000	0,48	0,22	0,31
Caféine/lauryl sulphate de sodium	0,11	0,03	0,04
Caféine/stéarate de sodium	0,16	0,19	0,32

Tableau A. 6. Valeurs expérimentales et valeurs calculées du terme d'interaction H_{ww} (*Leuenberger, 1985* ^[105])

Quels que soient les mélanges étudiés, une bonne corrélation est obtenue entre les résultats calculés et expérimentaux. Il faut cependant faire remarquer que le calcul de H_{ww} est très sensible à des variations de γ_A , γ_B , $H_{\max A}$, et $H_{\max B}$.

Pour γ , les résultats semblent contradictoires. *Leuenberger et Jetzer* (*Jetzer et al., 1983* ^[81]; *Leuenberger, 1985* ^[105]) obtiennent une relation linéaire entre γ et la composition du mélange pour de nombreux systèmes binaires composés de produits aux propriétés de déformation identiques ou très différentes. Au contraire, pour les mêmes mélanges que ceux cités précédemment, *Leuenberger et Rohera* (*Leuenberger et Rohera, 1986* ^[112]) observent une évolution qui se décompose en deux zones linéaires. Le point d'intersection de ces deux zones varie en fonction de la nature du mélange. Ce type de représentation est interprété comme le signe d'un processus d'inversion de phase. La composition critique du mélange

pour laquelle survient cette inversion dépend des propriétés physico-chimiques de chaque constituant.

III. 2. 1. 3. Résistance à la rupture.

De nombreux auteurs se sont intéressés à la relation entre la résistance à la rupture et la proportion relative des deux constituants d'un mélange binaire compacté. Cinq types de relation ont été observées (Figure A. 31) avec parfois des résultats contradictoires entre les auteurs (Tableau A. 7).

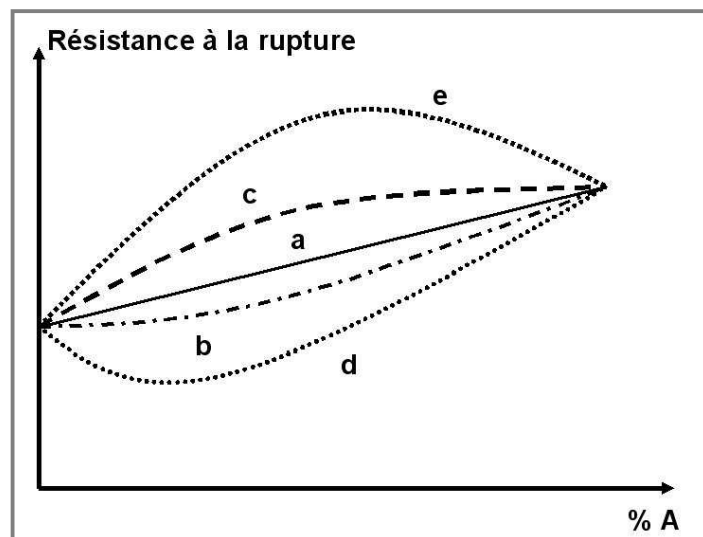


Figure A. 31. Relations observées entre la résistance à la rupture et la composition massique du mélange (a : relation linéaire ; b et d : relation négative ; c et e : relation positive)

(Leuenberger, 1982^[104]; Fell, 1996^[40])

Références	Constituants du mélange	Comportement	Résultat
Fell et Newton (<i>Fell et Newton, 1970</i> ^[42])	Lactoses	Fragiles	a
Newton et al. (<i>Newton et al., 1977</i> ^[134])	Ph. dicalcique/Phenacetine	Fragile/ ?	e
Sheikh Salem et Fell (<i>Sheikh-Salem et Fell, 1981</i> ^[173])	Chlorure de sodium/Lactose	Plastique/Fragile	b, d*
Leuenberger (<i>Leuenberger, 1982</i> ^[104])	Lactose anhydre/ Sucrose	Fragile/Fragile	a
	Lactose monohydrate/Sucrose	Fragile/Fragile	d
Cook et Summers (<i>Cook et Summers, 1985</i> ^[28])	Aspirine/Emcompress	Plastique/Fragile	e
Rubinstein et Jackson (<i>Rubinstein et Jackson, 1987</i> ^[163])	Chlorure de sodium/Polyéthylène	Plastique/plastique	a
Rubinstein et Garr (<i>Rubinstein et Garr, 1991</i> ^[162])	Ph. dicalcique/MCC	Fragile/plastique	e

* Résultat fonction de la pression appliquée, de la taille des particules et de la vitesse de compression.

Tableau A. 7. Exemples de relations observées entre la résistance à la rupture et la nature des mélanges binaires compactés

➤ **Modèle de Cheng.**

Une première approche est proposée par Kocova et Pilpel (*Kocova et Pilpel, 1973* ^[92]; *York et Pilpel, 1973* ^[197]; *Kocova et Pilpel, 1974* ^[91]; *Chan et al., 1983* ^[23]) pour la résistance à la rupture. Ces auteurs proposent d'appliquer le modèle de Cheng (*Cheng, 1968* ^[24]) qui fait intervenir la densité de la poudre, la distribution granulométrique et les forces interparticulaires.

Ce modèle déjà utilisé pour des composés simples est appliqué à des mélanges binaires en faisant intervenir la composition du mélange. Pour la résistance à la rupture, σ_r , la relation est la suivante :

$$\sigma_r = h(t) \cdot \frac{abc}{2v_{mix}} \cdot \frac{\rho}{\rho_s} \cdot M[\overline{S_A} y^2 + 2\overline{S_{AB}} y(1-y) + \overline{S_B} (1-y)^2] \quad (\text{A. III. 2. 28})$$

avec

$$h(t) = h[t_0 - \frac{d_{mix}}{3} (\frac{\rho}{\rho_0} - 1)] \quad (\text{A. III. 2. 29})$$

a, b : constantes

c : nombre de coordination moyen

d_{mix} : diamètre moyen des particules du mélange (μm)

S : surface moyenne des particules

v_{mix} : volume moyen des particules du mélange

y : fraction massique du composant B

ρ : densité vrac de la poudre (g. cm^{-3})

ρ_0 : densité vrac de la poudre (g. cm^{-3}) quand $\sigma_r = 0$

ρ_s : densité particulaire de la poudre (g. cm^{-3})

Dans cette équation, M est une mesure de l'homogénéité du mélange. Cette équation est donc valable si les phénomènes de ségrégation sont limités. Les paramètres de taille sont déterminés à partir de la mesure de la taille des particules. Cette relation suppose que les forces interparticulaires A-A, B-B et A-B sont identiques. En pratique, l'application de ce modèle nécessite de déterminer expérimentalement le produit $h(t).abc$, de connaître la composition du mélange et les paramètres de taille des composés. Ce modèle a été appliqué à des mélanges binaires (associations binaires de carbonate de calcium, d'ultramarine et de lactose α monohydrate) (*Kocova et Pilpel, 1973* ^[92]; *1974* ^[91]; *Kurup et Pilpel, 1978* ^[98]) et permet une approximation à +/- 20 %. Ces mêmes auteurs proposent également d'appliquer ce modèle à un mélange ternaire (application à un mélange lactose α monohydrate/stéarate de magnésium/amidon de maïs). Ils observent une variation du même ordre de grandeur que celle obtenue pour les mélanges binaires. Ces relations semblent applicables à des mélanges multicomposés dont les tailles des particules sont très proches.

En cas de grandes différences des paramètres granulométriques, l'utilisation de valeurs moyennes pour les paramètres de taille n'est plus valable.

➤ **Modèle de Leuenberger.**

Pour des matériaux fragiles, la relation de Leuenberger proposée pour déterminer la dureté des mélanges binaires peut être transposée à la résistance à la rupture mesurée en mode diamétral (*Leuenberger, 1982*^[104]).

$$\sigma_M = \sigma_{\max A}^x \sigma_{\max B}^{1-x} \sigma_{ww}^{x(1-x)} [1 - \exp(-\gamma_M \sigma_c \rho_r)] \quad (\text{A. III. 2. 30})$$

σ_M : résistance à la rupture du mélange

$\sigma_{\max A}$ et $\sigma_{\max B}$: résistance à la rupture de A et de B à porosité nulle

σ_{ww} : paramètre d'interaction

x : proportion de A dans le mélange AB

γ_M : susceptibilité à la compression du mélange

σ_c : contrainte de compression

ρ_r : densité relative du mélange

Expérimentalement, une bonne corrélation est obtenue entre la résistance à la rupture calculée et la résistance à la rupture mesurée expérimentalement, pour un mélange sucrose/lactose anhydre. D'autres essais menés sur des mélanges binaires contenant de la caféine ont permis de déterminer les valeurs du terme d'interaction σ_{ww} . Dans le cas particulier de ces mélanges, les valeurs obtenues pour σ_{ww} sont les mêmes que celles qui avaient été mises en évidence pour la dureté Brinell (Part. A. III. 2. 1. 2).

➤ **Autres modèles.**

En complément de leur modèle pour la porosité de mélanges compactés, Ramaswamy et al. (*Ramaswamy et al.*, 1970^[149]) proposent également un modèle pour déterminer la résistance à la rupture ($\bar{\delta}$, résistance à la rupture en mode diamétral). Ils se placent toujours dans le cas idéal de particules de taille très proche et proposent une méthode de calcul à partir des résistances à la rupture des composés seuls et de leurs proportions volumiques dans le mélange :

$$\bar{\delta}_{\text{mix}} = \bar{\delta}_R \cdot (\bar{\delta}_{A\text{max}})^{x_A} \cdot (\bar{\delta}_{B\text{max}})^{x_B} \quad (\text{A. III. 2. 31})$$

$\bar{\delta}_{\text{mix}}$: résistance à la rupture du mélange pour une porosité ϵ_{mix} donnée

$\bar{\delta}_{A\text{max}}$ et $\bar{\delta}_{B\text{max}}$: résistance à la rupture maximale (à une porosité nulle) des compacts de A et de B

x_A et x_B : proportions volumiques de A et de B dans le mélange

$$\bar{\delta}_R = \bar{\delta}_{\text{mix}} / \bar{\delta}_{\text{max}} = \exp(-m_{\text{mix}} \cdot \epsilon_{\text{mix}}) \quad (\text{A. III. 2. 32})$$

$\bar{\delta}_{\text{max}}$: valeur de $\bar{\delta}$ à porosité nulle (pour les compacts de A et de B)

m_{mix} : constante

ϵ_{mix} : porosité du mélange compacté

$$\bar{\delta}_R = \exp(-m_A^{x_A} \cdot m_B^{x_B} \cdot \epsilon_{\text{mix}}) \quad (\text{A. III. 2. 33})$$

Les valeurs expérimentales obtenues sur un mélange naphtalène/anhydride phtalique sont en bon accord avec les valeurs calculées à partir des relations A. III. 2. 31, A. III. 2. 32 et A. III. 2. 33, avec une marge qui est de +/- 10 %.

III. 2. 2. Modèle "d'ajustement structure - dépendant".

Ce modèle (*Van Veen et al., 2004* ^[188]) se base sur l'association du "modèle série" et du "modèle parallèle". Dans un matériau formé de deux constituants, les deux composés peuvent être couplés en parallèle ou en série (Figure A. 32). Dans le "modèle parallèle", les contraintes dans les deux constituants sont égales alors que dans le "modèle série", ce sont les déformations qui sont identiques dans les deux constituants. Ces modèles pris séparément ne prennent pas en compte le fait que le matériau est formé d'une phase discontinue et d'une phase continue formées par chacun des constituants. Pour décrire le mélange binaire, les deux modèles sont associés pour former le modèle "d'ajustement structure - dépendant" (*Kolarik, 1994* ^[93]).

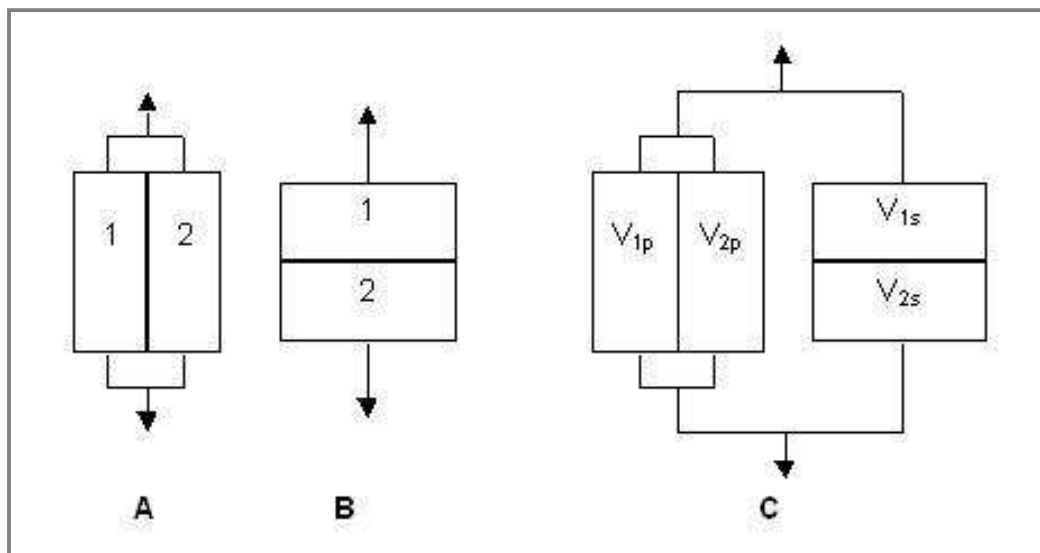


Figure A. 32. Représentation schématique de la structure d'un matériau constitué de deux composants

(A) Composants couplés en parallèle - (B) Composants couplés en série - (C) Représentation schématique du modèle "d'ajustement structure - dépendant", V = fraction volumique pour chaque constituant 1 ou 2, couplés en parallèle (V_p) ou en série (V_s)

(*Van Veen et al., 2004* ^[188])

Selon ce modèle, une propriété mécanique Y_m du mélange est obtenue à partir du couplage en parallèle et en série :

$$Y_m = Y_p \cdot V_p + Y_s \cdot V_s \quad (\text{A. III. 2. 34})$$

Y_p et Y_s : propriétés mécaniques de la branche "parallèle" et "série"

V_p et V_s : fractions volumiques de la branche "parallèle" et "série"

$$Y_p = (Y_1 \cdot V_{1p} + Y_2 \cdot V_{2p}) / V_p \quad (\text{A. III. 2. 35})$$

Y_1 et Y_2 : propriétés mécaniques de A et de B

V_{1p} et V_{2p} : proportions volumiques de A et de B dans la branche "parallèle" ($V_p = V_{1p} + V_{2p}$)

$$Y_s = V_s / (V_{1s}/Y_1 + V_{2s}/Y_2) \quad (\text{A. III. 2. 36})$$

V_{1s} et V_{2s} : proportions volumiques de A et de B dans la branche "série" ($V_s = V_{1s} + V_{2s}$)

En combinant ces équations, Y_m s'écrit :

$$Y_m = (Y_1 \cdot V_{1p} + Y_2 \cdot V_{2p}) + [V_s / (V_{1s}/Y_1 + V_{2s}/Y_2)] \cdot V_s \quad (\text{A. III. 2. 37})$$

$$\text{avec } V_{1p} + V_{2p} + V_{1s} + V_{2s} = V_p + V_s = V_1 + V_2 = 1 \quad (\text{A. III. 2. 38})$$

L'application de ce modèle suppose que les interactions entre les constituants soient suffisamment fortes pour permettre la transmission des contraintes. Si la propriété Y du constituant 1 est fortement supérieure à celle du constituant 2, l'équation devient :

$$Y_{m+} = (Y_1 \cdot V_{1p} + Y_2 \cdot V_{2p}) + Y_2 \cdot V_s \quad (\text{A. III. 2. 39})$$

Si les interactions entre les deux constituants sont très faibles, la transmission des contraintes est impossible. Dans ce cas, la branche "série", ne contribue pas à la propriété du mélange et la propriété mécanique dépend uniquement de la branche "parallèle" du

modèle. Dans ce cas, la valeur basse de la propriété (Y_m) est définie de la manière suivante :

$$Y_m = Y_1 \cdot V_{1p} + Y_2 \cdot V_{2p} \quad (\text{A. III. 2. 40})$$

A partir des deux équations précédentes, l'équation générale est transformée pour faire intervenir un facteur d'interaction, A :

$$Y_m = (Y_1 \cdot V_{1p} + Y_2 \cdot V_{2p}) + A \cdot Y_2 \cdot V_s \quad (\text{A. III. 2. 41})$$

Dans cette équation, on suppose toujours qu'un des constituant du mélange a une propriété mécanique fortement supérieure à celle de l'autre constituant.

Lorsque $A = 0$, il n'y a pas d'interaction entre les deux constituants. Quand $A = 1$, l'interaction entre les deux constituants est maximale. A est obtenu en réalisant une étude complémentaire sur le mélange dont la composition correspond au minimum de l'équation A. III. 2. 41.

Pour s'affranchir de l'influence de la porosité, les auteurs utilisent ce modèle avec les valeurs des propriétés extrapolées à porosité nulle obtenues sur les composés seuls. Les valeurs extrapolées sont obtenues en appliquant le modèle issu de la théorie de la percolation (Part. II. 5. 2) :

$$Y = Y_0 \cdot [(V - V_{cr}) / (1 - V_{cr})]^T \quad (\text{A. III. 2. 42})$$

Y : propriété mécanique étudiée

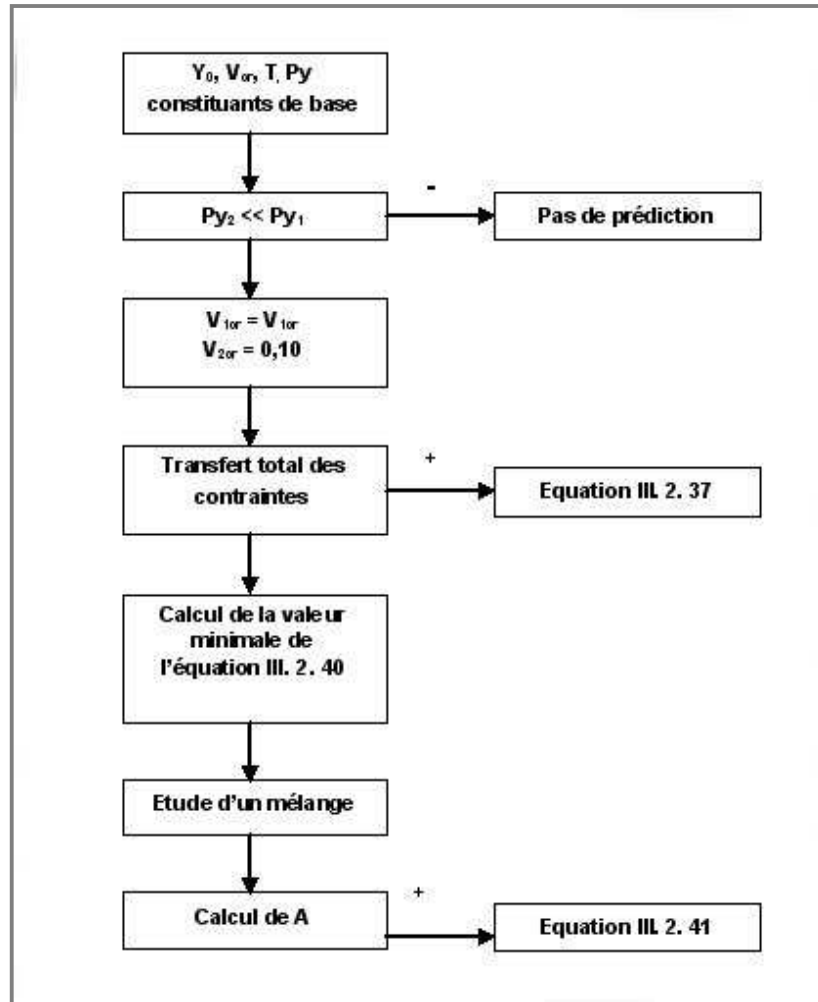
Y_0 : valeur de la propriété mécanique Y à une porosité nulle

V : fraction volumique de la fraction solide dans le système compacté

V_{cr} : fraction volumique critique de la fraction solide assimilé à un seuil de percolation

T : exposant critique qui décrit les variations de la propriété Y autour du seuil de percolation

Le diagramme de la Figure A. 33 détaille les différentes étapes à suivre pour appliquer le modèle. Son utilisation suppose que les seuils moyens d'écoulement plastique des deux constituants soient différents.



**Figure A. 33. Démarche pour appliquer le modèle
"d'ajustement structure - dépendant"
(d'après (Van Veen et al., 2004^[188]))**

La comparaison aux données expérimentales obtenues sur des mélanges NaCl/amidon semble montrer que l'équation A. III. 2. 37 est la plus appropriée pour l'étude du module d'élasticité, alors que l'équation A. III. 2. 41 est plus appropriée pour la résistance à la rupture.

III. 2. 3. Influence de la composition de mélanges binaires sur les indices adimensionnels de Hiestand.

Les indices adimensionnels définis par Hiestand et Smith (*Hiestand et Smith, 1984* ^[64]) associent différentes propriétés mécaniques entre elles afin de quantifier et d'évaluer les performances en compression (cf. Chap. A. II. 4. 4).

Hiestand et Smith (*Hiestand et Smith, 1984* ^[64]) proposent d'appliquer ces indices à la caractérisation de composés simples mais également à des mélanges de poudres multicomposants. Il propose une prédiction qualitative de ces indices à partir des indices des composés seuls. Par exemple, l'addition de lactose spray dried à la methenamine (BFI = 0,96) diminue significativement la fragilité du mélange puisque le BFI passe de 0,75 pour un mélange 10/90 m/m à un BFI de 0,15 pour des proportions 75/25 m/m. Williams et McGinity (*Williams et McGinity, 1989* ^[192]) confirment l'approche qualitative proposée par Hiestand, puisque aucune loi d'additivité de ces indices n'a été observée.

Majuru et Wurster (*Majuru et Wurster, 1997* ^[122]; *Wurster et al., 1999* ^[193]) ont adopté une approche quantitative de la relation entre ces indices et la composition de ces mélanges. Dans leur étude, la force de compression est adaptée de manière à toujours obtenir des comprimés de 3 g dont la densité relative est 0,83 (quelle que soit la nature du mélange). Les représentations du BFI et du SI en fonction de la composition des différents mélanges étudiés ne sont pas toujours régulières même pour des mélanges binaires de composés dont le mode de consolidation est identique.

Par contre, il apparaît que lorsqu'il s'agit d'un mélange de composés qui se comportent de la même façon sous pression (deux composés plastiques ou deux composés fragmentaires), l'indice de liaison BI du mélange évolue linéairement en fonction de la composition massique du mélange. Pour chaque constituant, les contacts qui subsistent après la décompression ne semblent pas être modifiés par la présence d'un deuxième constituant. Cela revient à constater que la présence d'un autre composé ne semble pas modifier la nature de la déformation ou de la relaxation du premier. Comme le BI dépend majoritairement du nombre de contacts et non pas des forces mises en jeu et que le nombre de contacts pour chaque constituant n'est pas modifié, il semble logique que chaque constituant contribue au BI en fonction de sa proportion dans le mélange. Cette linéarité suppose que les forces

d'interactions A-A, B-B et A-B sont de modules comparables. L'indice de liaison BI_M d'un mélange peut donc être estimé à partir de la relation suivante (*Wurster et al.*, 1999^[193]) :

$$(BI)_M = (\%w)_A(BI)_A + (\%w)_B (BI)_B \quad (A. III. 2. 43)$$

$(\%w)_A$ et $(\%w)_B$: fraction massique de A et de B dans le mélange AB exprimées en %

BI_A et BI_B : indices de liaison des composant A et B

Pour des mélanges au comportement plastique/plastique ou fragile/fragile, les valeurs calculées sont très bien corrélées avec les valeurs expérimentales. Cette bonne corrélation semble montrer que chaque constituant contribue à l'indice total en fonction de ses proportions massiques dans le mélange.

Dans le cas de composés dont le comportement en compression est différent (fragmentaire, f et plastique, p), l'évolution de l'indice de liaison du mélange en fonction de sa composition massique suit une relation polynomiale du second degré :

$$(BI)_M = (BI)_p + B(\%w)_f + C(\%w)_f^2 \quad (A. III. 2. 44)$$

BI_p : indice de liaison du constituant plastique du mélange

$(\%w)_f$: fraction massique du constituant fragmentaire du mélange exprimé en %

B et C : coefficients obtenus expérimentalement

Pour les mélanges étudiés, une déviation négative est observée. Un tel phénomène avait déjà été observé pour un mélange fragile/plastique (sulfathiazole de sodium/cellulose microcristalline) par Williams et McGinity (*Williams et McGinity*, 1989^[192]). Dans ce type de mélange, la déformation du composé fragmentaire semble être moins importante en présence d'un composé plastique. Sa contribution aux liaisons est plus faible que ce qui était attendu en tenant compte de ses proportions massiques dans le mélange.

Des observations expérimentales de Majuru et Wurster (*Majuru et Wurster, 1997* ^[122]) ont montré que ces équations (A. III. 2. 43 et 44) pouvaient être proposées pour prédire les indices de liaison de tels mélanges binaires. Par la suite, Wurster, Majuru et Oh (*Wurster et al., 1999* ^[193]) ont déterminé expérimentalement une valeur de $-4,257.10^{-4}$ pour B et de $2,569.10^{-6}$ pour C ($R^2 = 0,906$). Ces valeurs ont été obtenues à partir des données expérimentales obtenues sur des mélanges amidon/lactose anhydre, cellulose microcristalline (avicel PH 101[®])/lactose, amidon prégélatinisé/sulfathiazole et cellulose microcristalline (avicel PH 101[®])/sulfathiazole qui sont des mélanges que l'on peut qualifier de plastique/fragmentaire. L'équation générale obtenue est la suivante :

$$(BI)_M = (BI)_p - 4,257.10^{-4} (\%w)_f + 2,569.10^{-6} (\%w)_f^2 \quad (A. III. 2. 45)$$

Les auteurs émettent l'hypothèse que la valeur de C inclut l'indice de liaison du composé fragmentaire du mélange $(BI)_f$ et une constante, K :

$$C = K (BI)_f \quad (A. III. 2. 46)$$

Cette hypothèse permet d'obtenir une équation générale qui prend en compte l'indice de liaison du composé fragmentaire et celui du composé plastique (les auteurs (*Wurster et al., 1999* ^[193]) ont choisi une fonction racine carrée pour réduire l'effet des termes en x^2):

$$(BI)_m^{1/2} = (BI)_p^{1/2} - d (\%w)_f + e (BI)_f^{1/2} (\%w)_f^2 \quad (A. III. 2. 47)$$

Expérimentalement, $d = 1,44. 10^{-3}$ et $e = 8,00. 10^{-5}$.

$(BI)_m$, $(BI)_p$, $(BI)_f$: indices de liaison du mélange, du constituant plastique et du constituant fragmentaire

$(\%w)_f$: proportion massique du constituant fragmentaire exprimée en %

L'utilisation de ces équations pour déterminer par le calcul les indices de liaison de mélanges binaires donne une très bonne corrélation avec les données expérimentales. Il faut toutefois

faire remarquer que ce modèle est empirique et qu'il n'a été utilisé que sur un nombre limité de mélanges.

III. 3. APPLICATION DE LA THEORIE DE LA PERCOLATION A DES MELANGES BINAIRES.

La théorie de la percolation est une théorie statistique qui étudie des systèmes désordonnés dans lesquels les composants sont aléatoirement distribués (Part. A. II. 5. 2). Une des grandeurs caractéristiques de cette théorie est le seuil de percolation. Ce seuil correspond à la probabilité maximale à laquelle apparaît un amas de taille infinie. Au niveau de ce seuil, certaines propriétés du système changent brusquement (*Stauffer et Aharony, 1994* ^[180]). Cette théorie est largement utilisée dans de nombreux domaines scientifiques. Elle a été introduite dans le domaine pharmaceutique par Leuenberger (*Leuenberger et al., 1987* ^[114]).

III. 3. 1. Définition de la percolation pour des mélanges binaires.

Dans le cas des mélanges, il existe deux phénomènes de percolation distincts. Si l'on considère une composition donnée du mélange, les seuils de percolation pour une propriété du système peuvent être observés (Part. A. II. 5. 2). Par contre si l'on étudie l'influence de la composition sur une propriété du système, il s'agit d'une percolation de composition.

Si l'on considère un mélange binaire A/B compacté, la probabilité de percolation P_A est égale à la proportion du composé A dans le mélange et $P_B = 1 - P_A$ correspond à la proportion de B dans le mélange. Dans ce cas, la porosité est négligée, ce qui implique de considérer un comprimé de porosité nulle ou de porosité constante.

Pour les mélanges binaires, il existe deux seuils de percolation, c'est à dire deux rapports volumiques critiques. Ces phénomènes de percolation ne sont observables que si les composés A et B possèdent des propriétés physiques et des comportements différents.

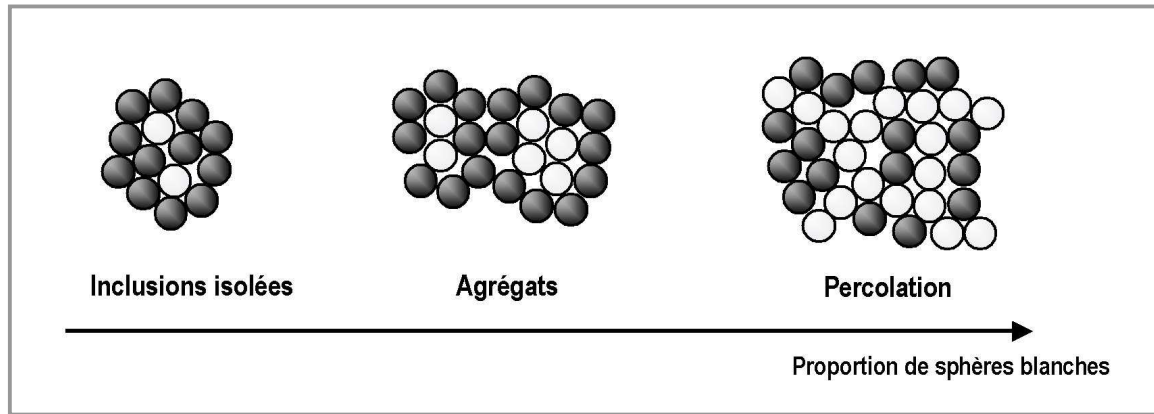


Figure A. 34. Représentation schématique d'un mélange binaire de sphères de même taille en fonction de leurs proportions dans le mélange (d'après (Bouvard, 2000^[13]))

Pour de faibles proportions de A, c'est-à-dire pour une faible valeur de P_A , le composé A forme un amas de taille finie dans la matrice du composé B (Figure A. 34). Quand P_A augmente, on atteint le seuil de percolation de A, P_{cA} , où A commence juste à percoler le système. Au dessus de P_{cA} , les deux composés percolent le système, c'est-à-dire qu'il y a coexistence de deux matrices imbriquées. Quand P_A augmente fortement, la taille de l'amas de A augmente alors que celle de B diminue. Pour une valeur de P_A qui correspond à $1 - P_{cB}$, le composé B commence à former des amas de taille finie dispersés dans la matrice formée par le composé A. Dans un mélange binaire, le seuil de percolation est caractéristique d'une **percolation de sites** et dépend uniquement du nombre de sites occupés dans le système.

Quand un mélange de poudre est comprimé, trois types de liaison peuvent se former avec une probabilité p de formation:

- A-A (cohésion) avec une probabilité p_A ,
- B-B (cohésion) avec une probabilité p_B ,
- A-B (adhésion) avec une probabilité p_{AB} .

Le seuil de percolation p_c dépend du nombre de sites occupés et de la capacité à former des liaisons, ce qui est un cas typique de **percolation de site et de liaison**. Ainsi, quand la probabilité de liaison est faible, plus de sites doivent être occupés pour pouvoir percoler le système.

III. 3. 2. Mise en évidence des seuils de percolation dans le cas d'un mélange binaire.

III. 3. 2. 1. Mise en évidence par analyse d'image.

Certains auteurs ont utilisé l'analyse d'image à partir de clichés de microscopie électronique pour mettre en évidence les seuils de percolation dans le cas d'un mélange binaire (*Leuenberger et Rohera, 1986* ^[112]; *Bouvard, 2000* ^[13]; *Melgoza et al., 2001* ^[127]). Il s'agit d'une estimation car cette méthode nécessite une extrapolation d'un système en deux dimensions (observation de la surface des compacts) à un système en trois dimensions. Cette méthode est souvent utilisée comme une aide à la compréhension des phénomènes observés.

Par cette technique, Leuenberger et al. (*Leuenberger et Rohera, 1986* ^[112]) observent une inversion de phase au niveau de la surface de comprimés composés de caféine et de lauryl sulfate de sodium. Le lauryl sulfate de sodium qui est un composé plastique occupe une part importante de la surface des comprimés. Pour des proportions de lauryl sulfate de sodium supérieures à 20-30 % m/m, la caféine se retrouve encapsulée et l'inversion de phase a eu lieu en surface (Figure A. 35). Ces observations sont en accord avec les observations expérimentales, puisqu'un seuil avait été observé pour le paramètre γ du modèle de Leuenberger (*Leuenberger, 1982* ^[104]; *Jetzer et al., 1983* ^[83]) à environ une proportion massique de lauryl sulfate de sodium d'environ 25 %.

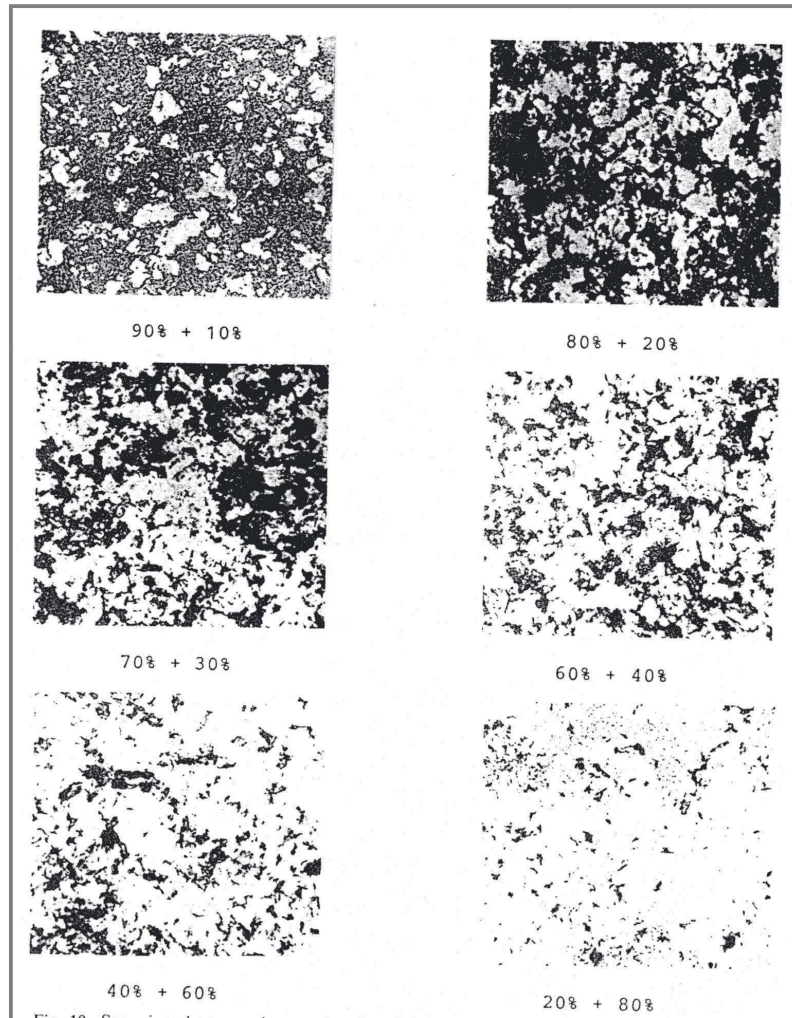


Figure A. 35. Surface de comprimés de caféine/lauryl sulfate de sodium ($\sigma_c \approx 155$ MPa, proportions massiques) (Leuenberger et Rohera, 1986^[112])

III. 3. 2. 2. Estimation à partir de l'aptitude au tassement des mélanges.

Deux seuils de percolation sont obtenus lorsque l'on représente la densité tassée (déterminée au moyen d'un volumétre de tassement) en fonction de la fraction volumique dans le mélange (Holman et Leuenberger, 1990^[68]; Holman, 1991^[66]; 1991^[65]). Ces deux seuils correspondent aux seuils de percolation de chaque substance (Figure A. 36).

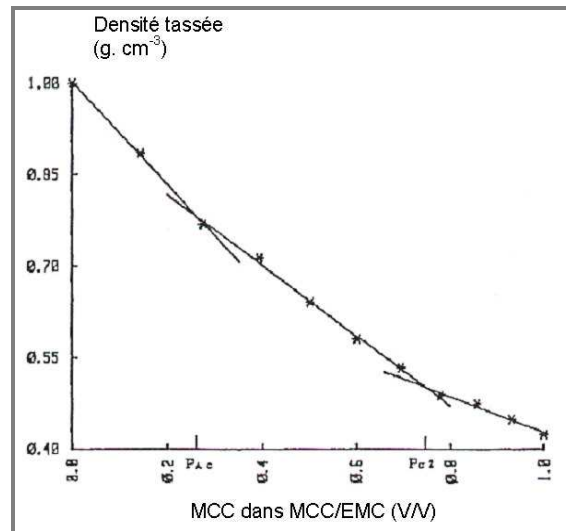


Figure A. 36. Densité tassée d'un mélange cellulose microcristalline (MCC)/lactose β anhydre (EMC) en fonction de la fraction volumique de cellulose microcristalline (Holman et Leuenberger, 1990^[68]), les excipients non pas subits de préparation préalable

La comparaison de ces seuils à ceux obtenus dans la littérature permettent par exemple de mettre en évidence un arrangement selon le système cubique simple pour un mélange lactose β anhydre/phosphate dicalcique dihydrate et un arrangement selon le système cubique faces centrées pour un mélange phosphate dicalcique dihydrate/cellulose microcristalline.

III. 3. 2. 3. Estimation à partir des propriétés mécaniques des mélanges.

La représentation de $\ln H_0$ (dureté mesurée en indentation et extrapolée à une porosité nulle) (Holman et Leuenberger, 1990^[68]; Holman, 1991^[66]; 1991^[65]) en fonction de la composition du mélange montre également plusieurs zones linéaires et un ou plusieurs seuils de percolation. Le deuxième seuil de percolation n'est pas toujours visible. Dans le cas d'un mélange Phosphate de calcium dihydrate/Cellulose microcristalline (Figure A. 37), le seuil de percolation de la cellulose n'est pas visible car le phosphate de calcium a un rôle plus marqué sur la dureté du mélange en raison d'une dureté plus de six fois supérieure à celle de la cellulose. Le seuil de percolation du phosphate de calcium est obtenu pour des proportions volumiques de 69 %.

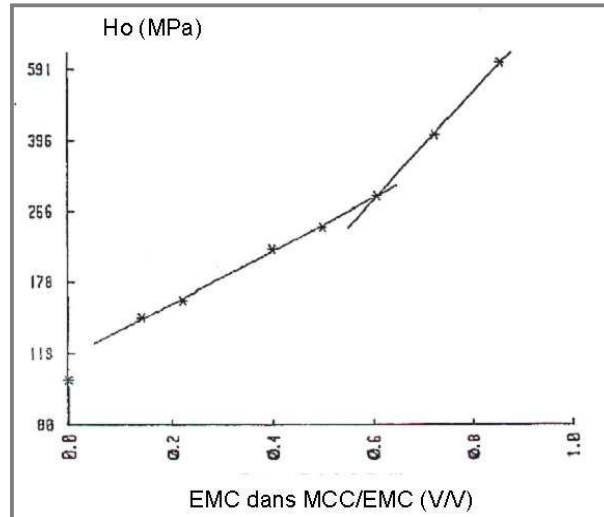


Figure A. 37. Dureté Brinell extrapolée à porosité nulle en fonction de la composition volumique d'un mélange cellulose microcristalline (MCC)/phosphate de calcium dihydrate (EMC)
(Holman et Leuenberger, 1990^[68])

De plus, il faut également faire remarquer que la probabilité de formation d'une liaison est reliée au seuil moyen d'écoulement plastique du matériau, donc à la pression appliquée. Pour des pressions nettement inférieures au seuil moyen d'écoulement plastique, la probabilité de former des liaisons sera presque nulle, alors qu'elle sera proche de l'unité pour des pressions proches du seuil moyen d'écoulement plastique. Dans ce cas, l'existence de l'amas infini dans un mélange binaire avec une composition déterminée dépend de l'importance de la pression appliquée puisque les deux matériaux se différencient par des seuils moyens d'écoulement plastique et des ductilités différentes. Cela laisse supposer que la nature de l'amas (fini ou infini) pour une composition donnée change pendant la compression.

Si dans le mélange, les forces d'adhésion (A-B) sont plus intenses que les forces cohésives (A-A et B-B), la dureté sera maximale pour la composition pour laquelle les liaisons d'adhésion sont les plus nombreuses. Si la force des différentes interactions est très proche, aucune liaison ne domine et aucun seuil de percolation n'est observable au niveau de la représentation de la dureté en fonction de la composition du mélange.

III. 3. 3. Développements récents appliqués à l'étude des mélanges binaires.

Kuentz et Leuenberger (*Kuentz et Leuenberger, 2000* ^[95]) proposent d'appliquer à des mélanges binaires la relation de percolation proposée précédemment (percolation de site et de liaison) pour la résistance à la rupture de comprimés de cellulose microcristalline (Part. II. 5. 2, (*Kuentz et al., 1999* ^[97])). Le mélange binaire choisi est un mélange cellulose microcristalline/paracétamol en prenant comme hypothèse que la fraction de cellulose microcristalline domine le mélange et qu'elle est proportionnelle à la fraction solide du mélange total. Pour ce mélange, la relation est la suivante dans le cas de la résistance à la rupture (σ_t mesurée en mode diamétral) (*Kuentz et al., 1999* ^[97]; *Kuentz et Leuenberger, 2000* ^[95]):

$$\sigma_{t(AB)} = k_1 (\rho_{(AB)} - \rho_{c(AB)})^{Tf} \quad (\text{A. III. 3. 1})$$

$\sigma_{t(AB)}$: résistance à la rupture du mélange AB

k_1 : constante

$\rho_{(AB)}$: densité relative du mélange AB

$\rho_{c(AB)}$: densité relative critique assimilée à un seuil de percolation du mélange AB

Tf : exposant critique dans le cas de la résistance à la rupture

La relation précédente est transformée pour obtenir une relation linéaire :

$$\sigma_{t(AB)}^{1/Tf} = k_1^{1/Tf} (\rho_{(AB)} - \rho_{c(AB)}) = a \cdot \rho_{(AB)} + b \quad (\text{A. III. 3. 2})$$

Dans le mélange choisi, un des composants (paracétamol) est très peu comprimable et l'auteur considère qu'il est assimilable à de la porosité. Seule la matrice formée par l'autre constituant participe à la résistance du comprimé et les compacts étudiés ont une densité relative faible. La relation linéaire est obtenue pour toutes les proportions du mélange Cellulose microcristalline/Paracétamol (en prenant $Tf = 2,7$).

Dans le cas particulier du mélange Cellulose microcristalline/Paracétamol, il apparaît également que le seuil de percolation du mélange peut être obtenu à partir des seuils de percolation des deux constituants du mélange selon une relation du type:

$$\rho_{c(AB)} = X_A \cdot \rho_{c(A)} + (1 - X_A) \cdot \rho_{c(B)} \quad (\text{A. III. 3. 3})$$

$\rho_{c(AB)}$: densité relative critique assimilée à un seuil de percolation du mélange AB

ρ_{cA} et ρ_{cB} : densités relatives critiques assimilées à un seuil de percolation de A et de B

X_A : fraction massique de A dans le mélange AB

A partir d'une modification récente du modèle de Heckel qui se base sur la théorie de la percolation (*Kuentz et Leuenberger, 1999* ^[96]), la relation suivante est obtenue pour de faibles contraintes de compression.

$$\sigma_t = k_2 \cdot \sigma^{Tf/2} \quad (\text{A. III. 3. 4})$$

σ_t : résistance à la rupture

k_2 : constante

σ : contrainte de compression

Tf : exposant critique dans le cas de la résistance à la rupture

Expérimentalement, les valeurs obtenues pour Tf en appliquant cette relation sont très proche de la valeur théorique de 2,7 (*Guyon et al., 1987* ^[54]; *Guyon et al., 1990* ^[55]) (2,76 par exemple pour un mélange qui contient 80 % de cellulose microcristalline) exceptées pour les mélanges qui contiennent de fortes proportions de paracétamol et pour lesquelles on obtient des valeurs proches de 3. Ces résultats semblent montrer que cette équation est applicable aux mélanges binaires contenant un composé très peu comprimable (le paracétamol dans cette étude). Elle n'a pas été généralisée à un autre mélange binaire.

Ramirez et al. (*Ramirez et al., 2004* ^[150]) ont étendu ce modèle à des mélanges binaires dans lesquels les deux constituants participent à la résistance mécanique du système. Un

paramètre supplémentaire, σ_0 , est introduit dans le modèle proposé par Kuentz et Leuenberger (*Kuentz et al., 1999*^[97]) :

$$\sigma_t = k (\rho - \rho_c)^{2,7} + \sigma_0 \quad (\text{A. III. 3. 5})$$

σ_t : résistance à la rupture

k : constante

ρ : densité relative

ρ_c : densité relative critique assimilée à un seuil de percolation

σ_0 : résistance à la rupture mesurée sous le seuil de percolation

Le paramètre σ_0 tient compte du fait que la résistance à la rupture peut être non nulle sous le seuil de percolation. Une étude comparative entre les deux modèles semble montrer que le paramètre σ_0 doit être pris en compte. Dans le cas de l'étude menée par Kuentz et Leuenberger (*Kuentz et al., 1999*^[97]), le choix du système étudié explique qu'aucune résistance à la rupture n'ait été mesurée sous le seuil de percolation.

Part. B. ETUDE DES SYSTEMES

SIMPLES

INTRODUCTION.

Le but de ce chapitre est de caractériser de la façon la plus complète possible les propriétés de compression de trois excipients pharmaceutiques (Vivapur 12[®], Fast Flo[®] et A TAB[®]). L'étude du comportement en compression et des propriétés finales des compacts formés à partir de ces trois systèmes sont des étapes indispensables avant de pouvoir aborder les mélanges binaires dans la deuxième partie de cette étude expérimentale. L'ensemble des dispositifs expérimentaux utilisés (étude des systèmes simples et étude des mélanges binaires) sera présenté dans ce chapitre.

La première partie de l'étude des systèmes simples concerne le comportement sous pression des systèmes particuliers. Les différentes techniques disponibles au laboratoire permettent l'accès à de nombreux paramètres tels que les cycles de compression Force/Déplacement ou les paramètres du modèle de Heckel (*Heckel, 1961* ^[61]; *1961* ^[62]). Leurs exploitations ont permis de caractériser et de différencier le comportement sous pression des trois excipients.

L'étude de la compressibilité des systèmes simples a été complétée par la caractérisation de la fraction solide par microtomographie X. Ces caractérisations et l'analyse des résultats ont été menées en collaboration avec P. Porion (Centre de Recherche sur la Matière Divisée, CNRS - Université d'Orléans) et P. Evesque (Laboratoire de Mécanique : Sols – Structure – Matériaux, Ecole Centrale de Paris).

Pour finir, nous nous sommes intéressés aux propriétés mécaniques des systèmes compactés. L'utilisation d'un prototype de micropresse (*Bielawski et al., 2002* ^[8]) nous a permis de mettre en oeuvre des tests de flexion trois points et de microindentation. Les propriétés mécaniques obtenues sont la résistance à la rupture, le module d'élasticité ou module de Young, la ténacité, la dureté Brinell et le module d'élasticité réduit. Le test plus classique de rupture diamétrale a également été utilisé.

I. DEFINITION PHYSICO-CHIMIQUE DES SYSTEMES GRANULAIRES CHOISIS.

I. 1. SYSTEMES GRANULAIRES CHOISIS.

Trois excipients ont été choisis pour cette étude :

- un phosphate dicalcique anhydre, A TAB[®] (lot GW930187, Rhodia) ;
- un lactose α monohydrate partiellement amorphe, Fast Flo[®] (lot 85 000 42062, Foremost) ;
- une cellulose microcristalline, Vivapur 12[®] (lot 5601210932, JRS).

Ce sont des excipients utilisables en compression directe et leurs comportements en compression sont caractéristiques des excipients utilisés dans le domaine pharmaceutique. L'A TAB[®] présente un comportement fragmentaire, le Vivapur 12[®] un comportement plastique et le lactose Fast Flo[®] un comportement intermédiaire.

Pour l'ensemble de cette étude, nous avons choisi de travailler avec une fraction granulométrique de 100-180 μm pour limiter l'influence de la taille des particules. Les poudres ont été tamisées deux fois consécutives (Tamiseur AS 200 Digit, Retsch). Le premier tamisage a été réalisé entre 100 et 180 μm pendant 10 minutes, à une amplitude de vibration de 100. Le deuxième tamisage a consisté à essayer d'éliminer un maximum de fines particules. Pour cela, la fraction 100-180 μm obtenue par le premier tamisage a été tamisée à nouveau sur un tamis de 100 μm , à une amplitude de vibration de 70 pendant 10 minutes.

Deux géométries de compacts ont été étudiées ("barrette" et comprimés cylindriques). La fabrication des compacts cylindriques nécessite l'ajout d'un lubrifiant. Le stéarate de magnésium (NF-BP-MF2 039445, Akcros Chemicals) a été retenu pour éviter les problèmes de grippage et de collage au niveau des poinçons ou de la matrice. La lubrification a été effectuée en interne par 0,5 % ou 1 % (m/m) de lubrifiant en fonction des conditions de

compression. Le stéarate de magnésium est ajouté à l'excipient au moyen d'un mélangeur Turbula® (48 tr. min⁻¹, pendant 5 minutes).

I. 2. CARACTERISATION DES SYSTEMES A L'ECHELLE GRANULAIRE.

I. 2. 1. Etude de la morphologie par microscopie.

I. 2. 1. 1. Microscopie optique.

Les systèmes utilisés sont observés à l'aide d'un microscope optique Olympus BX60® équipé d'une caméra Olympus U-CMAD2®. Les échantillons ne subissent aucune préparation préalable.

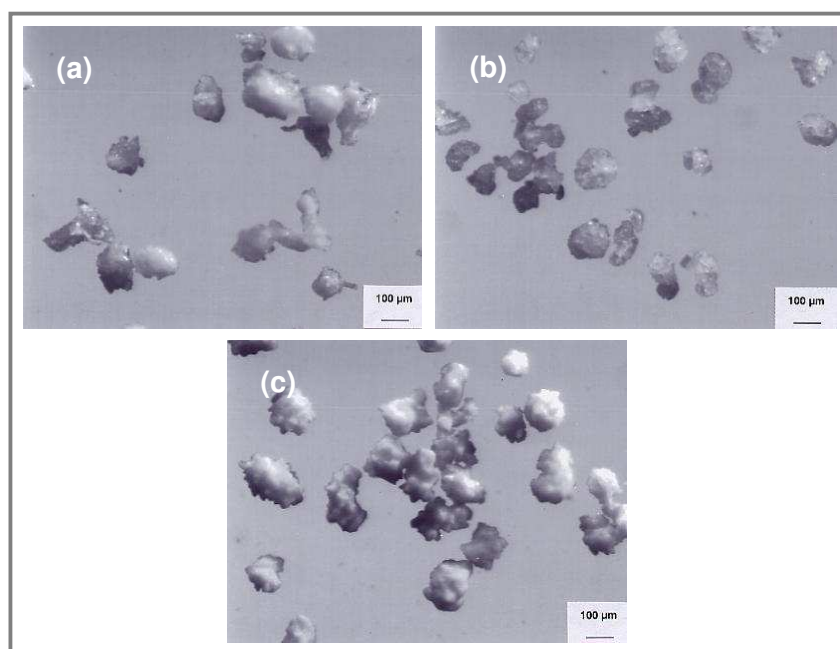


Figure B. 1. Observation en microscopie optique du Vivapur 12® (a), du Fast Flo® (b) et de l'A TAB® (c)

Les observations microscopiques des trois constituants après tamisage (Figure B. 1) mettent en évidence les différences de morphologies entre les trois excipients. Les agglomérats observés ont dans leur majorité une morphologie relativement sphérique.

I. 2. 1. 2. Microscopie électronique à balayage.

La microscopie électronique à balayage fournit des informations sous forme d'images lumineuses qui résultent de l'interaction d'un faisceau d'électrons avec un volume microscopique de l'échantillon étudié.

Le microscope est constitué d'une enceinte sous vide où un faisceau électronique est mis en forme par des lentilles pour exciter l'objet à étudier. Le faisceau d'électrons est focalisé sur la surface de l'échantillon sous forme d'une tache déplacée ligne par ligne de façon à balayer une surface rectangulaire. Le faisceau électronique pénètre ponctuellement dans l'échantillon et y diffuse dans un volume qui dépend de la densité de la matrice ainsi que de l'énergie des électrons incidents. L'interaction entre les électrons incidents et l'échantillon provoque l'émission d'électrons d'énergies différentes. Ces électrons sont recueillis sélectivement par des détecteurs qui transmettent un signal à un écran cathodique dont le balayage est synchronisé avec le balayage de l'objet. Les électrons secondaires produits près de la surface permettent la formation d'une image avec une haute résolution.

Les systèmes étudiés ont été observés au moyen d'un microscope MEB LEO 1530*. Les échantillons sont placés sur des portes échantillons métalliques et sont conservés au préalable pendant 48 h dans un espace clos sous 2 % d'humidité relative. L'utilisation de la microscopie électronique à balayage permet de mieux définir la forme des particules et d'observer leur état de surface (Figure B. 2).

Les agglomérats de Fast Flo® et d'A TAB® ont une morphologie plus ou moins sphérique. Certains agglomérats de Vivapur 12® sont plus allongés en raison de la texture fibreuse des particules qui les constituent.

* Les observations en microscopie électroniques à balayage ont été réalisées au CECM-CNRS de Vitry sur seine (M^{lle} Valette)

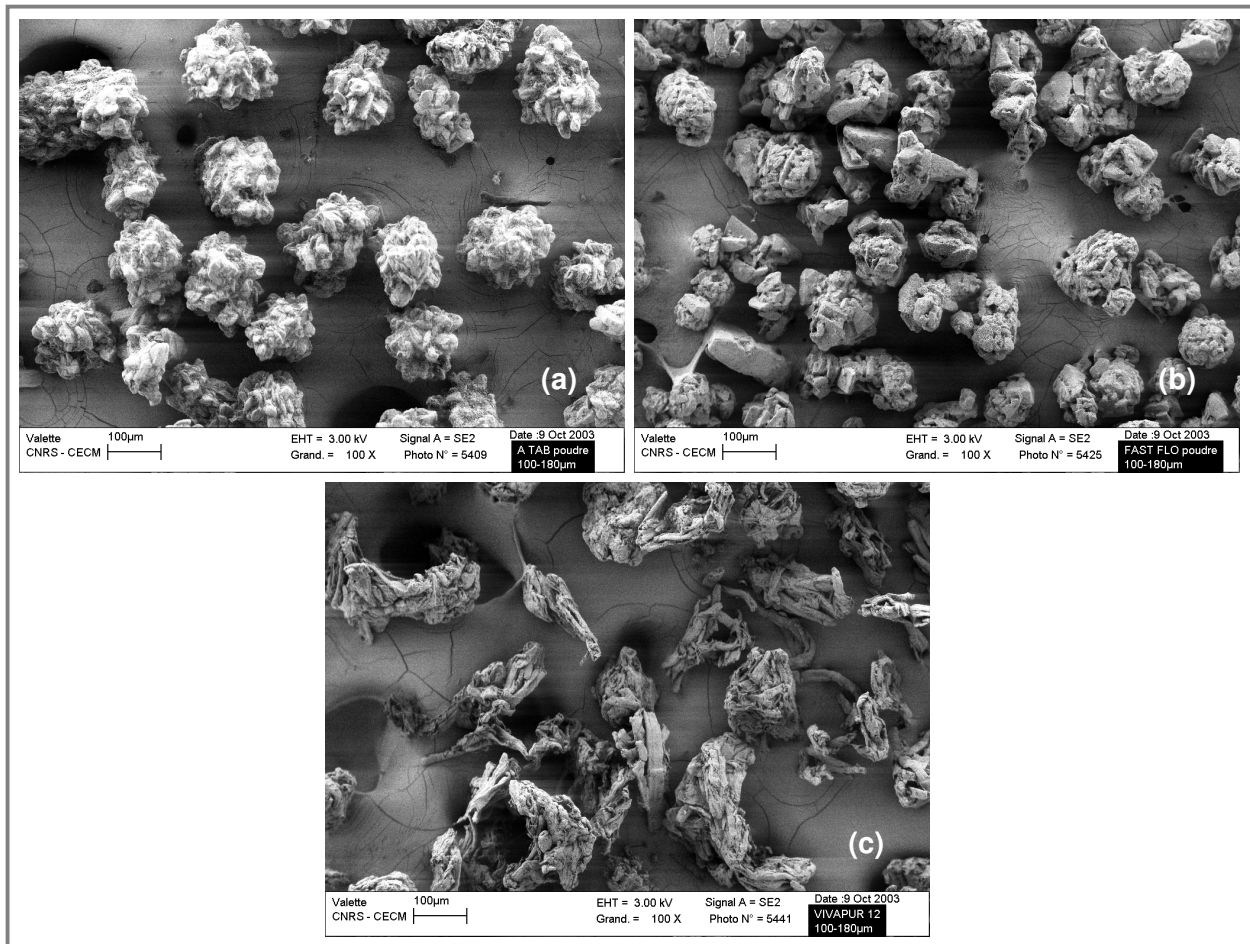


Figure B. 2. Observation en microscopie électronique à balayage de l'A TAB[®] (a), du Fast Flo[®] (b) et du Vivapur 12[®] (c)

I. 2. 2. Analyse granulométrique des systèmes par granulométrie laser.

La granulométrie laser permet de déterminer la taille des particules élémentaires qui constituent une poudre et la fréquence statistique des différentes tailles de grains dans l'échantillon. Cette technique utilise le principe de la diffraction et de la diffusion d'un faisceau lumineux (ici, un faisceau laser monochromatique). En fonction de la taille des particules, deux théories sont appliquées : la théorie de Fraunhofer (diffraction) pour des particules dont le diamètre est supérieur à la longueur d'onde du faisceau laser et la théorie de Mie (diffusion) pour des particules dont le diamètre est du même ordre de grandeur que la longueur d'onde du faisceau lumineux utilisé.

Dans la théorie de Fraunhofer, on suppose que les particules sont sphériques et opaques. Lorsqu'une particule est éclairée par un faisceau de lumière cohérente et monochromatique, il apparaît un motif de diffraction sous la forme de franges concentriques alternativement claires et sombres. Selon cette théorie, l'intensité du rayonnement diffracté est directement reliée au rayon des particules. L'angle de diffraction est d'autant plus grand que les particules sont petites. Généralement, la limite de validité de cette théorie est atteinte lorsque le diamètre des particules avoisine la longueur d'onde incidente (c'est à dire pour des diamètres inférieurs à quelques micromètres).

Les répartitions granulométriques des différentes fractions ont été obtenues à l'aide d'un granulomètre laser COULTER LS 230 ($\lambda = 750 \text{ nm}$) en voie sèche. Le faisceau laser traverse la cellule d'analyse qui contient l'échantillon en suspension dans l'air. La lumière diffractée par les particules est collectée au niveau d'une lentille de Fourier qui réoriente l'image de diffraction sur les photodétecteurs. Toutes les particules de même taille diffractent au même angle et tombent sur le même détecteur (Figure B. 3).

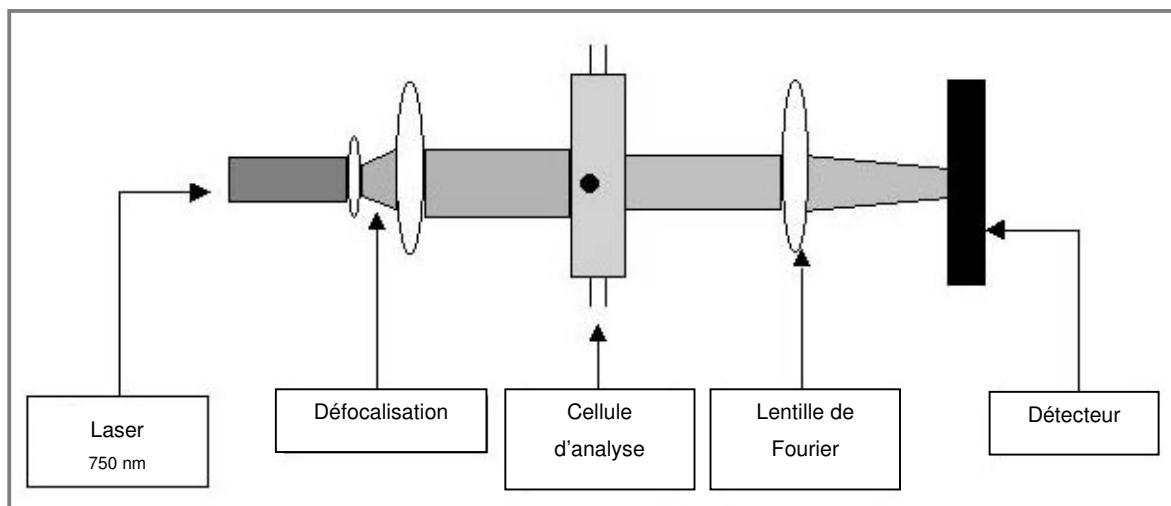


Figure B. 3. Principe expérimental de la granulométrie laser

La vitesse de la trémie d'alimentation et la vibration du banc d'alimentation sont ajustées pour que la "concentration optique" soit comprise entre 5 et 8 %. La théorie appliquée est la théorie de Fraunhofer.

Pour chaque excipient, l'analyse a été répétée trois fois.

La Figure B. 4 montre les distributions granulométriques en volume obtenues pour les différents systèmes après tamisage entre 100 et 180 μm . Les distributions granulométriques (en volume) sont mono modales et centrées autour de 150 μm . Elles sont relativement étroites avec cependant la présence d'agglomérats de taille inférieure à 100 μm pour le Fast Flo[®] et le Vivapur 12[®]. Ces agglomérats n'ont pu être éliminés par tamisage.

Les diamètres des agglomérats pour les trois fractions granulométriques sont reportés dans le Tableau B. 1.

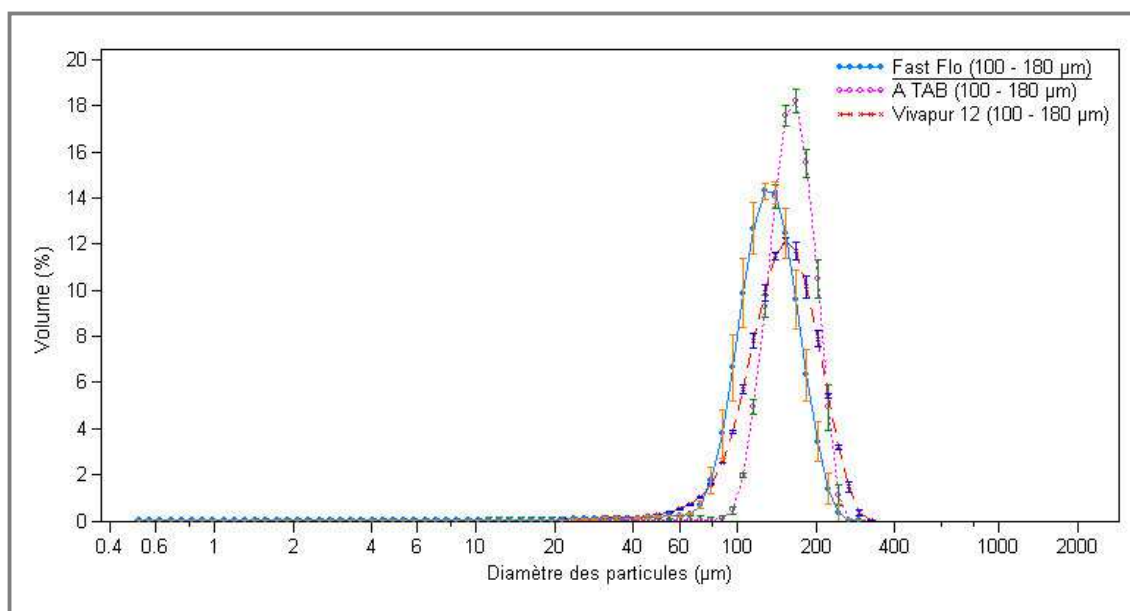


Figure B. 4. Distributions granulométriques (en volume, %) des trois fractions granulométriques

	Diamètre moyen en volume (μm) (moyenne sur trois déterminations)
A TAB[®]	162 +/- 35
Fast Flo[®]	134 +/- 36
Vivapur 12[®]	152 +/- 48

Tableau B. 1. Diamètres moyens (en volume, %) obtenus par granulométrie laser

I. 2. 3. Mesure des masses volumiques particulières par pycnométrie.

La pycnométrie à gaz permet la mesure de la masse volumique particulière d'un matériau. Le principe de la mesure est basée sur la théorie des gaz parfaits. Le plus souvent, l'hélium est utilisé en raison de ses propriétés particulières. Son diamètre moléculaire (2 Å) lui permet de pénétrer dans des microporosités de quelques Angströms de diamètre. De plus, à température ambiante, il s'adsorbe très peu sur la surface de l'échantillon.

La mesure consiste à évaluer la différence entre le volume d'une quantité d'hélium contenue dans une enceinte, à une pression donnée et le volume occupé par cette même quantité de gaz lorsqu'un échantillon préalablement dégazé est introduit. La compression du gaz qui résulte de l'introduction de l'échantillon permet de calculer le volume propre de l'échantillon.

Nos échantillons subissent au préalable un dégazage à 50 °C pendant 800 minutes sous vide afin d'éliminer les gaz et la vapeur d'eau fixés à la surface des particules. La mesure est réalisée à l'aide d'un pycnomètre à gaz ACCUPYC 1330[®] (Micromeritics). Chaque essai est constitué d'une série de 10 mesures et de 20 purges. La masse nécessaire à la mesure est d'environ 4 g pour le Fast Flo[®], de 2 g pour le Vivapur 12[®] et de 5,5 g pour l'A TAB[®]. Les volumes de la cellule de mesure et de la chambre d'expansion sont connus par calibrage. La masse volumique particulière des échantillons (en $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$) est obtenue par le rapport de la masse de l'échantillon et de son volume (Tableau B. 2).

Le Vivapur 12[®] et le Fast Flo[®] possèdent des masses volumiques particulières relativement proches. En raison de sa nature minérale, l'A TAB[®] présente une masse volumique particulière beaucoup plus élevée.

	Masse volumique particulière (g. cm ⁻³)
A TAB[®]	2,8103 +/- 0,0002
Fast Flo[®]	1,5309 +/- 0,0001
Vivapur 12[®]	1,5402 +/- 0,0005
A TAB[®] + 1% St. magnésium	2,7682 +/- 0,0004
Fast Flo[®] + 0,5% St. magnésium	1,5287 +/- 0,0003
Vivapur 12[®] + 0,5% St. magnésium	1,5380 +/- 0,0007

**Tableau B. 2. Masses volumiques particulières des différentes fractions
granulométrique
(moyenne de trois essais)**

I. 2. 4. Mesure des surfaces spécifiques.

Les surfaces spécifiques sont mesurées par la mise en oeuvre de la méthode B.E.T. (Brunauer, Emmett, Teller) basée sur l'adsorption d'un gaz à basse température sur la surface d'un solide.

La méthode consiste à déterminer la quantité de gaz qui s'adsorbe en couche monomoléculaire autour des particules et à relier le volume des molécules de gaz adsorbées à la surface du solide. L'isotherme d'adsorption est déterminé expérimentalement. Elle permet de définir le volume de gaz adsorbé en une monocouche complète et de calculer l'aire de cette couche. Pour cela, on emploie l'équation B.E.T représentative de l'isotherme de physisorption :

$$\frac{P}{V(P_0 - P)} = \frac{1}{CV_m} + \frac{C-1}{CV_m} \cdot \frac{P}{P_0} \quad (\text{B. I. 2. 1})$$

V : volume adsorbé à l'équilibre sous la pression P

V_m : volume de gaz nécessaire pour recouvrir les particules d'une couche monomoléculaire

P : pression à l'équilibre

P₀ : pression de vapeur saturante de l'adsorbat à la température de l'expérience

C : constante

Le domaine de pression relative, P/P₀ est fonction de la nature de l'échantillon.

L'équation BET correspond à l'équation d'une droite, y = a.x + b. A partir de cette équation, il est possible de calculer V_m et C.

$$b = 1/(CV_m)$$

$$a = (C-1)/(CV_m).$$

Une fois V_m (cm³) déterminé, la surface spécifique de l'échantillon est obtenue par la relation suivante :

$$S = \frac{1}{m} \cdot N_A \cdot a_s \cdot \frac{V_m}{V_M} \cdot \left(\frac{\text{m}^2}{\text{g}} \right) \quad (\text{B. I. 2. 2})$$

m : masse de l'échantillon

N_A : constante d'Avogadro

a_s : aire effectivement occupée par une molécule d'adsorbat

V_M : volume moléculaire de l'adsorbat

Les surfaces spécifiques de nos fractions granulométriques ont été obtenues grâce à un appareil de type COULTER SA 3100®. Le gaz utilisé pour réaliser la mesure est l'azote. L'échantillon est au préalable dégazé pendant 800 minutes à 50°C pour permettre la

désorption des gaz adsorbés sur les surfaces. La mesure est réalisée à la température de l'azote liquide (- 196 °C). L'isotherme d'adsorption est tracé pour des valeurs de P/P_0 de 0 à 0,2. L'essai est répété trois fois sur des prélèvements différents.

Les surfaces spécifiques mesurées par la méthode B.E.T sur les trois fractions granulométriques sont reportées dans le Tableau B. 3. Les valeurs obtenues sont faibles pour les fractions de Vivapur 12[®] et de Fast Flo[®]. Même après tamisage, la surface spécifique de l'A TAB[®] reste importante. Cette surface spécifique importante peut s'expliquer par la surface très rugueuse des particules de phosphate de calcium.

	Surface spécifique ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$) (Moyenne sur trois déterminations)
A TAB[®]	11,32 +/- 0,06
Fast Flo[®]	0,56 +/- 0,07
Vivapur 12[®]	0,96 +/- 0,01

Tableau B. 3. Surfaces spécifiques des trois fractions granulométriques mesurées selon la méthode B.E.T

II. ETUDE DE LA COMPRESSIBILITE DES SYSTEMES SIMPLES.

II. 1. REALISATION DES COMPACTS.

Deux géométries de compacts ont été utilisées (une forme parallélépipédique ou "barrette" et une forme cylindrique) pour l'étude du comportement en compression (compressibilité) et pour la mesure des propriétés mécaniques des compacts après compression (comprimabilité, Part. B. IV).

II. 1. 1. Barrettes.

La compression est réalisée au moyen d'une presse hydraulique Perrier Labotest® (Perrier, France) (Figure B. 5). Cette presse permet d'appliquer une force maximale de 300 kN. La compression s'effectue par remonté du poinçon inférieur à une vitesse constante de 0,1 mm. s⁻¹. Le déplacement du poinçon inférieur peut également être enregistré après calibration au moyen d'une cale de hauteur définie (ce qui permet d'en déduire la hauteur du lit de poudre).

Pour obtenir les "barrettes", un moule parallélépipédique (6,04 x 39,55 mm) au démoulage tridimensionnel est utilisé (Figure B. 5). Il permet d'obtenir des échantillons intacts malgré la relaxation des contraintes en fin de compression. Le moule est rempli manuellement. Dans un but de standardisation, la masse introduite a été calculée pour qu'une "barrette" de porosité nulle ait une hauteur de 5 mm (soit par exemple, environ 1,8 g pour le Fast Flo® et le Vivapur 12®, et 3,3 g pour l'A TAB®). Pour les faibles forces de compression, il faut utiliser 2/3 de cette masse afin d'avoir une hauteur de barrette compatible avec les essais mécaniques. Pour éviter les phénomènes de grippage et de collage, le moule est lubrifié par pulvérisation de stéarate de magnésium. Des forces de compression autour de 1 à 4 kN avec un pas de 1 kN (soit 4,2 MPa à 16,8 MPa) et de 5 à 50 kN avec un pas de 5kN (soit de 21 MPa à 210 MPa) sont appliquées.

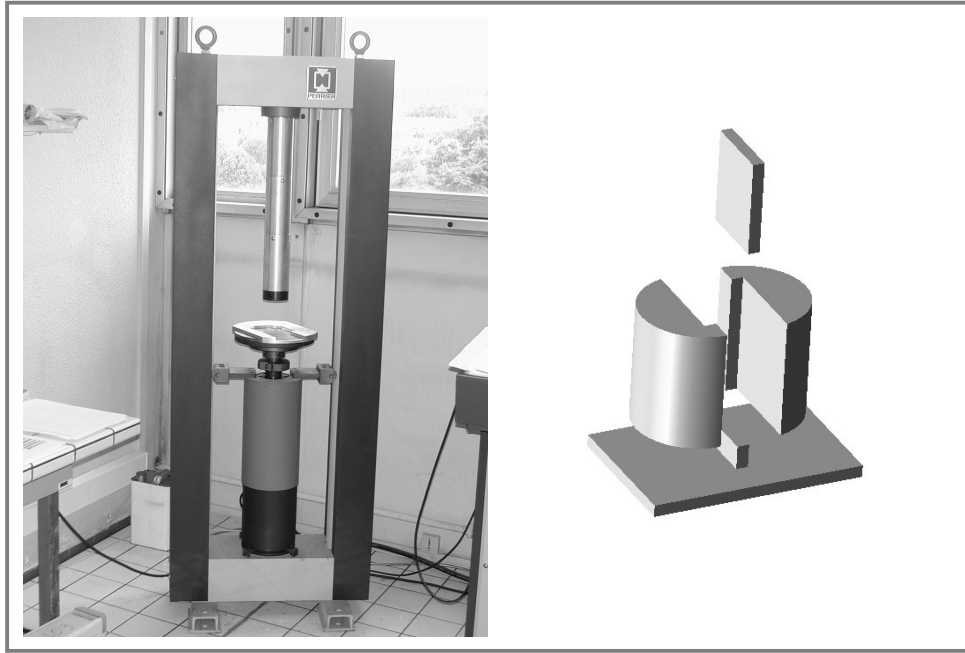


Figure B. 5. Presse hydraulique Perrier Labotest® et moule parallélépipédique à démoulage tridimensionnel

Après compression, les “barrettes” sont placées dans une enceinte à 48 +/- 6 % d’humidité relative pendant au moins trois jours afin de permettre la relaxation totale des contraintes (enceinte close contenant une solution saturée de NaHSO_4 , H_2O à température ambiante). Après relaxation totale des contraintes, les “barrettes” sont pesées (balance électronique Sartorius BP 221S®) et mesurées exactement. La porosité ε est calculée à partir des dimensions et de la masse des “barrettes” :

$$\varepsilon = 1 - \frac{MV_{\text{apparente}}}{MV_{\text{particulaire}}} = 1 - D_{\text{relative}} \quad (\text{B. II. 1. 1})$$

$$MV_{\text{apparente}} = \frac{m_{\text{compact}}}{V_{\text{compact}}} \quad (\text{B. II. 1. 2})$$

II. 1. 2. Comprimés cylindriques.

Les compacts cylindriques sont obtenus au moyen d'une machine à comprimer instrumentée de type Frogerais OA[®] (Figure B. 6). Un poinçon plat de 1,128 cm de diamètre est utilisé. La chambre de compression est réglée à une hauteur de 1 cm. Le volume de la matrice avant compression est donc de 1 cm³. De manière à normaliser les résultats, ce volume est gardé constant.



Figure B. 6. Machine à comprimer alternative de type Frogerais OA[®]

Il est nécessaire d'introduire un lubrifiant en phase interne, 0,5 % de stéarate de magnésium pour le Fast Flo[®] et le Vivapur 12[®]. Une proportion plus élevée est nécessaire pour l'A TAB[®] (1% de stéarate de magnésium) en raison des phénomènes de collage et de grippage qui ont été observés avec 0,5 % de lubrifiant. La matrice de 1 cm³ est remplie et arasée manuellement. Comme le remplissage de la matrice s'effectue en volume, la masse de poudre mise en jeu varie en fonction de l'excipient considéré. La masse introduite ramenée au volume de la matrice (1 cm³) est assimilée à la masse volumique vrac des systèmes étudiés (Tableau B. 4).

	Masse volumique vrac (g. cm⁻³) (Moyenne sur 8 mesures sans St. Mg et sur 144 mesures avec St. Mg)	Densité relative vrac
A TAB[®]	0,7177 +/- 0,0037	0,255
Fast Flo[®]	0,5348 +/- 0,0033	0,349
Vivapur 12[®]	0,2851 +/- 0,0030	0,185
A TAB[®] + 1% St. Mg	0,7315 +/- 0,0042	0,264
Fast Flo[®] + 0,5% St. Mg	0,6045 +/- 0,0073	0,395
Vivapur 12[®] + 0,5% St. Mg	0,3624 +/- 0,0043	0,236

Tableau B. 4. Masses volumiques vrac et densités relatives vrac des différents systèmes

Après le remplissage de la matrice, la compression est ensuite effectuée en mode manuel. Des contraintes de 5, 7,5, 10 et 15 MPa puis de 20 à 280 MPa, avec un pas de 20 MPa sont appliquées.

L'instrumentation en force et en déplacement des deux poinçons et le couplage au logiciel PECAMEC 4.1[®] (Programme d'étude des propriétés mécaniques des compacts, J2P Instrumentation) permet de collecter et de traiter les données de la compression. Les déformations élastiques des poinçons de la machine à comprimer au cours du cycle de compression sont prises en compte. L'enregistrement du déplacement des poinçons, corrigé de l'élasticité de la machine, permet d'accéder à la hauteur du lit de poudre pour chaque niveau de contrainte appliquée.

Après compression, les compacts cylindriques sont placés dans les mêmes conditions d'humidité relative que les "barrettes" pendant au moins trois jours (48 +/- 6 % d'humidité relative). Après relaxation totale des contraintes, les compacts sont pesés et mesurés exactement. La porosité ε est calculée à partir de leurs dimensions et de leur masse selon les équations B. II. 1. 1 et B. II. 1. 2.

II. 2. EXPLOITATION DES DONNEES ENREGISTREES EN COURS DE COMPRESSION.

II. 2. 1. Enregistrement et exploitation des cycles de compression Force/Déplacement.

L'enregistrement des cycles de compression (cycles Force/Déplacement) est réalisé au cours de la compression sur la machine alternative instrumentée Frogerais OA[®] associée au logiciel PECAMEC 4.1[®]. Les données exploitées (force et déplacement) sont enregistrées au niveau du poinçon supérieur et du poinçon inférieur. Les cycles de compression Force/Déplacement sont obtenus pour les contraintes de compression suivantes : 5, 7,5, 10, 15, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260 et 280 MPa. Le traitement des données brutes par le logiciel PECAMEC 4.1[®] donne accès à l'énergie de compression, E_{cp} et à l'énergie d'expansion, E_{exp} (Figure B. 7). Afin de pouvoir comparer les trois produits utilisés (la compression a été réalisée à volume constant), les énergies calculées sont normalisées en énergie spécifique de compression ($E_{sp\ cp}$) et en énergie spécifique d'expansion ($E_{sp\ exp}$) exprimées en $J \cdot g^{-1}$ (Pontier et al., 2002^[147]; Busignies et al., 2004^[16]).

Les masses volumiques vrac des différents systèmes sont obtenues à partir de la masse de poudre nécessaire pour remplir la matrice de 1 cm^3 (Part. B. II. 1. 2). Les masses volumiques tassées sont déduites du déplacement du poinçon supérieur dans le lit de poudre au cours de la phase de réarrangement. En théorie, la phase de tassement est terminée lorsque la force appliquée par le poinçon supérieur n'est plus nulle. En raison des parasites observés au niveau des capteurs pour les faibles forces de compression, il n'est pas possible de déterminer exactement ce point. Le tassement enregistré (en mm) correspond donc au déplacement du poinçon supérieur jusqu'à une force seuil de 16 N (Figure B. 7).

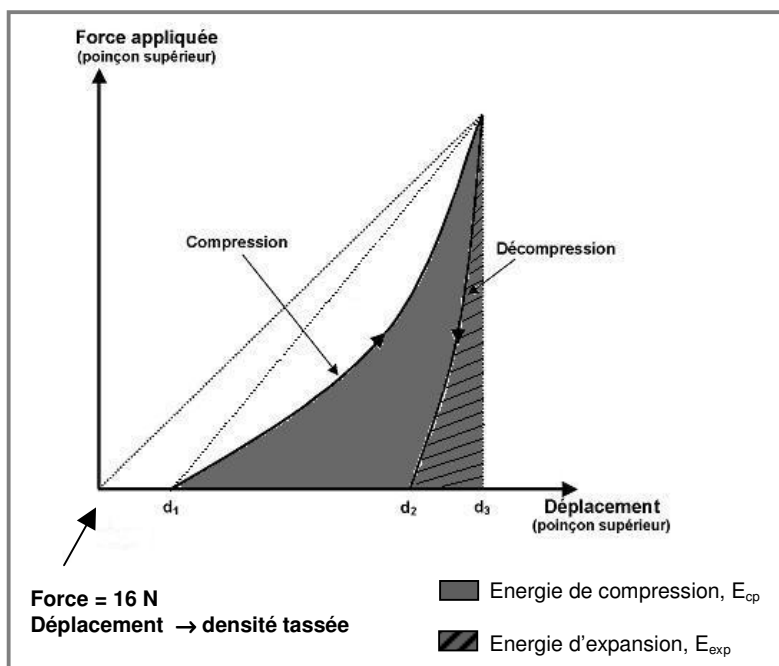


Figure B. 7. Cycle de compression Force/Déplacement et mise en évidence de la densité tassée

Les cycles de compression obtenus pour les trois systèmes (excipient + stéarate de magnésium) présentent trois phases (Figure B. 8). La première phase est l'étape de réarrangement et de tassement du lit de poudre dans la matrice. La seconde étape qui est l'étape de compression, correspond à la fragmentation et/ou à la déformation plastique des particules. La dernière étape est obtenue lorsque le poinçon supérieur se retire. A ce stade, la relaxation élastique instantanée du comprimé peut avoir lieu.

La superposition des cycles obtenus pour les trois systèmes montre que le lactose Fast Flo® présente la phase de tassement la plus courte, alors que le Vivapur 12® est le système pour lequel le réarrangement et le tassement dans la matrice sont les plus importants. Ces observations peuvent être reliées aux valeurs obtenues pour les densités relatives vrac (Tableau B. 4). En effet, le Vivapur 12® est l'excipient pour lequel la densité relative vrac est la plus faible.

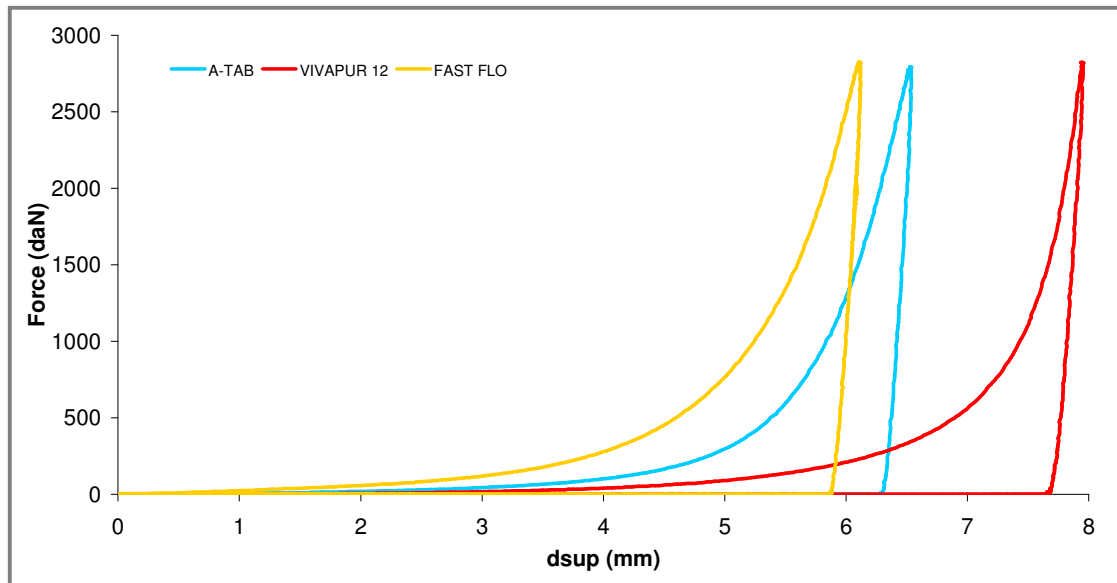


Figure B. 8. Cycles de compression obtenus à une contrainte appliquée de 280 MPa (produits purs + Stéarate de magnésium)

Les valeurs de l'indice de Carr (I_c ou Indice de compressibilité) indiquent la facilité du réarrangement particulaire. C'est une façon indirecte d'estimer la compressibilité et de mesurer la capacité d'un lit de poudre à se consolider (Carr, 1965^[19]; 1965^[18]). Cet indice est calculé à partir de la relation suivante :

$$I_c = \frac{MV_{\text{tassée}} - MV_{\text{vrac}}}{MV_{\text{vrac}}} \times 100 \quad (\text{B. II. 2. 1})$$

Les valeurs de l'indice de Carr (%) sont reliées à la coulabilité du lit de poudre considéré (Castel, 1995^[21]) :

- 5 – 15 : excellente coulabilité
- 15 – 18 : bonne coulabilité
- 18 – 22 : coulabilité médiocre
- 22 – 35 : mauvaise coulabilité
- 35 – 40 : très mauvaise coulabilité
- > 40 : coulabilité excécrable

Les valeurs obtenues en compression pour les trois systèmes permettent de calculer au moyen de l'équation précédente un indice I_c qui servira à comparer l'aptitude au tassement et au réarrangement des différents systèmes (Tableau B. 5).

En l'absence de lubrifiant, le Vivapur 12[®] se distingue par la phase de tassement la plus importante. Le rapport I_c met en évidence un réarrangement plus difficile du Vivapur 12[®] dans la matrice. La valeur élevée de ce rapport peut être en partie due à la forme allongée de certains agglomérats. La phase de réarrangement des particules de Fast Flo[®] et d'A TAB[®] est beaucoup plus réduite.

	MV_{vrac} (g. cm⁻³) (Moyenne sur 8 mesures sans St. Mg et sur 144 mesures avec St. Mg)	MV_{tassée} (g. cm⁻³)* (Moyenne sur 8 mesures)	I_c (%)
A TAB[®]	0,718 +/- 0,004	0,755 +/- 0,002.	5
Fast Flo[®]	0,535 +/- 0,003	0,585 +/- 0,001	9
Vivapur 12[®]	0,285 +/- 0,003	0,347 +/- 0,003	22
A TAB[®] + 1% St. Mg	0,731 +/- 0,004	0,767 +/- 0,006	5
Fast Flo[®] + 0,5% St. Mg	0,604 +/- 0,007	0,626 +/- 0,002	4
Vivapur 12[®] + 0,5% St. Mg	0,362 +/- 0,004	0,387 +/- 0,004	7

Tableau B. 5. Masses volumiques vracs, masses volumiques tassées avec et sans stéarate de magnésium et Indice de Carr

(* Densité du lit de poudre pour $F \leq 16$ N)

L'addition de stéarate de magnésium ne modifie pas le comportement de l'A TAB[®]. La présence de lubrifiant améliore légèrement l'aptitude au réarrangement et au tassement du Fast Flo[®]. Par contre, le réarrangement du Vivapur 12[®] est nettement favorisé par l'ajout de stéarate de magnésium. Ces résultats sont en accord avec ce qui est couramment observé dans la littérature pour ces excipients (Munoz-Ruiz et al., 1994^[129]).

La partie du cycle qui correspond à l'augmentation de pression au cours du déplacement du poinçon supérieur est très étroite dans le cas du Vivapur 12[®]. Mais, alors que le volume "vrac" initial était identique pour les trois excipients, pour obtenir une même force appliquée, le déplacement du poinçon dans le lit de poudre formé par le Vivapur 12[®] est très important (pratiquement 8 mm en tenant compte de la phase de tassement et pour une contrainte appliquée de 280 MPa) en raison d'une phase de réarrangement importante et du mode de déformation des particules de Vivapur 12[®] sous pression. La différence d'enfoncement du poinçon entre le Fast Flo[®] et l'A TAB[®] pour obtenir une même pression est en partie à relier à des différences au niveau de la phase de tassement.

Pour une contrainte de compression de 280 MPa, la phase de décompression pour les trois systèmes s'écarte de la verticalité. Pour ce niveau de pression, la recouvrance élastique immédiate des comprimés n'est donc pas négligeable.

II. 2. 2. Considérations énergétiques.

Les aires délimitées par les cycles Force/Déplacement représentent un travail de compression et peuvent s'exprimer sous forme d'énergies (*Vachon et Chulia, 1999* ^[186]; *Busignies et al., 2004* ^[16]). L'aire délimitée par la phase de compression correspond à l'énergie de compression, E_{cp} , qui comprend l'énergie mise en oeuvre pour réaliser le réarrangement, la fragmentation et/ou la déformation plastique et la composante élastique. Les bornes d'intégration utilisées correspondent au déplacement enregistré à la fin de la phase de tassement et au déplacement maximal (d_1 et d_3 sur la Figure B. 7). L'énergie d'expansion, E_{exp} est l'énergie perdue spécifiquement au cours de la recouvrance élastique instantanée du comprimé au moment où le poinçon supérieur se retire. L'intégration a été effectuée entre le déplacement maximal et le déplacement correspondant au retour à une force nulle (d_3 et d_2 sur la Figure B. 7).

Afin de pouvoir les comparer, les énergies mesurées sont normalisées par la masse d'excipient mise en jeu. On parle alors d'énergies spécifiques E_{sp} exprimées en $J \cdot g^{-1}$ (*Vachon et Chulia, 1999* ^[186]; *Busignies et al., 2004* ^[16]).

La Figure B. 9 montre l'évolution de $E_{sp\ cp}$ et $E_{sp\ exp}$ en fonction de la contrainte de compression appliquée.

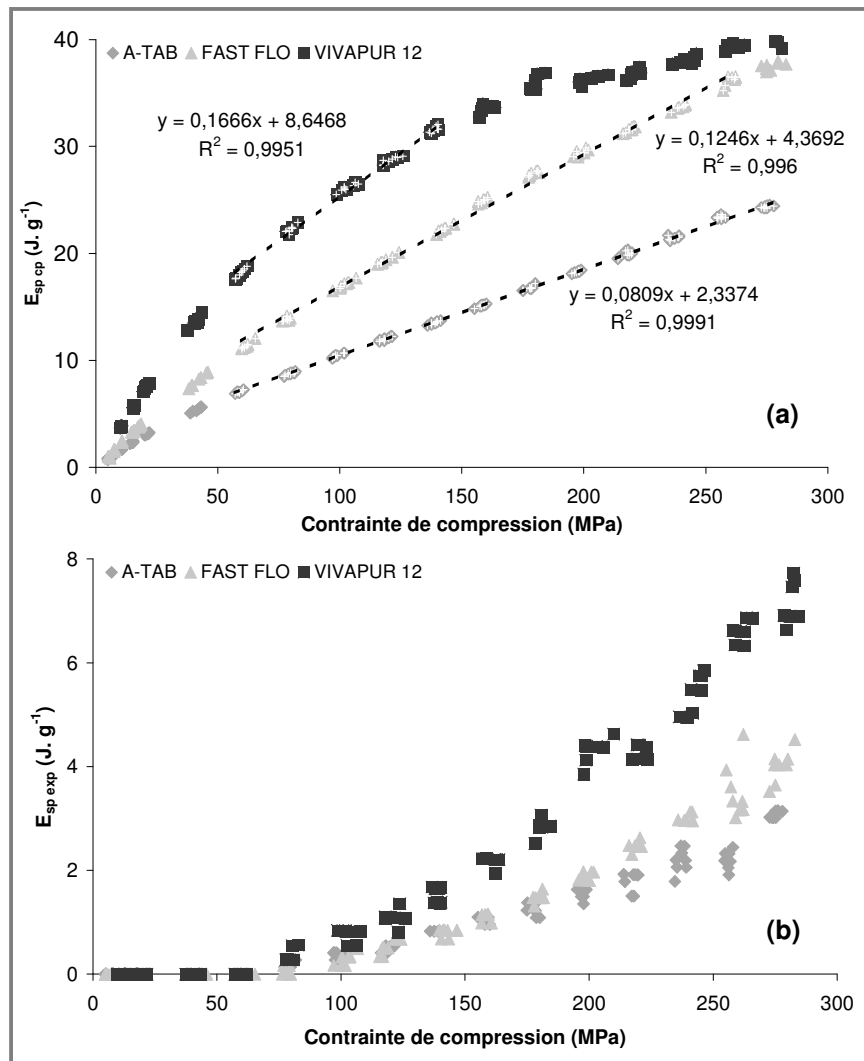


Figure B. 9. Evolution de l'énergie spécifique de compression, $E_{sp\ cp}$ (a) et de l'énergie spécifique d'expansion, $E_{sp\ exp}$ (b) en fonction de la contrainte appliquée

Quelle que soit la contrainte appliquée, l'énergie spécifique de compression est la plus faible pour l'A TAB®. Les énergies spécifiques de compression du Fast Flo® et du Vivapur 12® tendent vers une même valeur maximale. L'énergie mise en jeu dans le cas du Fast Flo® est intermédiaire. Pour l'A TAB® et le Fast Flo®, $E_{sp\ cp}$ évolue de façon quasi-linéaire pour des contraintes de compression supérieures à 50 MPa. Le même type de relation avait été

observée pour une gamme de pression similaire dans le cas de différents phosphates de calcium (Pontier et al., 2002^[147]).

Quelle que soit la contrainte appliquée, l'énergie spécifique de compression est la plus importante dans le cas du Vivapur 12[®]. Contrairement aux deux autres systèmes, $E_{sp\ cp}$ n'évolue pas de façon linéaire avec la contrainte appliquée. Pour des contraintes supérieures à 150 MPa, un plateau semble être atteint avec une valeur maximale de l'énergie spécifique de compression autour de 40 J. g⁻¹.

Il apparaît donc, que pour un matériau fragmentaire (A TAB[®]), l'énergie spécifique de compression augmente linéairement avec la contrainte de compression. Par contre, lorsque le comportement ductile d'un matériau est plus marqué (Fast Flo[®] → Vivapur 12[®]), les représentations de $E_{sp\ cp}$ en fonction de la contrainte de compression s'incurvent.

Pour les trois systèmes, la phase de décompression pour les contraintes de compression faibles (inférieures à 60 MPa pour le Vivapur 12[®] et l'A TAB[®] et inférieures à 80 MPa pour le Fast Flo[®]) est proche de la verticale. Cela se traduit par des valeurs de $E_{sp\ exp}$ nulles (Figure B. 9b). Au-delà de ce seuil de contrainte (qui dépend du système considéré), l'énergie spécifique d'expansion augmente pour les trois excipients. L'augmentation la plus importante est observée pour les comprimés de Vivapur 12[®]. Pour des contraintes inférieures à 200 MPa, les énergies spécifiques d'expansion enregistrées pour le Fast Flo[®] et l'A TAB[®] sont pratiquement du même ordre de grandeur. Au-delà de cette pression, $E_{sp\ exp}$ pour le Fast Flo[®] devient légèrement plus importante.

Le rapport $E_{sp\ exp}/E_{sp\ cp}$ (Pontier et al., 2002^[147]; Busignies et al., 2004^[16]) quantifie la répartition de l'énergie de compression entre l'énergie d'expansion et l'énergie nette de compression. A énergie spécifique de compression identique, le système pour lequel le rapport $E_{sp\ exp}/E_{sp\ cp}$ est le plus élevé correspond au système pour lequel la recouvrance élastique instantanée est la plus importante. Il caractérise donc indirectement la capacité du système à conserver des liaisons interparticulaires permanentes après la relaxation.

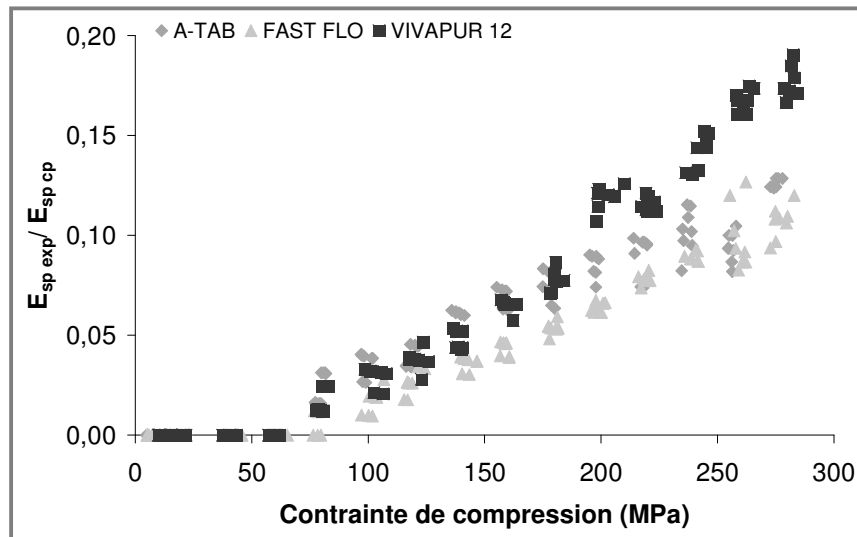


Figure B. 10. Evolution du rapport $E_{sp\ exp}/E_{sp\ cp}$ en fonction de la contrainte appliquée

Jusqu'à 140 MPa, les rapports $E_{sp\ exp}/E_{sp\ cp}$ sont du même ordre de grandeur pour l'A TAB[®] et le Vivapur 12[®] (Figure B. 10). Pour les trois systèmes, l'énergie spécifique d'expansion représente environ 4 % de l'énergie spécifique de compression à une contrainte de 120 MPa. Pour des contraintes supérieures à 180 MPa, l'énergie spécifique d'expansion représente une part plus importante de l'énergie de compression. Les valeurs les plus importantes du rapport $E_{sp\ exp}/E_{sp\ cp}$ sont obtenues avec le Vivapur 12[®] ($E_{sp\ exp}/E_{sp\ cp} = 0,18$ à 280 MPa). De plus, entre 180 et 280 MPa, ce rapport augmente fortement pour le Vivapur 12[®] alors que l'énergie spécifique de compression atteint un plateau. L'énergie supplémentaire fournie par l'augmentation de la contrainte est donc perdue sous forme de recouvrance élastique instantanée. Si on compare le Vivapur 12[®] et le Fast Flo[®], la recouvrance élastique est plus limitée pour le Fast Flo[®] puisque pour une énergie spécifique de compression pratiquement identique à 280 MPa, le rapport $E_{sp\ exp}/E_{sp\ cp}$ obtenu pour le Vivapur 12[®] est pratiquement deux fois plus important par rapport au Fast Flo[®] ($E_{sp\ exp}/E_{sp\ cp} = 0,11$ à 280 MPa). Pour l'A TAB[®] et le Fast Flo[®], le rapport $E_{sp\ exp}/E_{sp\ cp}$ est d'environ 0,13 et 0,11 respectivement à 280 MPa. L'énergie spécifique d'expansion qui est légèrement plus importante pour le Fast Flo[®], est compensée par une énergie spécifique de compression plus élevée.

II. 2. 3. Etude des phénomènes de friction.

Au cours de la compression, une partie de l'énergie fournie est perdue par l'intermédiaire de phénomènes de friction. Il peut s'agir de frictions interparticulaires (en particulier au cours de la phase de réarrangement ; cf. Tableau B. 5 et l'impact de la lubrification sur la phase de tassement). Mais, quand la pression appliquée devient importante, les phénomènes de friction les plus importants sont observés entre les particules et les parois de la matrice (Part. A. I. 2. 4). Les phénomènes de frictions sont le plus souvent quantifiés au moyen des forces enregistrées au niveau des poinçons et de la matrice au cours des différentes phases de la compression (force maximale supérieure, force maximale inférieure, force radiale, force d'éjection, ...) (*Doelker et Massuelle, 2004* ^[32]).

Dans cette étude, les paramètres suivants ont été obtenus :

- la force de friction F_d qui correspond à la différence entre les deux forces verticales maximales ($F_d = F_{sup} - F_{inf}$, Part. A. I. 2. 1),
- le rapport de transmission, R qui est le rapport de la force maximale inférieure et de la force maximale supérieure (Part. A. I. 2. 4),
- la force d'éjection, F_{ej} (Part. A. I. 2. 4),
- la force résiduelle, F_{res} (Part. A. I. 2. 4),
- le coefficient de friction dynamique, μ_2 qui est le rapport entre la force d'éjection et la force résiduelle ($\mu_2 = F_{ej}/F_{res}$, Part. A. I. 2. 4).

Les valeurs de ces paramètres obtenues à une contrainte de 160 MPa pour les trois systèmes sont reportées dans le Tableau B. 6.

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

Tableau B. 6. Paramètres représentatifs des phénomènes de friction à une contrainte de 160 MPa pour les trois systèmes (lubrification interne)

Les pertes d'énergie sous forme de frictions sont les moins importantes dans le cas du Vivapur 12[®] (en présence de 0,5 % de stéarate de magnésium), ce qui se traduit par une force de friction et une force d'éjection les plus faibles. De plus, le rapport de transmission est toujours supérieur à 90 % pour toute la gamme de pression étudiée. Ces résultats peuvent être reliés au comportement auto-lubrifiant de la cellulose microcristalline (York *et al.*, 1990^[196]).

Les forces de friction sont plus importantes pour le Fast Flo[®] et l'A TAB[®] (en présence de 0,5 % et 1 % de stéarate de magnésium), mais les valeurs obtenues pour les rapports de transmission montrent que la transmission des contraintes reste acceptable. Pour une contrainte de 160 MPa, la force de friction, la force d'éjection et le rapport de transmission sont identiques. Or, tous les phosphates de calcium dans leur ensemble sont réputés pour leur tendance au collage et au grippage qui nécessite l'ajout d'un lubrifiant (Schmidt *et Herzog*, 1993^[169]; Munoz-Ruiz *et al.*, 1994^[129]). Les résultats obtenus avec l'A TAB[®] peuvent s'expliquer par la proportion plus importante de lubrifiant. Certains compacts ont été réalisés avec l'A TAB[®] et 0,5 % de stéarate de magnésium. Avec cette proportion de lubrifiant, les phénomènes de collage et de grippage étaient très importants. A titre d'exemple, les rapports de transmission obtenus sous une contrainte de 100 MPa en présence de 0,5 % et de 1 % de stéarate de magnésium sont respectivement de 70 % et de 86 %.

La force résiduelle correspond à la force que le comprimé exerce sur le poinçon inférieur après le retrait du poinçon supérieur. Pour les trois systèmes et pour la gamme de pression étudiée, la force résiduelle augmente dans l'ordre suivant : Vivapur 12[®], Fast Flo[®] et A TAB[®]. La force résiduelle peut être due à la masse des comprimés formés et à la recouvrance élastique du comprimé dans la matrice.

II. 3. EVOLUTION DE LA POROSITE TOTALE SOUS PRESSION.

La compressibilité d'un lit de poudre exprime sa capacité à diminuer de volume sous l'effet de la pression appliquée. Sur la Figure B. 11, la compressibilité est représentée par l'évolution de la porosité en fonction de la pression appliquée.

La porosité totale des compacts est évaluée immédiatement après compression au moyen de leurs dimensions, de leur masse et de leur densité particulaire. Pour les deux types de géométries, la représentation adoptée sur la Figure B. 11 met en évidence des différences d'aptitude à la densification.

Pour les deux géométries, l'A TAB[®] est le système qui présente la compressibilité la plus faible. En effet, pour les gammes de pression utilisées (0 à 210 MPa et 0 à 280 MPa), les porosités maximales et minimales sont 0,74 – 0,35 pour les "barrettes" et 0,73 – 0,30 pour les comprimés cylindriques. Pour les "barrettes", cette gamme de porosité correspond à une diminution de porosité de 53 %. Pour les deux autres systèmes, la diminution de porosité est beaucoup plus importante et de l'ordre de 85 %.

La compressibilité plus faible de l'A TAB[®] est à relier à son mécanisme de déformation. Les valeurs de seuil moyens d'écoulement plastique couramment observées dans la littérature pour les phosphates de calcium (*Doldan et al., 1995*^[33]) montrent que pour ces excipients, la diminution de la porosité n'est que le résultat de la fragmentation et du réarrangement des particules formées. Au contraire, pour le Vivapur 12[®] et le Fast Flo[®], pour des pressions supérieures à leurs seuils moyens d'écoulement plastique (*Doelker, 1993*^[31]; *Sebhatu et al., 1997*^[171]), la déformation est majoritairement plastique. Ce mode de déformation permet de combler plus facilement les pores inter-particulaires (et ce d'autant plus que le seuil moyen d'écoulement plastique est plus faible).

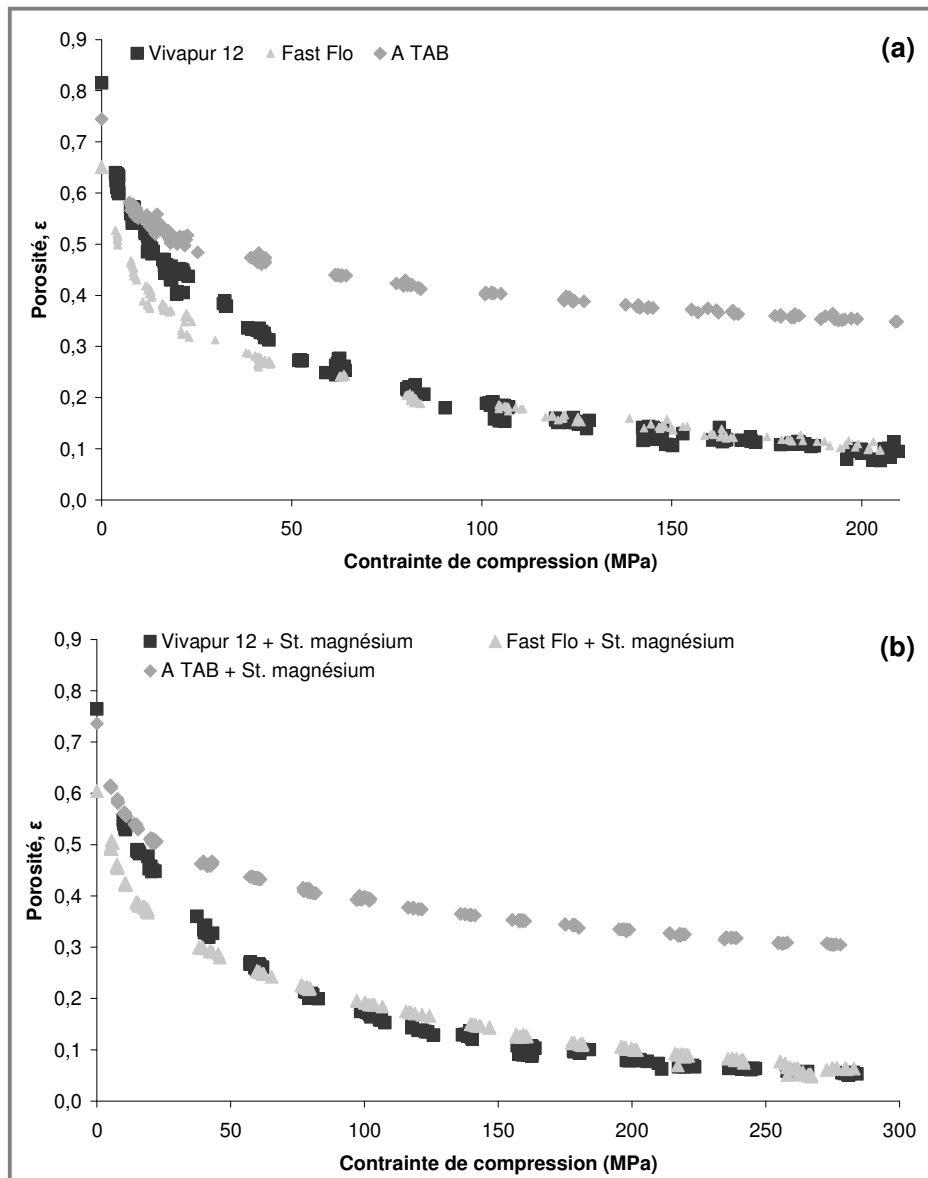


Figure B. 11. Evolution de la porosité sous l'effet de la pression pour les trois systèmes étudiés, (a) "barrettes", (b) compacts cylindriques

Les diminutions de porosité sous pression observées pour le Vivapur 12[®] et le Fast Flo[®] sont très proches. Toutefois, la densité vrac du Vivapur 12[®] est plus élevée et pour des pressions inférieures à 100 MPa, la diminution de porosité est plus rapide dans le cas du Fast Flo[®]. Cette différence peut s'expliquer par leurs modes de déformation différents et par la morphologie des agglomérats particuliers. Des pressions inférieures au seuil moyen d'écoulement plastique du Vivapur 12[®] vont provoquer la fragmentation des agglomérats constitués de particules fibreuses. La morphologie des particules primaires freine la densification du Vivapur 12[®]. Pour les pressions plus importantes, les profils de

compressibilité observés pour ces deux systèmes se superposent. Un plateau est atteint pour les contraintes supérieures à 200 MPa (porosité de 9% pour les "barrettes" et de 6% pour les comprimés cylindriques).

II. 4. MODELISATION DE LA COMPRESSION SELON LE MODELE DE HECKEL.

II. 4. 1. Mise en oeuvre du modèle de Heckel.

Comme en témoignent les nombreuses publications sur l'étude de la compressibilité (*Humbert-Droz et al.*, 1983^[73]; *Duberg et Nystrom*, 1985^[34]; *Paronen*, 1986^[140]; *Roberts et Rowe*, 1987^[158]; *Yu et al.*, 1989^[198]), le modèle le plus utilisé dans le domaine pharmaceutique est celui de Heckel (*Heckel*, 1961^[61]; 1961^[62]) (Part. A. I. 4).

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = \ln(1/\varepsilon) = K.P + A \quad (\text{B. II. 4. 1})$$

D : densité relative du comprimé sous une pression P

ε : porosité du comprimé sous une pression P

K : pente de la partie linéaire de la représentation du modèle. L'inverse de cette pente correspond au seuil moyen d'écoulement plastique, P_y .

A : constante

La constante A est la somme de deux paramètres de densification, $\ln\left(\frac{1}{1-D_0}\right)$ qui décrit la densification du lit de poudre au cours du remplissage de la matrice et B qui décrit la diminution de volume provoquée par le réarrangement et la fragmentation (Part. A. I. 4., équation A. I. 4. 4). On définit également les densités relatives D_A et D_B . Les constantes A et

B sont transformées en densités relatives, D_A et D_B par $D_A = 1 - e^{-A}$ et $D_B = D_A - D_0$ (Part. A. I. 4).

Au cours de la réalisation des compacts dans les deux géométries d'échantillon (parallélépipédique ou cylindrique), le suivi du déplacement du poinçon qui applique la force, permet de connaître l'évolution de la porosité du lit de poudre. Pour une bonne précision de la mesure, la déformation des pièces de la machine est prise en compte. Le tracé de l'évolution de la porosité sous pression en fonction de la pression appliquée est obtenu pour chaque constituant. Les données enregistrées en cours de compression sont retraitées au moyen d'une feuille de calcul pour la géométrie parallélépipédique et directement par le logiciel PECAMEC 4.1[®] pour les comprimés cylindriques. Le seuil moyen d'écoulement plastique "sous pression", P_{yA} est calculé à partir de l'inverse de la pente de la zone linéaire. Les bornes des zones linéaires ont été choisies de la manière suivante:

- 100 – 280 MPa pour l'A TAB[®] + 1 % de stéarate de magnésium,
- 50 – 150 MPa pour le Vivapur 12[®] + 0,5 % de stéarate de magnésium,
- 50 – 210 MPa pour le Fast Flo[®] + 0,5 % de stéarate de magnésium,
- 100 – 210 MPa pour l'A TAB[®],
- 40 – 100 MPa pour le Vivapur 12[®],
- 50 – 210 MPa pour le Fast Flo[®].

Ces bornes sont en accord avec des études préalables menées au laboratoire de Physique Pharmaceutique sur le choix des bornes de la zone linéaire du modèle de Heckel (Imbert, 1999^[75]).

Les paramètres D_A , D_0 et D_B sont également obtenus.

Le profil du modèle de Heckel a également été représenté "à l'éjection". La densité relative qui intervient dans le modèle a été obtenue à partir des dimensions des compacts obtenus sous des pressions croissantes après une étape de relaxation de 72 h. Le seuil moyen d'écoulement plastique "à l'éjection", P_{yB} est obtenu à partir de l'inverse de la pente de la zone linéaire.

La tendance à la recouvrance élastique est déterminée au moyen du P_{ye} (Part. A. I. 4, équation A. I. 4. 7).

II. 4. 2. Application du modèle de Heckel aux trois systèmes étudiés.

Les représentations obtenues "sous pression" selon le modèle de Heckel pour les deux géométries et pour les trois systèmes sont présentées sur la Figure B. 12.

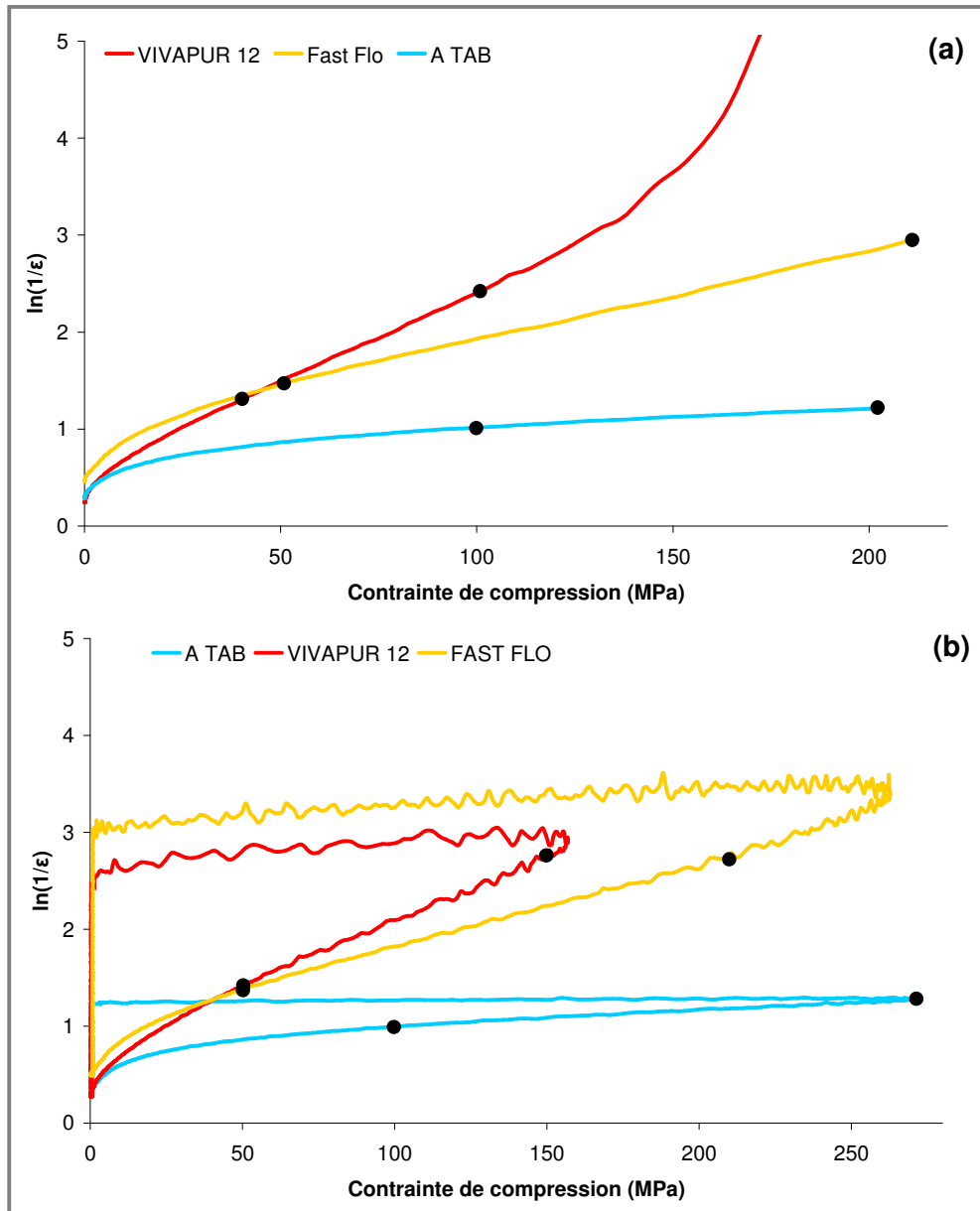


Figure B. 12. Représentation de Heckel ("sous pression") pour la géométrie "barrette" (a) et la géométrie cylindrique (b, excipients + stéarate de magnésium) ;

•, bornes de la zone linéaire

Pour les trois systèmes étudiés, les représentations obtenues présentent une phase non linéaire pour des pressions appliquées inférieures à environ 50 MPa suivie d'une zone linéaire. Pour le Vivapur 12[®], une phase de déformation élastique au-delà de 140 à 150 MPa (en fonction de la géométrie) est également observée. Dans le cas de l'A TAB[®], la zone linéaire débute pour des pressions appliquées beaucoup plus importantes.

Les seuils moyens d'écoulement plastique "sous pression" (P_{yA}) ont été déterminés à partir de la pente de la zone linéaire (Tableau B. 7).

		P_{yA} (MPa)	D_0	D_A	D_B
"barrette"	A TAB[®]	530 +/- 5	0,257 +/- 0,016	0,565 +/- 0,002	0,308
	Fast Flo[®]	111 +/- 2	0,366 +/- 0,002	0,640 +/- 0,003	0,274
	Vivapur 12[®]	54 +/- 4	0,217 +/- 0,002	0,445 +/- 0,007	0,227
comprimé cylindrique	A TAB[®] + 1% St. Mg	672 +/- 4	0,312 +/- 0,003	0,571 +/- 0,001	0,259
	Fast Flo[®] + 0,5% St. Mg	118 +/- 1	0,422 +/- 0,002	0,622 +/- 0,002	0,200
	Vivapur 12[®] + 0,5% St. Mg	59 +/- 1	0,317 +/- 0,001	0,540 +/- 0,003	0,223

Tableau B. 7. Paramètres du modèle de Heckel obtenus "sous pression"

(n = 3 pour la géométrie "barrette" et n = 8 pour les comprimés cylindriques avec n, le nombre d'essais)

Dans le cas de l'A TAB[®], les valeurs de P_{yA} obtenues sont supérieures à 280 MPa (limite supérieure de la presse) et sont caractéristiques des matériaux très fragmentaires. Le Fast Flo[®] présente un seuil moyen d'écoulement plastique P_{yA} intermédiaire. Le seuil moyen d'écoulement plastique du Vivapur 12[®] est caractéristique d'un matériau qui se déforme plastiquement sous la contrainte. Ces valeurs sont proches de celles rencontrées dans la littérature (547,9 MPa (*Doldan et al., 1995* ^[33]) pour le phosphate dicalcique anhydre, 109 MPa (*Sebhatu et al., 1997* ^[171]) pour le lactose spray dried et 56 MPa pour la cellulose microcristalline (*Doelker, 1993* ^[31])).

La Figure B. 13 montre la superposition des représentations de Heckel obtenues "sous pression" pour des contraintes croissantes dans le cas des comprimés cylindriques. Cette

superposition met en évidence que plus un matériau est fragmentaire (c'est-à-dire plus le P_{yA} est élevé), plus il est nécessaire d'augmenter la contrainte de compression pour permettre une meilleure détermination du P_{yA} .

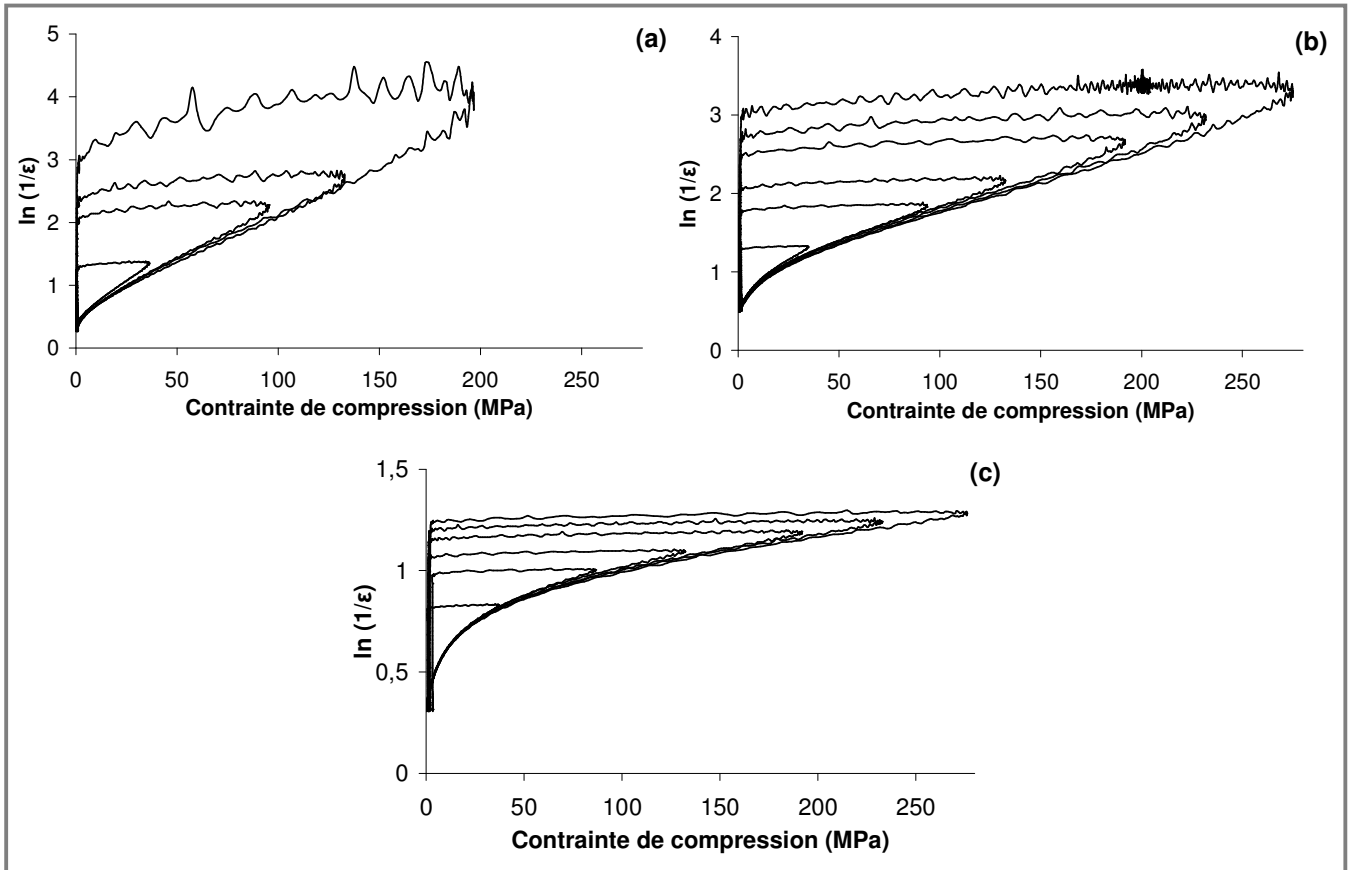


Figure B. 13. Superposition des représentations de Heckel obtenues sous pression pour les comprimés cylindriques, (a) Vivapur 12®, (b) Fast Flo®, (c) A TAB®

Les valeurs de D_0 extraites du modèle de Heckel sont légèrement supérieures aux valeurs de densité relative vrac calculées à partir de la quantité de matière nécessaire au remplissage d'un volume de 1 cm^3 (Tableau B. 4).

Les valeurs de D_B montrent que la phase de réarrangement et de fragmentation est la plus importante dans le cas de l'A TAB®. Les valeurs de D_A et de D_B obtenues avec l'A TAB® sont sûrement sous estimées puisque la pression maximale appliquée est très éloignée de la pression qui correspondrait au début de la déformation plastique des particules d'A TAB®. A

l'opposé, la phase de réarrangement est limitée pour le Vivapur 12[®] qui commence à se déformer plastiquement dès les faibles pressions (faible valeur de D_B).

Dans une deuxième étape, le modèle de Heckel a été utilisé "à l'éjection", c'est-à-dire après la recouvrance élastique de l'échantillon. La Figure B. 14 montre les représentations "à l'éjection" obtenues pour les comprimés cylindriques.

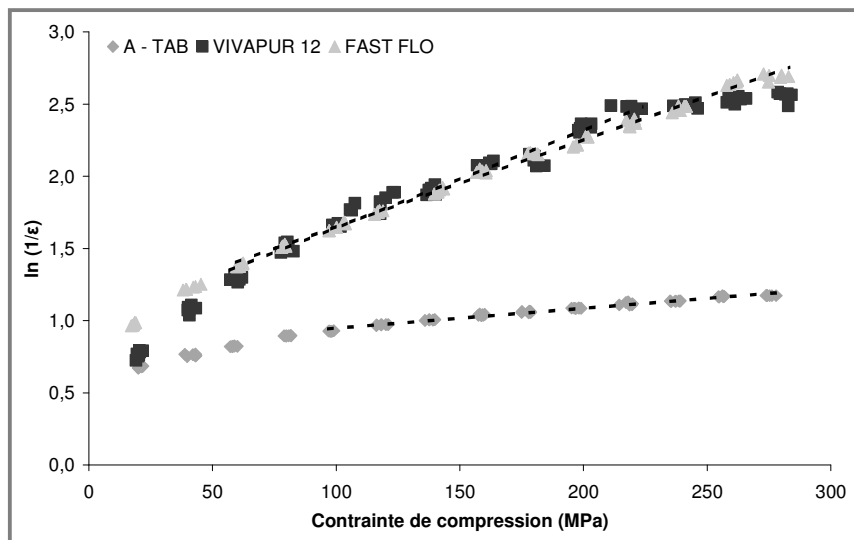


Figure B. 14. Représentations de Heckel "à l'éjection" obtenues pour les comprimés cylindriques

Les valeurs de seuils moyens d'écoulement plastique obtenues "à l'éjection" sont plus élevées que celles obtenues "sous pression" en raison du recouvrement visco-élastique des compacts (*Geoffroy et Carstensen, 1991* ^[50]) (Tableau B. 8 et Figure B. 15).

Le P_{ye} qui décrit la tendance à la recouvrance visco-élastique est obtenu à partir du P_{yA} et du P_{yB} (*Paronen et Juslin, 1983* ^[141]):

$$\frac{1}{P_{ye}} = \frac{1}{P_{yA}} - \frac{1}{P_{yB}} \quad (\text{B. II. 4. 2})$$

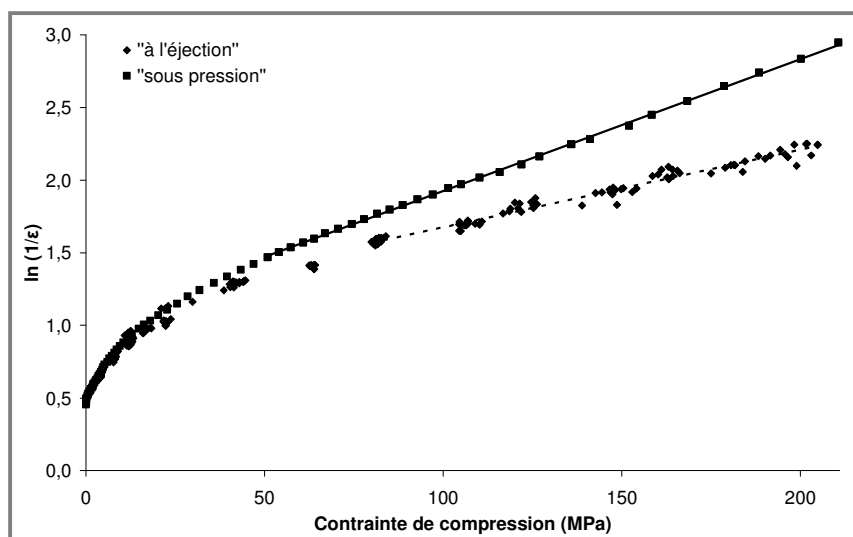


Figure B. 15. Représentation de Heckel “sous pression” et “à l’éjection” pour les “barrettes” de Fast Flo®

		P_{yA} (MPa)	P_{yB} (MPa)	P_{ye} (MPa)
“barrette”	A TAB®	530 +/- 5	714	2057
	Fast Flo®	111 +/- 2	189	269
	Vivapur 12®	54 +/- 4	149	85
comprimé cylindrique	A TAB® + 1% St. Mg	672 +/- 4	714	11424
	Fast Flo® + 0,5% St. Mg	118 +/- 1	164	421
	Vivapur 12® + 0,5% St. Mg	59 +/- 1	147	98

Tableau B. 8. Seuils moyens d’écoulement plastique obtenus “sous pression” (P_{yA}) et “à l’éjection” (P_{yB}) pour les trois systèmes étudiés

Pour les deux géométries et dans les conditions de compression de notre étude, les valeurs de P_{ye} les plus faibles sont obtenues pour les compacts de Vivapur 12®, ce qui indique une tendance visco-élastique importante. Les valeurs obtenues sont relativement proches de celles obtenues pour des amidons (environ 150 MPa), qui sont des matériaux connus pour leur visco-élasticité (Paronen et Juslin, 1983 ^[141]). Des P_{ye} supérieurs à 300 MPa ont été calculés dans le cas de comprimés cylindriques de lactoses (Busignies et al., 2004 ^[16]). Par

contre, pour les deux géométries, l'A TAB[®] est le système pour lequel la tendance visco-élastique est la plus limitée.

III. CARACTERISATION DE LA FRACTION SOLIDE DES SYSTEMES COMPACTES PAR MICROTOMOGRAPHIE X.

L'étape de compression est un phénomène complexe qui entraîne souvent l'apparition d'une hétérogénéité de densité au sein des comprimés en particulier en raison des frictions qui peuvent intervenir entre les particules et les pièces mécaniques (parois de la matrice et poinçons) (*Train, 1956* ^[184]). L'étude de ces hétérogénéités de densité est donc d'un intérêt majeur, puisque la variation de densité retentit directement sur les propriétés finales du comprimé.

Train (Part. A. I. 3) a été le premier à étudier ce problème (*Train, 1956* ^[184]). Plus tard, des techniques de RMN (*Nebgen et al., 1995* ^[132]) et de radiographie (*Macleod et Marshall, 1977* ^[119]) ont été utilisées. Ce n'est que récemment que la technique de microtomographie X s'est imposée dans de nombreux domaines tels que la science des matériaux, la radiologie médicale (*Maire et al., 2001* ^[121]; *Hamilton et al., 2002* ^[58]), et le développement pharmaceutique (*Farber et al., 2003* ^[37]; *Sinka et al., 2004* ^[177]; *Yang et Fu, 2004* ^[195]; *Losi, 2005* ^[117]). En effet, pour des comprimés pharmaceutiques, la composition et la distribution de densité affectent fortement le comportement mécanique, mais également les propriétés de désagrégation et de dissolution. La microtomographie X peut donc être une aide dans le choix de la bonne formulation et dans l'optimisation des paramètres de compression. Farber et al. (*Farber et al., 2003* ^[37]) l'ont utilisée pour étudier la porosité et la morphologie de granules. L'étude la plus récente a été menée par Sinka et al. pour montrer les conséquences de la morphologie du comprimé (géométrie, barre de sécabilité, logo) sur la répartition de la densité au sein de comprimés pharmaceutiques de cellulose microcristalline (*Sinka et al., 2004* ^[177]).

III. 1. PRINCIPE ET LIMITES DE LA TECHNIQUE DE MICROTOMOGRAPHIE X.

La microtomographie X est une technique non destructive qui permet d'obtenir des images en coupes d'un objet à trois dimensions (Kak, 1979 ^[86]). Elle est basée sur l'analyse multidirectionnelle de l'interaction d'un faisceau de rayons X avec la matière. Le principe de la mesure est représenté schématiquement sur la Figure B. 16. L'échantillon est positionné sur un porte-échantillon rotatif situé dans la trajectoire d'un faisceau de rayons X conique. Un détecteur permet de mesurer les intensités qui sont transmises à travers l'échantillon au cours de sa rotation pas à pas dans le faisceau. La position de l'échantillon par rapport à la source détermine la résolution de l'image projetée (la résolution dépend également de la taille du détecteur). Les données obtenues sont transformées en un ensemble d'images projetées au moyen d'un algorithme mathématique de reconstruction basé sur la loi de Beer-Lambert (équation B. III. 1. 1). A partir de l'ensemble de ces images, il est possible de reconstruire la structure de l'échantillon en trois dimensions. Le résultat de cette reconstruction est appelée "tomogramme".

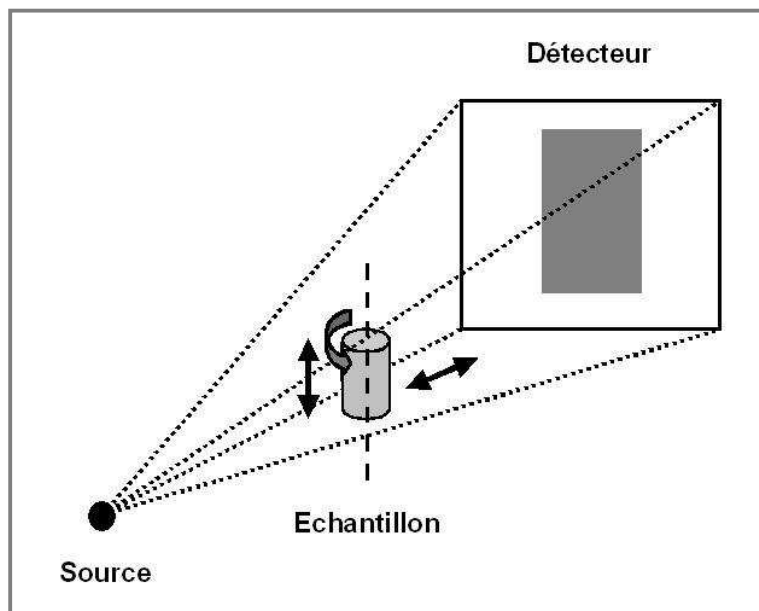


Figure B. 16. Principe d'une mesure en microtomographie X

Le niveau d'atténuation du faisceau de rayons X dépend des propriétés physico-chimiques de la matière et des caractéristiques du rayonnement. L'interprétation quantitative des images reconstruites n'est possible que si la loi de Beer-Lambert est vérifiée (*Phillips et Lannutti, 1993* ^[143]; *1997* ^[142]; *Sinka et al., 2004* ^[177]) :

$$I/I_0 = e^{-\mu \cdot x} \text{ ou } -\ln(I/I_0) = \mu \cdot x \quad (\text{B. III. 1. 1})$$

I_0 : intensité initiale du faisceau

I : intensité du faisceau après la traversé d'une épaisseur x du matériau

μ : coefficient d'atténuation

Le coefficient d'atténuation μ dépend des caractéristiques chimiques du matériau traversé (*Phillips et Lannutti, 1993* ^[143]; *1997* ^[142]). Il est défini par la relation suivante :

$$\mu = \left(\frac{\mu_{i0}}{\rho_{i0}} \right) \rho_i \quad (\text{B. III. 1. 2})$$

μ/ρ_0 : coefficient d'atténuation massique (g. cm^{-3})

ρ_i : densité locale de l'entité chimique, i (g. cm^{-3})

Cette expression de la loi de Beer-Lambert est valable uniquement dans le cas d'une source monochromatique. Pour des sources polychromatiques de rayons X, la relation exponentielle entre l'atténuation et l'épaisseur du matériau n'est plus valable. Dans ce cas, un faisceau de rayons X de plus faible énergie peut être plus absorbé que ceux de plus fortes énergies. Ces effets sont regroupés sous le nom de "durcissement du faisceau" ("beam hardening") (*Phillips et Lannutti, 1993* ^[143]; *1997* ^[142]). Si la source de rayons X est polychromatique, l'atténuation du faisceau à travers un matériau homogène n'est donc pas toujours proportionnelle à son épaisseur. Au cours de la reconstruction, ce phénomène peut provoquer artificiellement l'apparition de variations de densités. Pour une analyse quantitative, il est donc indispensable de prendre en compte ce phénomène. Il peut être

corrigé par l'utilisation d'un pré-filtre au moment de la mesure ou par un calcul mathématique au moment de la reconstruction.

D'autres artefacts peuvent également apparaître au cours de la mesure. En raison de la rotation de l'échantillon, des anneaux concentriques apparaissent au moment de la reconstruction (*Phillips et Lannutti, 1997* ^[142]). Ces anneaux peuvent être supprimés partiellement par le logiciel de reconstruction.

Avant chaque mesure, certaines corrections doivent être également effectuées pour pallier les problèmes de sensibilité des détecteurs et de non-uniformité du faisceau de rayons X (*Phillips et Lannutti, 1993* ^[143]; *1997* ^[142]). La plus importante consiste à enregistrer une image sans échantillon avec le faisceau de rayons X actif et une image sans échantillon avec le faisceau de rayons X éteint.

III. 2. MATERIELS ET METHODES.

Cette étude a été réalisée sur 13 comprimés cylindriques de Vivapur 12[®] (lubrification interne par 0,5 % de stéarate de magnésium, Part. B. II. 1. 2). Une gamme de pression de 40 à 280 MPa a été utilisée. Pour chaque comprimé, la porosité moyenne (ϵ) et la masse volumique apparente moyenne (MV_{app}) sont calculées au moyen des dimensions, de la masse du comprimé et de la masse volumique particulaire du Vivapur 12[®] (équations B. II. 1. 1 et B. II. 1. 2).

Le microtomographe à rayons X utilisé est de type Skyscan-1072 XRCT[®]. Il est équipé d'une source de rayons X de 80 kV (20-80 kV, 0-100 μ A) qui projette un faisceau divergent sur l'échantillon. Les intensités transmises sont détectées par un détecteur CCD (1024 x 1024 pixels). La reconstruction est réalisée grâce au logiciel fourni avec l'appareil. Cette étape tient compte de la conicité du faisceau de rayons X (*Feldkamp et al., 1984* ^[38]).

Dans le cas particulier des comprimés cylindriques, les paramètres de mesure sont les suivants :

- Tension : 39,7 kV
- Intensité : 100 μ A
- Temps d'exposition : 3,472 s

La mesure est effectuée avec un "grandissement" de 20 qui correspond à une résolution de 15,63 μ m dans les trois directions de l'espace.

Pour diminuer l'effet de "durcissement du faisceau", un filtre en aluminium de 1 mm d'épaisseur est placée devant la source pour filtrer les rayons X de faible énergie. L'échantillon est mis en rotation avec un incrément de 0,45°. L'échantillon effectue une rotation totale d'un peu plus de 180° et 414 projections sont obtenues. Pour chaque échantillon, la reconstruction (logiciel Skyscan®, avec l'option "ring artefacts reduction" pour supprimer les anneaux concentriques) génère environ 900 coupes (1024 x 1024 pixels, 8-bit, format BMP).

Pour réduire la durée des acquisitions, plusieurs comprimés de Vivapur 12® sont superposés au cours d'une même mesure (Figure B. 17 et Tableau B. 9). Les échantillons (A, B et C) sont constitués de la superposition de 4 ou 5 comprimés de porosité moyenne différente (ϵ).

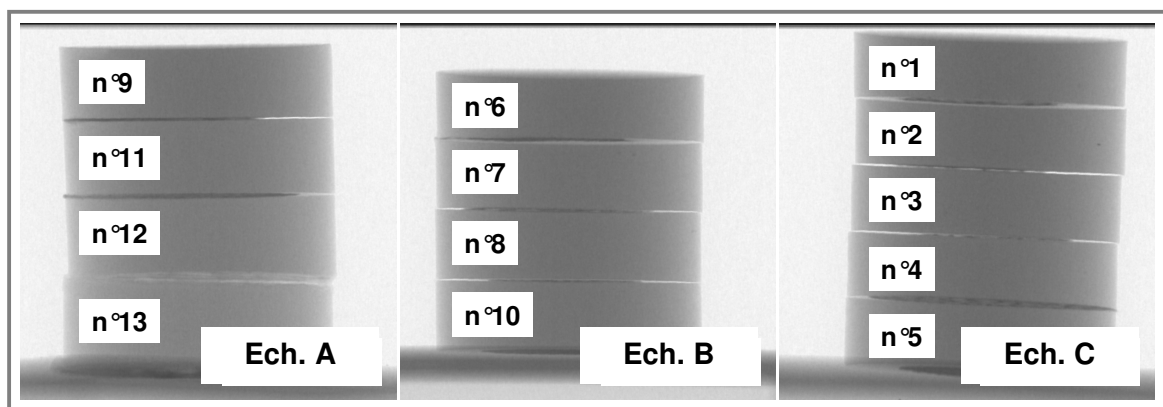


Figure B. 17. Exemple de projections correspondant à la superposition des comprimés cylindriques utilisés pour l'analyse en microtomographie X

N°	Echantillon	Contrainte de compression (MPa)	ϵ (%)	Masse volumique apparente moyenne MV_{app} (g. cm ⁻³)
1	C	282	7,67	1,420
2	C	219	8,34	1,410
3	C	199	9,72	1,388
4	C	180	11,81	1,356
5	C	162	12,43	1,347
6	B	157	12,54	1,345
7	B	138	14,89	1,309
8	B	124	15,14	1,305
9	A	106	16,33	1,287
10	B	108	17,06	1,275
11	A	80	21,32	1,210
12	A	59	26,83	1,125
13	A	40	33,51	1,023

Tableau B. 9. Caractéristiques des comprimés cylindriques étudiés en microtomographie X

$$(MV_{app \text{ moyenne}} = (1 - \epsilon) \cdot MV_{part} \text{ avec } MV_{part} = 1,5380 \text{ g. cm}^{-3})$$

Les images reconstruites obtenues pour chaque comprimé sont ensuite étudiées au moyen du logiciel d'analyse d'image ImageJ (*Rasband, 1997-2005*^[151]).

III. 3. ETUDE DE LA VALIDITE DE LA LOI DE BEER-LAMBERT.

Au préalable à toute exploitation des données obtenues, il est nécessaire de vérifier la validité de la loi de Beer-Lambert (équation B. III. 1. 1) qui relie l'atténuation du faisceau de rayons X à l'épaisseur et à la densité du matériau traversé. Si cette loi n'est pas vérifiée (effet de "durcissement du faisceau"), l'atténuation du faisceau doit être prise en compte au moment de la reconstruction.

Pour vérifier la validité de la loi de Beer-Lambert, nous avons procédé en deux étapes. Dans un premier temps, nous avons étudié l'atténuation du faisceau de rayons X en fonction de la masse volumique apparente moyenne des échantillons, avec une épaisseur de matière traversée constante. Dans un deuxième temps, l'atténuation du faisceau a été mesurée en fonction de l'épaisseur de matière traversée, avec une masse volumique apparente moyenne constante.

En raison de la disposition des échantillons dans le faisceau de rayons X, l'épaisseur maximale de matière traversée correspond au diamètre du comprimé, c'est à dire 11,28 mm. L'intensité initiale du faisceau, I_0 (faisceau non – atténué) et l'intensité du faisceau atténué, I_x (exprimées en niveau de gris) sont extraites des images projetées. I_0 correspond à la densité maximale enregistrée ($I_{\max}$). L'intensité minimale ($I_{\min}$) est obtenue lorsque l'épaisseur traversée par le faisceau est égale au diamètre du comprimé ($x = d_0 = 11,28$ mm) (Figure B. 18). Les valeurs de $I_{\min}$ et $I_{\max}$ présentées dans le Tableau B. 10 sont des valeurs moyennes obtenues sur plus d'une centaine de coupes.

N°	ε (%)	MV_{app} (g. cm ⁻³)	I_{max} (NG)	I_{min} (NG)
1	7,67	1,420	62738	27284
2	8,34	1,410	62430	27394
3	9,72	1,388	62010	27498
4	11,81	1,356	62361	27670
5	12,43	1,347	61736	28199
6	12,54	1,345	61823	28420
7	14,89	1,309	61796	28802
8	15,14	1,305	61912	28851
9	16,33	1,287	62490	29433
10	17,06	1,275	61465	29266
11	21,32	1,210	62200	30450
12	26,83	1,125	62372	31836
13	33,51	1,023	62299	33882

Tableau B. 10. Intensités moyennes minimales (I_{min}) et maximales (I_{max}) (exprimées en niveaux de gris, NG) pour les différents comprimés cylindriques
(Moyenne sur environ 100 coupes)

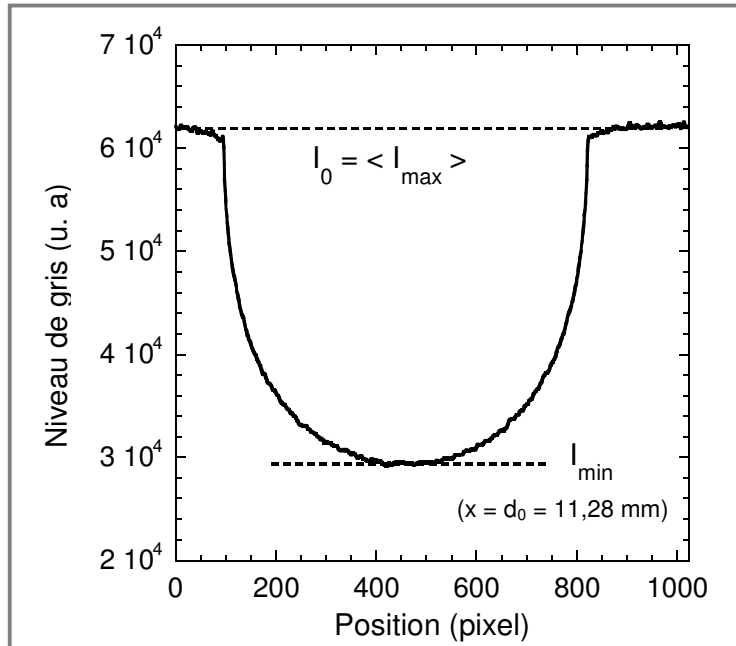


Figure B. 18. Variation d'intensité (exprimée en niveau de gris, NG) en fonction de la position du pixel sur l'image de projection dans le cas de $MV_{app} = 1,275 \text{ g. cm}^{-3}$ (les deux lignes horizontales correspondent aux intensités I_{max} et I_{min})

Les comprimés étudiés ont des diamètres très proches ($d_0 = 11,28 \text{ mm}$), mais des masses volumiques apparentes moyennes différentes. La courbe d'atténuation du faisceau en fonction de la masse volumique apparente moyenne est obtenue à partir des images de projections des 13 comprimés (Figure B. 19). Pour les comprimés cylindriques de Vivapur 12[®], la relation entre $-\ln(I/I_0)$ et la masse volumique apparente moyenne est linéaire pour des masses volumiques apparentes comprises entre $1,023$ et $1,420 \text{ g. cm}^{-3}$. Dans ce cas, le phénomène de "durcissement du faisceau" est donc négligeable.

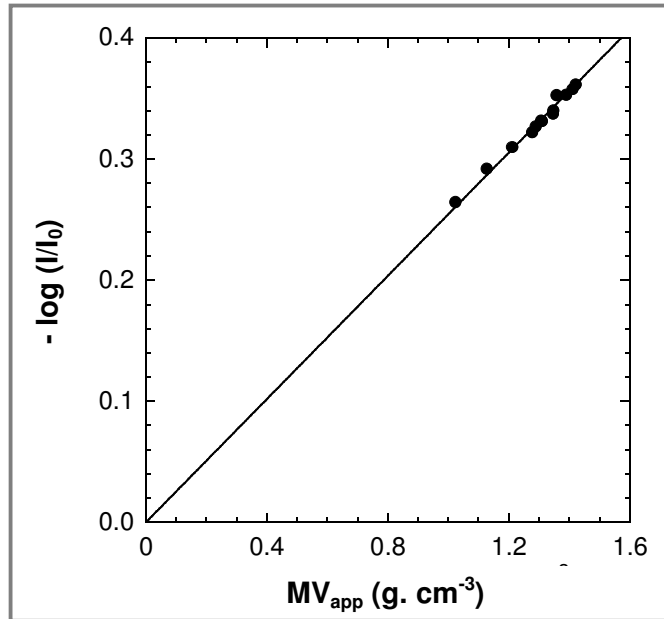


Figure B. 19. Relation entre $-\ln(I/I_0)$ et la masse volumique apparente moyenne (MV_{app}) des comprimés cylindriques
 $(-\ln(I/I_0) = 0,2544.MV_{app}, R^2 = 0,9834)$

Dans un deuxième temps, nous avons étudié l'atténuation du faisceau de rayons X ($\log(I/I_0)$) en fonction de l'épaisseur de matière traversée (x) pour une masse volumique apparente moyenne fixe (comprimé N°10, $MV_{app} = 1,275 \text{ g. cm}^{-3}$) pour vérifier si la relation $\log(I/I_0) = f(x)$ est linéaire. L'épaisseur de matière traversée par le faisceau à une distance r du centre du comprimé peut être approximée à partir de la relation suivante (cas d'un faisceau parallèle) :

$$x = 2 \sqrt{R_0^2 - r^2} = 2 \sqrt{(d_0/2)^2 - r^2} \quad (\text{B. III. 3. 1})$$

x : épaisseur de matière traversée

r : distance par rapport au centre du comprimé

R_0 : rayon du comprimé

d_0 : diamètre du comprimé

L'atténuation du faisceau de rayons X en fonction de l'épaisseur de matière traversée dans le cas du comprimé N°10 est représentée sur la Figure B. 20.

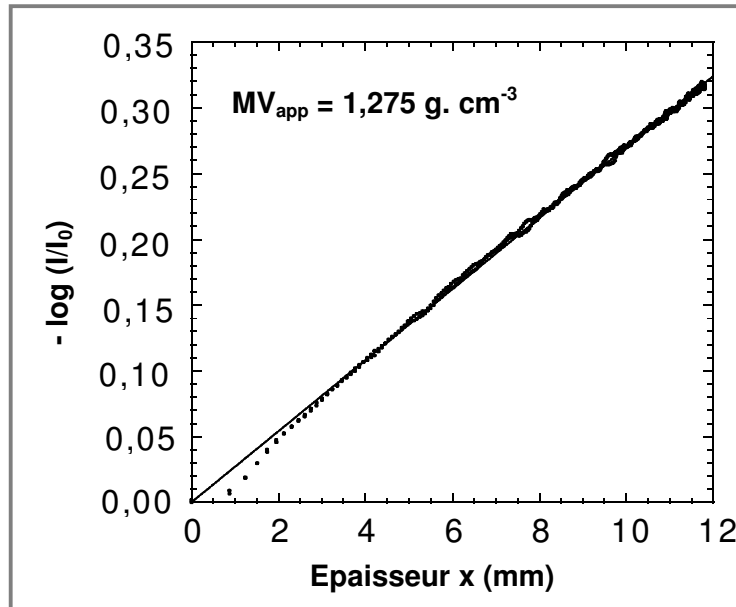


Figure B. 20. Relation entre $-\ln(I/I_0)$ et l'épaisseur de matière traversée, x
 (comprimé N°10, $MV_{app} = 1,275 \text{ g. cm}^{-3}$, $-\ln(I/I_0) = 0,0270 \cdot x$, $R^2 = 0,9988$)

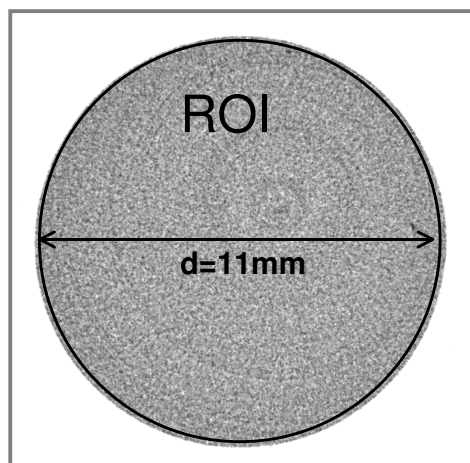
Comme le comprimé cylindrique est symétrique, deux valeurs d'atténuation du faisceau sont obtenues pour chaque valeur de x (r varie entre 0 et 5,64 mm). Toutefois, aucune différence significative entre les deux valeurs correspondant à une même valeur de x n'a été mise en évidence. La relation entre l'atténuation du faisceau et l'épaisseur de matière traversée est linéaire sauf pour des valeurs de x inférieures à 2 mm qui correspondent aux bords du comprimé (Figure B. 20). Cette déviation est due à l'approximation qui est faite avec l'équation B. III. 1. 3, puisque dans cette étude, le faisceau de rayons X est conique.

Nos deux approches ont donc montré que la loi de Beer-Lambert est vérifiée et qu'il n'y a pas de phénomène de durcissement du faisceau.

III. 4. ETAPE DE CALIBRATION.

Après reconstruction, 950 coupes sont obtenues pour chaque échantillon A, B ou C (1024 x 1024 pixels et 256 niveaux de gris). Chaque coupe a une hauteur de 15,63 μm . Le nombre de coupes obtenues pour chaque comprimé dépend de sa hauteur (et donc indirectement de sa masse volumique apparente moyenne et de la contrainte de compression appliquée). Il varie entre 164 dans le cas de la masse volumique apparente la plus élevée et 227 dans le cas de la masse volumique apparente la plus faible. Pour pouvoir exploiter quantitativement les coupes obtenues, le niveau de gris du pixel doit être relié à un niveau de masse volumique.

Pour chaque comprimé, le niveau de gris moyen est mesuré sur 101 coupes situées à mi-hauteur du comprimé. Pour chaque coupe, la mesure est réalisée au niveau d'une "région d'intérêt" (ROI) de 11 mm de diamètre (Figure B. 21). Comme la résolution spatiale est de 15,63 μm , chaque voxel correspond à un cube de 3818 μm^3 . Le niveau de gris au niveau de chaque coupe correspond donc à une moyenne sur plus de 39. 10^6 voxels. Le niveau de gris moyen est ensuite déterminé à partir des niveaux de gris de l'ensemble des coupes du comprimé considéré et est relié à sa masse volumique apparente moyenne (Figure B. 22).



**Figure B. 21. Exemple de coupe 2D et de la "région d'intérêt" (ROI)
(comprimé N°10, $MV_{app} = 1,275 \text{ g. cm}^{-3}$)**

Une droite de calibration est contruite à partir des différents couples Niveau de gris moyen/Masse volumique apparente moyenne (Figure B. 23). Grâce à cette droite de calibration, il est possible de quantifier les variations de masse volumique au sein des comprimés en suivant l'évolution des niveaux de gris. Expérimentalement, la précision obtenue avec cette droite est de 1 %. En raison du grand nombre de voxels utilisés pour déterminer le niveau de gris moyen (plus de $39 \cdot 10^6$), cette variation de 1 % résulte de variations locales de la masse volumique apparente et non pas de variations à l'échelle du voxel.

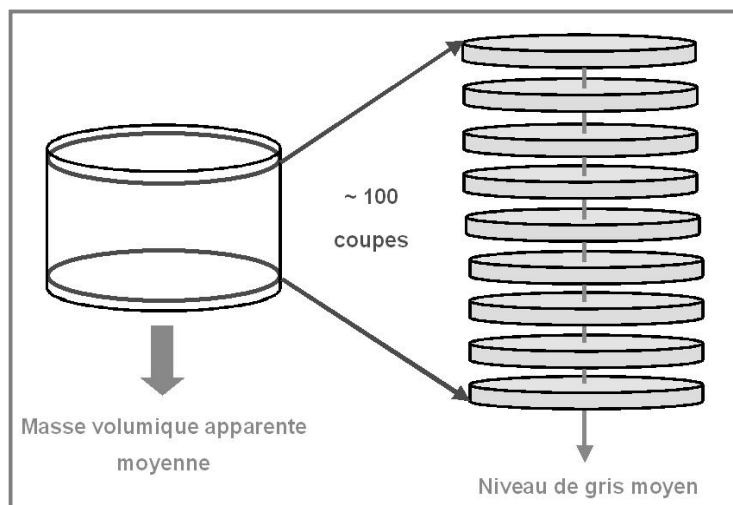


Figure B. 22. Principe de l'étape de calibration

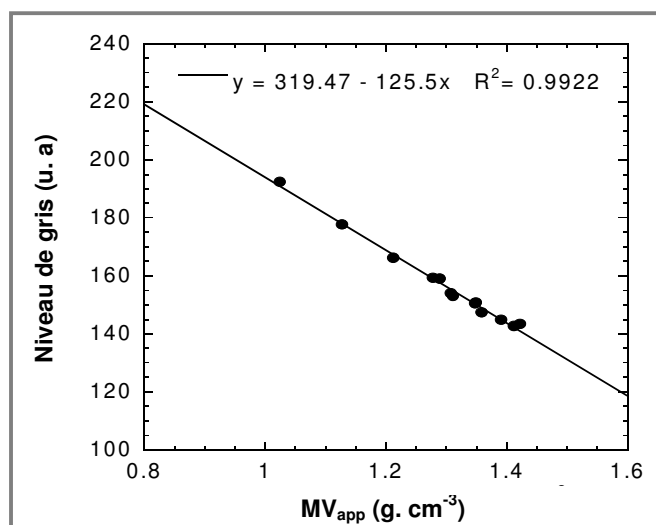


Figure B. 23. Droite de calibration entre le niveau de gris et la masse volumique

III. 5. CARTOGRAPHIE DE LA VARIATION DE LA MASSE VOLUMIQUE AU SEIN DES COMPRIMES CYLINDRIQUES.

III. 5. 1. Etapes du traitement d'image.

La variation du niveau de gris est étudiée sur les images de projection obtenue après reconstruction (Figure B. 24a). Pour améliorer la qualité de l'image, un filtre "median" de rayon $N_R = 20$ pixels est appliqué sur toutes les images de projection (Figure B. 24b). L'application de ce filtre ne modifie pas le niveau de gris moyen des coupes étudiées. Le niveau de gris est ensuite transformé en niveau de couleur (Figure B. 24c).

Enfin, pour pouvoir mettre en évidence une éventuelle hétérogénéité de masse volumique au sein des comprimés, le contraste des images est amélioré. Si l'on se réfère aux histogrammes obtenus sur l'ensemble des coupes, il apparaît que les niveaux d'intensité des pixels varient entre 95 et 224. Donc, pour exploiter la totalité des niveaux d'intensité des différentes images (256 niveaux d'intensité compris entre 0 et 255), une nouvelle valeur d'intensité du pixel P_i est calculée pour l'ensemble des pixels d'une même coupe (Figure B. 24d) selon la relation suivante :

$$P_i = \frac{p_i - p_{\min}}{p_{\max} - p_{\min}} \times 255 \quad (\text{B. III. 5. 1})$$

avec p_i , l'intensité initiale du pixel, $p_{\min} = 95$ et $p_{\max} = 224$.

Pour finir, une barre de calibration qui relie le niveau de couleur à la masse volumique est ajouté à chaque image (Figure B. 24e).

Les images obtenues vont permettre d'étudier la variation de masse volumique en fonction de la contrainte et également la variation au sein d'un même comprimé.

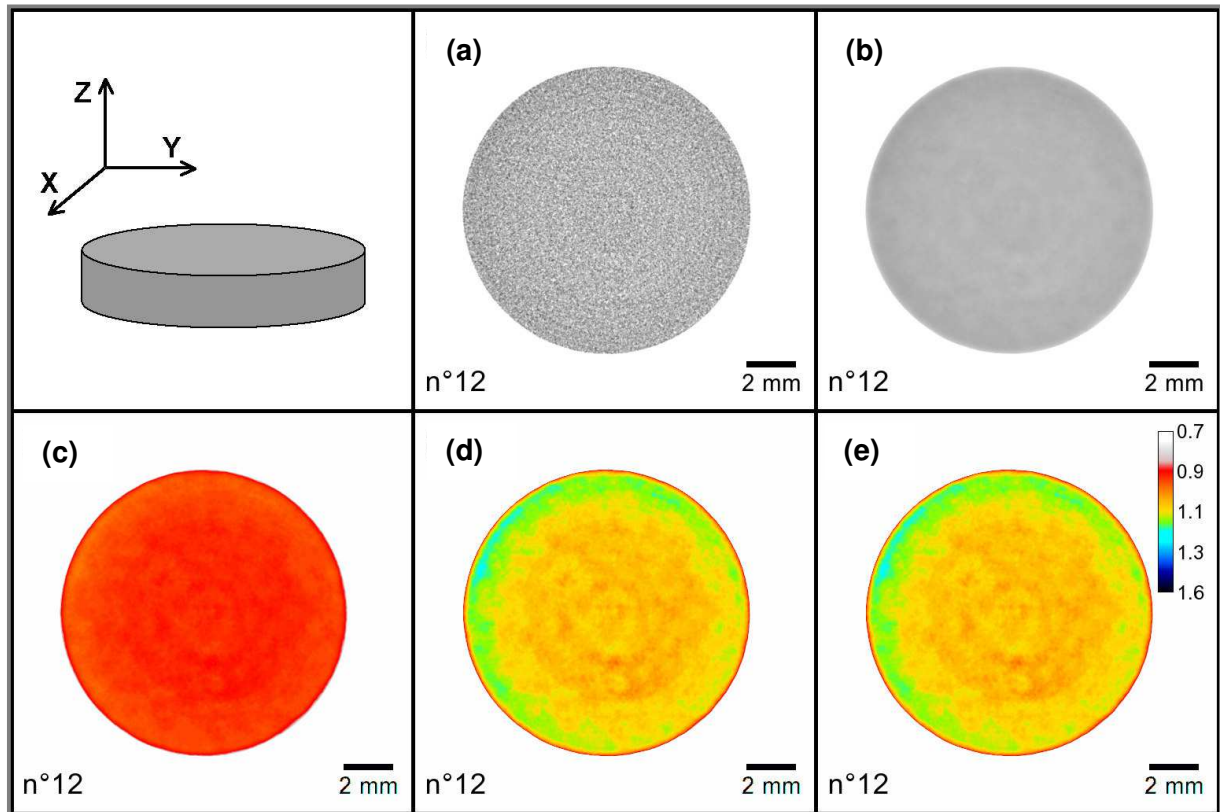


Figure B. 24. Etapes du traitement d'image réalisées sur les images projetées au moyen du logiciel ImageJ (comprimé N°12) ; (a) image projetée obtenue après reconstruction, (b) image après application du filtre "median", (c) transformation des niveaux de gris en niveaux de couleur, (d) augmentation du contraste, (e) application de l'échelle de masse volumique (g.cm^{-3})

III. 5. 2. Analyse des variations de masse volumique.

Pour chaque comprimé, un ensemble de coupes (X-Y) et (Y-Z) sont obtenues. La Figure B. 25 représente les coupes (X-Y) obtenues à mi-hauteur des différents comprimés (coupe de $15,63 \mu\text{m}$ d'épaisseur). Les coupes (Y-Z) présentées sur la Figure B. 26 correspondent aux coupes verticales obtenues selon le diamètre du comprimé.

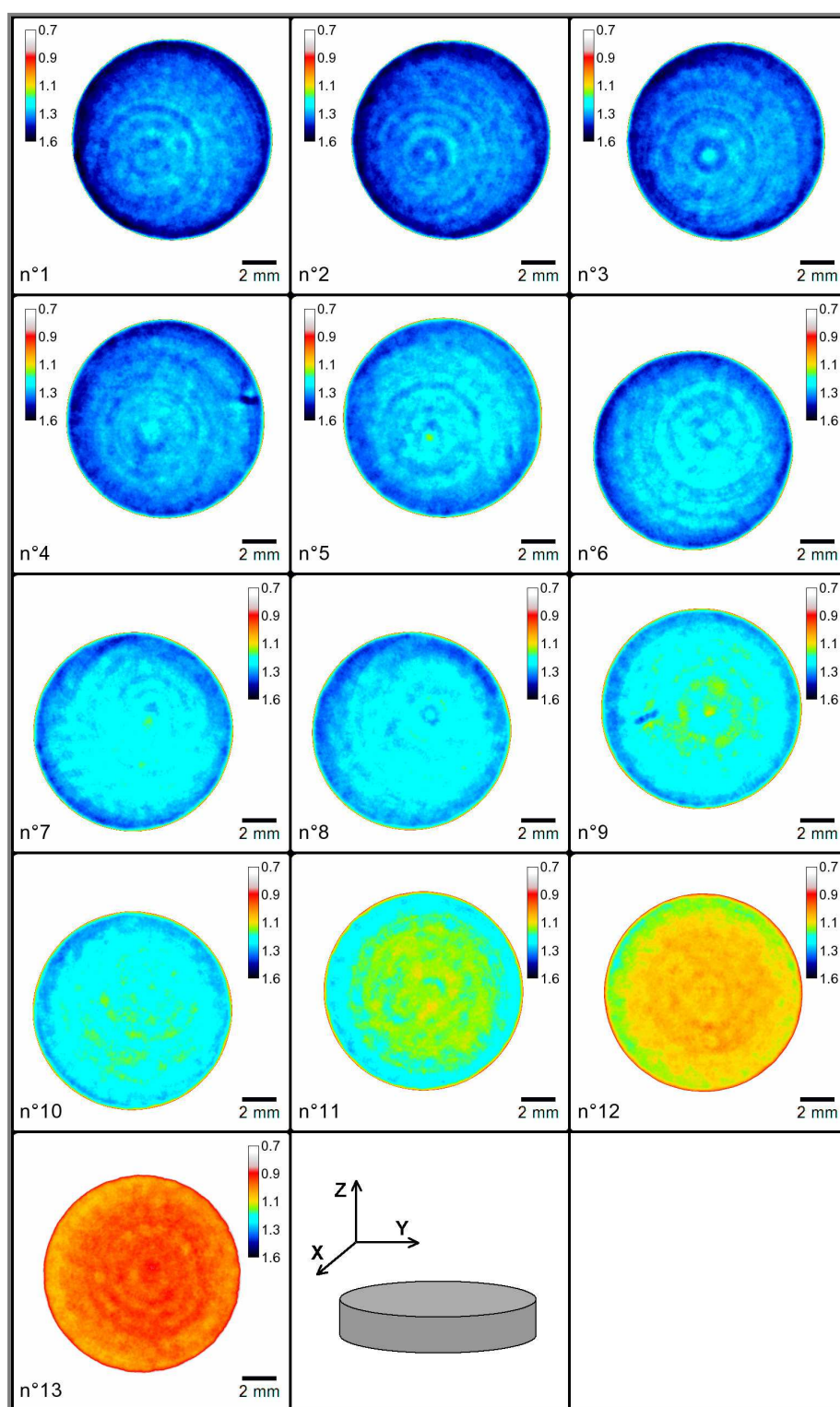


Figure B. 25. Variation de la masse volumique (g. cm⁻³) sur les coupes X-Y obtenues à mi-hauteur des comprimés

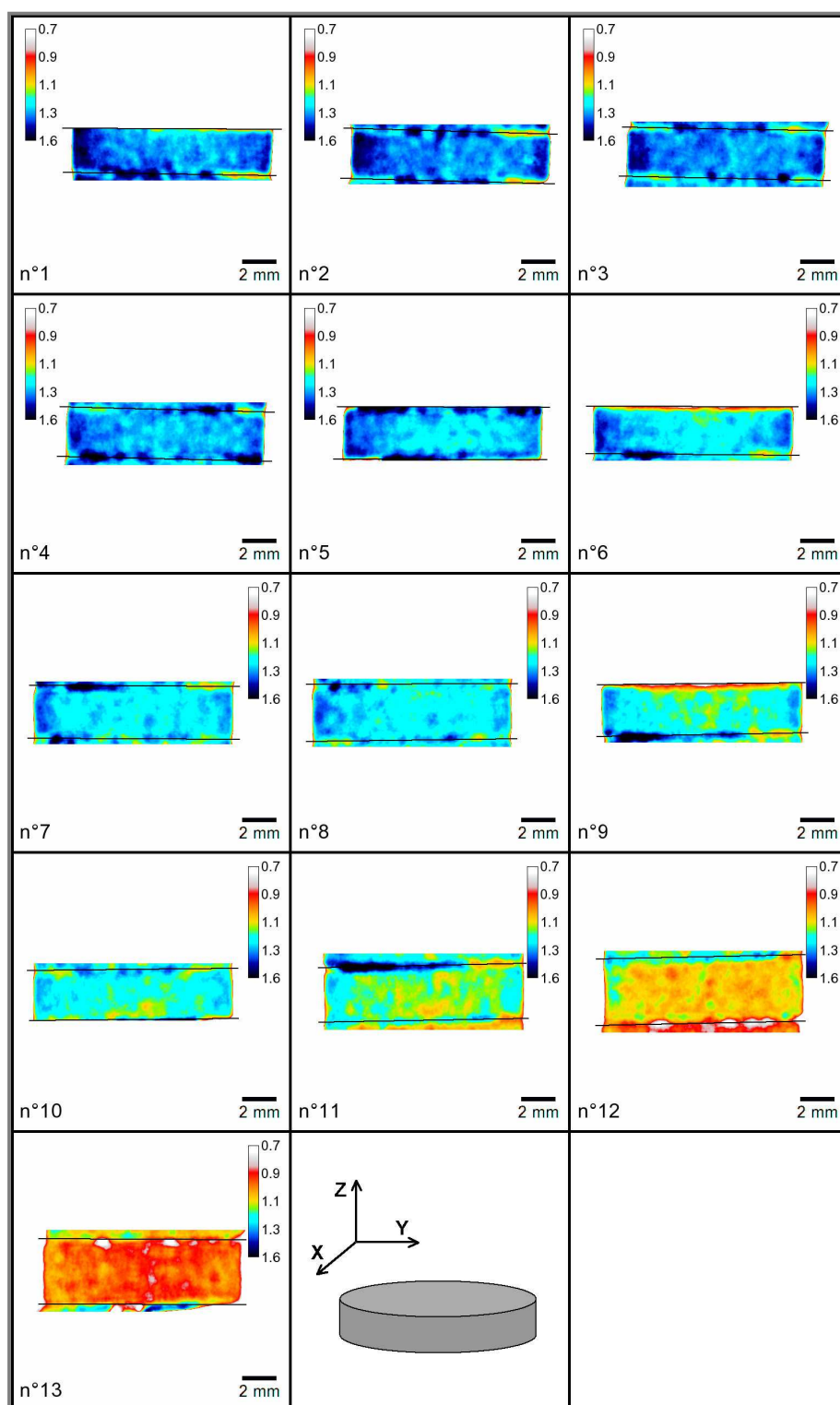


Figure B. 26. Variation de la masse volumique (g. cm⁻³) sur les coupes Y-Z

Pour tous les comprimés, on observe une symétrie au niveau de la répartition de la masse volumique. Pour chaque image, la masse volumique d'une petite surface peut être reliée à sa position par rapport au centre du comprimé. Il est donc possible d'étudier la variation de la masse volumique le long du diamètre du comprimé.

Une hétérogénéité de la masse volumique est observée sur les coupes (X-Y). La masse volumique est plus importante à la périphérie du comprimé ($MV_{\max}$) au niveau des surfaces qui ont été en contact avec les parois de la matrice. Par contre, le centre du comprimé est moins dense ($MV_{\min}$). Cette hétérogénéité diminue lorsque la masse volumique apparente moyenne du compact devient plus faible (c'est à dire que la contrainte de compression appliquée a été plus faible).

Dans tous les cas, la masse volumique de la périphérie est plus élevée que la masse volumique apparente moyenne, alors que le centre du comprimé a une masse volumique plus faible (Figure B. 25). Par exemple, pour le comprimé N°1 ($MV_{\text{app}} = 1,42 \text{ g. cm}^{-3}$), la masse volumique peut atteindre localement $1,50 \text{ g. cm}^{-3}$. Ces observations sont confirmées par le profil d'évolution de la masse volumique le long du diamètre du comprimé (Figure B. 27). L'épaisseur de cette zone de sur-densification est d'environ 0,6 à 1 mm selon le comprimé. Elle semble diminuer lorsque la masse volumique apparente moyenne du comprimé diminue (et donc lorsque la contrainte de compression appliquée a été plus faible).

La variation de masse volumique entre la périphérie et le centre de la coupe peut être quantifiée par la variation de masse volumique, $\Delta MV/MV_{\min}$ avec $\Delta MV = MV_{\max} - MV_{\min}$ (différence entre la masse volumique la plus élevée et la masse volumique la plus faible). $\Delta MV/MV_{\min}$ varie entre 11,2 % et 6,1 % avec une variation de la masse volumique de $1,420 \text{ g. cm}^{-3}$ à $1,023 \text{ g. cm}^{-3}$ (Tableau B. 10). La valeur de ce rapport diminue quand la masse volumique apparente moyenne du comprimé augmente, ce qui signifie que l'hétérogénéité de masse volumique est plus importante si la contrainte de compression est plus élevée.

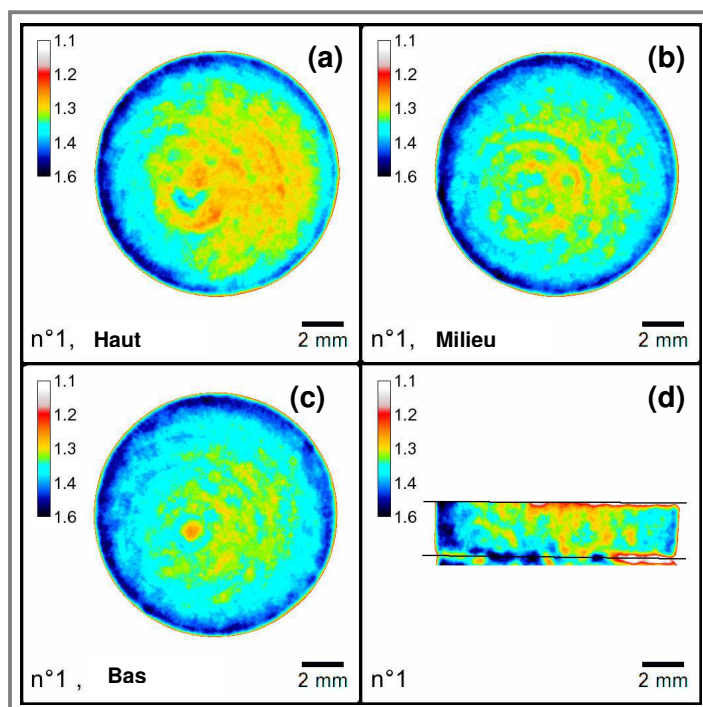


Figure B. 27. Distribution de la masse volumique (g. cm^{-3}) dans le cas du comprimé N°1, (a-c), coupes (X-Y), (d), coupes (Y-Z)

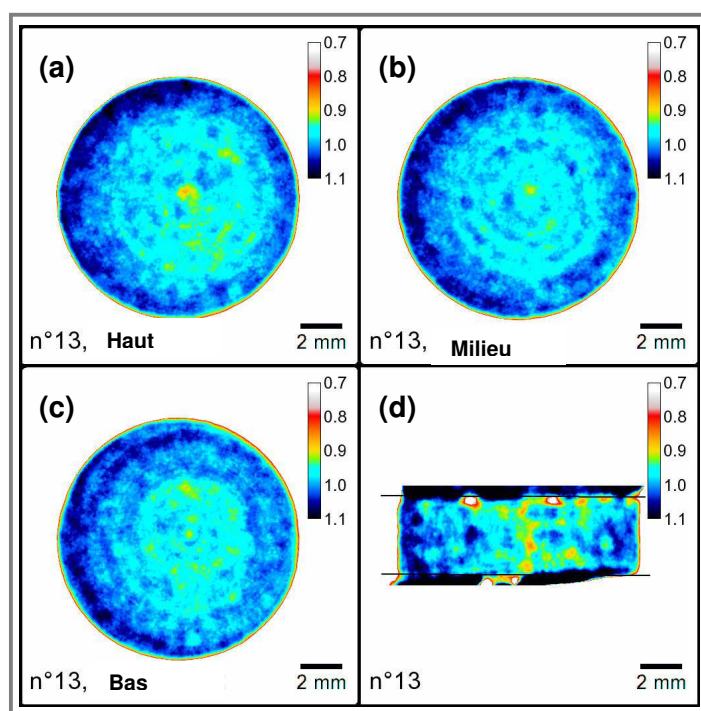


Figure B. 28. Distribution de la masse volumique (g. cm^{-3}) dans le cas du comprimé N°13, (a-c), coupes (X-Y), (d), coupes (Y-Z)

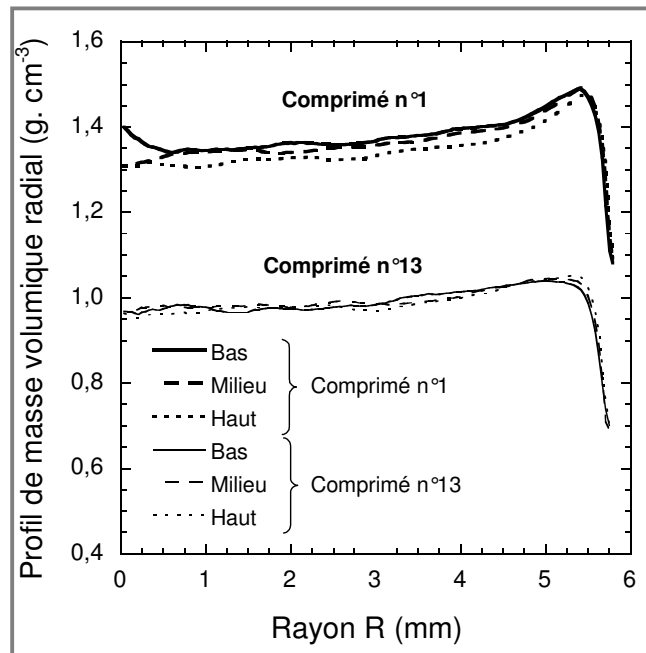


Figure B. 29. Profil de masse volumique radial obtenu pour les comprimés N°1 et N°13 (les coupes “haut” et “bas” sont situées à 100 μ m des bords du comprimé)

Les Figure B. 27 et Figure B. 28 montrent la répartition de la masse volumique au niveau de coupes (X-Y) situées à trois hauteurs différentes (les coupes “haut” et “bas” sont situées à 100 μ m des bords du comprimé). Dans le cas du comprimé N°1, la densité de la zone périphérique ne change pas entre le haut et le bas du comprimé, mais la densité au centre de la coupe est légèrement plus élevée pour la coupe située en bas du comprimé (Figure B. 29). Pour le comprimé N°13, la distribution de densité selon l’axe Z est en moyenne relativement homogène (Figure B. 28 et Figure B. 29). Pour un même comprimé, il semble donc qu’en moyenne, les variations sont plus importantes entre le centre et la périphérie plutôt qu’entre le haut et le bas du comprimé. Cela pourrait s’expliquer par le fait que lorsque la pression appliquée augmente, les frictions particules-parois deviennent prépondérantes sur les frictions interparticulaires.

N°	MV _{app} (g,cm ⁻³)	MV _{min} (g,cm ⁻³)	MV _{max} (g,cm ⁻³)	(MV _{min} + MV _{max})/2 (g,cm ⁻³)	Δ MV/MV _{max} (%)	ΔMV/MV _{min} (%)
1	1,420	1,34	1,49	1,415	10,07	11,19
2	1,410	1,35	1,48	1,415	8,78	9,63
3	1,388	1,34	1,45	1,395	7,59	8,21
4	1,356	1,31	1,42	1,365	7,75	8,40
5	1,347	1,30	1,39	1,345	6,47	6,92
6	1,345	1,29	1,42	1,355	9,15	10,08
7	1,309	1,27	1,38	1,325	7,97	8,66
8	1,305	1,26	1,37	1,315	8,03	8,73
9	1,287	1,23	1,35	1,290	8,89	9,76
10	1,275	1,23	1,33	1,280	7,52	8,13
11	1,210	1,18	1,28	1,230	7,81	8,47
12	1,125	1,09	1,17	1,130	6,84	7,34
13	1,023	0,98	1,04	1,010	5,77	6,12

Tableau B. 11. Etude de la variation de masse volumique entre la périphérie et le centre de la coupe

Les coupes (Y-Z) sont également présentées sur les Figure B. 26 à Figure B. 28. Ce type de représentation est couramment utilisées dans les essais de modélisation de la compression (Aydin *et al.*, 1996^[4]). Sur ces coupes, on retrouve les zones d'hyperdensification près des bords latéraux des comprimés. On observe également localement des hétérogénéités de masse volumique. Les Figure B. 27c et Figure B. 28c permettent de mettre en évidence une zone de plus faible masse volumique au centre vers le bas du comprimé et au dessus de cette zone, un noyau dont la masse volumique est équivalente à celles des zones latérales périphériques. Ces noyaux sont noyés dans un milieu de masse volumique intermédiaire. Ces observations sont en accord avec de précédents travaux expérimentaux présentés dans la littérature (Train, 1956^[184]; Phillips et Lannutti, 1997^[142]) et avec les résultats obtenus par modélisation numérique (Aydin *et al.*, 1996^[4]; Michrafy *et al.*, 2002^[128]; Kadiri, 2004^[85]).

Les résultats obtenus grâce à la tomographie X, et notamment la présence d'une zone sur-densifiée en périphérie, montre qu'il est important de considérer différemment les propriétés mesurées sur le volume total du comprimé (telle que la résistance à la rupture) et celles mesurées en surface (telle que la dureté en indentation). Les propriétés mécaniques des comprimés sont classiquement reliées à la porosité totale de l'échantillon au moyen d'une relation exponentielle (*Ryshkewitch, 1953* ^[166]). Or, la différence entre la porosité moyenne et la porosité locale peut être très importante (Figure B. 30).

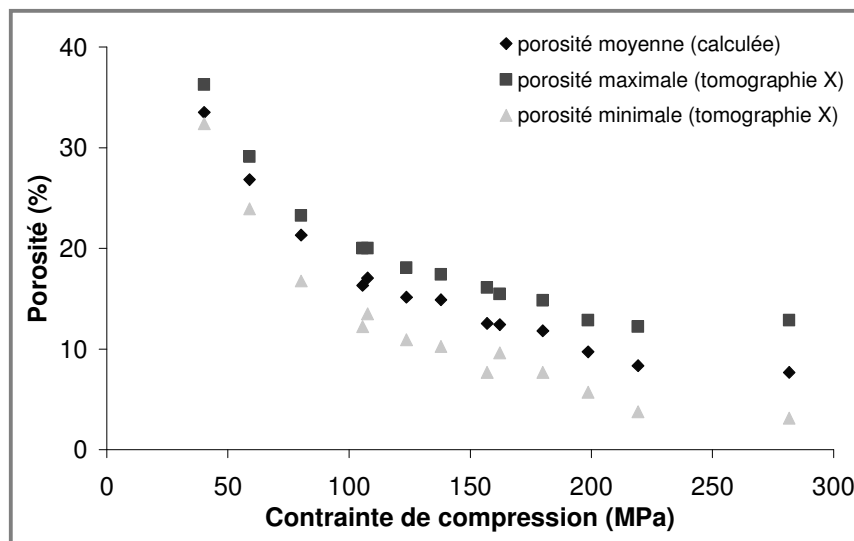


Figure B. 30. Comparaison des porosités minimales et maximales (tomographie X) par rapport à la porosité totale moyenne (calculée) des comprimés en fonction de la contrainte de compression

Si l'on tient compte des conclusions des analyses de microtomographie, il semble plus adapté dans le cas d'une propriété de surface de relier cette propriété à la porosité de la couche de surface. La Figure B. 31 montre les résultats d'un test de microindentation effectué sur les différents comprimés étudiés (les conditions de la mesure seront décrites en détails dans le Chapitre B. IV. 1. 4). Sur cette figure, la dureté Brinell est reliée à la porosité globale des comprimés et à la porosité de la couche de surface. Cette figure montre le décalage d'échelle qu'il faudrait prendre en compte.

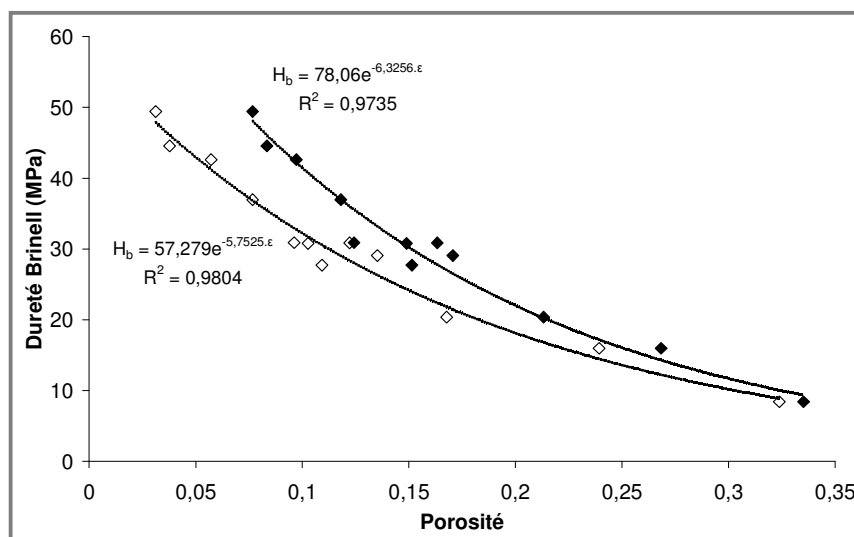


Figure B. 31. Relation entre la dureté Brinell des comprimés de Vivapur 12® et la porosité

(♦, porosité totale moyenne, ◇, porosité de la couche de surface)

La couche surdensifiée en surface prend également toute son importance si l'on s'intéresse à la friabilité et à la résistance aux chocs des comprimés étudiés. En effet, la notion de friabilité est totalement dépendante de l'importance de la surdensification en surface.

La présence d'une zone de surdensification à la surface des comprimés peut également avoir un impact sur les phénomènes de collage, et en particulier en présence de logos ou de gravures. En effet, dans le cas de logo ou de lettre "fermées", si la profondeur de la gravure correspond à l'épaisseur de cette zone limite, il y a un risque de collage puisque la gravure pourra se comporter comme un "emporte pièce" (phénomène de "picking" (Tousey, 2003^[183])).

IV. PROPRIETES MECANQUES DES SYSTEMES ETUDIES.

IV. 1. METHODES EXPERIMENTALES D'ETUDE DES PROPRIETES MECANQUES.

IV. 1. 1. Dispositifs expérimentaux utilisés.

Dans notre approche expérimentale, deux appareils de test ont été utilisés :

- un analyseur de texture de type TAXT2[®] (Stable Micro Systems),
- un prototype de micropresse de caractérisation des solides pharmaceutiques mis au point au sein du laboratoire de Physique Pharmaceutique en collaboration avec Digipharm (Bielawski *et al.*, 2002^[8]).

IV. 1. 1. 1. Présentation de l'analyseur de texture TAXT2[®].

L'analyseur de texture TAXT2[®] est une presse de traction-compression. Il se compose d'une embase fixe qui intègre le système moteur-régulateur et le plateau inférieur. Le plateau supérieur est fixé sur un bras mobile. L'instrumentation comprend un capteur de force (de 50 N ou 250 N selon les forces mesurées, avec une précision de 0,1 N) reliant le plateau supérieur au bras mobile et un système de contrôle du déplacement du bras. La configuration de l'appareil est adaptée pour réaliser un test de rupture diamétrale sur des comprimés cylindriques. Le plan de travail est aménagé d'un plateau supplémentaire. Un plateau identique est adapté sur le bras mobile (Figure B. 32).

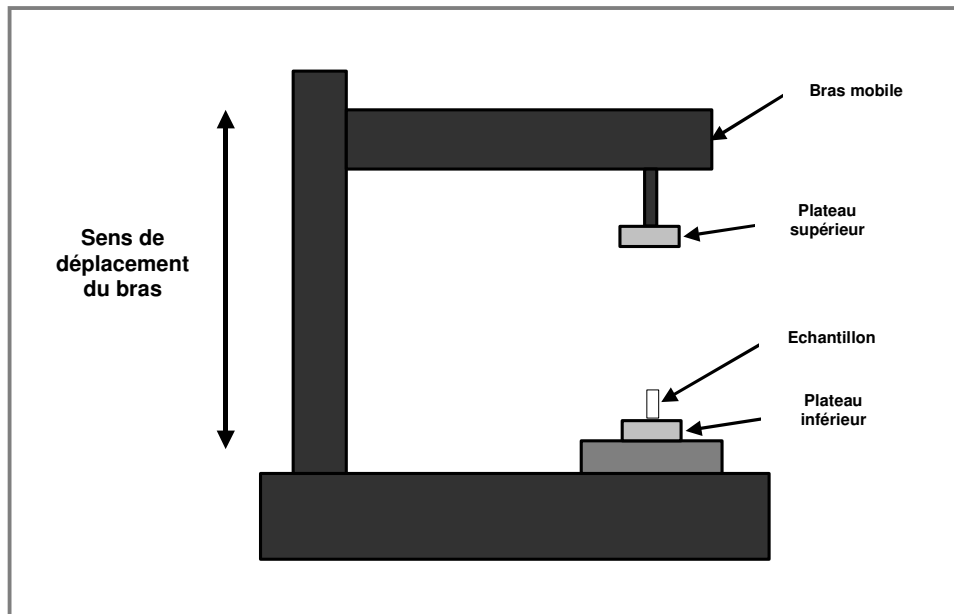


Figure B. 32. Schéma de principe de l'analyseur de texture TAXT2®

Cependant, cet appareil présente des limites pour la détermination des propriétés mécaniques comme le module d'élasticité ou la dureté Brinell (*Imbert, 1999* ^[75]). La sensibilité du capteur est limitée et la déformation élastique des éléments de l'appareil nécessite des corrections du déplacement importante pour la détermination de ces propriétés mécaniques.

IV. 1. 1. 2. Présentation de la micropresse.

La micropresse (Figure B. 33) permet d'appliquer à des matériaux d'origine pharmaceutique des techniques largement utilisées dans d'autres domaines pour l'étude des propriétés mécaniques (*Bielawski et al., 2002* ^[8]; *Busignies et al., 2004* ^[17]). Dans cette étude, elle est utilisée pour tester les propriétés mécaniques suivantes : résistance à la rupture en flexion trois points, module d'élasticité, ténacité, dureté Brinell et module d'élasticité réduit.

La micropresse est composée d'un piston supérieur directement relié à un capteur de force pour minimiser les effets de déformation et de transmission. Sur ce piston supérieur, il est possible de fixer différentes géométries d'indenteur (plat, sphérique, type Vickers,...). Un

capteur de déplacement est placé près de l'indenteur afin d'avoir une précision importante sur la mesure du déplacement. L'ensemble du montage a été conçu afin de minimiser au maximum les erreurs engendrées par l'élasticité des pièces mécaniques.

La micropresse est également équipée d'une table xy dont la position est réglable grâce à deux vis micrométriques. La table xy peut accueillir un support de flexion trois points.

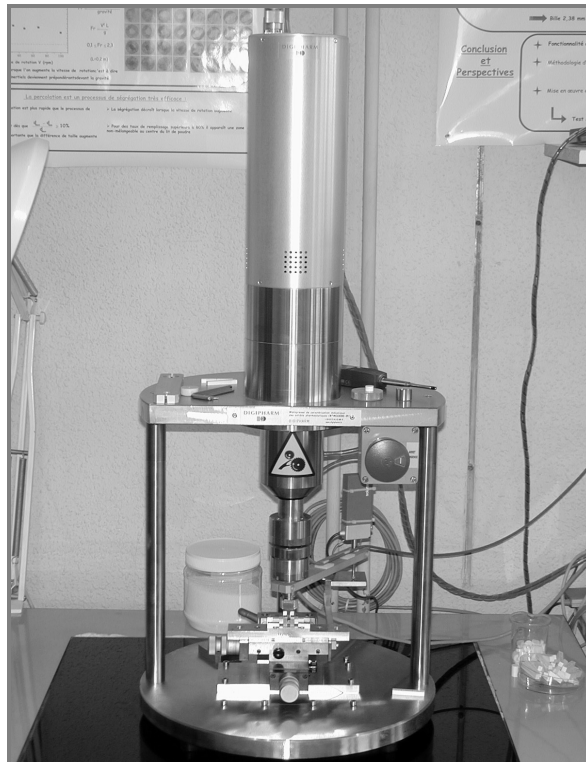


Figure B. 33. Micropresse de caractérisation des propriétés mécaniques des solides

La micropresse est instrumentée et gérée par le logiciel Digitest®. Ce logiciel permet, après fixation préalable des paramètres de l'essai, de :

- réguler la vitesse de déplacement du piston,
- enregistrer la force appliquée et le déplacement de l'indenteur à la charge et à la décharge,
- afficher la courbe force/déplacement en temps réel.

Il est également possible d'effectuer plusieurs cycles chargement/déchargement successifs.

Les différents paramètres des essais que l'on peut contrôler par l'intermédiaire du logiciel sont reportés dans le Tableau B. 12.

Paramètres de contrôle	Valeur minimale	Valeur maximale	Précision
Vitesse de chargement et de déchargement	0,001 mm/min	0,500 mm/min	0,001 mm/min
Déplacement de l'indenteur	0,001 mm	9,999 mm	0,001 mm
Fréquence d'acquisition	0,1 sec	59 min 59,9 sec	0,1 sec
Capteur de force	0,01 N	500 N	0,01 N
Relaxation entre deux cycles	0 sec	59 min 59,9 sec	0,1 sec

Tableau B. 12. Paramètres contrôlables pour la réalisation des essais

IV. 1. 2. Résistance mécanique des compacts après compression.

IV. 1. 2. 1. Résistance à la rupture (contrainte de rupture) diamétrale, σ_{rd} .

Les compacts cylindriques sont testés après relaxation totale des contraintes (c'est-à-dire après 72 h à 50 % H.R). Le test de rupture diamétrale est réalisé sur l'analyseur de texture TAXT2®. La rupture est obtenue par déplacement vertical du poinçon supérieur à une vitesse constante de 0,1 mm.s⁻¹. La force qui entraîne la rupture, F est enregistrée et introduite dans l'équation B. IV. 1. 1 pour permettre le calcul de la contrainte de rupture en mode diamétral (σ_{rd} en MPa, Part. A. II. 4) (Fell et Newton, 1970^[41]) :

$$\sigma_{rd} = \frac{2.F}{\pi.D.h} \quad (\text{B. IV. 1. 1})$$

avec D , le diamètre du comprimé et h , sa hauteur.

Les contraintes de rupture diamétrale calculées pour chaque échantillon sont reliées à la contrainte de compression et au pourcentage de porosité des compacts cylindriques testés (Ryshkewitch, 1953^[166]).

IV. 1. 2. 2. Résistance à la rupture (contrainte de rupture) en flexion trois points, σ_{rf} .

Les "barrettes" sont testées après relaxation totale des contraintes (c'est-à-dire après 72 h à 50 % H.R). Le test de rupture en flexion trois points est réalisé sur la micropresse (Bielawski et al., 2002^[8]; Busignies et al., 2004^[17]).

Les compacts à tester sont placés sur un support de flexion trois points centré sous l'indenteur grâce à la table xy de la micropresse. La "barrette" est positionnée sur les deux supports inférieurs. La distance entre les deux supports dans le cadre de cet essai est de 34,12 mm. Une barre cylindrique est placée manuellement sur la partie supérieure de la barrette (Figure B. 34). Cette barre produit une ligne d'appui centrale au niveau de laquelle s'exerce la force appliquée par le piston (Figure B. 35).

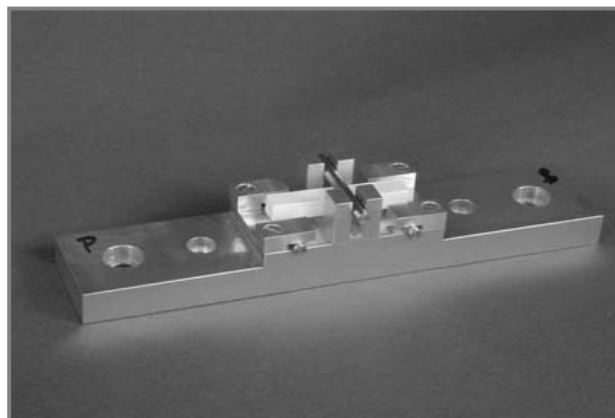


Figure B. 34. Barrette positionnée sur le banc de flexion 3 points

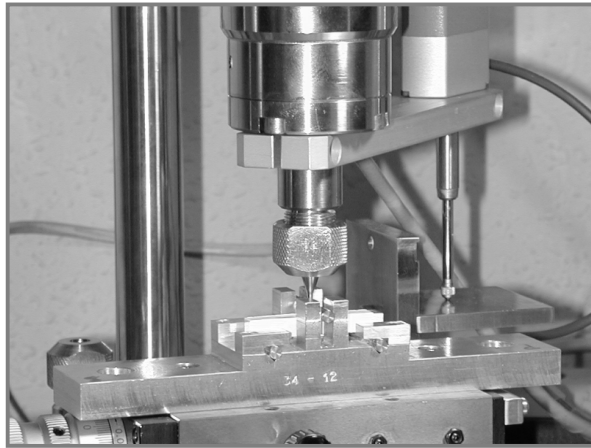


Figure B. 35. Barrette disposée sous l'indenteur sur le banc de flexion trois points

La rupture est obtenue par déplacement vertical d'un poinçon plat de 2 mm de diamètre à une vitesse constante de $0,050 \text{ mm.s}^{-1}$. La force qui entraîne la rupture est enregistrée pour permettre le calcul de la contrainte de rupture (en MPa, Part. A. II. 4) :

$$\sigma_{\text{rf}} = \frac{3.F.d}{2.l.h^2} \quad (\text{B. IV. 1. 2})$$

avec d , la distance entre les deux supports inférieurs, l , la largeur de la "barrette" et h , sa hauteur (Figure B. 36).

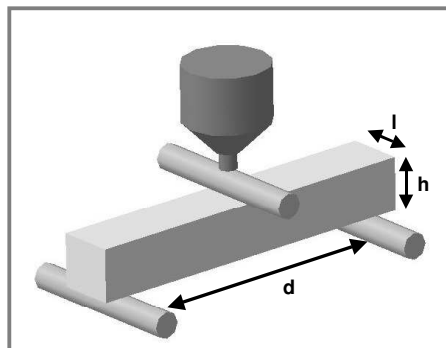


Figure B. 36. Test de flexion trois points

IV. 1. 2. Module d'élasticité ou module de Young, E.

Le test s'effectue comme précédemment sur des "barrettes" après relaxation totale des contraintes (Busignies et al., 2004 ^[17]). La "barrette" est placée sur le banc de flexion trois points et une force verticale inférieure à la force qui provoque la rupture de la "barrette" est appliquée au niveau de sa face supérieure. La force est appliquée grâce à un indenteur plat de 2 mm de diamètre et à une vitesse constante de 0,050 mm.s⁻¹. Les deux supports inférieurs sont distants de 34,12 mm. Le module d'élasticité quantifie la déformation réversible d'un matériau, sa mesure doit donc s'effectuer quand le matériau est dans un domaine de déformation purement réversible. Afin d'atteindre ce domaine de déformation, les "barrettes" sont soumises à une succession de cycles chargement/déchargement (Pourtier, 2000 ^[148]). L'application de ces cycles permet de s'affranchir des déformations plastiques irréversibles qui se produisent au niveau des supports au cours du premier cycle. Dans une étude antérieure (Pourtier, 2000 ^[148]), le nombre de cycles à effectuer a été optimisé. Il dépend du matériau étudié : 3 cycles pour le Fast Flo® et l'A TAB®, 5 cycles pour le Vivapur 12® (Figure B. 37). Avant chaque série d'essai, un essai préalable est réalisé pour déterminer la force de rupture de la "barrette". La charge maximale appliquée pour la réalisation des cycles est prise égale à 80 % de la force de rupture. Des travaux effectués aux laboratoires ont mis en évidence l'absence d'effet de fatigue des matériaux dans les conditions utilisées (Jardin, 2004 ^[79]).

Le module d'élasticité est déterminé sur le dernier cycle à partir de la pente de la charge et de la décharge. Les limites retenues pour le calcul de la pente sont déterminées graphiquement de manière à prendre en compte le maximum de points alignés au niveau de la réponse élastique (Figure B. 38).

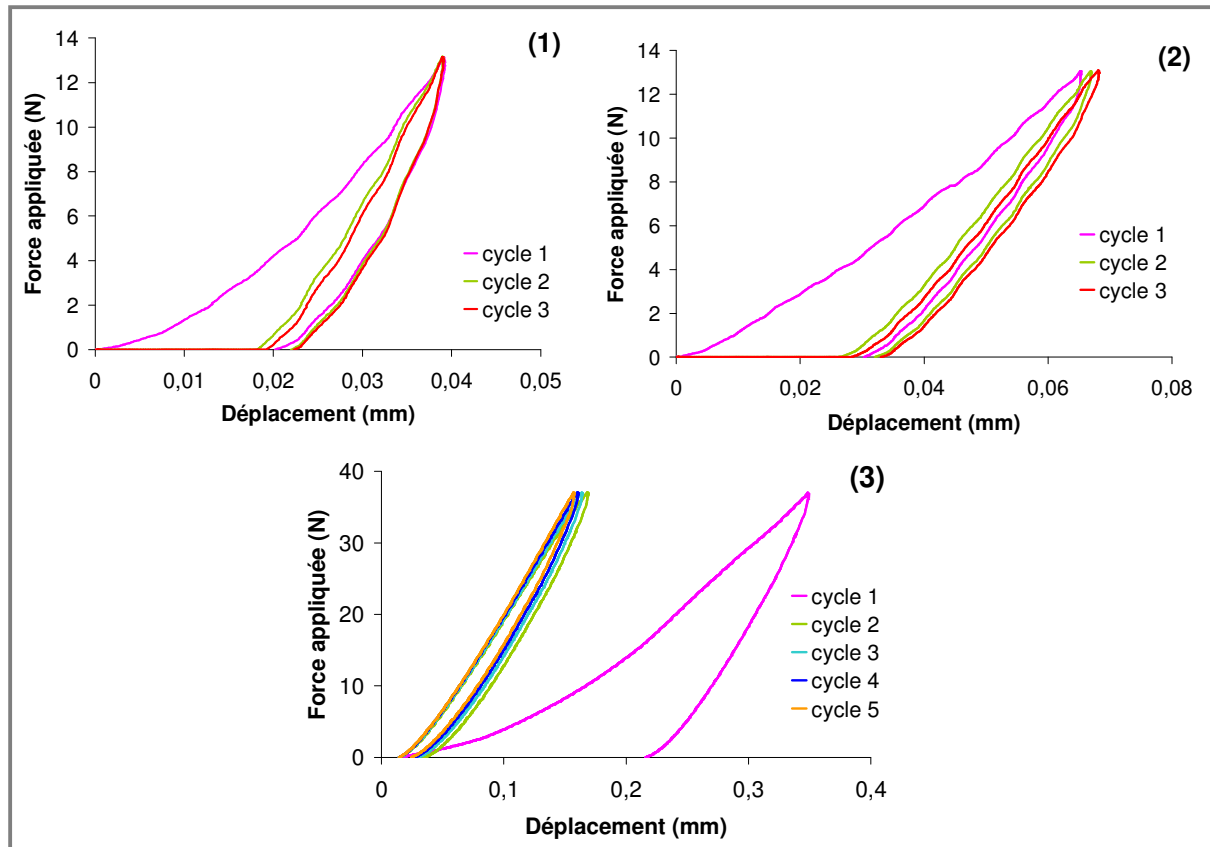


Figure B. 37. Cycles Chargement/Déchargement enregistrés sur des barrettes comprimées à 210 MPa (1 : A TAB®, 2 : Fast Flo®, 3 : Vivapur 12®)

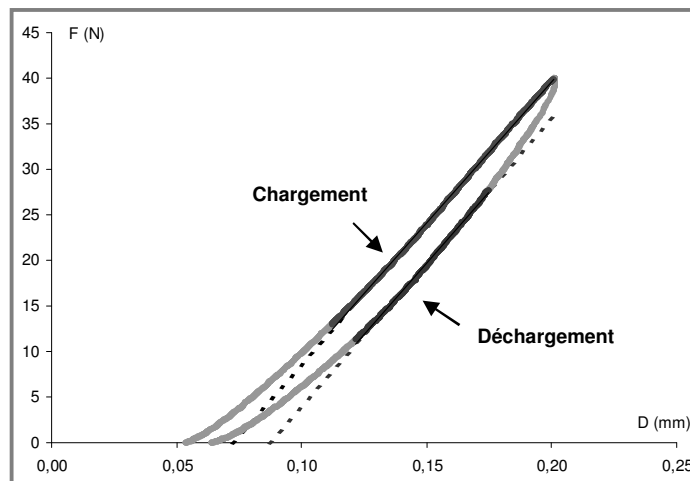


Figure B. 38. Exemple d'un cycle Chargement/Déchargement et des zones linéaires utilisées pour le calcul du module de Young (Barrette de Vivapur 12® comprimées à 210 MPa, 5^{ème} cycle)

L'analyse du module de Young est souvent retenue comme un moyen de quantification du comportement élastique (*Bassam et al., 1990*^[7]). Un matériau élastique est caractérisé par un module d'élasticité faible, alors qu'un matériau rigide aura un module d'élasticité élevé.

IV. 1. 3. Ténacité ou facteur d'intensité de contrainte critique, K_{IC} .

Le test s'effectue comme précédemment sur des "barrettes" après relaxation totale des contraintes. Un défaut de 1 mm de hauteur est réalisé sur la face inférieure des "barrettes" à l'aide d'une micro-scie (prototype réalisé par G. Keller). Le défaut est réalisé après compression (des études antérieures ont mis en évidence une densification plus importante au niveau du défaut quand celui-ci est réalisé pendant la compression (*Busignies et al., 2004*^[17])). La "barrette" avec défaut est placée sur le banc de flexion trois points et une force verticale est appliquée sur la face opposée au défaut jusqu'à provoquer la rupture de la "barrette" (Figure B. 39).

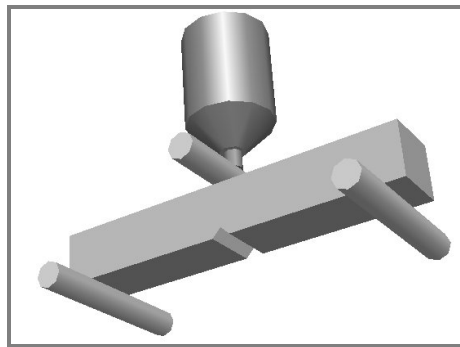


Figure B. 39. Mesure de la ténacité en flexion trois points

L'utilisation de la micropresse de caractérisation des propriétés mécaniques des solides (*Bielawski et al., 2002*^[8]; *Busignies et al., 2004*^[17]) permet l'application de la force au moyen d'un poinçon plat de 2 mm de diamètre à une vitesse constante de $0,050 \text{ mm.s}^{-1}$. Les deux supports inférieurs sont distants de 34,12 mm. La force qui entraîne la rupture est enregistrée et introduite dans l'équation suivante pour obtenir la ténacité, K_{IC} (en $\text{MPa. m}^{1/2}$) :

$$K_{IC} = \gamma \cdot \frac{3.F.a^{1/2}.d}{2.l.h^2} \quad (\text{B. IV. 1. 3})$$

avec a , la profondeur du défaut, d , la distance entre les deux supports, l , la largeur de la barrette et h , sa hauteur.

γ est une fonction polynomiale du rapport a/h :

$$\gamma = 1,93 - 3,07 (a/h) + 14,53 (a/h)^2 - 25,11 (a/h)^3 + 25,8 (a/h)^4 \quad (\text{B. IV. 1. 4})$$

La ténacité ($\text{MPa} \cdot \text{m}^{1/2}$) permet d'évaluer la capacité d'un matériau à s'opposer à la propagation d'un défaut. Des valeurs élevées de cette propriété caractérisent des matériaux capables de résister de façon importante à la propagation d'un défaut.

IV. 1. 4. Etude des propriétés de surface en microindentation : dureté Brinell, H_b et module d'élasticité réduit, E^* .

Le test s'effectue sur des "barrettes" et sur des comprimés cylindriques après relaxation totale des contraintes (*Busignies et al., 2004* ^[17]). Pour ce type d'essai, le piston supérieur est équipé d'un indenteur sphérique de 2,38 mm de diamètre. L'échantillon est placé directement sur la table xy et une charge verticale est appliquée verticalement au centre de l'échantillon à une vitesse constante de $0,060 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$. L'enfoncement maximal de l'indenteur est adapté à la nature de l'échantillon. Il est de $80 \text{ } \mu\text{m}$ pour le Fast Flo[®], de $100 \text{ } \mu\text{m}$ pour le Vivapur 12[®] et de $60 \text{ } \mu\text{m}$ pour l'A TAB[®] (*Pourtier, 2000* ^[148]). La dureté Brinell, H_b est calculée à partir de la profondeur de pénétration de l'indenteur sous contrainte, h et du diamètre D de l'indenteur :

$$H_b = \frac{F}{S_{\text{indentation}}} = \frac{F}{\pi \cdot D \cdot h} = \frac{2F}{(\pi \cdot D) \cdot (D - \sqrt{D^2 - d^2})} \quad (\text{B. IV. 1. 5})$$

F : force maximale appliquée

d : diamètre de l'empreinte

Les résultats sont représentés en fonction de la contrainte de compression et de la porosité totale des compacts (*Leuenberger, 1982*^[104]).

Outre la détermination de la dureté, le test d'indentation permet de mesurer la recouvrance élastique au moment du retrait de la charge (*Ridgway et al., 1970*^[152]). En pratique, la force est appliquée et maintenue pendant un temps déterminé pour permettre à toutes les déformations plastiques de se faire. Quand l'indenteur est retiré, la nature des déformations est purement élastique. Le paramètre important dans la mesure est donc le déplacement de la surface de l'empreinte lorsque l'indenteur se retire. Le module d'élasticité que l'on détermine par cette méthode traduit une élasticité de surface et est différent du module de Young qui est une propriété du volume du compact testé. Ce module est appelé module d'élasticité réduit E^* et il est obtenu par la relation suivante :

$$E^* = \frac{3.F}{4\sqrt{R}.d^{3/2}} \quad (\text{B. IV. 1. 6})$$

avec F, la force maximale appliquée, R, le rayon de la bille et d, le déplacement au cours de la déformation élastique.

Après avoir atteint le déplacement programmé, l'indenteur est maintenu à la surface de l'échantillon afin de permettre les déformations plastiques. Les temps de relaxation sont adaptés à la nature de l'échantillon : 3 min pour le Fast Flo[®], 5 min pour le Vivapur 12[®] et 1 min pour l'A TAB[®]. Après la relaxation, l'indenteur est retiré à une vitesse constante de 0,060 mm.min⁻¹. Les tracés Force/Déplacement sont obtenus après la réalisation d'un cycle complet (Figure B. 40).

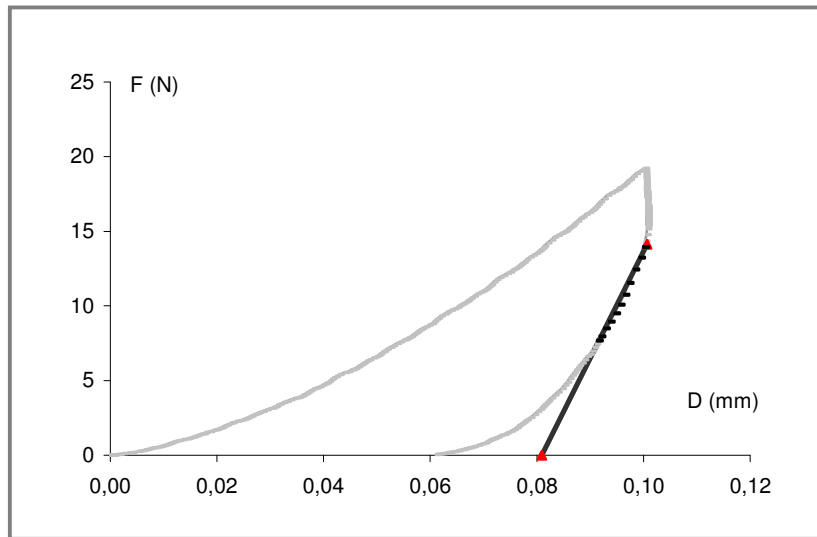


Figure B. 40. Courbe Force/Déplacement en indentation (comprimé cylindrique de Vivapur 12[®] (+ stéarate de magnésium) obtenu à 280 MPa)

Le module d'élasticité réduit E^* est obtenu à partir de la pente de la zone linéaire au niveau de la décharge. Les bornes de cette zone sont choisies graphiquement. Toutefois, leur choix reste délicat en raison notamment de l'aspect curviligne des tracés obtenus à la décharge. Une incertitude existe donc sur la pente utilisée pour calculer E^* .

IV. 1. 5. Relation Propriété mécanique/Porosité.

Les propriétés mécaniques mesurées dépendent fortement de la porosité de l'échantillon testé. Ryschewitch (*Ryshkewitch, 1953* ^[166]) puis Spriggs (*Spriggs, 1961* ^[179]) ont introduit un modèle exponentiel empirique qui relie les valeurs d'une propriété mécanique d'un échantillon à sa porosité :

$$X = X_0 \cdot e^{-b \cdot \varepsilon} \quad (\text{B. IV. 1. 7})$$

X : la propriété pour une porosité ε

X_0 : la propriété extrapolée à une porosité nulle

b : une constante

Cette relation est largement utilisée dans le domaine pharmaceutique. Les propriétés de différents matériaux sont généralement comparées à une porosité nulle (cf. Travaux Antérieurs, Part. II. 4. 4. 1).

Dans notre étude, les porosités minimales obtenues (Tableau B. 13) sont éloignées de la porosité nulle (surtout dans le cas de l'A TAB®). Cette relation exponentielle a donc uniquement été utilisée pour interpoler les résultats des différentes propriétés mécaniques à une porosité qui appartient au domaine expérimental (Figure B. 41).

Contraintes de compression (MPa)					
"barrette"	4,2	210	comprimés cylindriques	5	280
A TAB®	0,57	0,36	A TAB® + 1% St. Mg	0,61	0,31
Fast Flo®	0,52	0,11	Fast Flo® + 0,5% St. Mg	0,50	0,07
Vivapur 12®	0,63	0,10	Vivapur 12® + 0,5% St. Mg	0,55	0,08

Tableau B. 13. Gammes de porosités obtenues pour les deux géométries de compacts

Pour les deux géométries de compacts étudiés, la porosité des compacts d'A TAB® ne descend pas en dessous de 30 %, alors que pour le Vivapur 12® et le Fast Flo®, les porosités finales sont inférieures ou égales à 10 %. Il est donc difficile de retenir une porosité de comparaison pour les trois excipients. Le Fast Flo® et le Vivapur 12® peuvent être comparés à une porosité de 20 %. Pour comparer l'A TAB® aux deux autres excipients, nous avons choisi une porosité de 35 %. Cependant, cette porosité est peu représentative de la totalité du comportement sous pression du Vivapur 12® et du Fast Flo® puisque cette porosité est obtenue pour des contraintes inférieures à 50 MPa. Cependant, les compacts obtenus à ces pressions présentent des résistances à la rupture dont les valeurs correspondent à ce qui est recherché en pratique dans le domaine pharmaceutique (soit environ 1 à 2 MPa).

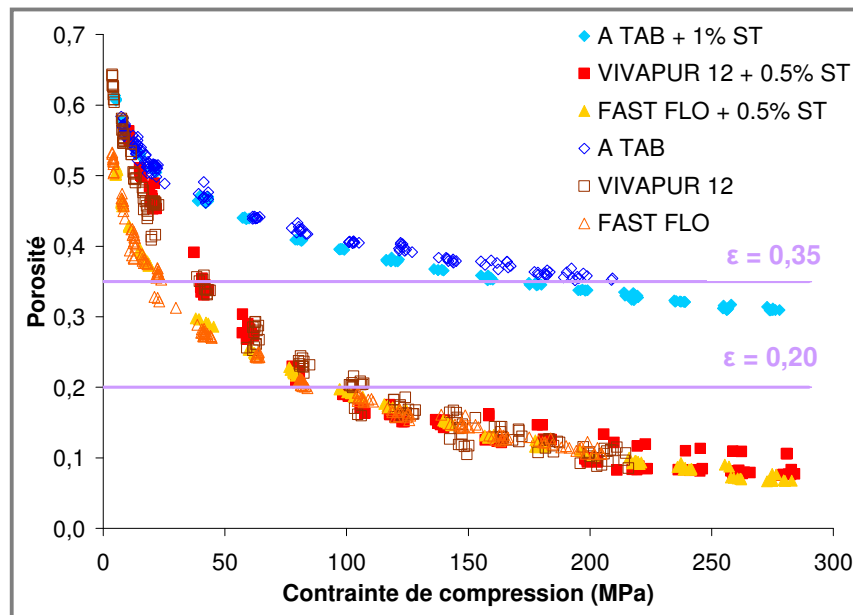


Figure B. 41. Porosités des “barrettes” et des compacts cylindriques calculées après relaxation en fonction de la contrainte appliquée

IV. 2. MODULE D'ELASTICITE OU MODULE DE YOUNG, E.

La Figure B. 42 représente le module d'élasticité mesuré en flexion trois points en fonction de la contrainte appliquée (a) et de la porosité du compact (b) pour les trois excipients étudiés.

Quelle que soit la contrainte de compression appliquée, on distingue deux comportements distincts. Les “barrettes” de Fast Flo[®] sont beaucoup plus rigides que celles de Vivapur 12[®] et d'A TAB[®]. A 210 MPa, $E = 5,1$ GPa pour le Fast Flo[®] alors que $E = 3,4$ GPa pour les deux autres excipients.

Sur la gamme de porosité couverte par les “barrettes” d'A TAB[®], la rigidité des “barrettes” diminue selon la hiérarchie suivante : A TAB[®] > Fast Flo[®] > Vivapur 12[®]. Ce même classement avait été observé par Bassam et al. (*Bassam et al., 1990*^[7]). Pour une porosité de 35 %, le module d'élasticité est de 3,33 GPa pour les “barrettes” d'A TAB[®], de 0,96 GPa pour le Fast Flo[®] et de 0,59 GPa pour le Vivapur 12[®]. Quelle que soit la porosité, le Vivapur 12[®] est le constituant qui est le plus sujet à la déformation. A titre d'exemple, pour

une porosité de 20 %, son module d'élasticité est de 1,88 GPa, contre 2,48 GPa pour le Fast Flo®.

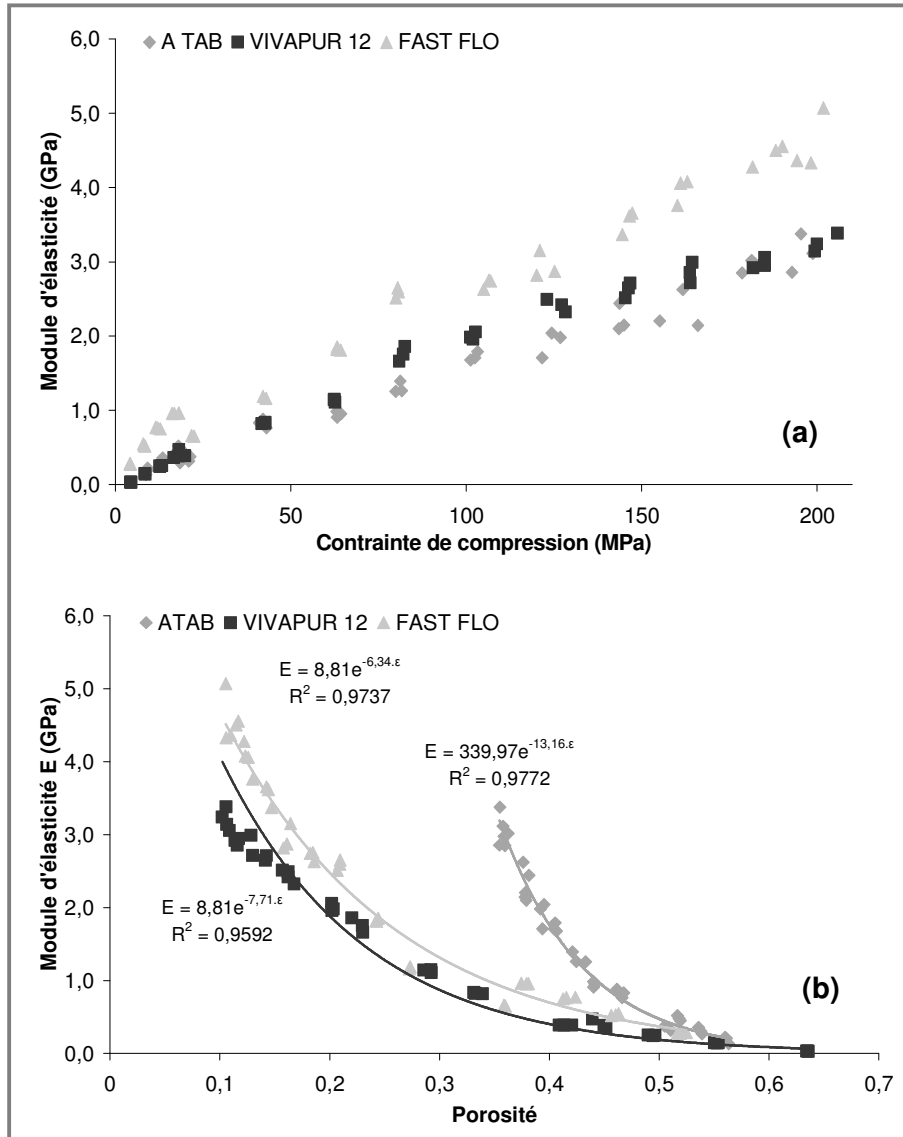


Figure B. 42. Module d'élasticité mesuré en flexion trois points, (a) en fonction de la contrainte appliquée, (b) en fonction de la porosité

IV. 3. RESISTANCE MECANIQUE DES COMPACTS APRES COMPRESSION.

IV. 3. 1. Résistance à la rupture diamétrale, σ_{rd} .

La Figure B. 43 représente la résistance à la rupture (ou contrainte de rupture) en mode diamétral en fonction de la contrainte appliquée (a) et de la porosité du compact (b) pour les trois excipients étudiés.

Pour la gamme de pressions appliquées, les compacts de Vivapur 12[®] sont ceux qui possèdent la résistance à la rupture la plus importante. L'A TAB[®] acquiert beaucoup moins de résistance sur cette gamme de pressions. A titre d'exemple, pour des contraintes de compression comprises entre 0 et 150 MPa pour le Vivapur 12[®] et entre 0 et 200 MPa dans le cas de l'A TAB[®], la pente de la droite extensométrique $\sigma_{rd} = f(\sigma_c)$ pour le Vivapur 12[®] est pratiquement trois fois supérieure à ce qui est observé avec l'A TAB[®] (0,0199 et 0,0071 respectivement). La résistance des compacts de Fast Flo[®] est intermédiaire entre celles des compacts des deux autres excipients avec une pente de la droite $\sigma_{rd} = f(\sigma_c)$ de 0,0114 pour des contraintes de compression comprises entre 0 et 150 MPa.

Pour les compacts de Vivapur 12[®] et de Fast Flo[®], on observe un plateau au niveau de la résistance à la rupture pour des contraintes appliquées supérieures ou égales à 200 MPa. Ce plateau est plus marqué dans le cas du Vivapur 12[®]. Il se traduit par une évolution très faible de la porosité à partir de ce seuil de pression. L'utilisation d'une valeur de résistance à la rupture à une porosité nulle serait donc très éloignée de la réalité expérimentale. Dans le cas du Vivapur 12[®], cette observation peut être reliée à ce qui avait été observé au cours de la compression sous la forme d'une énergie spécifique de compression presque constante à partir de 180 MPa et d'une énergie spécifique d'expansion qui augmentait fortement à partir de ce seuil. Pour le Vivapur 12[®], cette contrainte de compression correspond également à la limite supérieure de la zone linéaire de la représentation de Heckel. Dans une étude menée par Van Veen et al. (*Van Veen et al., 2005* ^[187]), la résistance à la rupture diamétrale de comprimés cylindriques de cellulose microcristalline lubrifiés par du stéarate de magnésium atteint un plateau pour des contraintes de compression supérieures à 150 MPa.

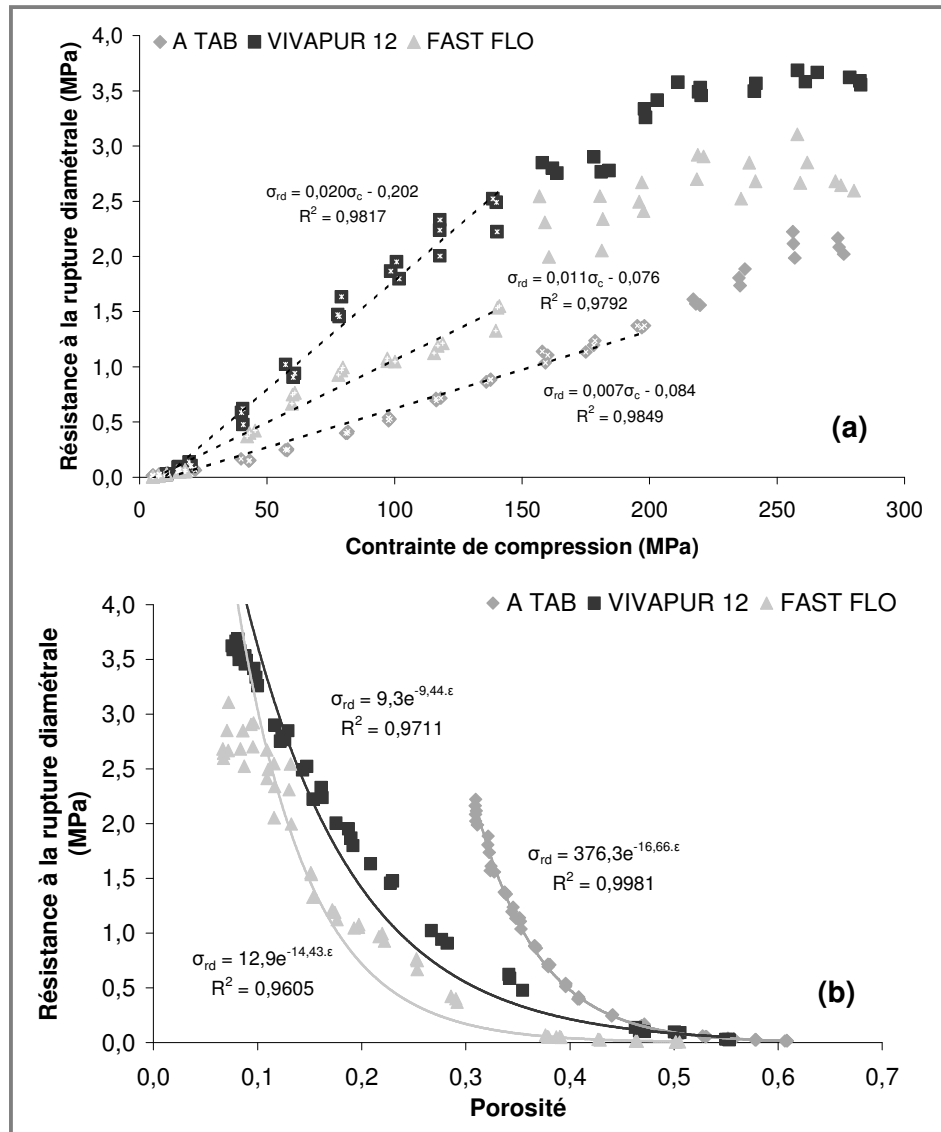


Figure B. 43. Résistance à la rupture en mode diamétral, (a) en fonction de la contrainte appliquée, (b) en fonction de la porosité

Pour une porosité de 35 %, les compacts d'A TAB® ont une résistance à la rupture ($\sigma_{rd\ 35\%} = 1,10$ MPa, ce résultat est en accord avec ceux obtenus par Doldan et al. (Doldan et al., 1995^[33])) qui est environ dix fois celle des compacts de Fast Flo® ($\sigma_{rd\ 35\%} = 0,08$ MPa) et trois fois celle des compacts de Vivapur 12® ($\sigma_{rd\ 35\%} = 0,34$ MPa). Toutefois, il faut garder à l'esprit que cette porosité n'est pas représentative du comportement global du Vivapur 12® et du Fast Flo® puisqu'elle est obtenue pour des contraintes de compression très faibles.

Pour une porosité de 20 %, les compacts de Vivapur 12® ont une résistance à la rupture deux fois plus importante que celle des compacts de Fast Flo® (1,41 MPa et 0,72 MPa respectivement).

Toutefois, la gamme de résistance à la rupture qui est recherchée en pratique est comprise entre 1 et 2 MPa. Les contraintes de compression et les porosités qui correspondent à ces valeurs de résistance à la rupture sont reportées dans le tableau suivant.

		Résistance à la rupture diamétrale	
		1 MPa	2 MPa
Vivapur 12[®] (+ St. Mg)	Pression (MPa)	60	111
	ϵ	0,236	0,163
A TAB[®] (+ St. Mg)	Pression (MPa)	153	293
	ϵ	0,356	0,314
Fast Flo[®] (+ St. Mg)	Pression (MPa)	94	182
	ϵ	0,177	0,129

Tableau B. 14. Valeurs de pression et de porosité correspondant à une résistance à la rupture diamétrale de 1 et 2 MPa
(Valeurs obtenues par interpolation)

IV. 3. 2. Résistance à la rupture en flexion trois points, σ_{rf} .

La Figure B. 44 représente la résistance à la rupture en flexion trois points en fonction de la contrainte appliquée (a) et de la porosité du compact (b).

Comme dans le cas de la résistance à la rupture mesurée en mode diamétral, le Vivapur 12[®] (pente extensométrique égale à 0,0662) est l'excipient qui acquiert le plus de cohésion devant le Fast Flo[®] et l'A TAB[®] (pentes extensométriques égales à 0,0287 et 0,0157 respectivement). Si l'on compare ces résultats à ceux obtenus en rupture diamétrale, il apparaît que le Vivapur 12[®] est le plus sensible à la présence d'un lubrifiant (Riepma et al., 1993^[153]; Castillo-Rubio et Villafuerte-Robles, 1995^[22]; Garzon et Villafuerte-Robles, 2002^[49]; Van Veen et al., 2005^[187]). Cette sensibilité à la lubrification peut

s'expliquer par le comportement plastique du Vivapur 12[®]. En raison de son comportement fragmentaire, l'A TAB[®] est logiquement peu sensible à la présence de stéarate de magnésium (Doldan et al., 1995^[33]).

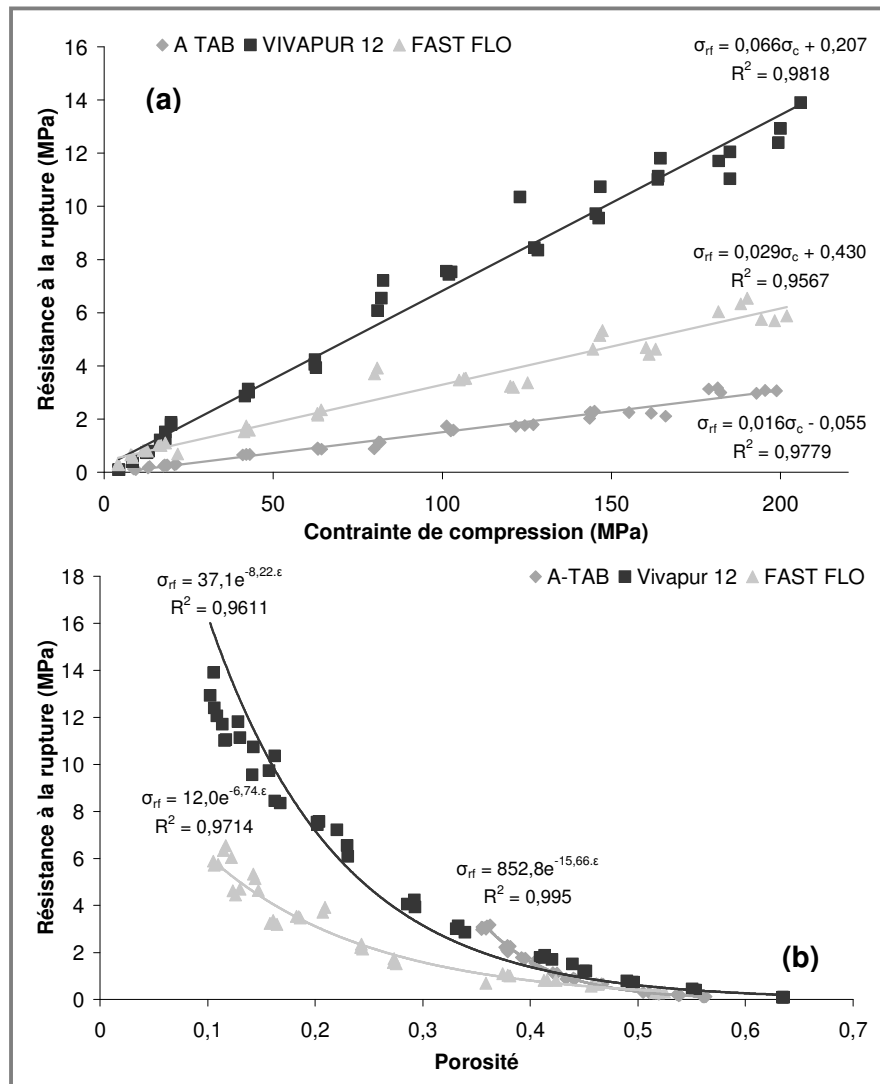


Figure B. 44. Résistance à la rupture en flexion trois points, (a) en fonction de la contrainte appliquée, (b) en fonction de la porosité

Comme précédemment, pour une porosité de 35 %, les compacts d'A TAB[®] ont une résistance à la rupture ($\sigma_{rf \text{ 35\%}} = 3,55$ MPa) supérieure à celles des compacts de Vivapur 12[®] et de Fast Flo[®]. Elle est d'environ trois fois celle des compacts de Fast Flo[®] ($\sigma_{rf \text{ 35\%}} = 1,13$ MPa) et une fois et demie celle des compacts de Vivapur 12[®] ($\sigma_{rf \text{ 35\%}} = 2,09$ MPa).

Pour une porosité de 20 %, les compacts de Vivapur 12[®] ont une résistance à la rupture deux fois plus importante que celle des compacts de Fast Flo[®] (7,17 MPa et 3,11 MPa respectivement).

Les valeurs de contrainte de compression et de porosité qui correspondent à des résistances à la rupture de 1 et 2 MPa sont reportées dans le Tableau B. 15.

		Résistance à la rupture en flexion trois points	
		1 MPa	2 MPa
Vivapur 12[®]	Pression (MPa)	12	27
	ϵ	0,440	0,355
A TAB[®]	Pression (MPa)	67	131
	ϵ	0,431	0,387
Fast Flo[®]	Pression (MPa)	20	55
	ϵ	0,368	0,266

Tableau B. 15. Valeurs de pression et de porosité correspondant à une résistance à la rupture mesurée en flexion trois points de 1 et 2 MPa

(Valeurs obtenues par interpolation)

IV. 3. 3. Ténacité ou facteur d'intensité de contrainte critique, K_{IC} .

La Figure B. 45 représente la ténacité mesurée en flexion trois points en fonction de la contrainte appliquée (a) et de la porosité du compact (b).

Pour toute la gamme de contraintes de compression étudiées, les "barrettes" constituées de Vivapur 12[®] ont une ténacité très fortement supérieure à celles des "barrettes" de Fast Flo[®] et d'A TAB[®]. Pour la contrainte maximale appliquée (210 MPa), la ténacité observée pour le

Vivapur 12[®] ($K_{IC} = 0,37 \text{ MPa} \cdot \text{m}^{1/2}$) est pratiquement le triple de celle du Fast Flo[®] ($K_{IC} = 0,14 \text{ MPa} \cdot \text{m}^{1/2}$) et quatre fois celle de l'A TAB[®] ($K_{IC} = 0,09 \text{ MPa} \cdot \text{m}^{1/2}$).

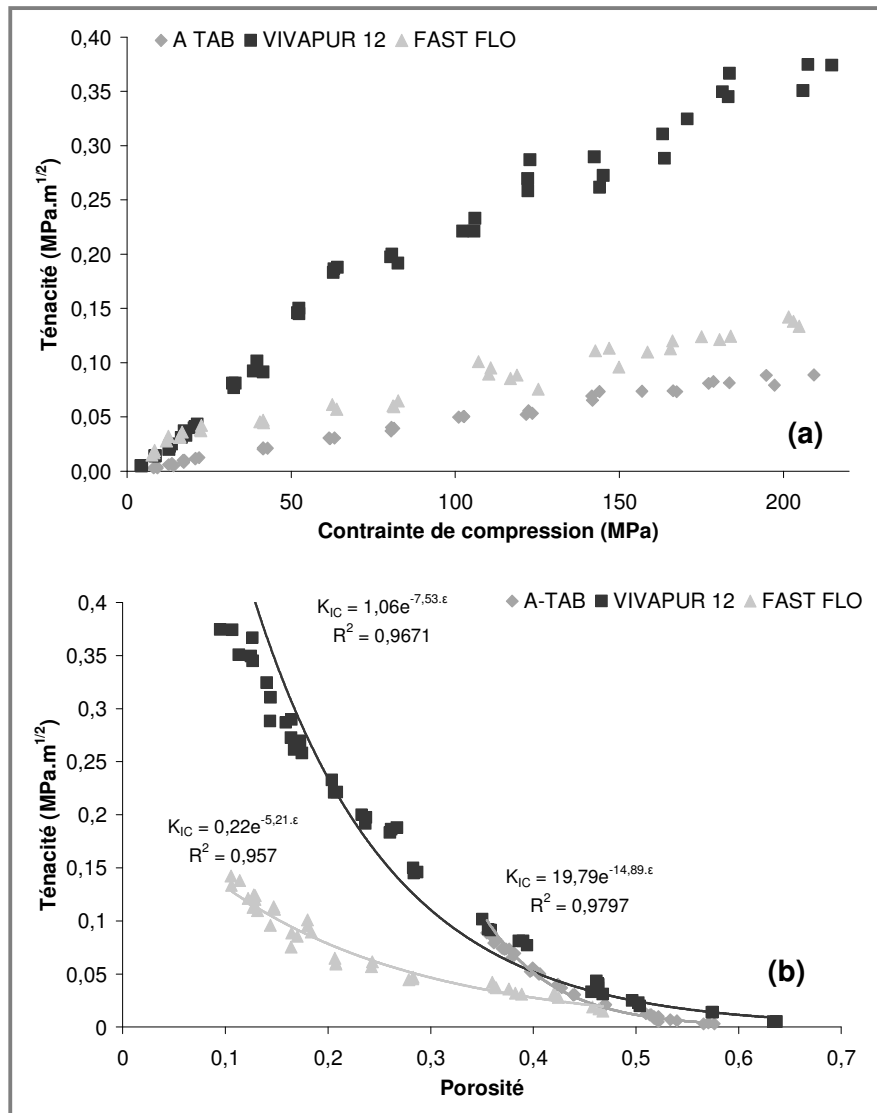


Figure B. 45. Ténacité mesurée en flexion trois points, (a) en fonction de la contrainte appliquée, (b) en fonction de la porosité

Pour une porosité de 35 %, le classement observé pour la ténacité est le même que celui observé pour la résistance à la rupture. La ténacité des "barrettes" d'A TAB[®] ($K_{IC \text{ 35\%}} = 0,108 \text{ MPa} \cdot \text{m}^{1/2}$) a une valeur une fois et demie supérieure à celle des "barrettes" de Vivapur 12[®] ($K_{IC \text{ 35\%}} = 0,076 \text{ MPa} \cdot \text{m}^{1/2}$) et trois fois supérieure à celle des "barrettes" de

Fast Flo[®] ($K_{IC\ 35\%} = 0,036\ \text{MPa} \cdot \text{m}^{1/2}$), (valeurs obtenues par interpolation). Cependant, cette classification n'est pas valable sur toute la gamme de porosité couverte par les "barrettes" d'A TAB[®]. En effet, pour des porosités supérieures à 40 %, la ténacité pour l'A TAB[®] est intermédiaire entre les deux autres excipients voir la plus faible pour des porosités très élevées.

Si l'on compare le Vivapur 12[®] et le Fast Flo[®] à une porosité de 20 %, la différence de ténacité entre les deux excipients est plus importante qu'à 35 % de porosité. En effet, le Vivapur 12[®] aurait une capacité à résister à la propagation d'un défaut trois fois supérieure à celle du Fast Flo[®] ($K_{IC\ 20\%} = 0,078\ \text{MPa} \cdot \text{m}^{1/2}$). La valeur de ténacité obtenue à cette porosité pour le Vivapur 12[®] ($K_{IC\ 20\%} = 0,234\ \text{MPa} \cdot \text{m}^{1/2}$) est du même ordre de grandeur que ce qui est rapporté dans la littérature pour des compacts de cellulose microcristalline (Bassam et al., 1990^[7]; Roberts et al., 1993^[160]).

IV. 4. DURETE BRINELL, H_b ET MODULE D'ELASTICITE REDUIT, E^* .

IV. 4. 1. Dureté Brinell, H_b .

La Figure B. 46 représente la dureté Brinell en fonction de la contrainte appliquée pour les deux géométries de compacts étudiées.

Pour de faibles contraintes de compression (inférieures à 50 MPa), les duretés observées pour les trois excipients sont du même ordre de grandeur. Pour des contraintes de compression plus importantes, la dureté la plus importante est observée pour les compacts de Fast Flo[®] (pour les deux géométries). La dureté des compacts de Vivapur 12[®] est celle qui évolue le moins avec la contrainte de compression. Dans le cas des "barrettes", les valeurs de dureté observées pour une contrainte de 210 MPa sont 180 MPa pour le Fast Flo[®], 100 MPa pour l'A TAB[®] et 62 MPa pour le Vivapur 12[®]. Pour les compacts cylindriques, la dureté est de 160 MPa pour le Fast Flo[®], 117 MPa pour l'A TAB[®] et 38 MPa pour le Vivapur 12[®] à une contrainte de 210 MPa. Ces valeurs montrent l'effet négatif du

stéarate de magnésium en particulier pour le Vivapur 12[®] (pour une même contrainte de compression, la dureté Brinell est plus faible en présence de stéarate de magnésium).

La Figure B. 47 représente la dureté Brinell en fonction de la porosité totale du compact pour les deux géométries de compacts étudiées.

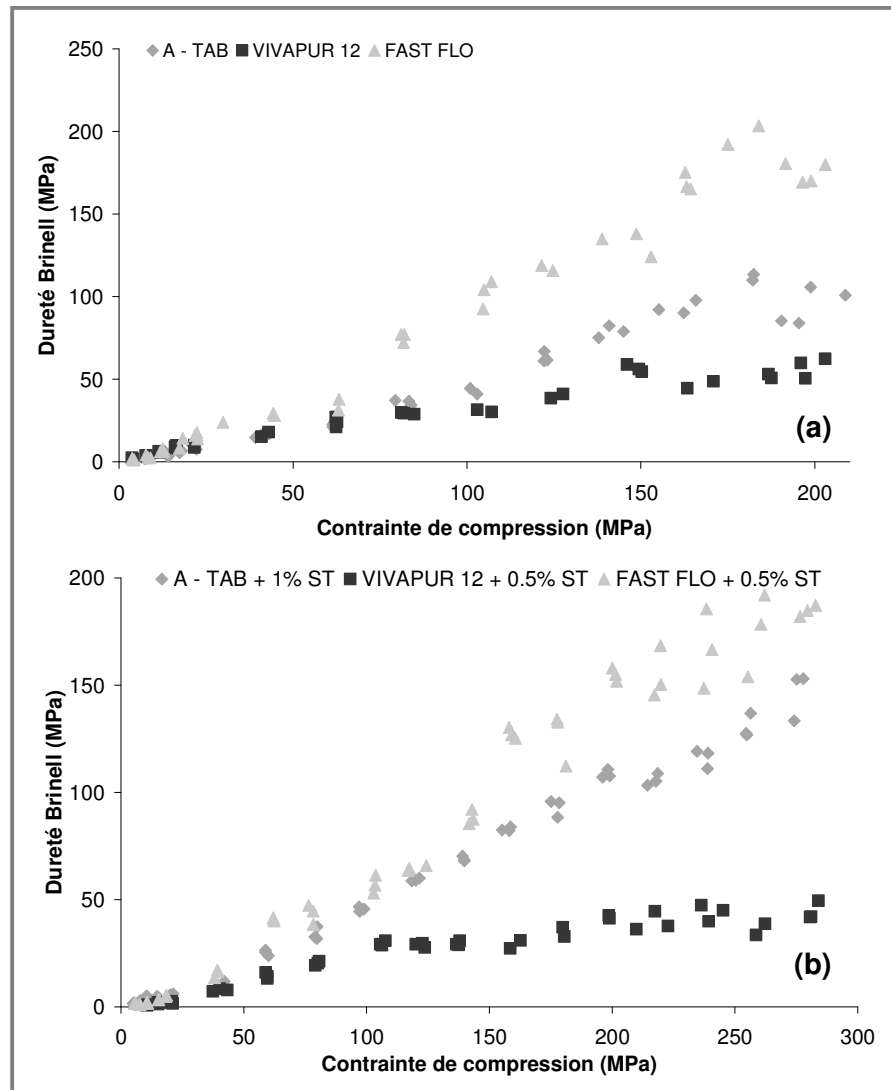


Figure B. 46. Dureté Brinell mesurée en microindentation en fonction de la contrainte appliquée, (a) géométrie "barrette", (b) géométrie cylindrique

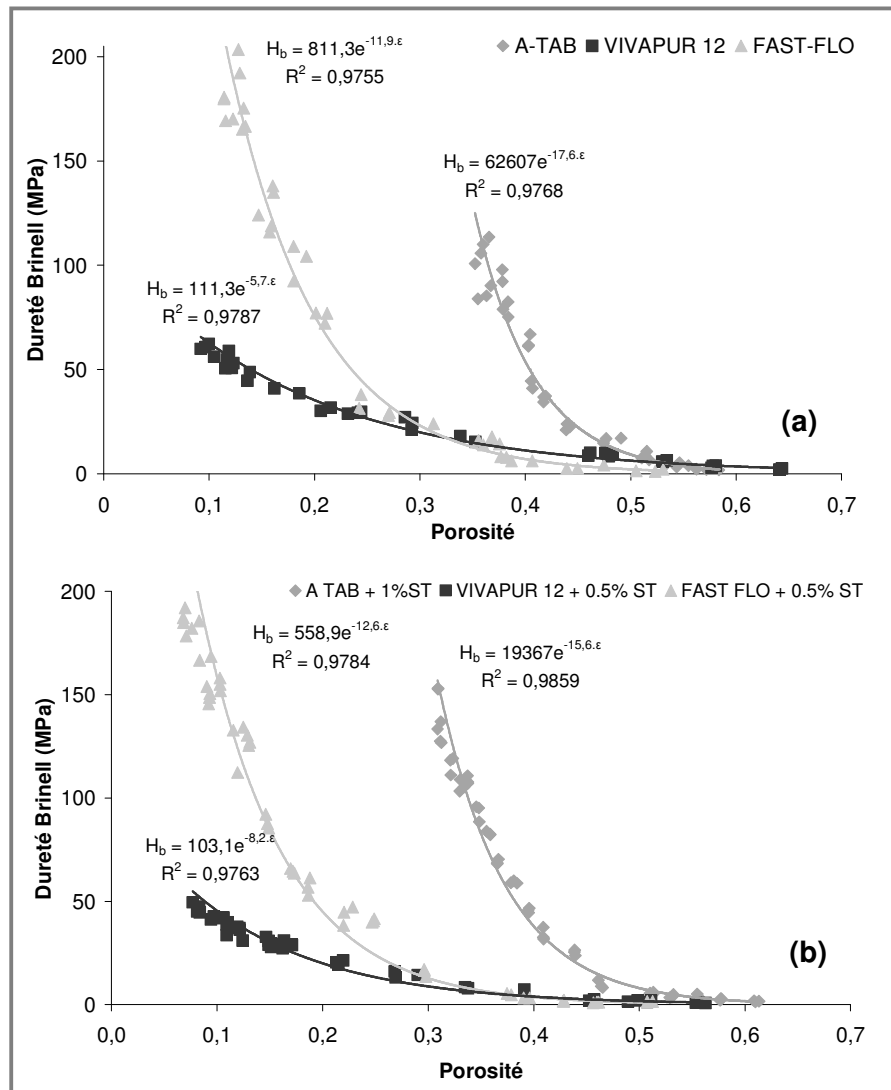


Figure B. 47. Dureté Brinell mesurée en microindentation en fonction de la porosité totale, (a) géométrie "barrette", (b) géométrie cylindrique

Si l'on considère la gamme de porosité couverte par l'A TAB[®] (porosités supérieures à 30 %), l'A TAB[®] présente la dureté la plus importante (129, 95 MPa pour des "barrettes" de 35 % de porosité) devant le Fast Flo[®] et le Vivapur 12[®] (12,81 et 14,94 MPa respectivement pour des "barrettes" de 35 % de porosité) pour les deux géométries étudiées. Pour des porosités inférieures à 30 %, la dureté des compacts de Fast Flo[®] devient plus importante que celle des compacts de Vivapur 12[®]. A 20 % de porosité, elle est environ le double de celle du Vivapur[®] (75,81 MPa et 35,33 MPa respectivement pour des "barrettes" de 20 % de porosité). Pour les trois excipients, l'ajout du stéarate de magnésium en phase interne entraîne une diminution de la dureté Brinell. Par exemple, pour des compacts de Vivapur 12[®] d'une porosité de 20 %, la dureté mesurée passe d'environ 35 MPa à 20 MPa. La différence de dureté entre les deux géométries pourrait également être liée à des vitesses de compression différentes (0,1 mm. s⁻¹ pour les "barrettes" et environ 80 mm. s⁻¹ pour les comprimés cylindriques).

IV. 4. 2. Module d'élasticité réduit, E*.

La technique de microindentation permet également d'avoir accès à un module d'élasticité réduit, E*. Ce paramètre traduit le comportement élastique de la surface du compact quand l'indenteur est retiré.

La Figure B. 48 représente le module d'élasticité réduit en fonction de la contrainte appliquée pour les deux géométries de compacts étudiées.

Pour les deux géométries et pour toutes les contraintes de compression, les compacts de Fast Flo[®] et d'A TAB[®] ont des modules d'élasticité réduit du même ordre de grandeur (autour de 40 à 45 GPa pour la contrainte maximale appliquée pour chaque géométrie). L'élasticité de surface des compacts de Vivapur 12[®] est très faible comparée à celle des deux autres excipients. De plus son évolution avec la contrainte appliquée est beaucoup plus faible. L'addition de lubrifiant (stéarate de magnésium) entraîne une diminution du module d'élasticité réduit pour les trois excipients étudiés

La Figure B. 49 représente le module d'élasticité réduit E^* en fonction de la porosité du compact pour les deux géométries de compacts étudiées.

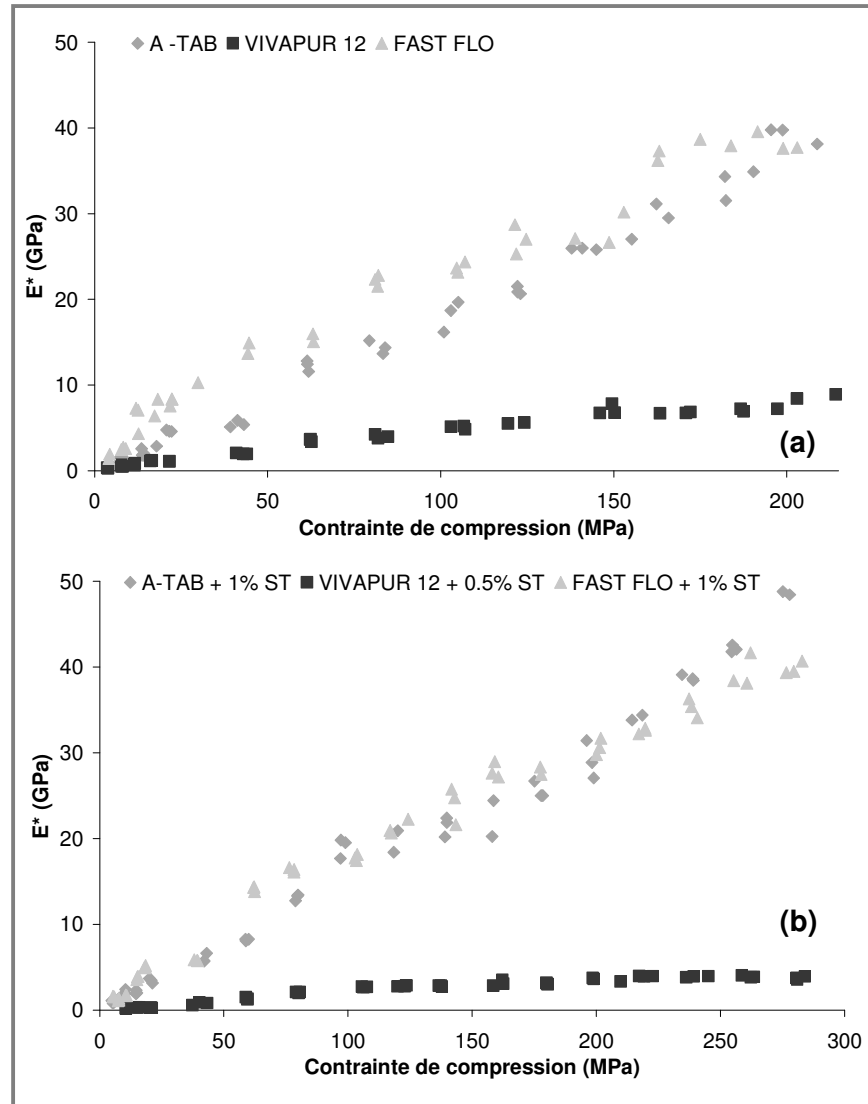


Figure B. 48. Module d'élasticité réduit E^* mesuré en microindentation en fonction de la contrainte appliquée, (a) géométrie "barrette", (b) géométrie cylindrique

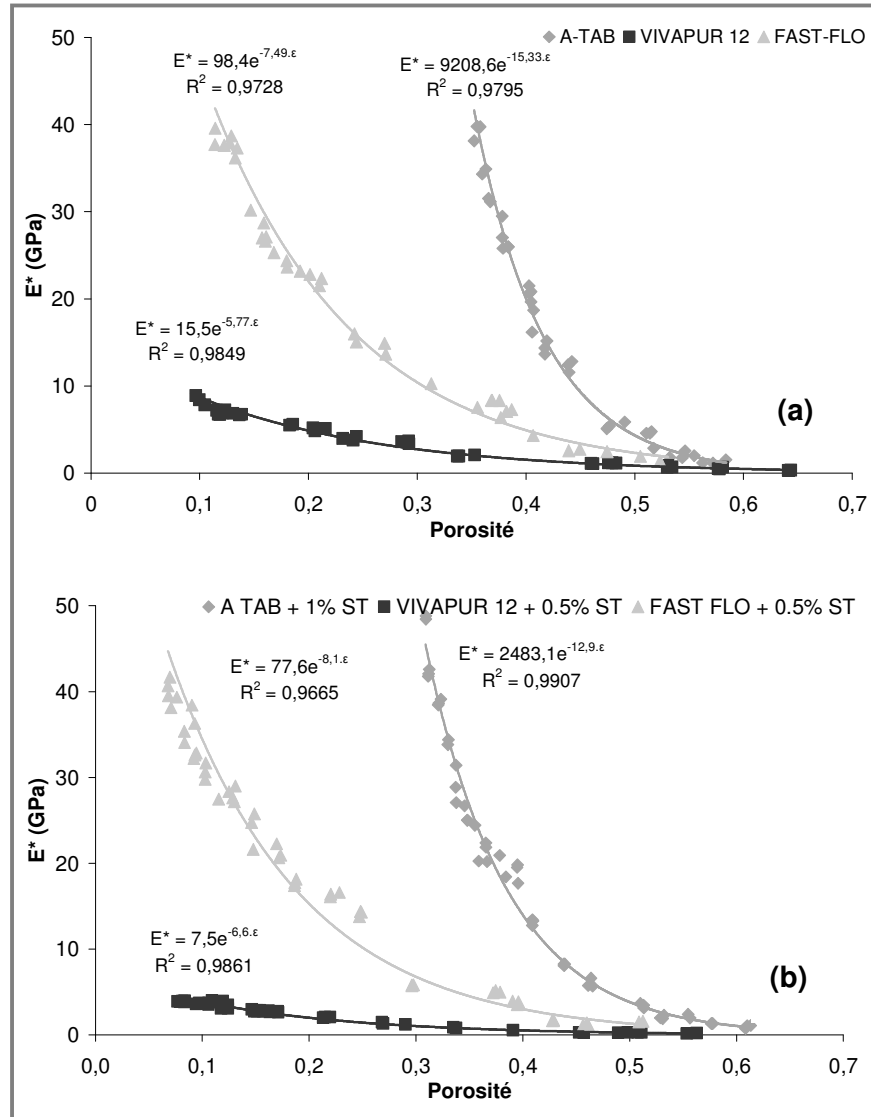


Figure B. 49. Module d'élasticité réduit E^* mesuré en microindentation en fonction de la porosité totale, (a) géométrie "barrette", (b) géométrie cylindrique

Pour des porosités supérieures à 35 %, les compacts d'A TAB[®] se distinguent par un module d'élasticité réduit très nettement supérieur à celui des compacts des deux autres excipients. Par exemple, pour les "barrettes" et pour une porosité de 35 %, le module d'élasticité réduit des compacts d'A TAB[®] est environ 20 fois celui des compacts de Vivapur 12[®] et six fois celui des compacts de Fast Flo[®].

Sur la gamme de porosité étudiée, le module d'élasticité réduit du Vivapur 12[®] évolue moins que le module d'élasticité réduit des deux autres excipients. Pour une porosité inférieure à 35 %, il est très nettement inférieur à ce qui est observé avec le Fast Flo[®]. A une porosité de 20 %, les "barrettes" de Fast Flo[®] présentent une élasticité de surface qui est pratiquement égale à cinq fois celle des "barrettes" de Vivapur 12[®] ($E^*_{20\%}$ est égal à 22 GPa et 4,9 GPa respectivement dans le cas des "barrettes").

IV. 4. 3. Comparaison Propriétés de surface/Propriétés en volume.

Les essais de microtomographie X réalisés sur des comprimés cylindriques de Vivapur 12[®] dont la porosité totale moyenne varie entre 35 % et 8 % (Part. B. III) ont mis en évidence une hétérogénéité de masse volumique entre la surface et le centre des comprimés. Au vue de ces résultats, il semble donc plus adaptée de représenter les propriétés de surface (ici H_b et E^*) en fonction de la porosité de la couche de surface (comprise entre 35 % et 4 %) et non pas en fonction de la porosité totale moyenne (qui varient entre 35 % et 8 %) (Figure B. 50). Il apparaît également que contrairement à ce qui est couramment rencontré dans la littérature (*Leuenberger, 1982* ^[104]; *Jetzer et al., 1983* ^[81]), les propriétés mécaniques représentatives du volume de l'échantillon et les propriétés mécaniques de surface ne peuvent pas être interprétées de manière identique.

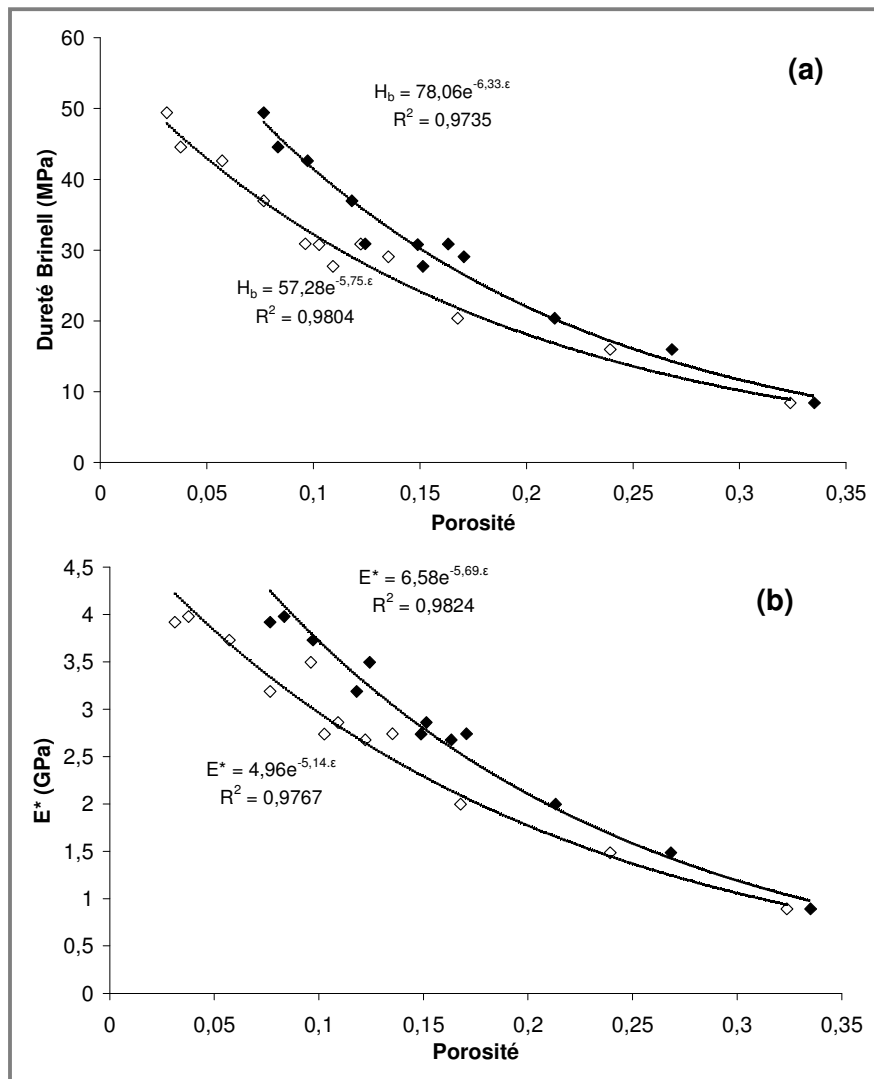


Figure B. 50. Représentation de la dureté Brinell (a) et du module d'élasticité réduit (b) en fonction de la porosité totale moyenne (♦) et de la porosité de la couche de surface (◇) dans le cas de comprimés de Vivapur 12®

La comparaison de la dureté Brinell et de la résistance à la rupture mesurées sur des "barrettes" obtenues sous une même contrainte de compression (Figure B. 51) met en évidence une relation de proportionnalité entre les propriétés mécaniques caractéristiques de la surface et du volume (contraintes comprises entre 4 et 210 MPa). Une très forte différence de propriété mécanique entre la surface et le volume du compact est observée dans le cas des compacts de Fast Flo® et d'A TAB®. Pour ces deux excipients, la résistance et l'élasticité sont beaucoup plus importantes en surface comparées à la résistance et à l'élasticité observées pour le volume total de l'échantillon ($H_b > 30 \times \sigma_{rf}$ et $E^* > 8 \times E$). Ces résultats sont en accord avec des études préalables menées au laboratoire. Dans le cas de "barrettes" de Fast Flo (fraction granulométrique 100-500 µm), la relation $E^* = 7,5 \times E$ a été

observée (Busignies, 2002 ^[15]). D'autres essais ont également mis en évidence la contribution de la couche de surface dans la résistance globale du compact (Lapouge, 2003 ^[99]).

Pour les "barrettes" de Vivapur 12[®], la résistance et l'élasticité observées en surface sont également plus importantes qu'en volume. Mais, contrairement aux deux autres excipients, la différence entre surface et volume est beaucoup moins marquée ($H_b \sim 4 \times \sigma_{rf}$ et $E^* \sim 2 \times E$).

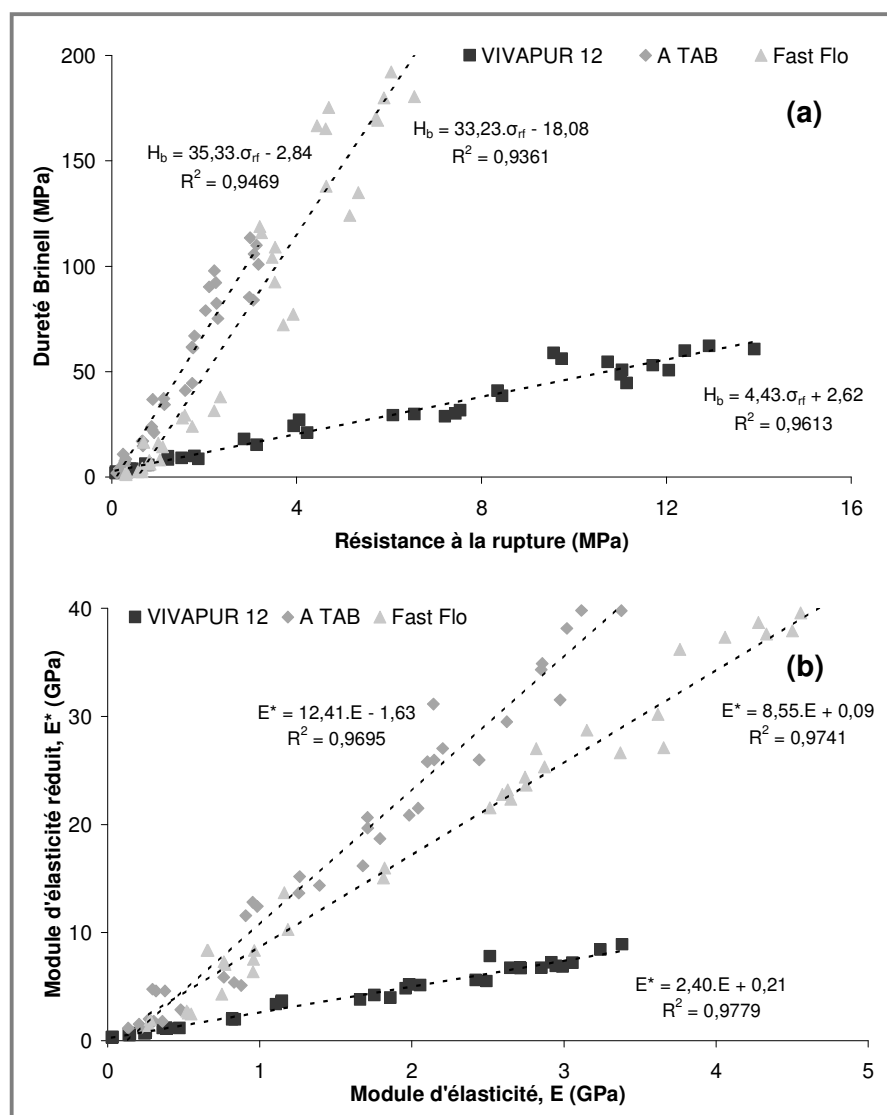


Figure B. 51. Comparaison entre propriétés mécaniques de surface et propriétés mécaniques en volume obtenues pour une même contrainte de compression (4 – 210 MPa) sur la géométrie "barrette" ; (a), Dureté Brinell (H_b)/Résistance à la rupture (σ_{rf}) ; (b) Module d'élasticité réduit (E^*)/Module d'élasticité (E)

IV. 5. EXPLOITATION DES PROPRIETES MECANIQUES.

IV. 5. 1. Relation entre propriétés mécaniques et comportement général en compression.

La classification proposée par Roberts et Rowe (*Roberts et Rowe, 1987* ^[156]) est utilisée dans ce chapitre pour caractériser le comportement général en compression des trois excipients étudiés. Cette classification est définie à partir des résultats issus de la relation suivante (*Marsh, 1964* ^[123]; *Tabor, 1970* ^[182]; *Roberts et Rowe, 1987* ^[156]) :

$$\frac{H_0}{P_y} = 0,07 + 0,6 \cdot \ln \frac{E_0}{P_y} \quad (\text{B. IV. 5. 1})$$

H_0 : dureté Vickers extrapolée à porosité nulle (MPa)

P_y : seuil moyen d'écoulement plastique (MPa)

E_0 : module d'élasticité extrapolée à porosité nulle (MPa)

Les paramètres de cette classification sont les suivants :

- $1,5 < H_0/P_y < 2$ soit $11 < E_0/P_y < 25$: matériaux très élastiques
- $2 < H_0/P_y < 2,2$ soit $25 < E_0/P_y < 35$: matériaux cassants
- $H_0/P_y = 3$ soit $E_0/P_y = 132$: matériaux plastiques
- $H_0/P_y > 3$ soit $E_0/P_y > 132$: matériaux rigido-plastiques.

Cette classification a été utilisée pour recalculer le module d'élasticité extrapolée à porosité nulle pour différents excipients pharmaceutiques à partir des valeurs de dureté Vickers et de seuil moyen d'écoulement plastique (*Roberts et Rowe, 1987* ^[156]). Pour des excipients tels que les lactoses ou la cellulose microcristalline, l'utilisation de l'équation B. IV. 5. 1 permet une très bonne approximation du module d'élasticité. Par contre, pour un excipient comme le phosphate dicalcique dihydrate, le résultat calculé est très éloigné de la réalité expérimentale. Les auteurs imputent cette différence au fait que pour cet excipient, il est

difficile d'obtenir des échantillons compactés de faible porosité et que dans ce cas, l'extrapolation à porosité nulle est sujet à erreur.

Pour les trois excipients étudiés, les rapports E_0/P_y ont été calculés à partir des données expérimentales (Tableau B. 16).

	E_0 (MPa) ⁽¹⁾	P_y (MPa)	E_0/P_y ⁽²⁾	H_0/P_y ⁽³⁾
Vivapur 12[®]	8809	54	163	3,1
A TAB[®]	289320	530	546	3,8
Fast Flo[®]	8807	111	79	2,7

Tableau B. 16. Rapports E_0/P_y et H_0/P_y calculés pour les trois excipients

⁽¹⁾ valeurs extrapolées au moyen d'un modèle exponentiel (*Ryshkewitch, 1953* ^[166]),

⁽²⁾ rapports calculés à partir des résultats expérimentaux, ⁽³⁾ rapports calculés à partir de l'équation B. IV. 5. 1).

Les valeurs des rapports obtenus pour le Vivapur 12[®] et le Fast Flo[®] confirment respectivement leurs comportements plastique et intermédiaire.

Pour l'A TAB[®], les rapports obtenus ne sont pas en accord avec son comportement fragmentaire. Ce résultat peut avoir deux origines. Comme l'avaient fait remarquer Roberts et Rowe (*Roberts et Rowe, 1987* ^[156]) pour le phosphate de calcium dihydrate, l'extrapolation à porosité nulle dans le cas de l'A TAB[®] est importante (la porosité minimale est d'environ 0,35) et le module d'élasticité extrapolé à porosité nulle doit être remis en question. De plus, en raison de son caractère fragmentaire, une erreur est également commise au niveau de la valeur expérimentale du seuil moyen d'écoulement plastique.

IV. 5. 2. Tendance au clivage.

La tendance au clivage peut être quantifiée au moyen de l'énergie spécifique de rupture, G_{IC} (Part. A. II. 3). Dans le cas d'une rupture en mode I, elle est calculée au moyen de l'équation suivante (François *et al.*, 1995^[46]; Iost, 1999^[76]) :

$$G_{IC} = \frac{1 - \nu^2}{E} (K_{IC})^2 \quad (\text{B. IV. 5. 2})$$

ν : coefficient de Poisson

E : module d'élasticité

K_{IC} : ténacité

Dans le cas des excipients pharmaceutiques, le coefficient de Poisson, ν est considéré comme égal à 0,3 (Roberts *et al.*, 1994^[157]). Si ν^2 est négligé devant 1, on parle d'énergie spécifique de rupture réduite, G_{IC}^* et l'équation B. IV. 5. 2 devient :

$$G_{IC}^* = \frac{(K_{IC})^2}{E} \quad (\text{B. IV. 5. 3})$$

La tendance au clivage est inversement proportionnelle à l'énergie spécifique de rupture. Un matériau qui a tendance à cliver facilement se caractérise donc par une faible énergie spécifique de rupture, c'est à dire qu'il a une faible ténacité et/ou un module d'élasticité élevé.

Pour les trois excipients, l'énergie spécifique de rupture est calculée par interpolation à différentes porosités (avec un pas de 5 %) à partir des modèles exponentiels obtenus expérimentalement pour le module d'élasticité et la ténacité (Figure B. 52 et Tableau B. 17).

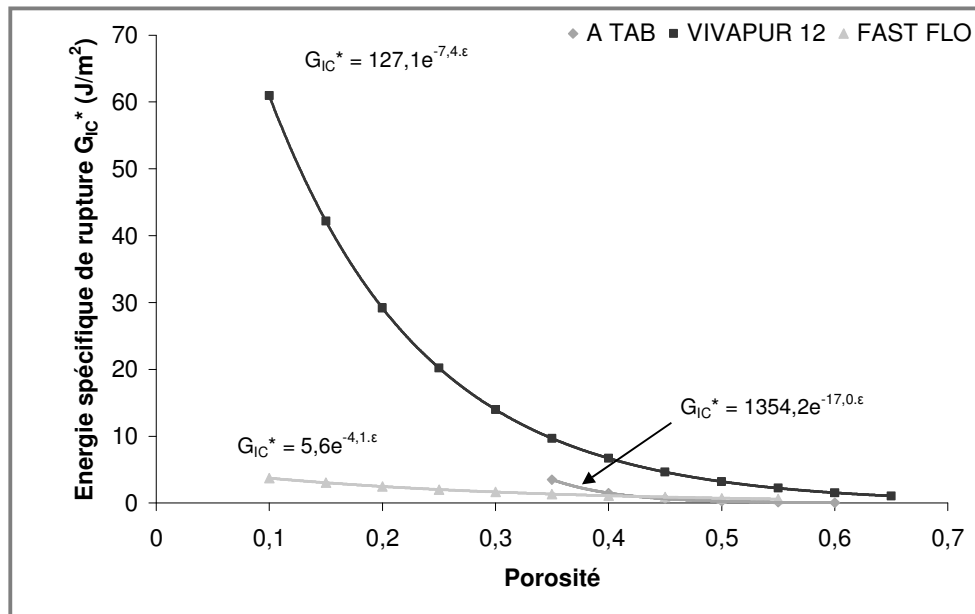


Figure B. 52. Relation entre l'énergie spécifique de rupture et la porosité des "barrettes" obtenues à partir des trois excipients étudiés

	$K_{IC\ 20\%}$ (MPa. m ^{1/2})	$E_{20\%}$ (MPa)	$G_{IC\ 20\%}$ (J. m ⁻²)	$K_{IC\ 35\%}$ (MPa. m ^{1/2})	$E_{35\%}$ (MPa)	$G_{IC\ 35\%}$ (J. m ⁻²)
Vivapur 12®	0,23	1884	29,2	0,08	593	9,7
Fast Flo®	0,08	2479	2,5	0,04	958	1,3
A TAB®	/	/	/	0,11	3329	3,5

Tableau B. 17. Energies spécifiques de rupture pour une porosité de 20 % et de 35 %
(valeurs interpolées à partir des relations exponentielles de la Figure B. 42 et de la Figure B. 45)

Quelle que soit la porosité considérée, les compacts de Vivapur 12® possèdent l'énergie spécifique de rupture la plus élevée. Ce résultat peut s'expliquer par une ténacité importante.

Pour le Fast Flo® et l'A TAB®, les énergies spécifiques de rupture sont très faibles, ce qui signifie que leur tendance au clivage est importante. Pour le Fast Flo®, l'énergie spécifique de rupture faible est due à une faible ténacité, alors que pour l'A TAB®, la tendance au clivage est plutôt à relier à son module d'élasticité élevé.

IV. 5. 3. Diamètre critique de transition fragile-ductile.

Un grain situé dans un lit de poudre se fragmente jusqu'à ce que la taille de ce grain atteigne un diamètre critique (*Kendall, 1978* ^[89]). Ce diamètre correspond à la taille en dessous de laquelle une particule ne peut plus se fragmenter et se déforme plastiquement (Figure B. 53).

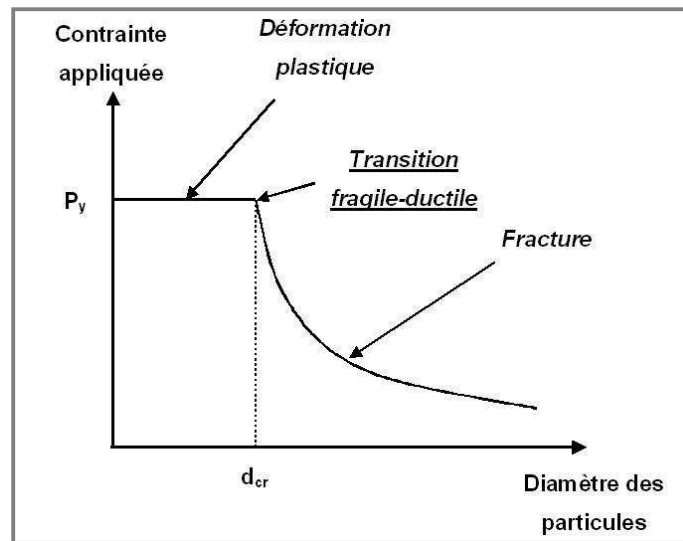


Figure B. 53. Diagramme simplifié de la transition fragile-ductile

Le diamètre de transition fragile-ductile, d_{cr} peut être calculé à partir de la relation suivante :

$$d_{cr} = \left(Y \frac{K_{IC0}}{P_y} \right)^2 \quad (B. IV. 5. 4)$$

Y : paramètre fonction de la géométrie des particules

K_{IC0} : ténacité extrapolée à porosité nulle

P_y : seuil moyen d'écoulement plastique

Dans le cas particulier de particules parallélépipédiques, la relation précédente devient (Kendall, 1978^[89]) :

$$d_{cr} = \frac{32}{3} \left(\frac{K_{IC0}}{P_y} \right)^2 \quad (\text{B. IV. 5. 5})$$

Les valeurs de d_{cr} calculées à partir de l'équation B. IV. 5. 5 pour les trois excipients sont reportées dans le Tableau B. 18.

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

Tableau B. 18. Diamètres de transition fragile-ductile obtenus par le calcul à partir de l'équation B. IV. 5. 5

Les valeurs obtenues pour le Vivapur 12[®] et le Fast Flo[®] sont en accord avec leur comportement en compression, c'est à dire un comportement ductile pour le premier et partiellement fragmentaire pour le second.

Par contre, la valeur très élevée de d_{cr} dans le cas de l'A TAB[®] semble en contradiction avec son comportement fragmentaire. En effet, son diamètre critique de transition fragile-ductile devrait être plus faible que ce qui est observé avec le Fast Flo[®]. Cette valeur est due à une surestimation de K_{IC0} par le modèle exponentiel. Dans le cas de l'A TAB[®], la porosité minimale obtenue est de 35 %. A cette porosité, la ténacité est d'environ 0,09 MPa. m^{1/2}. L'extrapolation à porosité nulle est donc dans ce cas inadaptée.

IV. 6. APPLICATION DE LA THEORIE DE LA PERCOLATION AUX PROPRIETES MECANQUES DES SYSTEMES SIMPLES.

Dans le domaine pharmaceutique, la théorie de la percolation a été introduite par Leuenberger (*Leuenberger et al., 1987* ^[114]) (Part. A. II. 5. 2). Selon cette approche, la compression résulte d'un phénomène de percolation de sites et d'un phénomène de percolation de liaisons.

Près du seuil de percolation, une propriété X du système peut être décrite par la loi générale de la théorie de la percolation (*Stauffer et Aharony, 1994* ^[180]) :

$$X \propto (p - p_c)^q \quad (\text{B. IV. 6. 1})$$

Leuenberger et son équipe ont par exemple appliqué ce modèle à la résistance à la rupture et au module d'élasticité de comprimés de cellulose microcristalline (*Kuentz et Leuenberger, 1998* ^[94]; *Kuentz et al., 1999* ^[97]).

IV. 6. 1. Présentation du modèle.

Pour cette étude, nous nous sommes inspirés de la démarche adoptée par Kuentz et al. (*Kuentz et Leuenberger, 1998* ^[94]; *Kuentz et al., 1999* ^[97]). Le modèle de la percolation a été appliqué aux données expérimentales obtenues pour la résistance à la rupture et le module d'élasticité réduit des deux géométries de compacts.

$$X = A. (p_r - p_c)^q \quad (\text{B. IV. 6. 2})$$

X: une propriété mécanique du système (σ_r et E^*)

p_r : densité relative

ρ_c : densité relative critique (seuil de percolation)

Pour la présentation des données, les valeurs expérimentales de la propriété X sont normalisées par la valeur maximale de cette propriété, $X_{\max}$. $X_{\max}$ est obtenue par extrapolation linéaire à une densité relative de 1 à partir des données obtenues pour les pressions les plus élevées. Les points retenus pour l'extrapolation ne sont pas pris en compte pour appliquer le modèle. Après normalisation par $X_{\max}$, le modèle devient :

$$\frac{X}{X_{\max}} = A'(\rho_r - \rho_c)^q \quad (\text{B. IV. 6. 3})$$

Le traitement des données a été réalisé au moyen du logiciel Origin 5.0. L'application du modèle donne accès aux valeurs de A' , ρ_c et q .

Dans le modèle de la percolation, l'exposant q est caractéristique de la propriété étudiée. Pour la résistance à la rupture, $q_{\text{théorique}} = 2,7$ (Kuentz et al., 1999^[97]) et pour le module d'élasticité réduit, $q_{\text{théorique}} = 3,9$. Kuentz et al. ont obtenu expérimentalement un exposant de 3,2 pour la résistance à la rupture et de 3,95 pour le module d'élasticité réduit (Kuentz et Leuenberger, 1998^[94]; Kuentz et al., 1999^[97]).

IV. 6. 2. Application du modèle à la résistance à la rupture et au module d'élasticité réduit.

La théorie de la percolation spécifie que le modèle défini par l'équation B. IV. 6. 2 est valable uniquement au niveau du seuil de percolation. Il est généralement admis que cette relation reste valable à proximité du seuil de percolation. Lorsque l'on s'éloigne du seuil de percolation, l'évolution de la propriété X du système peut être décrite par une relation linéaire. Dans le cas des propriétés mécaniques des compacts étudiés, il n'existe pas de règle qui spécifie à partir de quelle densité relative le modèle de la percolation n'est plus applicable. Dans les études qui ont mis en oeuvre ce modèle, les gammes de densités

relatives utilisées sont très variables (*Kuentz et Leuenberger, 1998* ^[94]; *Kuentz et al., 1999* ^[97]; *Kuentz et Leuenberger, 2000* ^[95]; *Ramirez et al., 2004* ^[150]).

Le modèle a dans un premier temps été appliqué en fixant la valeur de l'exposant q . Il a été pris égal à 2,7 pour la résistance à la rupture et égal à 3,9 dans le cas du module d'élasticité réduit en référence à ce qui est couramment utilisé dans la littérature (*Kuentz et Leuenberger, 1998* ^[94]; *Ramirez et al., 2004* ^[150]).

La densité relative maximale ($d_{r \max}$) au-dessus de laquelle une relation linéaire est utilisée a été déterminée graphiquement. Les valeurs de la résistance à la rupture et du module d'élasticité réduit extrapolées à une densité relative de 1 sont obtenues à partir de ces points. Le modèle de la percolation a ensuite été appliqué sur le reste des points expérimentaux.

IV. 6. 2. 1. Cas de q constant.

q est pris égal à 2,7 dans le cas de la résistance à la rupture et égal à 3,9 dans le cas du module d'élasticité réduit.

Les Figure B. 54 à Figure B. 57 représentent la résistance à la rupture normalisée et le module d'élasticité réduit normalisé pour les deux géométries de compacts en fonction de la densité relative des compacts dans le cas où l'exposant critique est gardé constant. Les valeurs caractéristiques du modèle sont reportées dans les Tableau B. 19 et Tableau B. 20.

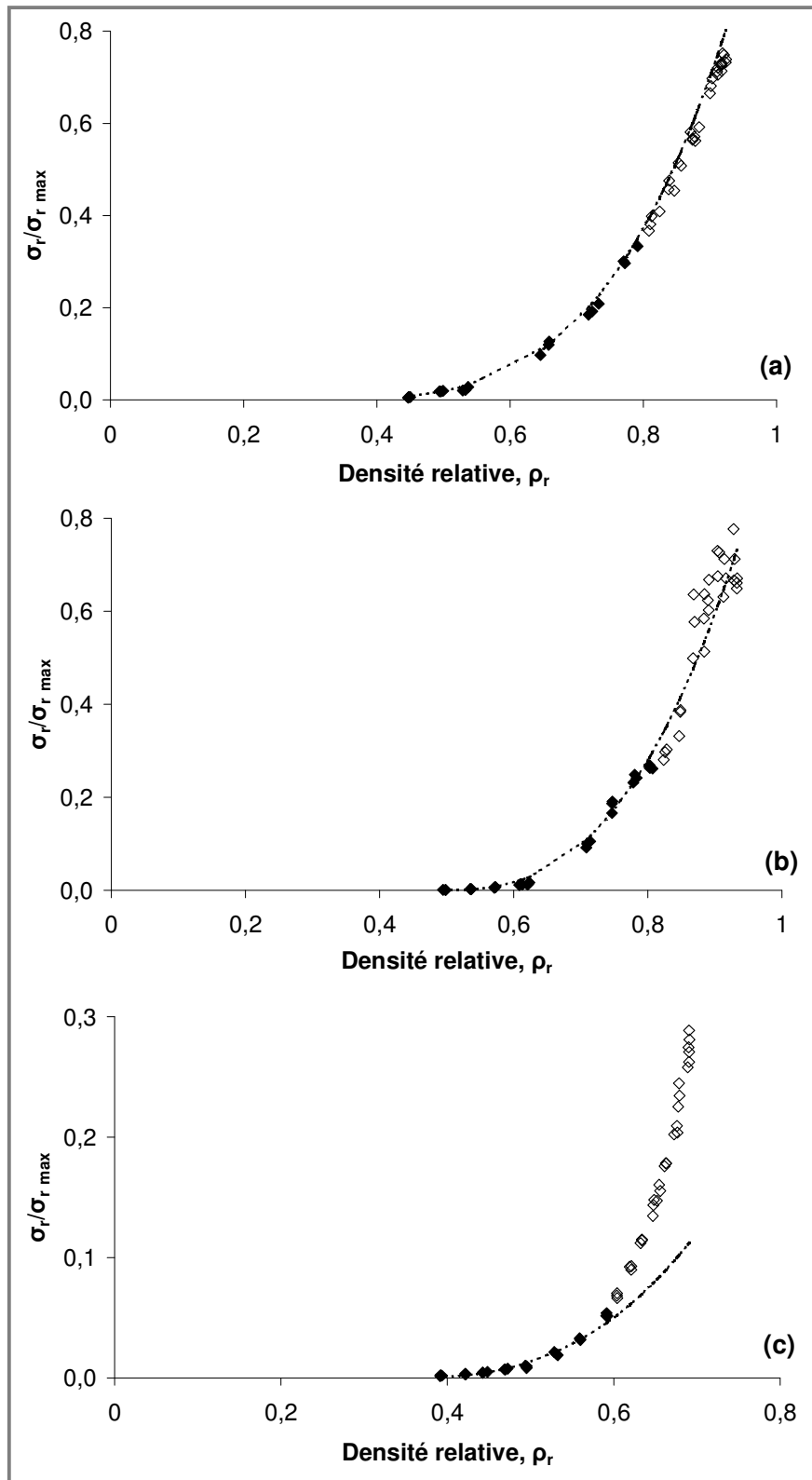


Figure B. 54. Résistance à la rupture normalisée ($\sigma_r/\sigma_{r \max}$) pour les comprimés de Vivapur 12[®] (a), de Fast Flo[®] (b) et d'A TAB[®] (c), cas de $q = 2,7$

($\blacklozenge$: points expérimentaux utilisés pour le modèle B. IV. 6. 3, $\diamond$: points expérimentaux utilisés pour l'extrapolation linéaire)

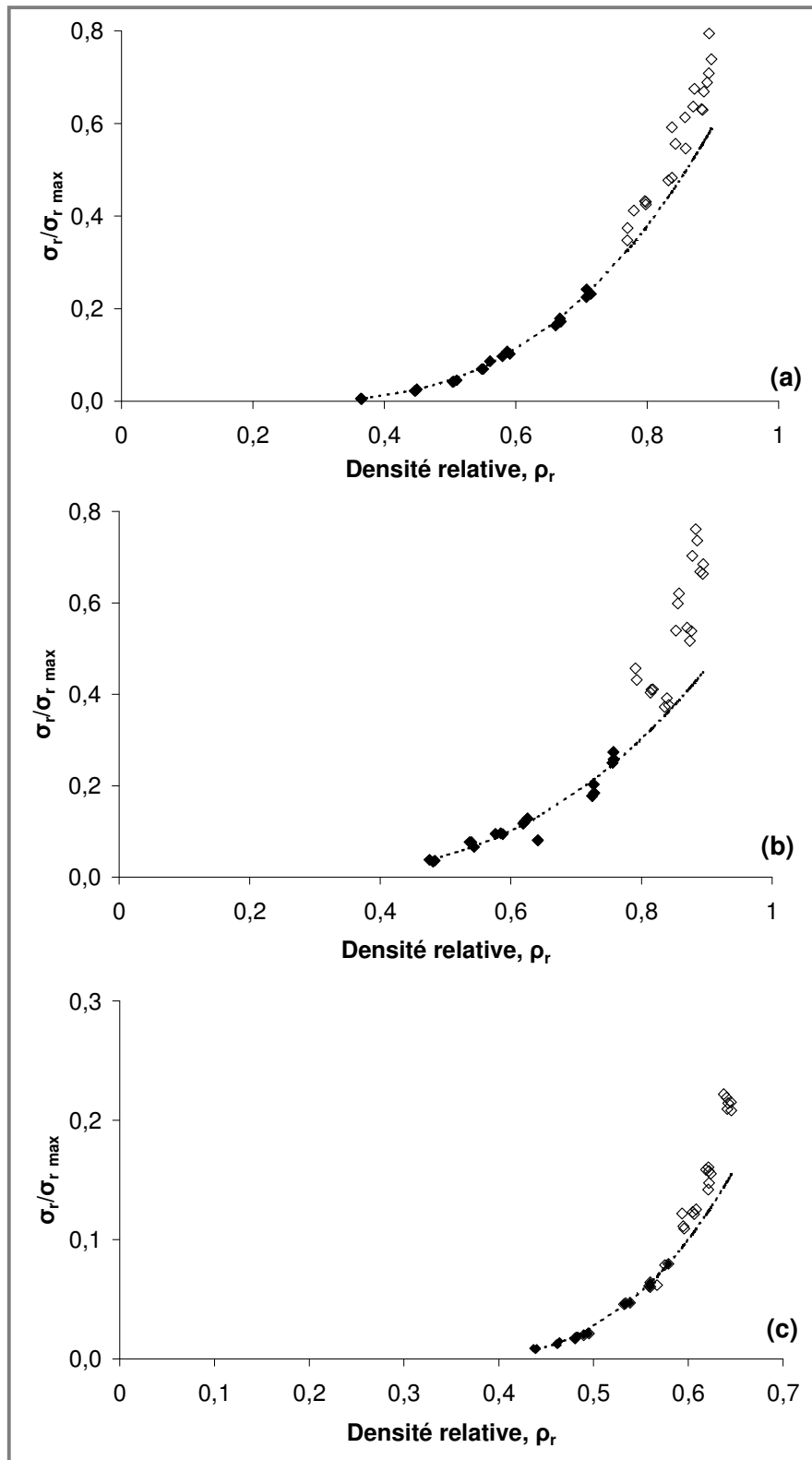


Figure B. 55. Résistance à la rupture normalisée ($\sigma_r/\sigma_{r \max}$) pour les “barrettes” de Vivapur 12[®] (a), de Fast Flo[®] (b) et d’A TAB[®] (c), cas de $q = 2,7$

($\blacklozenge$: points expérimentaux utilisés pour le modèle B. IV. 6. 3, $\diamond$: points expérimentaux utilisés pour l’extrapolation linéaire)

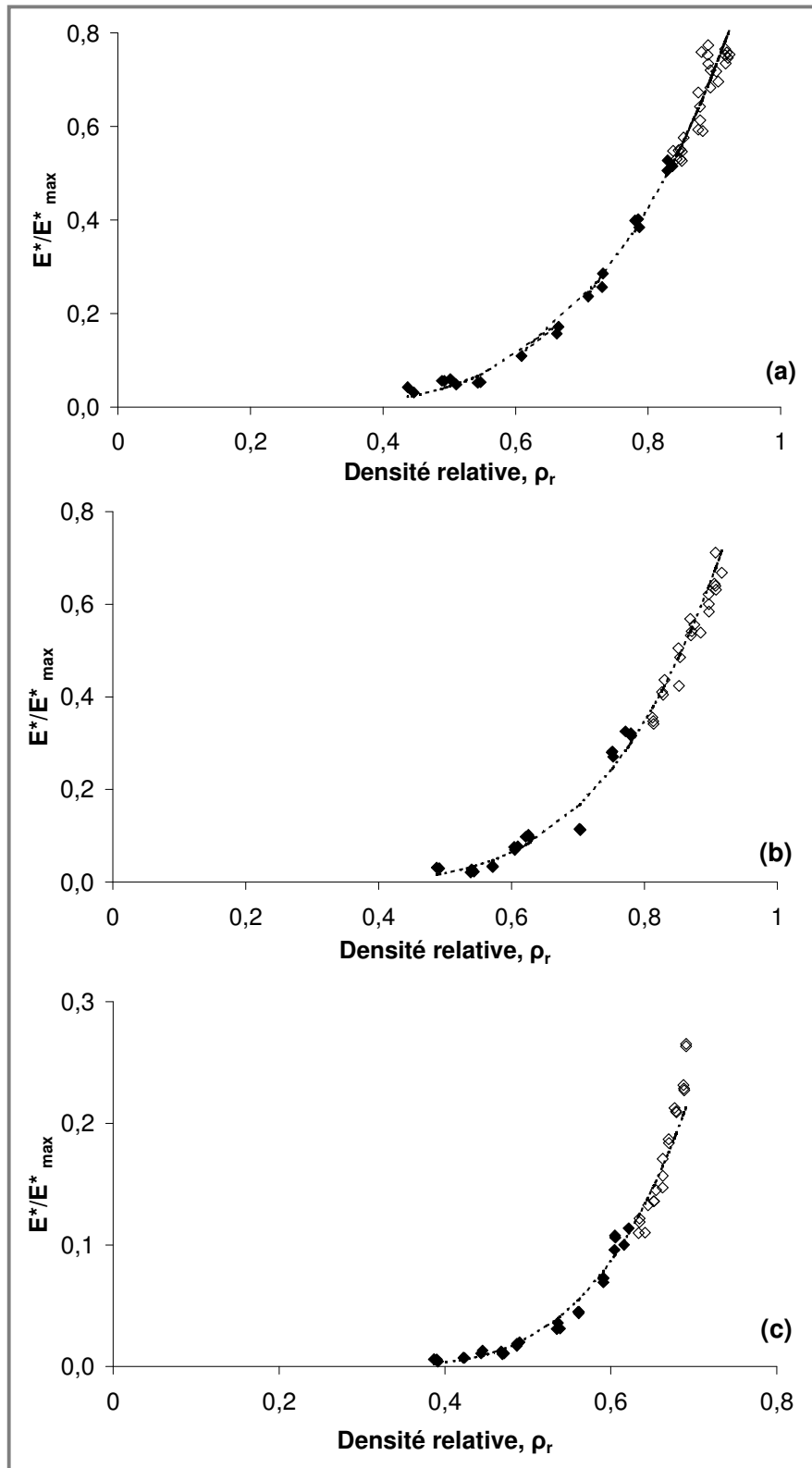


Figure B. 56. Module d'élasticité réduit normalisé ($E^*/E^*_{\max}$) pour les comprimés de Vivapur 12[®] (a), de Fast Flo[®] (b) et d'A TAB[®] (c), cas de $q = 3,9$

($\blacklozenge$: points expérimentaux utilisés pour le modèle B. IV. 6. 3, $\diamond$: points expérimentaux utilisés pour l'extrapolation linéaire)

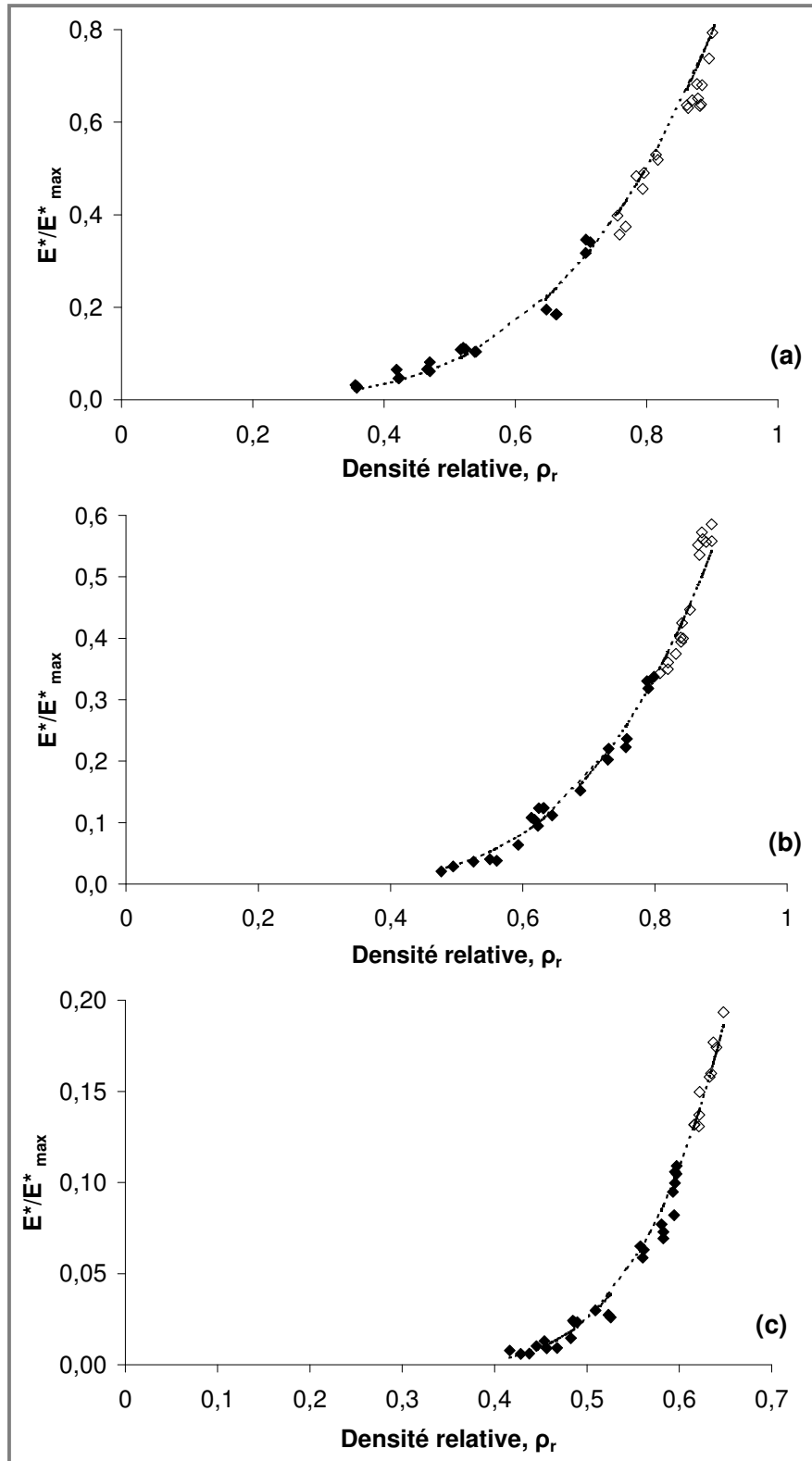


Figure B. 57. Module d'élasticité normalisé (E^*/E^*_{max}) pour les "barrettes" de Vivapur 12[®] (a), de Fast Flo[®] (b) et d'A TAB[®] (c), cas de $q = 3,9$

($\blacklozenge$: points expérimentaux utilisés pour le modèle B. IV. 6. 3, $\diamond$: points expérimentaux utilisés pour l'extrapolation linéaire)

	Comprimés			"Barrettes"		
	Vivapur 12 [®]	A TAB [®]	Fast Flo [®]	Vivapur 12 [®]	A TAB [®]	Fast Flo [®]
d_{r max}	0,80	0,60	0,82	0,77	0,59	0,79
σ_{r max}	4,9	7,7	4,0	17,5	14,3	8,6
ρ_c	0,38 +/- 0,01	0,34 +/- 0,01	0,49 +/- 0,01	0,25 +/- 0,01	0,34 +/- 0,01	0,20 +/- 0,03
A'	3,5 +/- 0,2	1,9 +/- 0,3	6,6 +/- 0,7	1,9 +/- 0,1	3,8 +/- 0,3	1,2 +/- 0,2
Chi²	0,00135	0,00017	0,00251	0,00805	0,00111	0,02555
d_{r vrac}	0,236	0,264	0,395	0,185	0,255	0,349
d_{r tassée}	0,252	0,277	0,409	0,225	0,269	0,382

Tableau B. 19. Paramètres du modèle de la percolation obtenus pour la résistance à la rupture dans le cas où q = 2,7

	Comprimés			"Barrettes"		
	Vivapur 12 [®]	A TAB [®]	Fast Flo [®]	Vivapur 12 [®]	A TAB [®]	Fast Flo [®]
d_{r max}	0,84	0,63	0,80	0,75	0,60	0,80
E*_{max}	5,2	184,0	51,0	10,6	197,2	67,6
ρ_c	0,12 +/- 0,02	0,25 +/- 0,02	0,23 +/- 0,03	0 +/- 0,04	0,28 +/- 0,02	0,14 +/- 0,02
A'	1,9 +/- 0,2	5,2 +/- 0,9	3,1 +/- 0,6	1,2 +/- 0,3	9,2 +/- 2,0	1,7 +/- 0,3
Chi²	0,00628	1,86725	1,88458	0,06477	1,67979	1,08737
d_{r vrac}	0,236	0,264	0,395	0,185	0,255	0,349
d_{r tassée}	0,252	0,277	0,409	0,225	0,269	0,382

Tableau B. 20. Paramètres du modèle de la percolation obtenus pour le module d'élasticité réduit dans le cas où q = 3,9

Pour les deux géométries, les propriétés mécaniques extrapolées linéairement à une densité relative de 1 sont inférieures à ce qui avait été obtenu par un modèle exponentiel

(Part. B. IV. 3 et B. IV. 4). Pour le module d'élasticité réduit, la hiérarchie des valeurs de $E^*_{\max}$ est la même pour les deux modes d'extrapolation. Par contre, pour $\sigma_{r\max}$, la hiérarchie n'est pas conservée. Ces observations posent le problème de la validité de l'exploitation des propriétés mécaniques extrapolées à une densité relative de 1 (ou à porosité nulle) pour comparer différents composés entre eux. Comme dans le cas du modèle exponentiel, l'extrapolation linéaire ne permet pas de décrire le plateau qui est atteint par certaines propriétés mécaniques pour des densités relatives proches de 1.

Il est généralement admis que la densité relative tassée ($d_{r\text{ tassée}}$) est une bonne approximation du seuil de percolation exprimé en densité relative. Lorsque q est fixé aux valeurs couramment rencontrées dans la littérature, les densités relatives critiques ont des valeurs qui sont cohérentes avec des densités relatives (sauf dans le cas de la résistance à la rupture des "barrettes" de Vivapur 12[®] où une valeur nulle est obtenue). Par contre, pour la résistance à la rupture, les densités relatives critiques sont pratiquement dans tous les cas supérieures à la densité relative tassée de l'excipient considéré, alors que pour le module d'élasticité réduit, ces densités sont inférieures à la densité relative vrac (excepté pour les comprimés d'A TAB[®]). De plus, pour cette même propriété, une valeur aberrante de 0 est obtenue pour les "barrettes" de Vivapur 12[®] (alors que par définition, une densité relative est supérieure à 0).

IV. 6. 2. 2. Cas de q variable.

Dans un deuxième temps, nous avons choisi de ne pas fixer la valeur de l'exposant critique q . Les deux propriétés mécaniques normalisées sont représentées en fonction de la densité relative sur la Figure B. 58 à la Figure B. 61. Les valeurs caractéristiques du modèle sont reportées dans le Tableau B. 21 et Tableau B. 22.

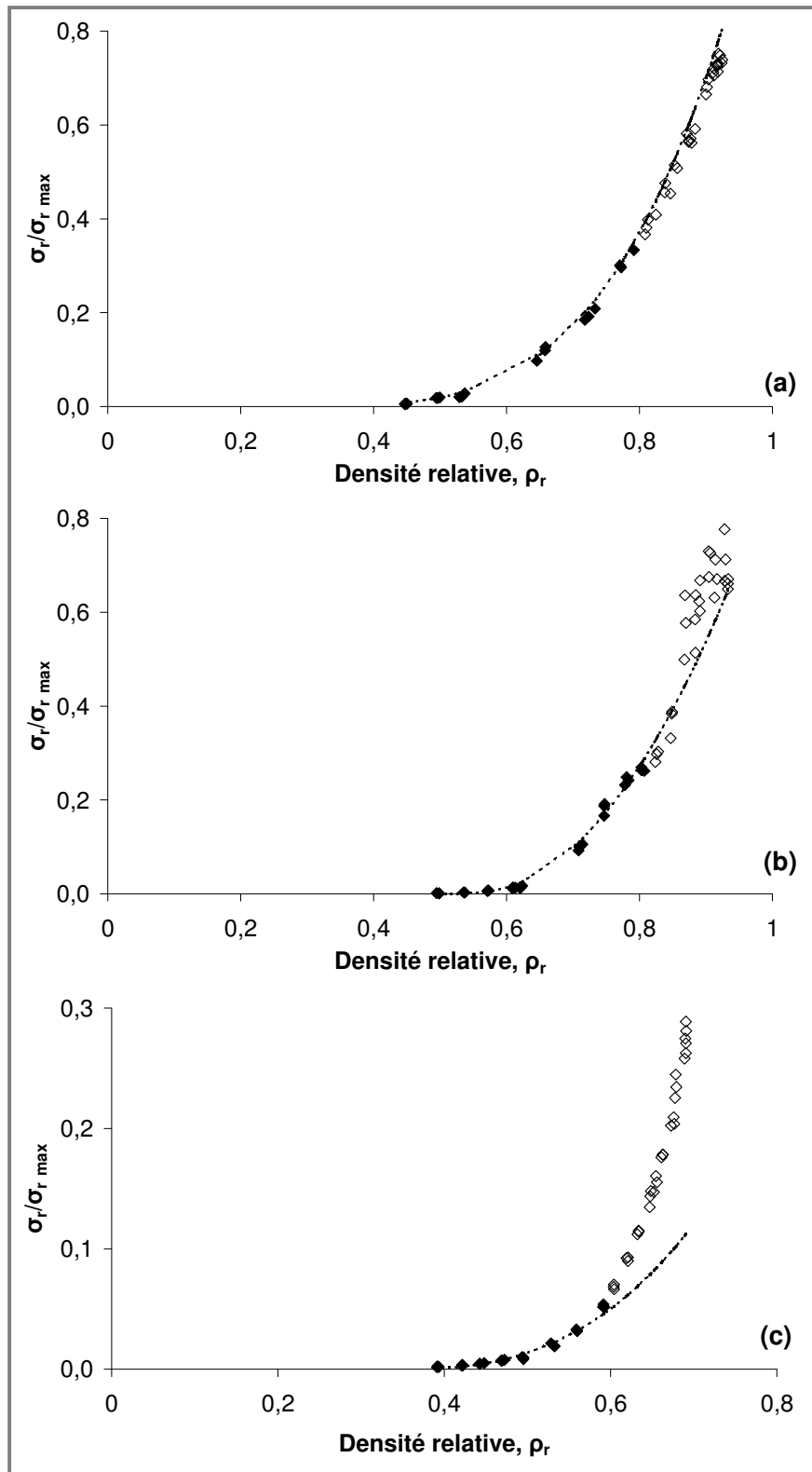


Figure B. 58. Résistance à la rupture normalisée ($\sigma_r / \sigma_{r \max}$) pour les comprimés de Vivapur 12[®] (a), de Fast Flo[®] (b) et d'A TAB[®] (c), cas de q variable

($\blacklozenge$: points expérimentaux utilisés pour le modèle B. IV. 6. 3, $\diamond$: points expérimentaux utilisés pour l'extrapolation linéaire)

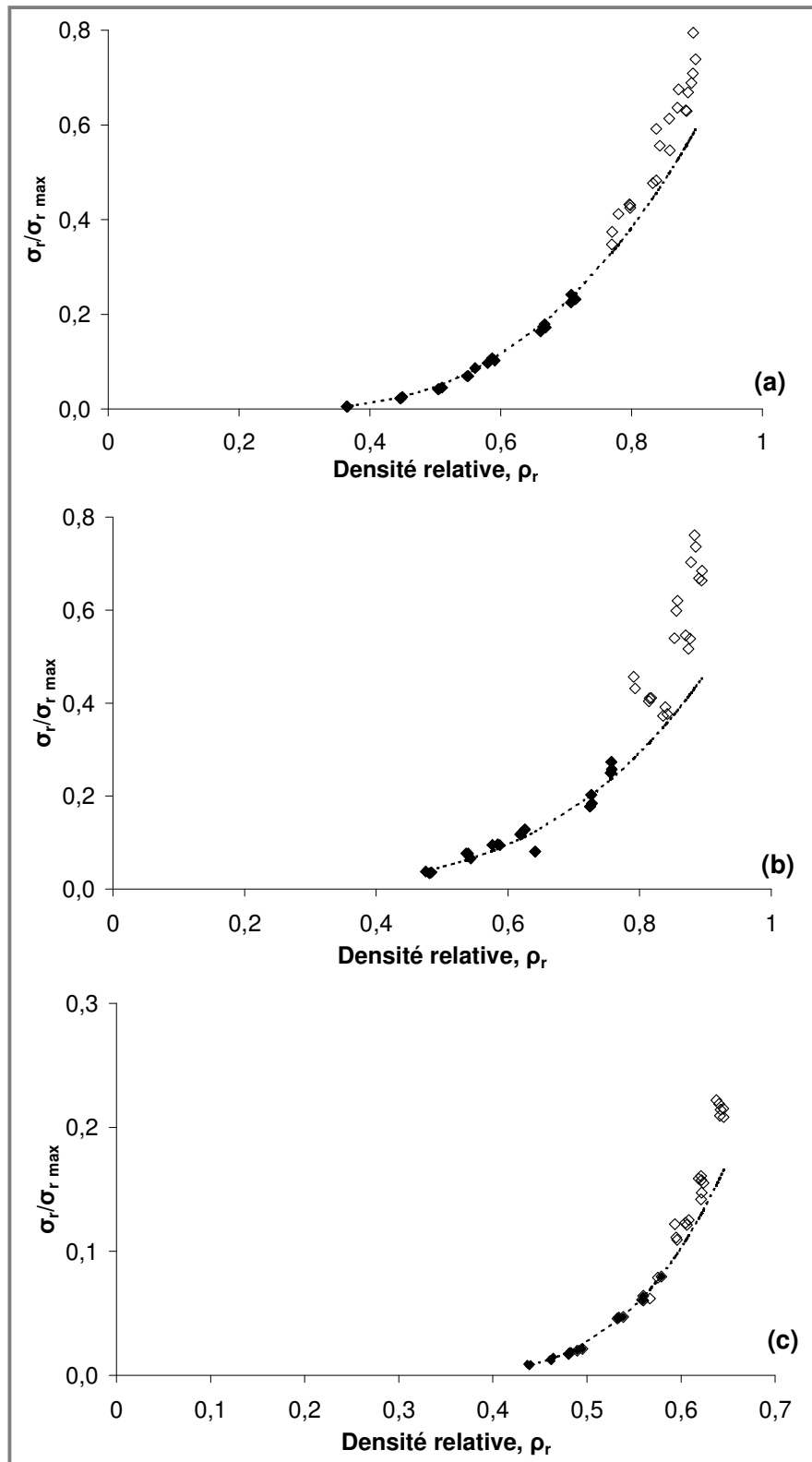


Figure B. 59. Résistance à la rupture normalisée ($\sigma_r / \sigma_{r \max}$) pour les “barrettes” de Vivapur 12[®] (a), de Fast Flo[®] (b) et d’A TAB[®] (c), cas de q variable

($\blacklozenge$: points expérimentaux utilisés pour le modèle B. IV. 6. 3, $\diamond$: points expérimentaux utilisés pour l’extrapolation linéaire)

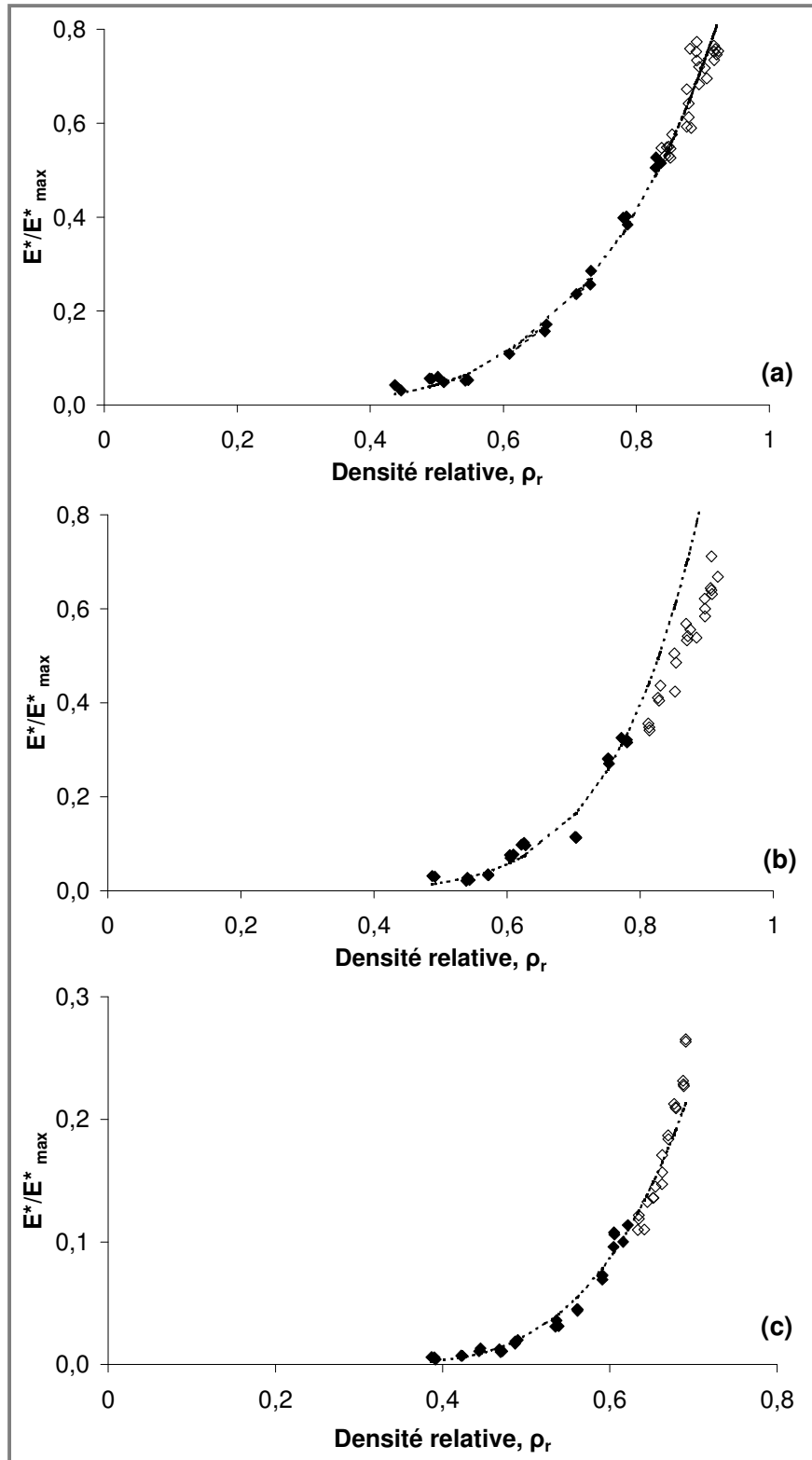


Figure B. 60. Module d'élasticité réduit normalisé ($E^*/E^*_{\max}$) pour les comprimés de Vivapur 12[®] (a), de Fast Flo[®] (b) et d'A TAB[®] (c), cas de q variable

($\blacklozenge$: points expérimentaux utilisés pour le modèle B. IV. 6. 3, $\diamond$: points expérimentaux utilisés pour l'extrapolation linéaire)

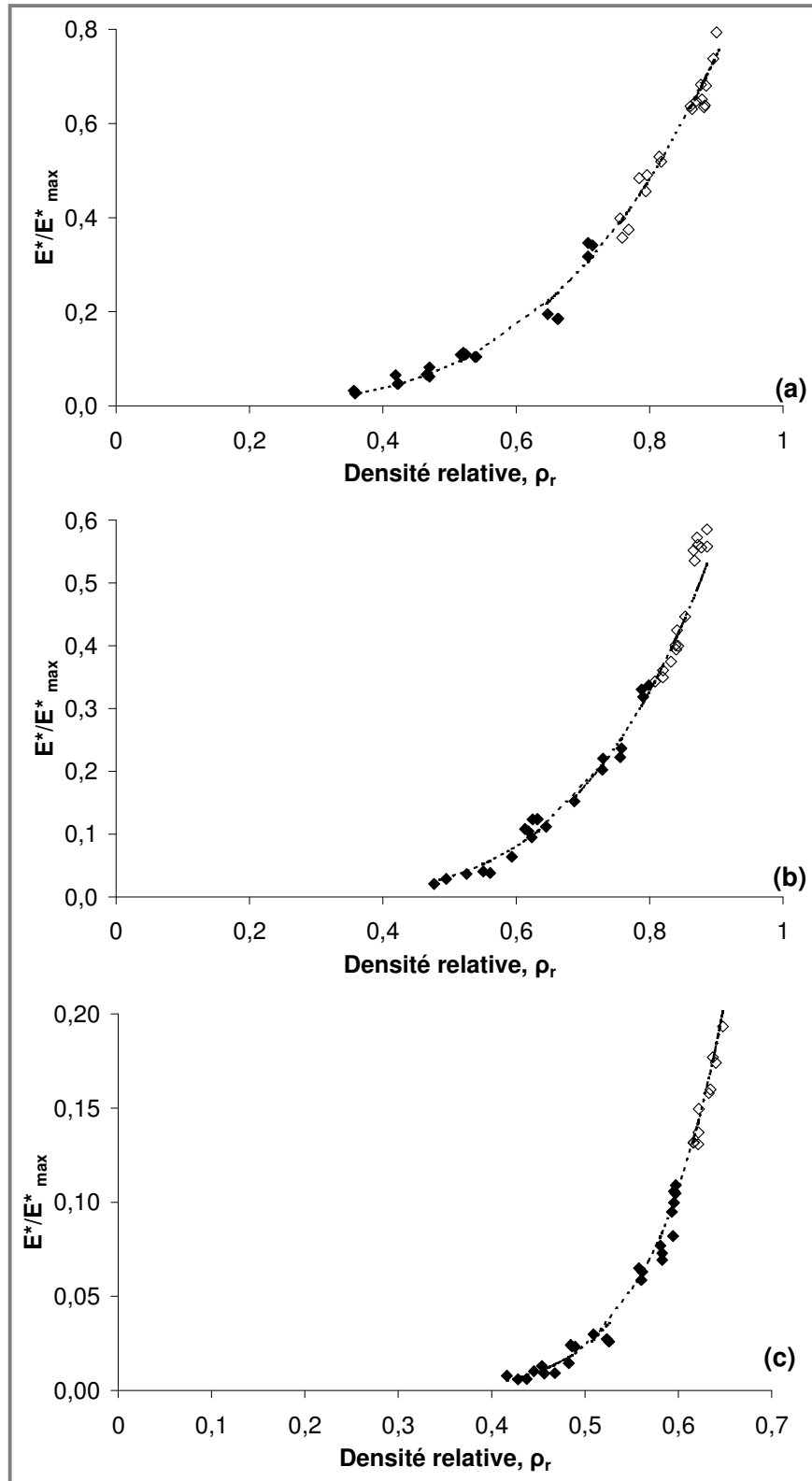


Figure B. 61. Module d'élasticité normalisé ($E^*/E^*_{\max}$) pour les "barrettes" de Vivapur 12[®] (a), de Fast Flo[®] (b) et d'A TAB[®] (c), cas de q variable

($\blacklozenge$: points expérimentaux utilisés pour le modèle B. IV. 6. 3, $\diamond$: points expérimentaux utilisés pour l'extrapolation linéaire)

	Comprimés			"Barrettes"		
	Vivapur 12 [®]	A TAB [®]	Fast Flo [®]	Vivapur 12 [®]	A TAB [®]	Fast Flo [®]
d_{r max}	0,80	0,60	0,82	0,77	0,59	0,79
σ_{r max}	4,9	7,7	4,0	17,5	14,3	8,6
ρ_c	0,25 +/- 0,08	0 +/- 0,23	0,54 +/- 0,01	0,26 +/- 0,05	0,29 +/- 0,07	0 +/- 0,78
A'	3,6 +/- 0,5	5,3 +/- 7,7	4,6 +/- 0,8	1,9 +/- 0,1	6,2 +/- 3,4	0,7 +/- 2,0
q	3,8 +/- 0,7	8,8 +/- 7,9	2,1 +/- 0,2	2,6 +/- 0,4	3,5 +/- 1,2	3,9 +/- 4,8
Chi²	0,00004	1,3202. 10 ⁻⁶	0,00013	0,00849	0,00111	0,02572
d_{r vrac}	0,236	0,264	0,395	0,185	0,255	0,349
d_{r tassée}	0,252	0,277	0,409	0,225	0,269	0,382

Tableau B. 21. Paramètres du modèle de la percolation obtenus pour la résistance à la rupture, dans le cas où q n'a pas une valeur fixée

	Comprimés			"Barrettes"		
	Vivapur 12 [®]	A TAB [®]	Fast Flo [®]	Vivapur 12 [®]	A TAB [®]	Fast Flo [®]
d_{r max}	0,84	0,63	0,80	0,75	0,60	0,80
E*_{max}	5,2	184,0	51,0	10,6	197,2	67,6
ρ_c	0 +/- 0,22	0 +/- 0,49	0 +/- 0,9	0 +/- 0,51	0 +/- 0,73	0,11 +/- 0,36
A'	1,2 +/- 1,2	6,2 +/- 19,2	1,8 +/- 10,4	1,1 +/- 1,7	7,4 +/- 32,5	1,5 +/- 1,8
q	4,8 +/- 1,5	8,3 +/- 7,4	6,8 +/- 9,3	3,7 +/- 3,3	8,3 +/- 11,2	4,1 +/- 2,6
Chi²	0,00019	0,00003	0,00064	0,0006	0,00004	0,00025
d_{r vrac}	0,236	0,264	0,395	0,185	0,255	0,349
d_{r tassée}	0,252	0,277	0,409	0,225	0,269	0,382

Tableau B. 22. Paramètres du modèle de la percolation obtenus pour le module d'élasticité réduit, dans le cas où q n'a pas une valeur fixée

Pour le Fast Flo[®] (géométrie comprimé) et le Vivapur 12[®] (géométrie "barrette"), les valeurs de q obtenues pour σ_r sont très proche de la valeur théorique. Excepté pour l'A TAB[®] (géométrie comprimé) pour lequel q est très supérieur au $q_{\text{théorique}}$, les valeurs de l'exposant sont légèrement supérieures à la valeur théorique tout en restant du même ordre de grandeur que ce que Kuentz et al. ont obtenu expérimentalement (Kuentz et al., 1999^[97]).

Pour la géométrie comprimé, les valeurs de q pour E^* sont très supérieures à $q_{\text{théorique}}$ pour les trois excipients étudiés. Pour la géométrie "barrette", des valeurs en accord avec la théorie sont obtenues pour le Vivapur 12[®] et le Fast Flo[®]. Pour l'A TAB[®], l'exposant obtenu est deux fois supérieur à ce qui était attendu.

Concernant la densité relative critique, une valeur aberrante de 0 est obtenue dans la majorité des cas. Lorsqu'il a été possible de déterminer une valeur cohérente avec une densité relative, les valeurs obtenues sont supérieures à la densité relative vrac (sauf pour le module d'élasticité réduit des "barrettes" de Fast Flo[®]).

IV. 6. 2. 3. Conclusion.

Il est souvent admis que le seuil de percolation ρ_c peut être approximé par la densité relative tassée (Leuenberger et Leu, 1992^[109]). Dans le cas où les valeurs de q sont prises égales à celles que l'on retrouve dans la littérature, les seuils de percolation obtenus ne sont pas totalement en adéquation avec les valeurs de densités relatives tassées. De plus, dans certains cas, des valeurs incohérentes avec une notion de densité relative sont obtenues ($\rho_c = 0$).

Les résultats expérimentaux obtenus dans un deuxième temps, ne semblent pas aller dans le sens d'un exposant critique universel pour une propriété donnée. De plus, l'erreur associée aux valeurs expérimentales de q est très importante. L'incertitude est parfois même supérieure à la valeur obtenue. Ces résultats doivent donc être interprétés avec précaution.

Lorsque q n'est pas fixé, les densités relatives critiques sont plus faibles pour le module d'élasticité réduit que pour la résistance à la rupture. Pour le module d'élasticité réduit, les valeurs de ρ_c sont inférieures aux densités tassées et aux densités vracs de chaque constituant. Pour la résistance à la rupture, la densité relative tassée permet une bonne approximation de ρ_c pour le Vivapur 12[®] ("barrette" et comprimé) et pour l'A TAB[®] ("barrette").

Comme pour l'exposant q , ces résultats sont à considérer avec précaution. En effet, les erreurs obtenues sur les valeurs de densités relatives critiques sont parfois très importantes. Des densités relatives critiques nulles ont même été obtenues.

Bien que de plus en plus utilisé dans le domaine de la compression de composés pharmaceutiques (*Kuentz et al.*, 1999^[97]; *Kuentz et Leuenberger*, 2000^[95]; *Ramirez et al.*, 2004^[150]), le modèle de la percolation présente des limites. Contrairement à ce qui était attendu, l'exposant critique ne semble pas universel pour une propriété mécanique donnée. De plus, les incertitudes importantes obtenues sur les densités relatives critiques rendent leur interprétation difficile. Les conditions d'application du modèle n'étant pas clairement définies, il est également difficile de comparer les différents résultats de la littérature. Or, des études complémentaires sur nos résultats expérimentaux semblent montrer que le modèle (et donc les paramètres qui en découlent) est très sensible au nombre de points pris en compte.

Part. C. ETUDE DES MELANGES

BINAIRES

INTRODUCTION.

Les comprimés produits dans l'industrie pharmaceutique sont le plus souvent constitués d'un grand nombre d'excipients autres que les substances actives. Ces constituants permettent principalement de compenser une quantité de substance active faible ou un comportement en compression inadapté au résultat final souhaité.

Les études sur la compression des mélanges présentées dans la littérature (*Vromans et Lerk, 1988*^[191]; *Garr et Rubinstein, 1991*^[47]; *Larhib et Wells, 1997*^[101]; *1998*^[100]; *Masteau et Thomas, 1999*^[125]; *Garzon et Villafuerte-Robles, 2002*^[49]) semblent montrer que les propriétés des systèmes binaires compactés sont rarement reliées par une relation simple aux propriétés des composants du mélange (cf. Travaux antérieurs, Part. A. III).

Les mélanges étudiés dans ce chapitre sont obtenus par l'association en différentes proportions des trois excipients étudiés dans la partie B de ce travail (Vivapur 12[®], Fast Flo[®] et A TAB[®]). La démarche adoptée pour les différents mélanges est la même que celle utilisée pour les systèmes simples. Nous nous sommes intéressés dans un premier temps à l'analyse systématique du comportement sous pression des mélanges binaires avant d'étudier leurs propriétés mécaniques après compression (Figure C. 1).

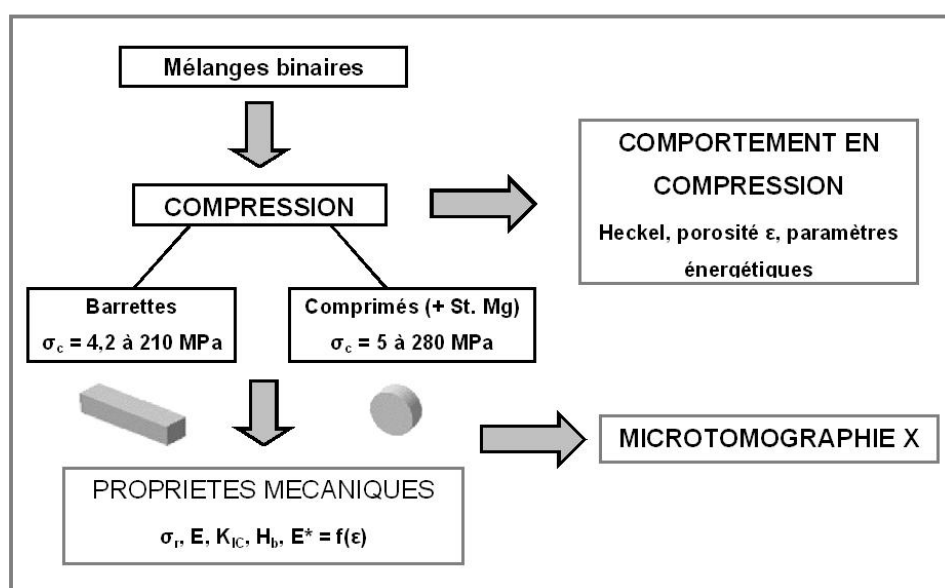


Figure C. 1. Démarche générale d'étude des mélanges binaires

Pour compléter les résultats obtenus sur le comportement en compression des mélanges binaires, nous proposons également une approche prédictive de la compressibilité.

Les variations des différentes propriétés des mélanges avec la composition massique ont également été reliées à des notions de percolation de composition (*Leuenberger, 1999*^[103]; *Bouvard, 2000*^[13]). Nous proposons également une modélisation qui permet de décrire les variations de la résistance à la rupture en flexion trois points et du module de Young en fonction de la composition des mélanges dans le cas des trois mélanges binaires étudiés.

La technique de microtomographie X décrite dans le Chapitre B. III. 1. a également été utilisée pour visualiser les constituants du mélange dans le cas de “barrettes” des différents mélanges Vivapur 12®/A TAB® comprimés à 120 MPa.

I. DEFINITION DES MELANGES BINAIRES ETUDIES.

Les systèmes granulaires utilisés sont ceux de la Partie B, c'est-à-dire, Vivapur 12[®] (lot 5601210932, JRS), Fast Flo[®] (lot 85 000 42062, Foremost) et A TAB[®] (lot GW930187, Rhodia). Comme précédemment, des fractions granulométriques de 100-180 µm ont été obtenues par tamisage mécanique (cf. Part. B. I. 1).

Les mélanges binaires ont été réalisés au moyen d'un mélangeur de type Turbula[®] (type T2C, 40 tr. min⁻¹). Le temps de mélange est de 5 minutes. Pour chaque mélange binaire, Vivapur 12[®]/A TAB[®], Vivapur 12[®]/Fast Flo[®] et A TAB[®]/Fast Flo[®], cinq compositions massiques ont été retenues (% m/m) : 80/20, 65/35, 50/50, 35/65 et 20/80. La nomenclature suivante sera désormais employée pour désigner les différents mélanges et leurs compositions :

- mélanges Vivapur 12[®]/A TAB[®] : **VA**,
- mélanges Vivapur 12[®]/Fast Flo[®] : **VF**,
- mélanges A TAB[®]/Fast Flo[®] : **AF**,
- proportion massique 80/20: **82**,
- proportion massique 65/35: **63**,
- proportion massique 50/50: **55**,
- proportion massique 35/65: **36**,
- proportion massique 20/80: **28**.

Par exemple, le mélange **VA82** correspond à un mélange Vivapur 12[®]/A TAB[®] dont les proportions massiques sont 80 % de Vivapur 12[®] et 20 % d'A TAB[®].

Comme dans le cas de l'étude des systèmes simples, deux géométries de compacts ont été utilisées. L'obtention des compacts cylindriques nécessite l'emploi de stéarate de magnésium en phase interne (NF-BP-MF2 039445, Akcros Chemicals). 0,5 % (m/m) de lubrifiant sont introduits après la réalisation du mélange binaire (mélange au Turbula[®] pendant 5 minutes, 40 tr. min⁻¹).

Les masses volumiques particulières des différents mélanges ont été obtenues par calcul à partir des masses volumiques particulières mesurées sur les systèmes seuls.

$$\frac{100}{MV_{\text{particulaire mélange}}} = \frac{X_1}{MV_{\text{part}_1}} + \frac{X_2}{MV_{\text{part}_2}} \quad (\text{C. I. 1})$$

X_1 et X_2 : pourcentages massiques des constituants 1 et 2 dans le mélange.

MV_{part_1} et MV_{part_2} : masses volumiques particulières des constituants 1 et 2 du mélange.

Les masses volumiques particulières obtenues pour les mélanges avec et sans stéarate de magnésium sont reportées dans le Tableau C. 1.

VF82	1,5383	VA82	1,6932	AF82	2,4078
VF63	1,5369	VA63	1,8296	AF63	2,1743
VF55	1,5355	VA55	1,9898	AF55	1,9821
VF36	1,5341	VA36	2,1808	AF36	1,8211
VF28	1,5328	VA28	2,4124	AF28	1,6842
VF82 + St. Mg	1,5359	VA82 + St. Mg	1,6894	AF82 + St. Mg	2,3951
VF63 + St. Mg	1,5345	VA63 + St. Mg	1,8244	AF63 + St. Mg	2,1650
VF55 + St. Mg	1,5331	VA55 + St. Mg	1,9829	AF55 + St. Mg	1,9752
VF36 + St. Mg	1,5317	VA36 + St. Mg	2,1714	AF36 + St. Mg	1,8160
VF28 + St. Mg	1,5303	VA28 + St. Mg	2,3996	AF28 + St. Mg	1,6805

Tableau C. 1. Masses volumiques particulières (g. cm⁻³) des différents mélanges
($MV_{\text{part St. Mg.}} = 1,1670 \text{ g. cm}^{-3}$)

Pour rappel, les masses volumiques particulières mesurées en pycnométrie gaz pour les systèmes simples sont : 2,8103 g. cm⁻³ pour l'A TAB® (2,7682 g. cm⁻³ avec 1 % de lubrifiant), 1,5309 g. cm⁻³ pour le Fast Flo® (1,5287 g. cm⁻³ avec 0,5 % de lubrifiant) et 1,5402 g. cm⁻³ pour le Vivapur 12® (1,5380 g. cm⁻³ avec 0,5 % de lubrifiant).

II. ETUDE DE LA COMPRESSIBILITE DES MELANGES BINAIRES.

II. 1. REALISATION DES COMPACTS.

Deux géométries de compacts ont été utilisées pour l'étude des systèmes binaires. La réalisation des compacts dans le cas particulier des mélanges s'effectue comme pour les systèmes simples. Les méthodes mises en jeu ont été décrites en détail dans le chapitre B. II. 1, nous ne les détaillerons donc pas dans ce chapitre. Nous rappellerons juste que pour les "barrettes", la masse de poudre mise en jeu correspond à la masse nécessaire à l'obtention d'une "barrette" de 5 mm de hauteur à une porosité nulle et que le système ne contient pas de lubrifiant. Pour les comprimés cylindriques, la masse de poudre utilisée correspond à la masse nécessaire au remplissage de la matrice de 1 cm³. Une lubrification interne par du stéarate de magnésium est nécessaire. Les gammes de pression utilisées sont les mêmes que pour les systèmes simples : 4,2 à 210 MPa pour les "barrettes" et 5 à 280 MPa pour les comprimés cylindriques.

Après compression, les compacts sont placés dans une enceinte à 48 +/- 6 % d'humidité relative pendant au moins trois jours à température ambiante. La porosité ϵ est calculée à partir des dimensions et de la masse des compacts à l'aide des équations B. II. 1. 1 et B. II. 1. 2.

II. 2. EXPLOITATION DES DONNEES ENREGISTREES EN COURS DE COMPRESSION.

II. 2. 1. Cycles de compression Force/Déplacement.

Les masses volumiques vrac des différents mélanges (avec ou sans lubrification interne) sont obtenues à partir de la masse de poudre utilisée pour remplir une matrice cylindrique de 1 cm^3 . Comme pour les systèmes simples, les masses volumiques tassées sont déduites du déplacement du poinçon supérieur dans le lit de poudre jusqu'à ce qu'une force seuil de 16 N soit enregistrée (cf. Part. B. II. 2. 1). Les variations de la masse volumique vrac et de la masse volumique tassée avec la composition des trois mélanges binaires sont représentées sur la Figure C. 2 et la Figure C. 3. Sur ces figures, les variations observées sur les valeurs moyennes des masses volumiques sont comprises entre 0,003 et 0,008.

Si l'on se réfère aux travaux de Holman, le type de représentation adopté sur la Figure C. 3. devrait permettre de mettre en évidence des seuils de percolation de composition (*Holman et Leuenberger, 1990* ^[68]; *Holman, 1993* ^[67]) (cf. Travaux antérieurs, Part. A. III. 3). Les données expérimentales obtenues pour les mélanges binaires étudiés montrent une évolution monotone de la masse volumique tassée qui rend difficile la détermination de concentrations critiques. De plus dans notre étude, contrairement aux travaux de Holman (*Holman et Leuenberger, 1990* ^[68]), des fractions granulométriques ont été utilisées. Or, cet aspect influence fortement les capacités d'empilement d'un lit de poudre.

Globalement, pour tous les mélanges, la différence entre les masses volumiques vrac et tassées sont faibles.

Pour les mélanges ne contenant pas de lubrifiant, les masses volumiques vrac et les masses volumiques tassées évoluent pratiquement de façon linéaire en fonction des proportions de chaque constituant dans le mélange.

Pour tous les mélanges, l'ajout d'un lubrifiant (0,5 % de stéarate de magnésium) améliore la capacité de réarrangement du lit de poudre, puisque l'on observe une augmentation des masses volumiques vrac et tassées en présence de stéarate de magnésium. Cet effet est probablement dû à une diminution des frictions interparticulaires qui permet un meilleur remplissage de la matrice.

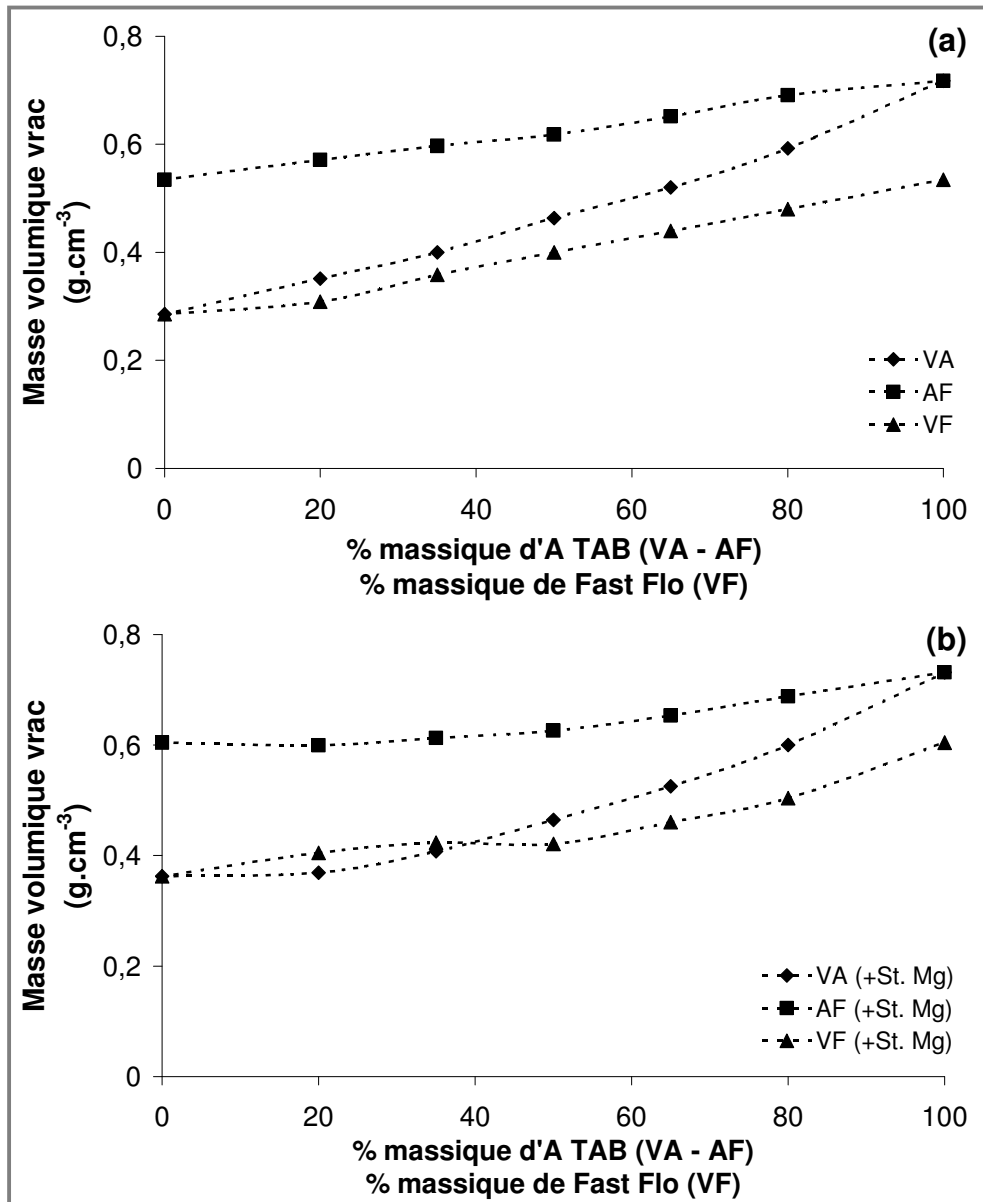


Figure C. 2. Masses volumiques vrac des différents mélanges, (a) pas de lubrification, (b) lubrification interne par du stéarate de magnésium
(Moyenne de 8 essais pour chaque composition)

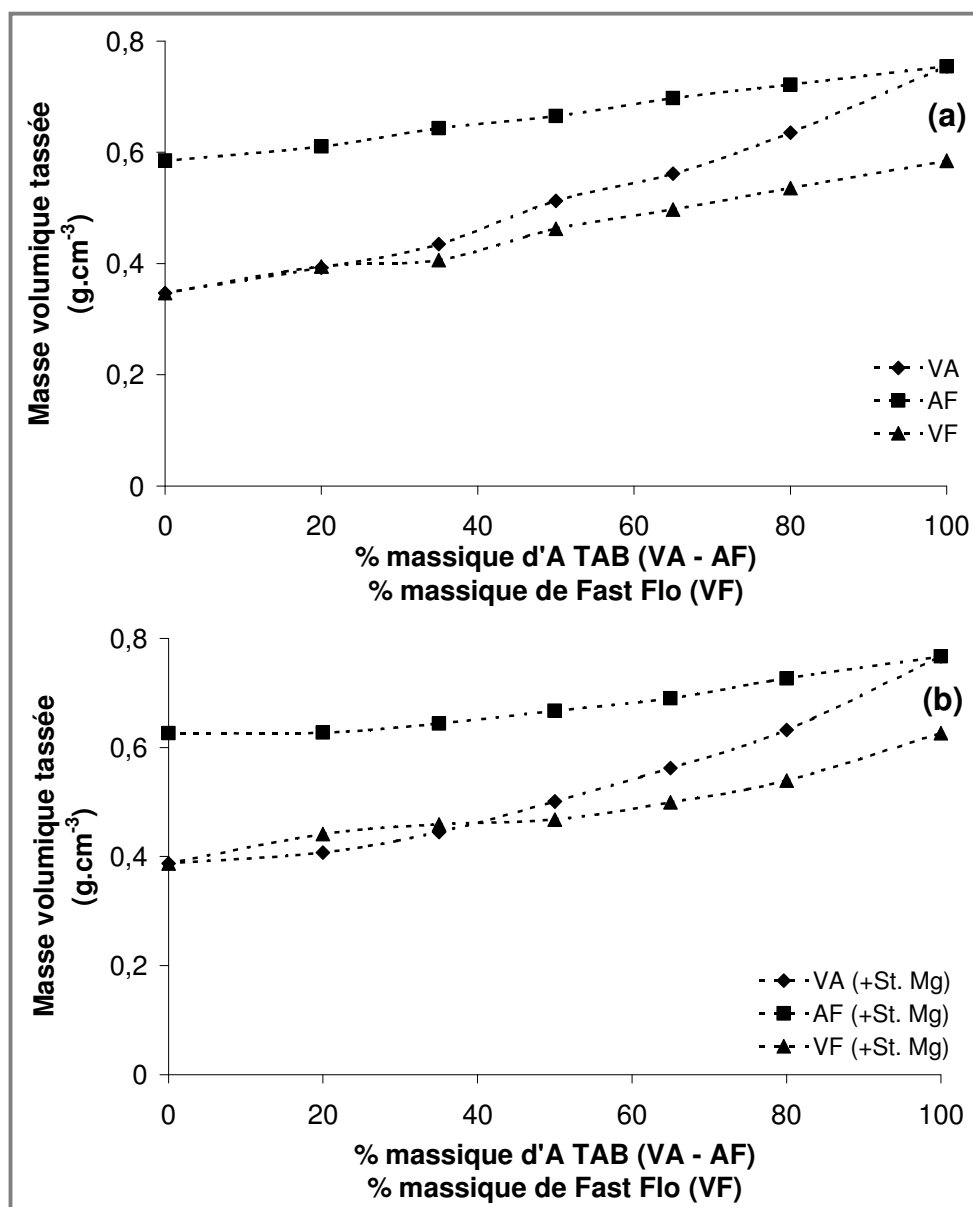


Figure C. 3. Masses volumiques tassées des différents mélanges, (a) pas de lubrification, (b) lubrification interne par du stéarate de magnésium

(Masse volumique du lit de poudre pour $F \leq 16 \text{ N}$, moyenne de 8 essais pour chaque composition)

Pour prendre en compte les différences importantes de masse volumique particulière entre les trois excipients, les valeurs de masse volumique vrac et tassée sont normalisées par la masse volumique particulière. Le résultat de cette normalisation correspond à la densité relative du lit de poudre qui reflète sa compacité dans la matrice (Figure C. 4 et Figure C. 5).

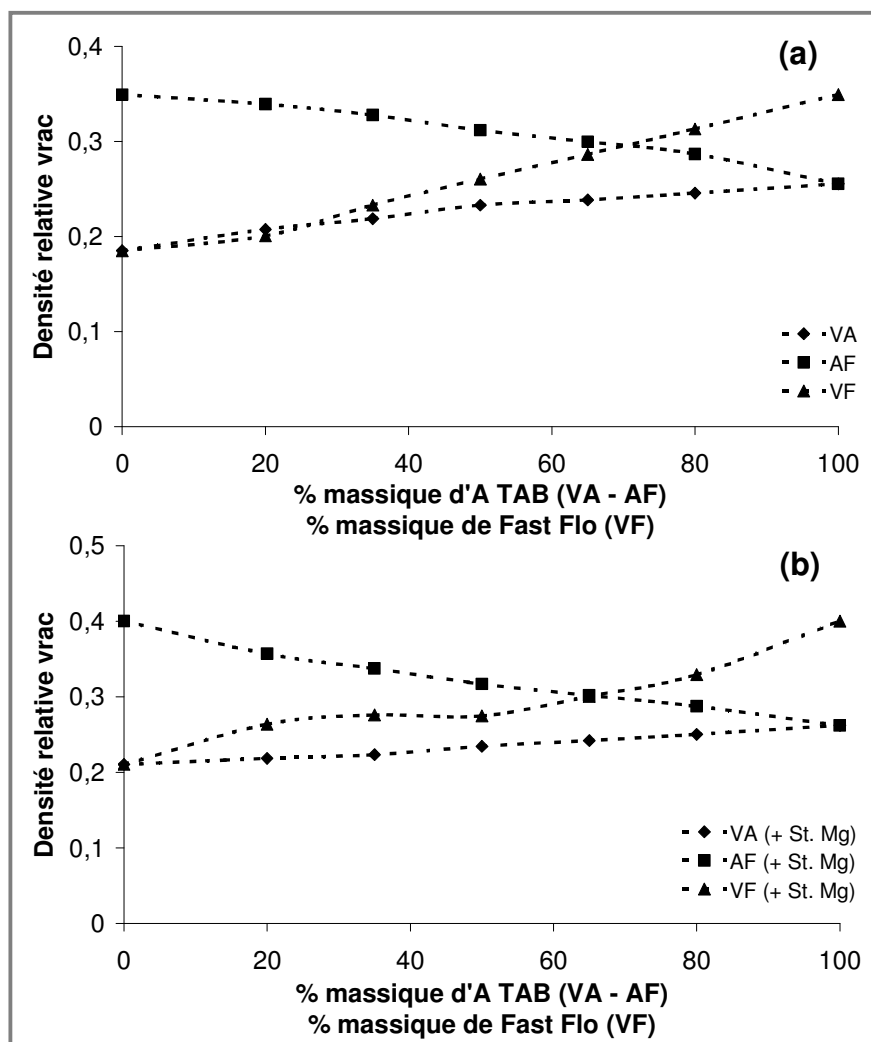


Figure C. 4. Densités relatives vrac des différents mélanges, (a) pas de lubrification, (b) lubrification interne par du stéarate de magnésium

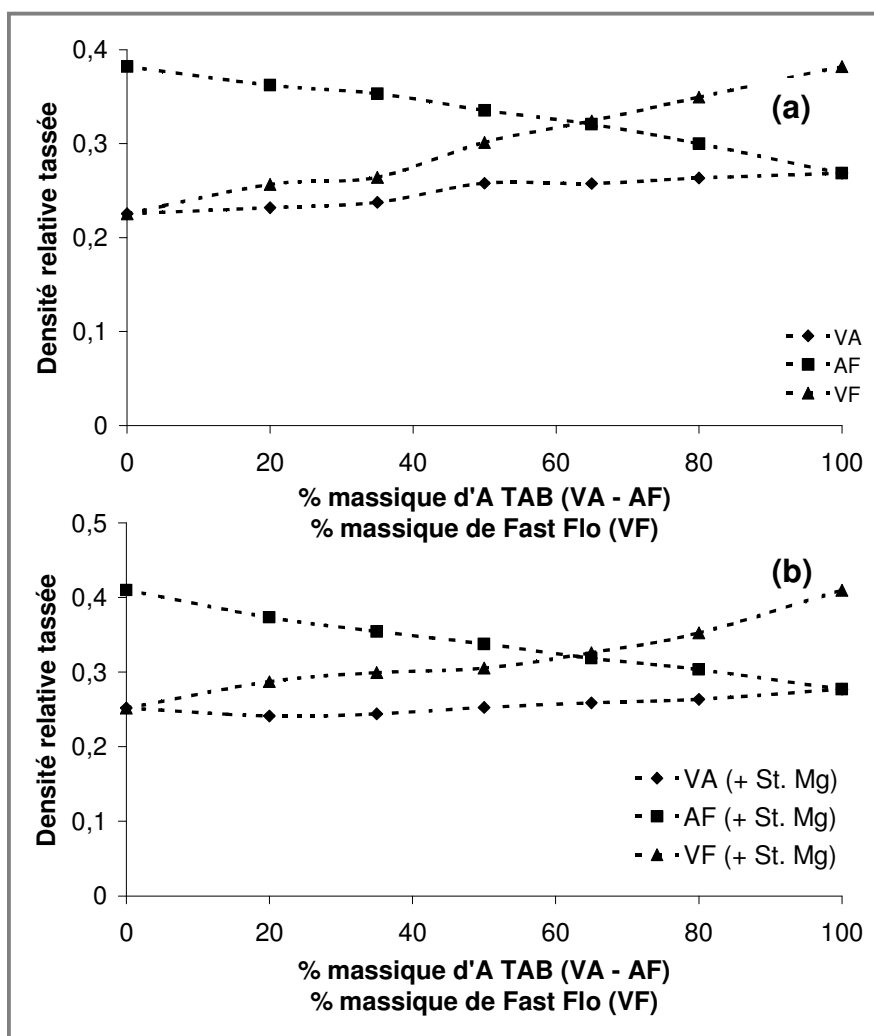


Figure C. 5. Densités relatives tassées des différents mélanges, (a) pas de lubrification, (b) lubrification interne par du stéarate de magnésium

La compacité du lit de poudre vrac et tassée des trois excipients évolue de la manière suivante : Vivapur 12[®] < A TAB[®] < Fast Flo[®]. Pour les mélanges Vivapur 12[®]/A TAB[®], l'augmentation des proportions d'A TAB[®] dans le mélange permet d'augmenter la compacité du lit de poudre. Par contre, pour les mélanges A TAB[®]/Fast Flo[®], la compacité du lit de poudre diminue quand le mélange contient de plus grandes proportions d'A TAB[®].

Dans le cas des mélanges Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], l'utilisation des densités relatives n'apportent pas d'information supplémentaire puisque les masses volumiques particulières des deux excipients sont très proches. Pour ces mélanges, la compacité du lit de poudre augmente avec les concentrations de Fast Flo[®] dans le mélange.

L'ajout d'un lubrifiant permet d'augmenter la compacité du lit de poudre dans la matrice. Ceci est mis en évidence par des densités relatives plus importantes pour les mélanges qui contiennent du stéarate de magnésium.

Les cycles de compression ont été obtenus à partir des données enregistrées sur la machine alternative instrumentée Frogerais OA[®] couplée au logiciel Pecamec 4. 1[®]. Le traitement de ces données donnent accès aux énergies spécifiques précédemment décrites ($E_{sp\ cp}$ et $E_{sp\ exp}$ en J. g⁻¹, cf. Part. B. II. 2).

La Figure C. 6 montre les cycles Force/Déplacement obtenus à une contrainte de compression de 280 MPa pour les différents mélanges binaires étudiés. Comme dans le cas des systèmes simples, on retrouve la phase de réarrangement et de tassement, la phase de compression puis l'étape de décompression.

Pour les trois mélanges étudiés, les cycles obtenus se positionnent entre ceux des deux constituants de base (excepté pour le mélange VA82). Pour les mélanges A TAB[®]/Fast Flo[®], l'impact de la composition des mélanges binaires sur le profil des cycles est plus limité (surtout pour des proportions massiques d'A TAB[®] supérieures à 50 %) par rapport aux mélanges contenant du Vivapur 12[®], avec des écarts entre les différents cycles plus importants pour les mélanges Vivapur 12[®]/Fast Flo[®].

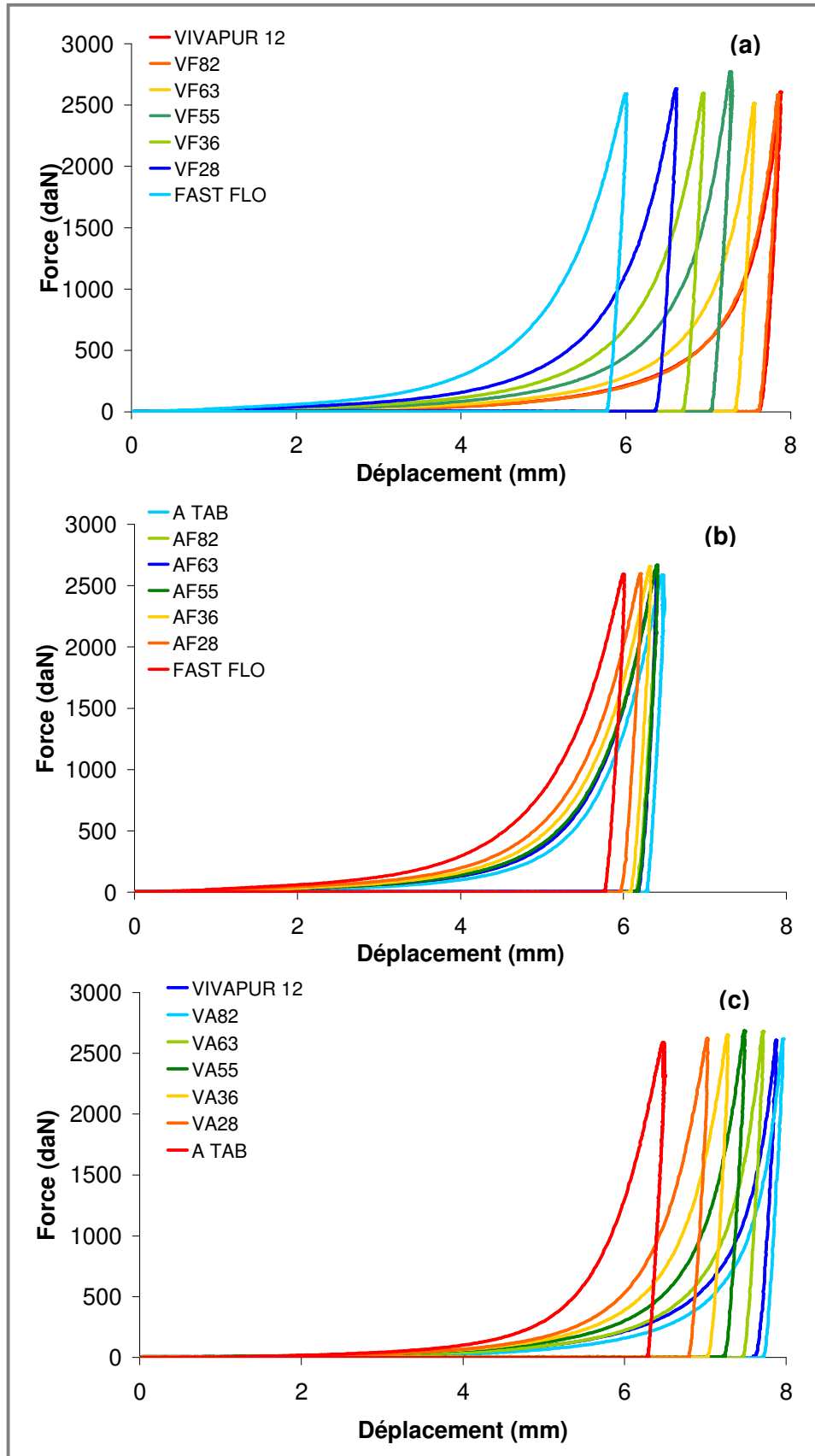


Figure C. 6. Cycles de compression obtenus à une contrainte de 280 MPa (géométrie cylindrique), (a) Vivapur 12®/Fast Flo®, (b) A TAB®/Fast Flo®, (c) Vivapur 12®/A TAB®

II. 2. 2. Considérations énergétiques.

Comme pour les systèmes simples, les aires délimitées par les courbes de compression et de décompression sont traduites en paramètres énergétiques (*Vachon et Chulia, 1999* ^[186]; *Busignies et al., 2004* ^[16]) (énergie de compression et énergie d'expansion). Les bornes d'intégration sont celles décrites dans le paragraphe B. II. 2. 2. Pour chaque contrainte de compression et pour chaque mélange binaire, les paramètres énergétiques sont normalisés sous forme d'énergie spécifique de compression, $E_{sp\ cp}$, et d'énergie spécifique d'expansion, $E_{sp\ exp}$, exprimées en $J \cdot g^{-1}$.

La Figure C. 7 et la Figure C. 8 montrent l'évolution de $E_{sp\ cp}$ et $E_{sp\ exp}$ en fonction de la composition des différents mélanges et pour des contraintes de compression croissantes.

Pour les trois mélanges binaires, l'énergie spécifique de compression ($E_{sp\ cp}$) évolue de façon linéaire avec les proportions massiques des constituants du mélange, quelles que soient les contraintes de compression appliquées. Pour les mélanges Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], les énergies spécifiques de compression des deux constituants sont très proches (surtout pour les contraintes de compression les plus élevées). La variation de $E_{sp\ cp}$ en fonction de la composition des mélanges est donc plus faible. Pour les deux autres mélanges binaires (AF et VA), les énergies spécifiques de compression sont très différentes pour les deux systèmes, avec une $E_{sp\ cp}$ importante pour le Vivapur 12[®]. Les variations de $E_{sp\ cp}$ sont donc amplifiées par de fortes variations de la masse du comprimé, notamment pour le mélange Vivapur 12[®]/A TAB[®] (quand la proportion d'A TAB[®] augmente, $E_{sp\ cp}$ diminue alors que la masse du comprimé devient plus importante).

Pour une contrainte donnée, l'énergie spécifique de compression d'un mélange binaire fait donc intervenir directement les énergies spécifiques des constituants du mélange à cette contrainte et les proportions massiques des constituants dans le mélange. L'énergie spécifique de compression d'un mélange AB peut donc s'écrire de la manière suivante :

$$E_{sp\ cp\ AB} = x \cdot E_{sp\ cp\ A} + (1 - x) \cdot E_{sp\ cp\ B} \quad (C. II. 2. 1)$$

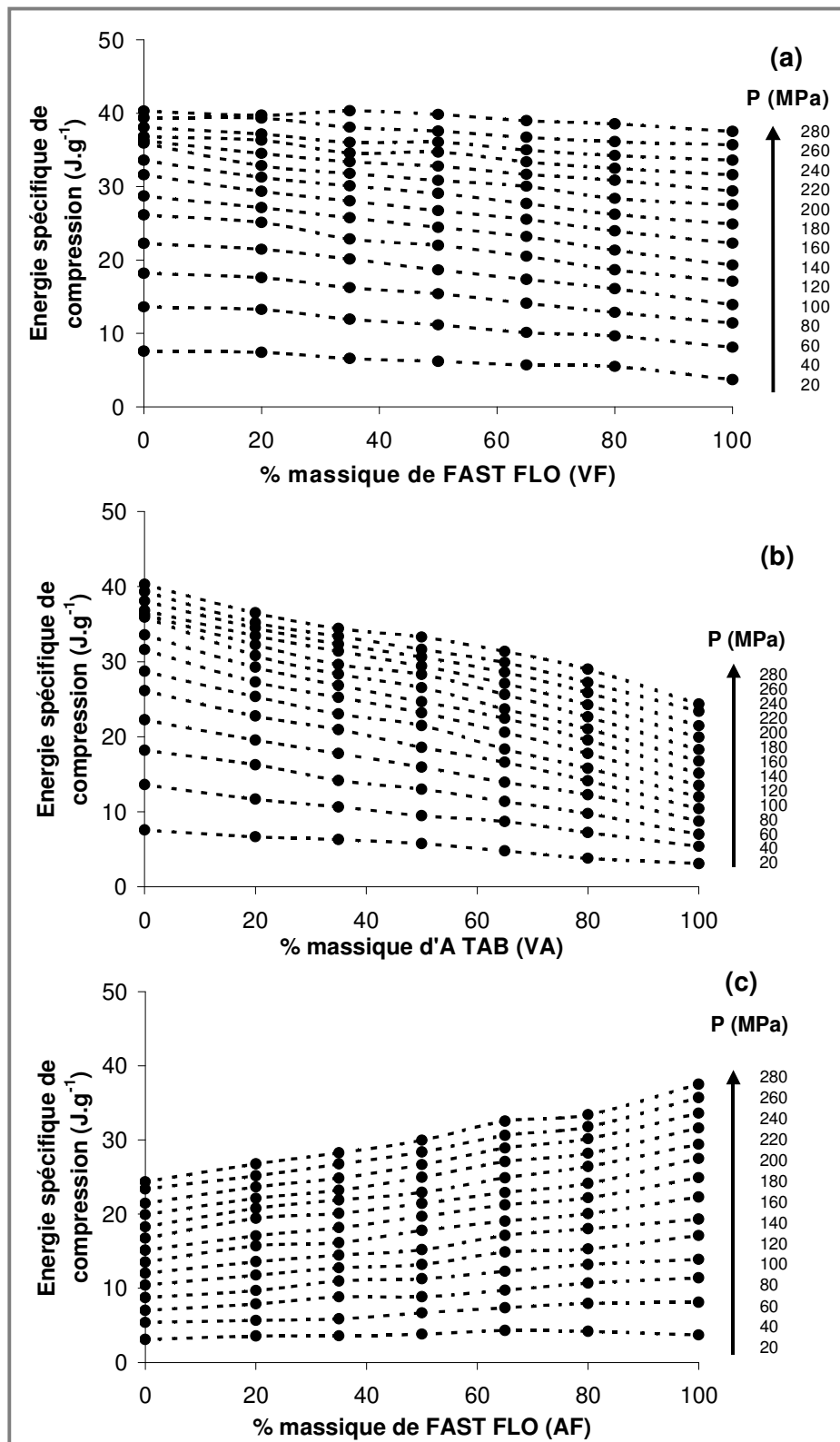


Figure C. 7. Energies spécifiques de compression, $E_{sp\ cp}$, mesurées pour les différents mélanges, (a) Vivapur 12®/Fast Flo®, (b) Vivapur 12®/A TAB®, (c) A TAB®/Fast Flo®
(Moyenne de 8 mesures pour chaque point de pression)

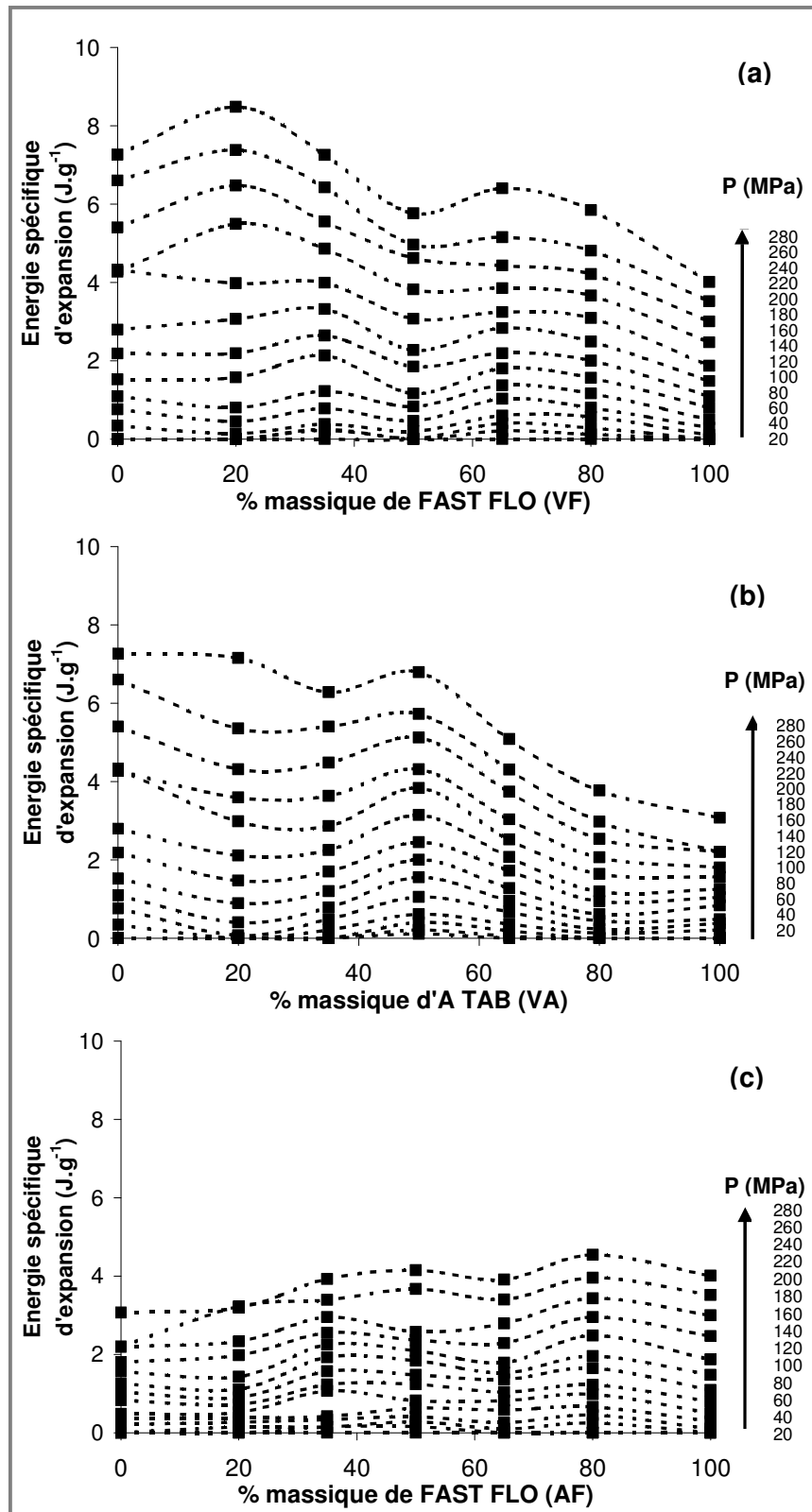


Figure C. 8. Energies spécifiques d'expansion, $E_{sp\ exp}$, mesurées pour les différents mélanges, (a) Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], (b) Vivapur 12[®]/A TAB[®], (c) A TAB[®]/Fast Flo[®]

(Moyenne de 8 mesures pour chaque point de pression)

$E_{sp\ cp\ AB}$: énergie spécifique de compression du mélange AB observée à une contrainte de compression σ_c

$E_{sp\ cp\ A}$ et $E_{sp\ cp\ B}$: énergie spécifique de compression de A et de B observée à la même contrainte de compression σ_c

x : proportion massique de A dans le mélange

$(1 - x)$: proportion massique de B dans le mélange

Donc, en connaissant l'évolution de l'énergie spécifique de compression des produits purs, il est possible d'avoir accès à l'énergie spécifique de compression du mélange binaire pour une composition et une pression données.

Quelle que soit la contrainte de compression appliquée, les énergies spécifiques d'expansion ($E_{sp\ exp}$) les plus faibles sont observées avec les mélanges A TAB[®]/Fast Flo[®]. Pour des contraintes appliquées inférieures à 100 MPa, $E_{sp\ exp}$ est pratiquement constante quelle que soit la composition du mélange. Pour des contraintes supérieures, l'augmentation de $E_{sp\ exp}$ avec les proportions massiques de Fast Flo[®] reste modérée.

Le Vivapur 12[®] se caractérise par la tendance à la recouvrance élastique la plus élevée et les mélanges qui en contiennent présentent une énergie spécifique d'expansion importante. Pour ces mélanges, il faut ajouter plus de 50 % (m/m) d'A TAB[®] et plus de 35 % (m/m) de Fast Flo[®] pour observer une diminution significative de l'énergie spécifique d'expansion.

Ces observations sont confirmées par le rapport $E_{sp\ exp}/E_{sp\ cp}$ qui caractérise la répartition de l'énergie de compression entre l'énergie d'expansion et l'énergie nette de compression (Tableau C. 2).

A une contrainte de 280 MPa, la tendance à la recouvrance élastique du Vivapur 12[®] s'impose dans les mélanges Vivapur 12[®]/Fast Flo[®] et Vivapur 12[®]/A TAB[®], puisque pour des proportions massiques de Vivapur 12[®] importantes, l'énergie spécifique d'expansion représente environ 20 % de l'énergie spécifique de compression. Dans le cas des mélanges A TAB[®]/Fast Flo[®], la part de l'énergie spécifique d'expansion par rapport à l'énergie spécifique de compression ne varie pas quelles que soient les proportions des deux constituants dans le mélange. L'augmentation de l'énergie spécifique d'expansion est compensée par l'augmentation de l'énergie spécifique de compression.

$E_{sp \text{ exp}}/E_{sp \text{ cp}}$ à 280 MPa					
VF82 + St. Mg	0,22	AF82 + St. Mg	0,12	VA82 + St. Mg	0,20
VF63 + St. Mg	0,18	AF63 + St. Mg	0,14	VA63 + St. Mg	0,18
VF55 + St. Mg	0,15	AF55 + St. Mg	0,14	VA55 + St. Mg	0,20
VF36 + St. Mg	0,17	AF36 + St. Mg	0,12	VA36 + St. Mg	0,15
VF28 + St. Mg	0,15	AF28 + St. Mg	0,14	VA28 + St. Mg	0,13

Tableau C. 2. Rapports $E_{sp \text{ exp}}/E_{sp \text{ cp}}$ à 280 MPa

II. 3. EVOLUTION DE LA POROSITE DES DIFFERENTS MELANGES BINAIRES.

La compressibilité d'un lit de poudre est caractérisée par la consommation de la porosité totale sous l'action d'une pression croissante. L'évolution de la porosité (calculée après compression) pour les différents mélanges binaires étudiés est représentée sur la Figure C. 9. Seuls les résultats obtenus avec les "barrettes" sont présentés.

Pour les mélanges A TAB[®]/Fast Flo[®] et Vivapur 12[®]/A TAB[®], les gammes de porosités obtenues se répartissent entre celles obtenues avec les deux constituants de base. Plus la proportion d'A TAB[®] augmente dans le mélange, plus la gamme totale de porosité obtenue est réduite. La pression à appliquer pour obtenir une porosité donnée devient plus importante pour des proportions d'A TAB[®] croissantes. A titre d'exemple, dans le cas des mélanges A TAB[®]/Fast Flo[®], pour obtenir une porosité de 20 %, il faut appliquer une pression de 160 MPa quand la proportion d'A TAB[®] est de 35 % m/m alors qu'une pression de 80 MPa suffisait dans le cas du Fast Flo[®] seul.

Pour les mélanges Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], la porosité évolue de façon très proche quelles que soit les proportions des deux constituants dans le mélange, sauf pour les pressions les plus faibles (inférieures à 50 MPa).

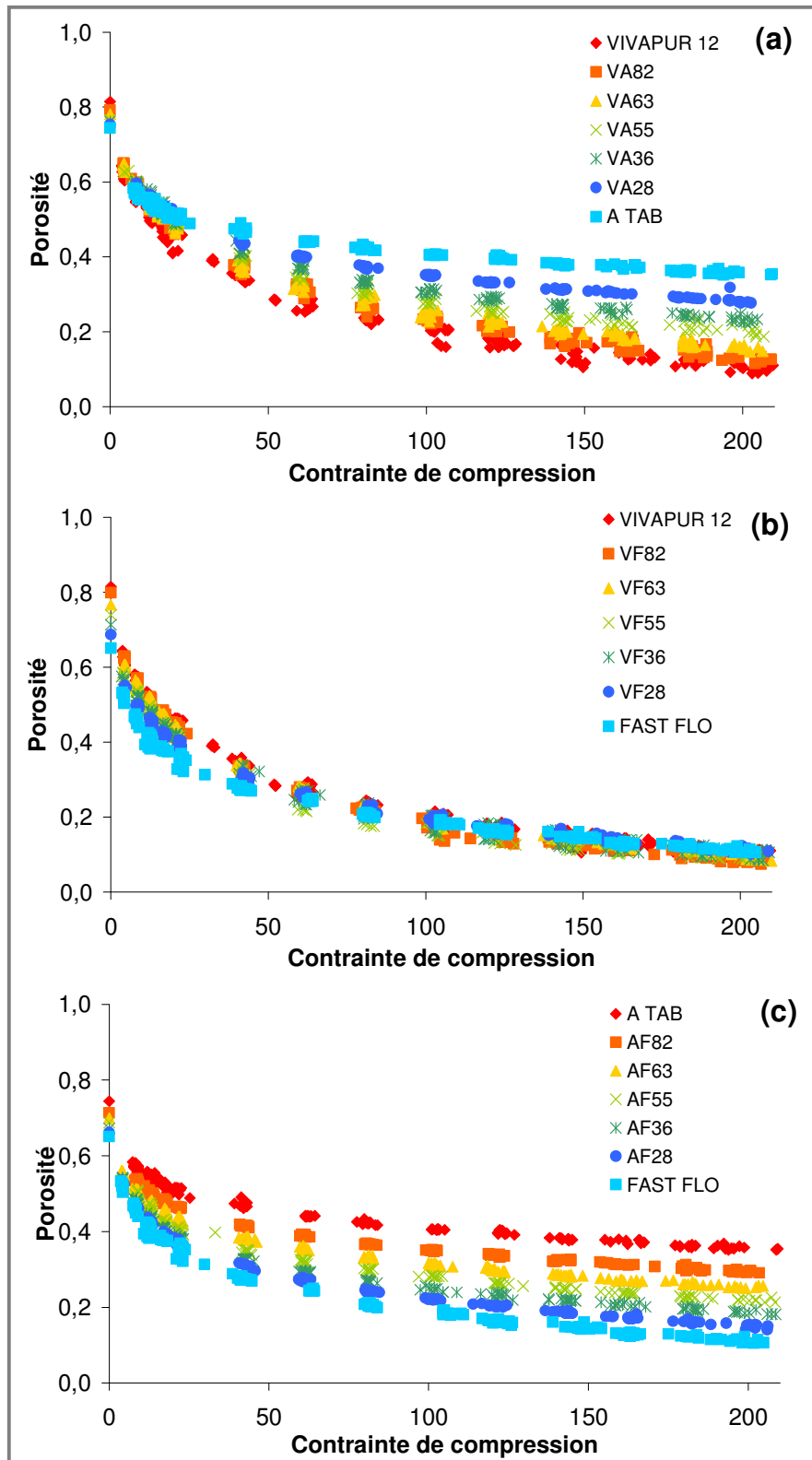


Figure C. 9. Porosités calculées des “barrettes” (a : Vivapur 12[®]/A TAB[®]; b : Vivapur 12[®]/Fast Flo[®]; c : A TAB[®]/Fast Flo[®])

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à l'évolution de la porosité totale des mélanges compactés en fonction de la composition pour une contrainte de compression constante. Pour des contraintes de compression de 20 à 200 MPa, la porosité totale calculée des "barrettes" des mélanges compactés à une contrainte donnée évolue linéairement entre les porosités calculées des composants du mélange compacté sous cette même contrainte (Figure C. 10 à Figure C. 12).

Pour tous les mélanges, lorsque la contrainte de compression appliquée augmente, la pente de la relation linéaire Porosité/Composition varie avec la contrainte appliquée jusqu'à atteindre une valeur constante. Dans tous les cas, la pente n'évolue plus à partir d'une contrainte appliquée de 120 MPa. Ce changement de la valeur de la pente peut être relié à un changement au niveau du réseau poreux. A cette contrainte de compression, le seuil moyen d'écoulement plastique du constituant le plus plastique (Vivapur 12[®] ou Fast Flo[®]) a été atteint. Ce changement peut donc être relié à la déformation plastique de celui-ci.

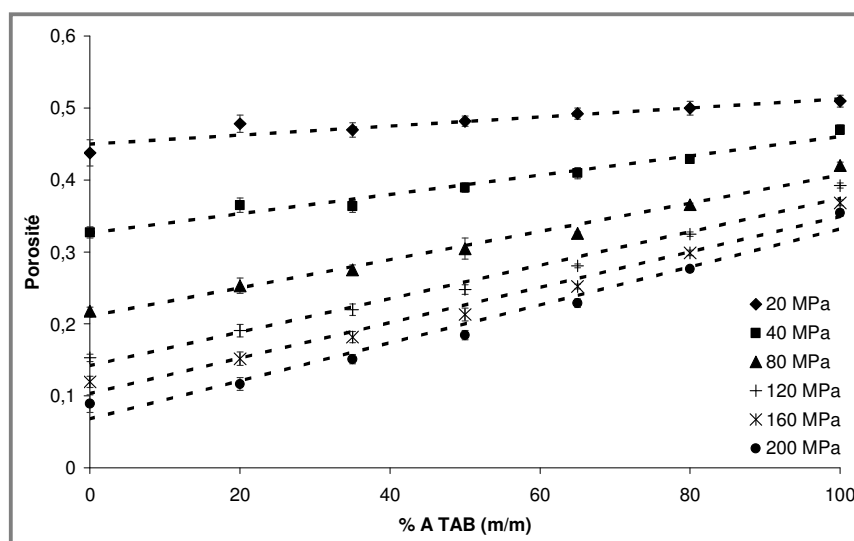


Figure C. 10. Evolution de la porosité totale des "barrettes" des mélanges Vivapur 12[®]/A TAB[®] calculée après compression pour différentes contraintes de compression

(♦ : $y = 0,0006 \cdot x + 0,4496$, $R^2 = 0,8754$; ■ : $y = 0,0013 \cdot x + 0,3261$, $R^2 = 0,9726$; ▲ : $y = 0,0020 \cdot x + 0,2106$, $R^2 = 0,9850$;
+ : $y = 0,0023 \cdot x + 0,1418$, $R^2 = 0,9821$; * : $y = 0,0025 \cdot x + 0,1029$, $R^2 = 0,9783$; ● : $y = 0,0027 \cdot x + 0,0676$, $R^2 = 0,9729$)

(Moyenne de 10 essais pour chaque mélange et chaque point de pression)

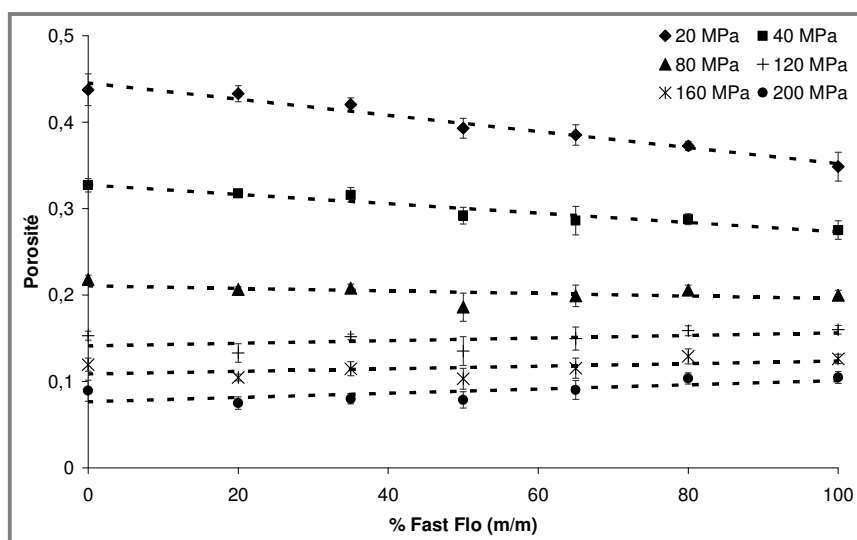


Figure C. 11. Evolution de la porosité totale des "barrettes" des mélanges Vivapur 12®/Fast Flo® calculée après compression pour différentes contraintes de compression

(♦ : $y = -0,0009. x + 0,4455$, $R^2 = 0,9686$; ■ : $y = -0,0005. x + 0,3274$, $R^2 = 0,9212$; ▲ : $y = -0,0001. x + 0,2106$, $R^2 = 0,2729$;
 + : $y = 0,0002. x + 0,1412$, $R^2 = 0,2143$; * : $y = 0,0001. x + 0,1086$, $R^2 = 0,2779$; ● : $y = 0,0002. x + 0,0765$, $R^2 = 0,5188$)
 (Moyenne de 10 essais pour chaque mélange et chaque point de pression)

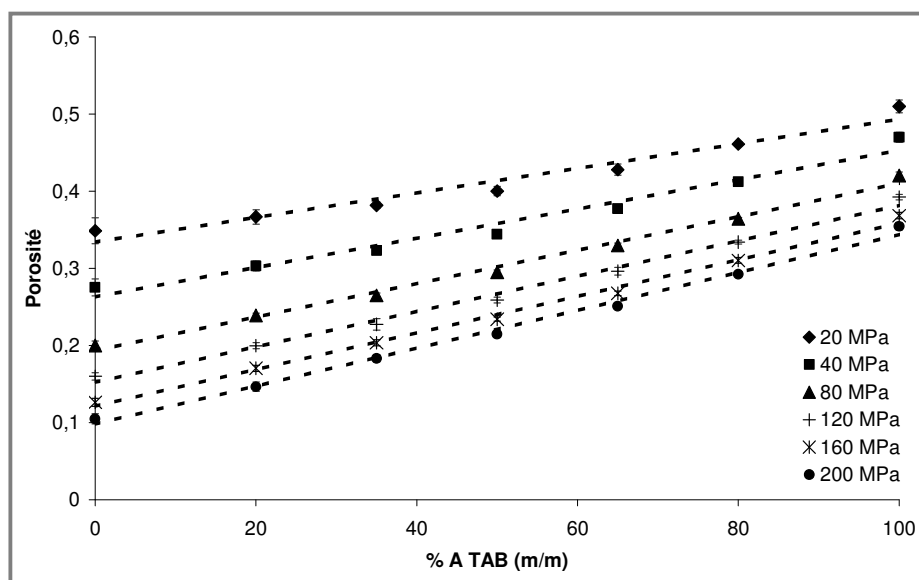


Figure C. 12. Evolution de la porosité totale des "barrettes" des mélanges A TAB®/Fast Flo® calculée après compression pour différentes contraintes de compression

(♦ : $y = 0,0016. x + 0,3338$, $R^2 = 0,957$; ■ : $y = 0,0019. x + 0,2625$, $R^2 = 0,972$; ▲ : $y = 0,0022. x + 0,193$, $R^2 = 0,9929$;
 + : $y = 0,0023. x + 0,1518$, $R^2 = 0,9923$; * : $y = 0,0024. x + 0,1209$, $R^2 = 0,9946$; ● : $y = 0,0025. x + 0,0977$, $R^2 = 0,9943$)
 (Moyenne de 10 essais pour chaque mélange et chaque point de pression)

Pour les trois mélanges et pour une contrainte de compression constante, la représentation de la porosité totale des mélanges compactés en fonction de la composition est linéaire. Cette constatation semble confirmer les conclusions de Ramaswamy et al. (*Ramaswamy et al.*, 1970 ^[149]) qui avaient démontré que la porosité (à une contrainte donnée) était une propriété additive. La porosité d'un mélange compacté peut donc être calculée à partir des données de pressions et de porosité obtenues sur les constituants du mélange compactés individuellement. La loi de mélange simple utilisée dans ce cas est de la forme suivante :

$$\varepsilon_{AB} = x \cdot \varepsilon_A + (1 - x) \cdot \varepsilon_B \quad (\text{C. II. 3. 1})$$

ε_{AB} : porosité du compact du mélange AB obtenu sous une pression σ_c

ε_A et ε_B : porosités des compacts de A et de B obtenus sous la même pression σ_c

x : proportion massique de A dans le mélange AB

$(1 - x)$: proportion massique de B dans le mélange AB

II. 4. REPRESENTATION SELON LE MODELE DE HECKEL.

Le modèle de Heckel (*Heckel*, 1961 ^[61]; 1961 ^[62]) a également été utilisé pour étudier la compressibilité des différents mélanges binaires (cf. Chap. A. I. 4) :

$$\ln(1/\varepsilon) = K \cdot P + A \quad (\text{C. II. 4. 1})$$

ε : porosité du compact ("sous pression" ou "à l'éjection")

P : pression appliquée

K : pente de la partie linéaire de la représentation du modèle. L'inverse de cette pente correspond au seuil moyen d'écoulement plastique (P_{yA} , "sous pression" et P_{yB} , "à l'éjection")

A : constante

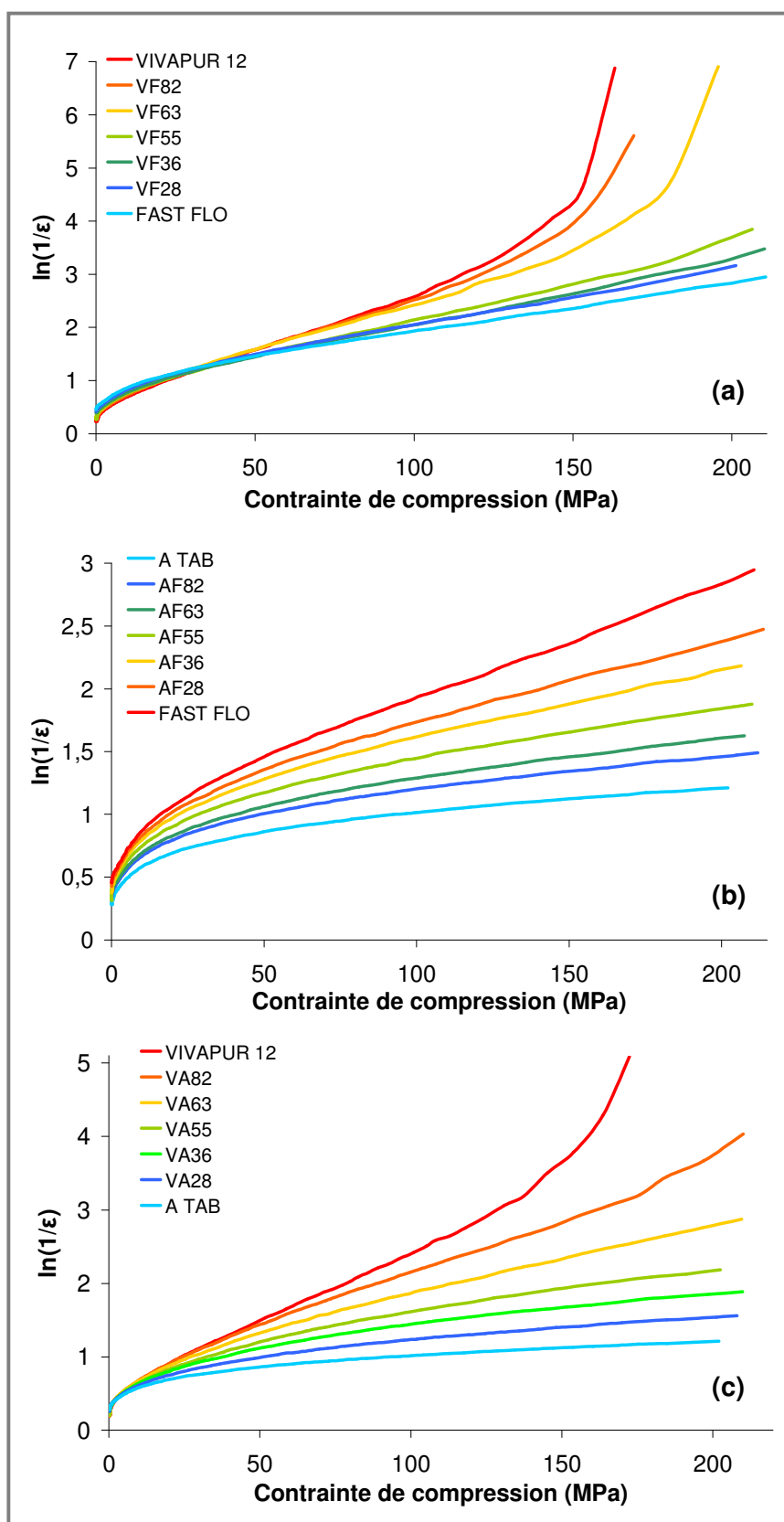


Figure C. 13. Représentations de Heckel "sous pression" obtenue sur la géométrie "barrette", (a) Vivapur 12®/Fast Flo®, (b) A TAB®/Fast Flo®, (c) Vivapur 12®/A TAB®

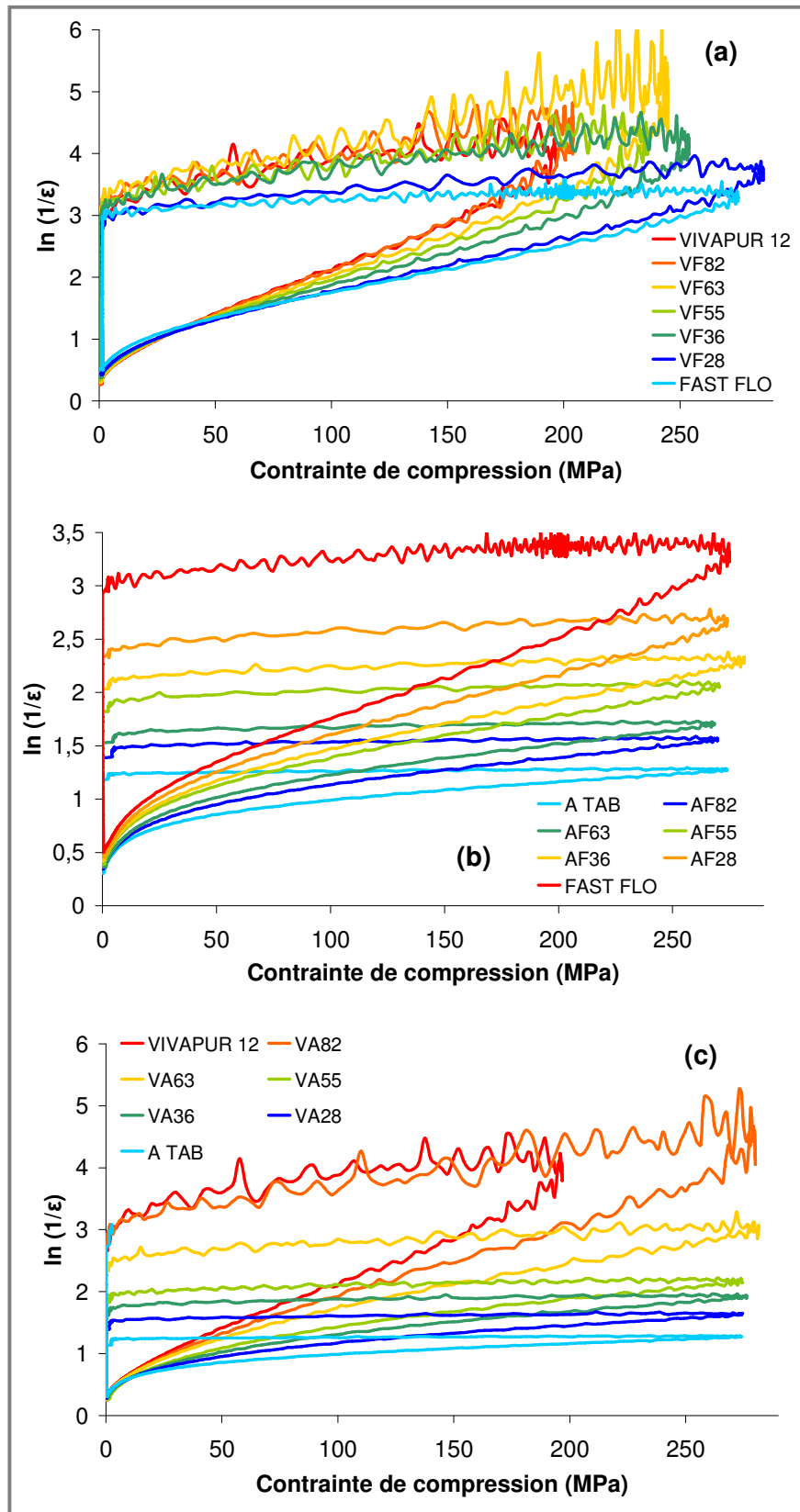


Figure C. 14. Représentations de Heckel "sous pression" obtenue sur la géométrie cylindrique, (a) Vivapur 12®/Fast Flo®, (b) A TAB®/Fast Flo®, (c) Vivapur 12®/A TAB®

La représentation de l'évolution de $\ln(1/\varepsilon)$ (avec ε , la porosité du compact "sous pression") en fonction de la pression appliquée est obtenue pour toutes les compositions des mélanges binaires étudiés (Figure C. 13 pour la géométrie "barrette" et Figure C. 14 pour la géométrie cylindrique).

Pour les mélanges Vivapur 12[®]/A TAB[®] et A TAB[®]/Fast Flo[®], les représentations de Heckel s'échelonnent entre celles des deux constituants de base. Pour les mélanges Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], les mélanges qui contiennent de 50 à 80 % m/m de Fast Flo[®] conservent un comportement plus proche de celui observé avec le Fast Flo[®]. Pour des pourcentages de Fast Flo[®] plus faibles, le comportement du Vivapur 12[®] domine l'ensemble du système, avec notamment une représentation qui s'écarte de la zone linéaire pour des pressions supérieures à 120 MPa.

Le seuil moyen d'écoulement plastique "sous pression" (P_{yA}) est calculé à partir de l'inverse de la pente de la zone linéaire. Les valeurs des P_{yA} ainsi que les bornes retenues pour le domaine linéaire sont reportées dans les deux tableaux suivants.

VF	P_{yA} (MPa)	Bornes (MPa)	AF	P_{yA} (MPa)	Bornes (MPa)	VA	P_{yA} (MPa)	Bornes (MPa)
Vivapur 12 [®]	54 +/- 4	40 - 100	A TAB [®]	530 +/- 5	100 - 210	Vivapur 12 [®]	54 +/- 4	40 - 100
VF82	55 +/- 3	40 - 110	AF82	413 +/- 11	110 - 210	VA82	73 +/- 4	50 - 150
VF63	60 +/- 1	40 - 110	AF63	322 +/- 10	110 - 210	VA63	114 +/- 8	100 - 210
VF55	77 +/- 2	50 - 150	AF55	262 +/- 4	110 - 210	VA55	181 +/- 10	110 - 210
VF36	85 +/- 3	50 - 170	AF36	192 +/- 4	100 - 210	VA36	265 +/- 4	120 - 210
VF28	93 +/- 5	50 - 170	AF28	155 +/- 2	80 - 210	VA28	378 +/- 6	150 - 210
Fast Flo [®]	111 +/- 2	50 - 210	Fast Flo [®]	111 +/- 2	50 - 210	A TAB [®]	530 +/- 5	100 - 210

Tableau C. 3. Seuils moyens d'écoulement plastique obtenus "sous pression" (P_{yA}) et bornes du domaine linéaire pour les différents mélanges dans le cas de la géométrie "barrette"

VF	P _{yA} (MPa)	Bornes (MPa)	AF	P _{yA} (MPa)	Bornes (MPa)	VA	P _{yA} (MPa)	Bornes (MPa)
Vivapur 12 [®]	59 +/- 1	30 - 150	A TAB [®]	672 +/- 1	150 – 270	Vivapur 12 [®]	59 +/- 1	30 – 150
VF82	73 +/- 1	40 – 180	AF82	429 +/- 4	120 – 250	VA82	90 +/- 1	75 - 225
VF63	76 +/- 2	40 - 200	AF63	372 +/- 3	120 – 250	VA63	156 +/- 2	110 – 270
VF55	86 +/- 1	40 - 200	AF55	279 +/- 5	120 – 250	VA55	274 +/- 6	150 – 270
VF36	92 +/- 3	50 - 210	AF36	222 +/- 5	100 – 250	VA36	338 +/- 6	150 – 275
VF28	115 +/- 1	50 - 220	AF28	188 +/- 7	100 - 250	VA28	436 +/- 7	150 – 275
Fast Flo [®]	118 +/- 1	50 - 210	Fast Flo [®]	118 +/- 1	50 - 210	A TAB [®]	672 +/- 1	150 - 270

Tableau C. 4. Seuils moyens d'écoulement plastique obtenus "sous pression" (P_{yA}) et bornes du domaine linéaire pour les différents mélanges dans le cas de la géométrie cylindrique

Pour l'ensemble des mélanges, les seuils moyens d'écoulement plastiques obtenus sur la géométrie cylindrique sont plus élevés que les valeurs obtenues avec la géométrie "barrette". Pour l'A TAB[®] et les mélanges à fortes proportions d'A TAB[®], cela peut s'expliquer par l'application de contraintes de compression plus élevées dans le cas des comprimés cylindriques (cf. Part. B. II. 4. 2, Figure B. 13). De plus, la variation des valeurs des P_{yA} en fonction de la composition du mélange n'est pas linéaire (Figure C. 15). Contrairement à la porosité totale du système compacté, il n'est donc pas possible d'appliquer une loi de mélange simple (de la même forme que l'équation C. II. 3. 1) aux seuils moyens d'écoulement plastique. Un écart négatif par rapport à cette loi simple est observé dans tous les cas.

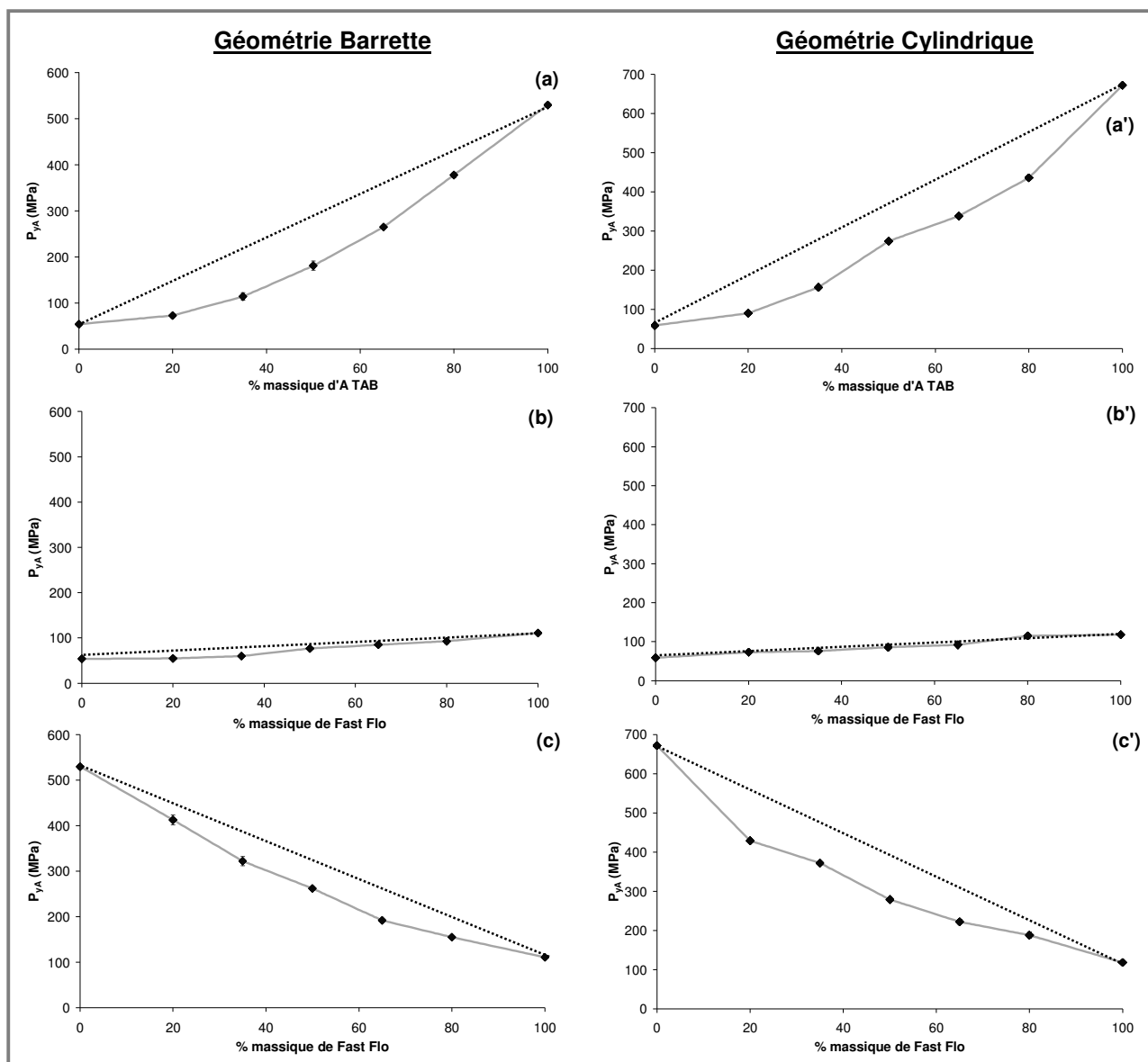


Figure C. 15. Evolution du seuil moyen d'écoulement plastique "sous pression" (P_{yA}) en fonction de la composition du mélange, (a,a') Vivapur 12[®]/A TAB[®], (b, b') Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], (c,c') A TAB[®]/Fast Flo[®] (n = 3 pour la géométrie "barrette" et n = 8 pour les comprimés cylindriques)

Toutefois, cet écart reste faible dans le cas du mélange Vivapur 12[®]/Fast Flo[®]. Cette différence par rapport aux deux autres mélanges peut s'expliquer par des valeurs de P_{yA} plus proches pour les deux constituants du mélange (*Ilkka et Paronen, 1993*^[74]; *Van Veen et al., 2000*^[189]). Dans ce cas particulier, il est admis que le seuil moyen d'écoulement plastique d'un mélange peut être correctement obtenu à partir des seuils moyens d'écoulement plastique des constituants du mélange par la relation suivante (*Van Veen et al., 2000*^[189]) :

$$P_{y12} = x_1 \cdot P_{y1} + x_2 \cdot P_{y2} \quad (\text{C. II. 4. 2})$$

P_{y12} , P_{y1} , P_{y2} : seuils moyen d'écoulement plastique du mélange 1-2, du composé 1 et du composé 2

x_1 et x_2 : proportions du composé 1 et du composé 2 dans le mélange

Par contre, pour les mélanges Vivapur 12[®]/A TAB[®], un écart négatif par rapport à une loi de mélange classique est obtenu. Ilka et al. (*Ilkka et Paronen, 1993* ^[74]) avait également observé un écart négatif des P_y pour un mélange Phosphate de calcium dihydrate/Cellulose microcristalline. Pour de faibles proportions massiques d'A TAB[®] (inférieures à 40 % m/m), le Vivapur 12[®] domine le comportement global du mélange, les P_y mesurés restent inférieur ou égal à 100 MPa. Pour des proportions d'A TAB[®] supérieures à 50 % m/m, les valeurs de P_{yA} deviennent supérieures à 250 MPa. Mais, la présence de particules de Vivapur 12[®] dans la matrice d'A TAB[®] influence le comportement sous pression du mélange, puisque le P_{yA} observé en présence de Vivapur 12[®] reste très inférieur à celui de l'A TAB[®].

Pour les mélanges A TAB[®]/Fast Flo[®], l'écart par rapport à une loi de mélange classique est également négatif. Pour des proportions de Fast Flo[®] supérieures à 65 % m/m, les valeurs de P_{yA} deviennent inférieures à 200 MPa, ce qui semble montrer que la densification est majoritairement contrôlée par le Fast Flo[®]. Par contre, pour des proportions de Fast Flo[®] inférieures à 35 % m/m, les valeurs de P_{yA} sont supérieures à 300 MPa et le comportement global du mélange dépend fortement de celui de l'A TAB[®].

La Figure C. 16 représente les seuils moyens d'écoulement plastiques "à l'éjection" obtenus sur la géométrie "barrette" pour les différents mélanges.

Comme pour les constituants seuls (Part. B. II. 3), les valeurs obtenues "à l'éjection" sont plus élevées que celles obtenues "sous pression" en raison du recouvrement visco-élastique des compacts. Par contre, pour les trois mélanges binaires étudiés, la tendance observés pour le P_{yA} et le P_{yB} est la même.

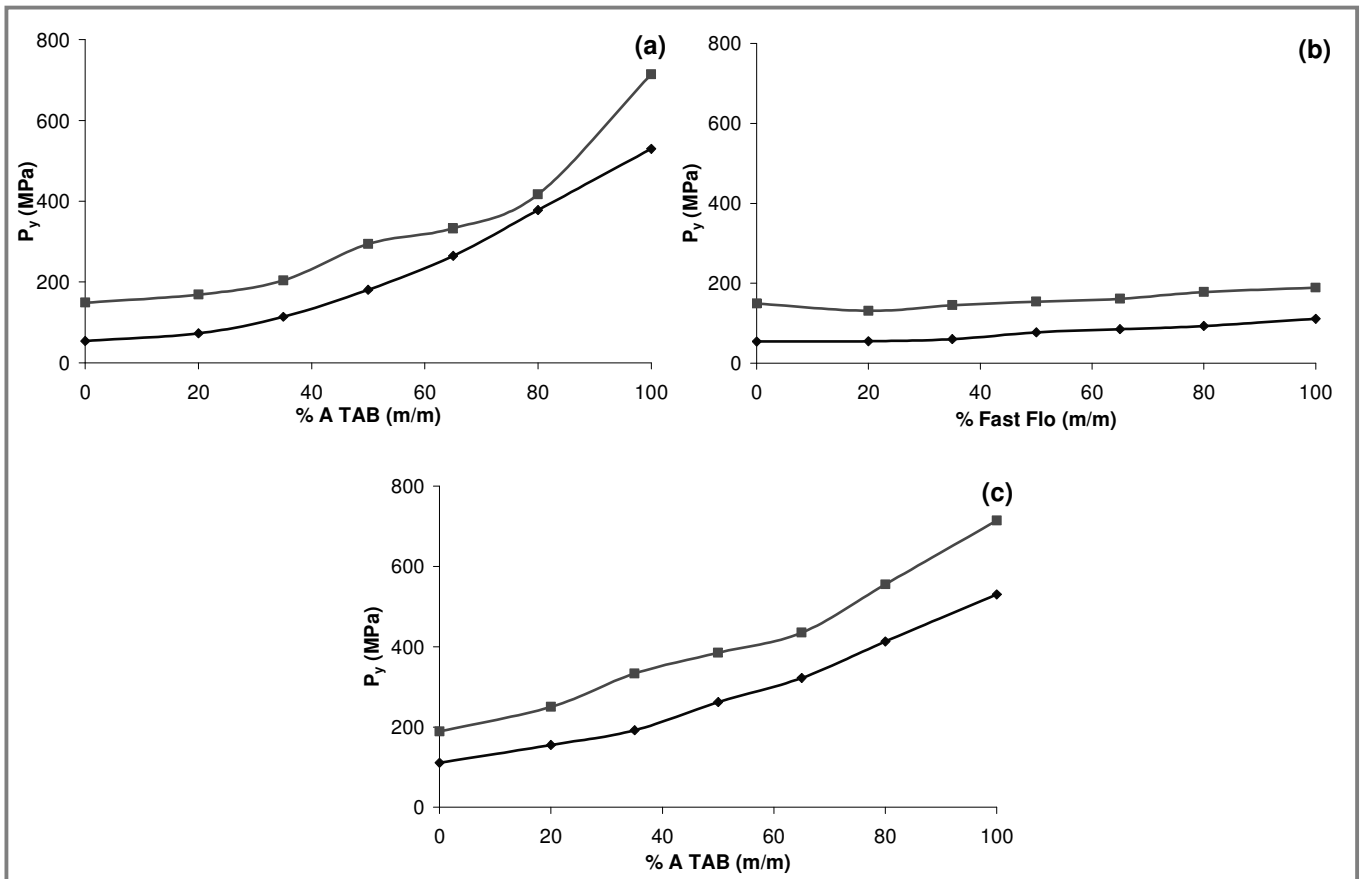


Figure C. 16. Seuils moyens d'écoulement plastique "sous pression" (P_{yA} , ♦) et "à l'éjection" (P_{yB} , ■) des différents mélanges (géométrie "barrette"), (a) Vivapur 12®/A TAB®, (b) Vivapur 12®/Fast Flo®, (c) A TAB®/Fast Flo®

Les valeurs de P_{yA} et P_{yB} nous permettent de calculer pour chaque mélange une valeur de P_{ye} qui traduit la tendance à la recouvrance visco-élastique (Figure C. 17 et Tableau C. 5) :

$$1/P_{ye} = 1/P_{yA} - 1/P_{yB} \quad (C. II. 4. 3)$$

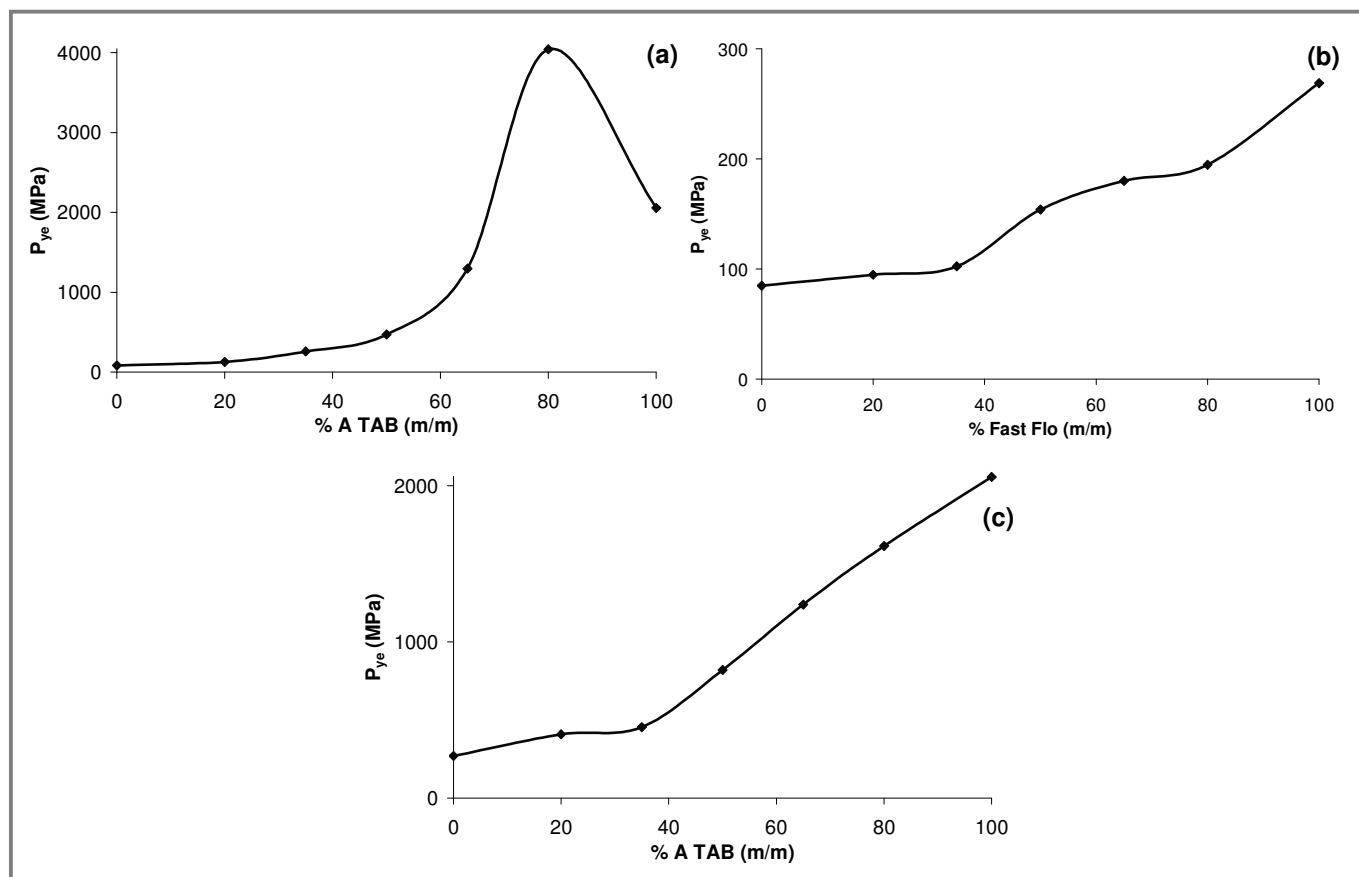


Figure C. 17. Evolution du P_{ye} en fonction de la composition des mélanges, (a) Vivapur 12®/A TAB®, (b) Vivapur 12®/Fast Flo®, (c) A TAB®/Fast Flo® (géométrie "barrette")

VF	P_{yA} (MPa)	P_{yB} (MPa)	P_{ye} (MPa)	AF	P_{yA} (MPa)	P_{yB} (MPa)	P_{ye} (MPa)	VA	P_{yA} (MPa)	P_{yB} (MPa)	P_{ye} (MPa)
VIV 12	54	149	85	AT	530	714	2057	VIV 12	54	149	85
VF82	55	131	95	AF82	413	555	1614	VA82	73	169	129
VF63	60	145	102	AF63	322	435	1240	VA63	114	204	258
VF55	77	154	154	AF55	262	385	820	VA55	181	294	471
VF36	85	161	180	AF36	192	333	453	VA36	265	333	1298
VF28	93	178	195	AF28	155	250	408	VA28	378	417	4042
FF	111	189	269	FF	111	189	269	AT	530	714	2057

Tableau C. 5. Seuils moyens d'écoulement plastique obtenus "sous pression" (P_{yA}) et "à l'éjection" (P_{yB}) pour les différents mélanges dans le cas de la géométrie "barrette"

Pour les excipients purs, les P_{ye} peuvent être classés de la façon suivante :

$$\text{Vivapur 12}^{\text{®}} < \text{Fast Flo}^{\text{®}} \ll \text{A TAB}^{\text{®}}$$

Pour les mélanges Vivapur 12[®]/A TAB[®], le Vivapur 12[®] impose sa forte tendance visco-élastique à l'ensemble du système lorsque sa proportion massique devient supérieure à 50 %. De plus, il faut que le mélange contiennent plus de 65 % m/m d'A TAB[®] pour que les valeurs de P_{ye} augmentent de manière significative (supérieure à 1000 MPa).

Pour les mélanges A TAB[®]/Fast Flo[®], entre 0 et 40 % m/m d'A TAB[®], le Fast Flo[®] impose son comportement au mélange avec des valeurs de P_{ye} proches de celle du Fast Flo[®]. Comme pour les mélanges Vivapur 12[®]/A TAB[®], il faut plus de 65 % d'A TAB[®] dans le mélange pour observer une diminution importante de la tendance visco-élastique.

Pour les mélanges Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], la variation du P_{ye} en fonction de la composition massique du mélange est beaucoup plus faible que dans le cas des deux mélanges précédents. Mais, si l'on compare les P_{ye} des excipients seuls, le Vivapur 12[®] et le Fast Flo[®] ont des comportement plus proches par comparaison à l'A TAB[®].

II. 5. APPROCHE PREDICTIVE DU COMPORTEMENT SOUS PRESSION DES MELANGES BINAIRES.

Dans le chapitre C. II. 3, il a été mis en évidence que la porosité d'un mélange compacté (porosité calculée après compression) évoluait linéairement en fonction de sa composition massique. Pour une contrainte de compression donnée, la relation qui lie la porosité d'un mélange compacté AB à la porosité de ses composants A et B est donc la suivante :

$$\varepsilon_{AB} = X. \varepsilon_A + (1 - X). \varepsilon_B \quad (\text{C. II. 5. 1})$$

ε_{AB} : porosité du compact du mélange AB obtenu sous une pression P

ε_A et ε_B : porosités des compacts de A et de B obtenus sous la même pression P

x : proportion massique de A dans le mélange AB

$(1 - x)$: proportion massique de B dans le mélange AB

A partir de cette loi de mélange, il est donc possible de recalculer la porosité de n'importe quel mélange compacté (au cours d'un ajustement de formulation par exemple) en connaissant les porosités des constituants du mélange compactés sous différentes contraintes de compression. Si les pressions choisies appartiennent au domaine linéaire du modèle de Heckel, il devient donc possible d'avoir accès de manière indirecte à un seuil moyen d'écoulement plastique du mélange (Figure C. 18).

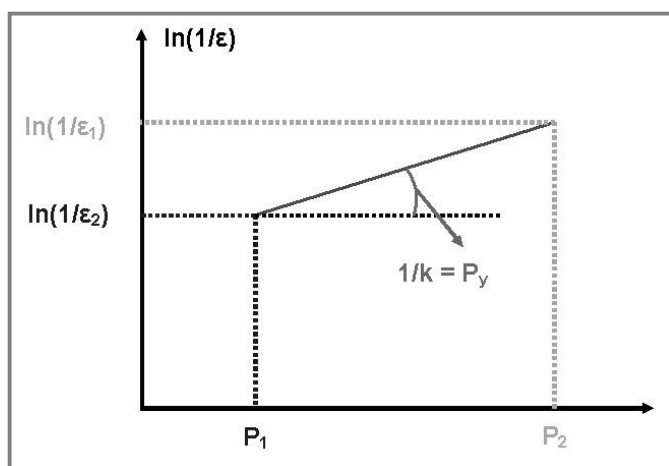


Figure C. 18. Calcul du seuil moyen d'écoulement plastique d'un système compacté à partir des couples Porosité/Pression $(\epsilon_1 ; P_1)$ et $(\epsilon_2 ; P_2)$

Pour les mélanges binaires étudiés, notre démarche a consisté dans un premier temps à calculer la porosité totale du mélange à partir de sa composition et des porosités des compacts des comprimés d'excipients seuls à des pressions P_1 et P_2 appartenant au domaine linéaire du modèle de Heckel. Le seuil moyen d'écoulement plastique du mélange est recalculé en utilisant la relation suivante :

$$\ln(1/\epsilon_2) - \ln(1/\epsilon_1) = k. (P_2 - P_1) \quad (\text{C. II. 5. 2})$$

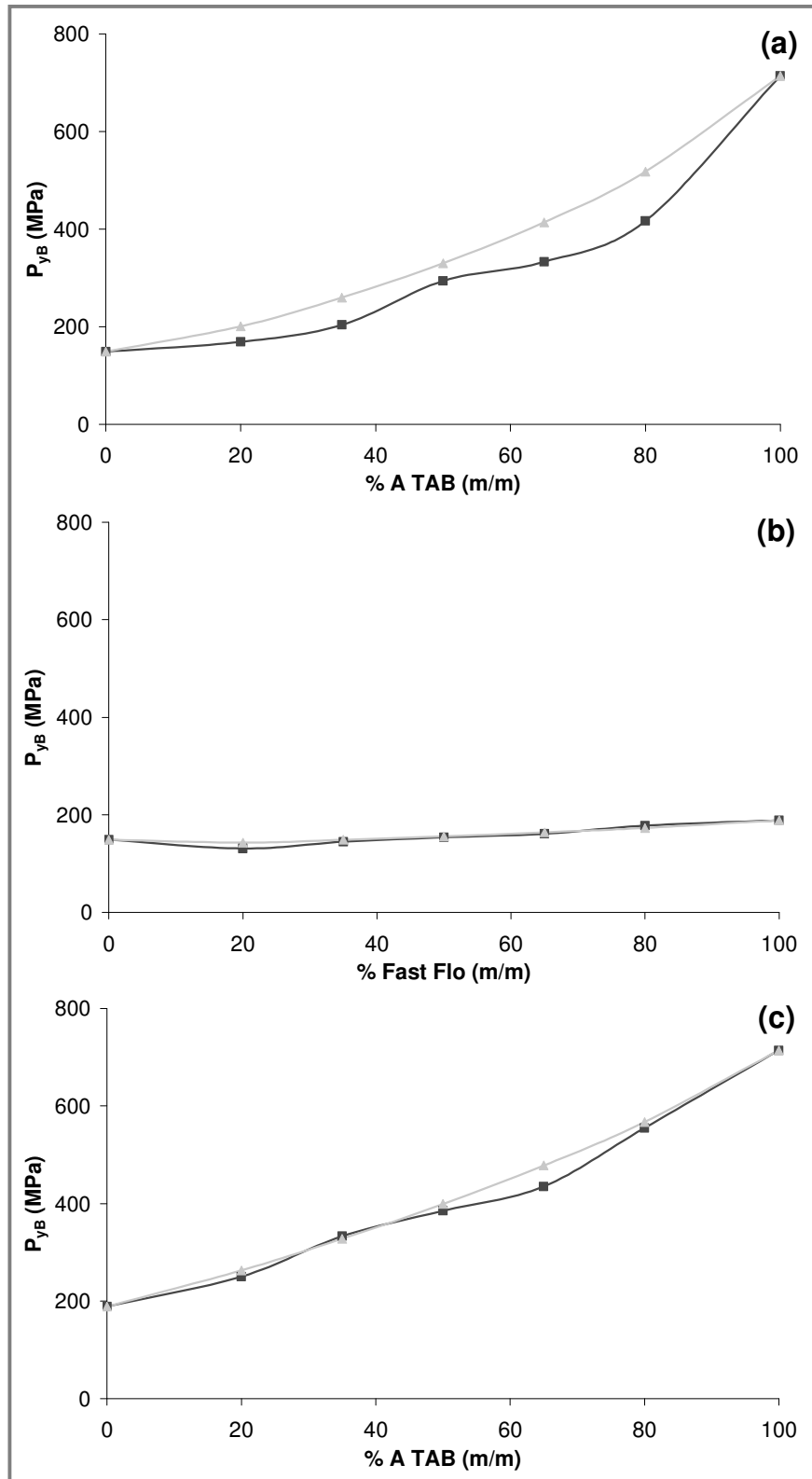


Figure C. 19. Evolution des seuils moyens d'écoulement plastique "à l'éjection" (P_{yB}) obtenus expérimentalement (■) et calculés (▲, équation C. II. 5. 2) en fonction de la composition des mélanges, (a) Vivapur 12®/A TAB®, (b) Vivapur 12®/Fast Flo®, (c) A TAB®/Fast Flo®

ε_1 et ε_2 : porosités totales des compacts du mélange obtenus sous les pressions P_1 et P_2

$1/k = P_y$ (seuil moyen d'écoulement plastique du mélange)

Les porosités ε_1 et ε_2 utilisées pour le calcul sont des porosités calculées après la compression à partir des dimensions et de la masse des échantillons compactés. Le seuil moyen d'écoulement plastique obtenu correspond donc à un P_y "à l'éjection" (P_{yB}). Les valeurs calculées ont ensuite été comparées aux P_{yB} obtenus expérimentalement sur les différents mélanges (Figure C. 19).

Les valeurs de P_{yB} obtenues par le calcul sont très proches des valeurs obtenues expérimentalement. L'erreur la plus importante est observée pour les mélanges Vivapur 12[®]/A TAB[®].

La méthode proposée pour recalculer les seuils moyens d'écoulement plastique permet donc d'accéder à une bonne approximation du comportement sous pression des mélanges en n'ayant à disposition que les résultats sur le comportement en compression des constituants étudiés seuls.

III. PROPRIETES MECANQUES DES MELANGES BINAIRES.

Dans la littérature, de nombreux travaux se sont intéressés à la compression des mélanges de poudre (*Olsson et al., 1998* ^[137]; *Van Veen et al., 2000* ^[189]; *Mattsson et Nystrom, 2001* ^[126]). Van Veen et al. (*Van Veen et al., 2000* ^[189]) ont étudié la compression de mélanges binaires de chlorure de sodium et d'amidon pré-gélatinisé, deux excipients plastiques. La diminution de la résistance à la rupture qu'ils ont observée, a été reliée à un changement de la nature des liaisons interparticulaires. Dans ses travaux, Leuenberger (*Leuenberger, 1985* ^[105]; *Leuenberger et Rohera, 1986* ^[112]) a accordé une grande importance à cette notion pour expliquer le comportement des mélanges binaires en différenciant les liaisons cohésives (entre particules de même nature) et les liaisons adhésives (entre particules de nature différente). Plus tard, cette approche a été abandonnée au profit de la théorie de la percolation (*Holman et Leuenberger, 1990* ^[68]; *Bouvard, 2000* ^[13]). Cette théorie suppose que dans un mélange binaire, un des constituants forme une structure continue dans laquelle le deuxième constituant est dispersé. Les propriétés finales du mélange sont dominées par les caractéristiques et les propriétés du composant majoritaire. Barra et al. (*Barra et al., 1999* ^[5]) ont réintroduit dans cette théorie la notion d'interaction entre les constituants du mélange.

III. 1. METHODES EXPERIMENTALES D'ETUDE DES PROPRIETES MECANQUES.

Pour l'étude des propriétés mécaniques des mélanges binaires, les dispositifs expérimentaux utilisés sont les mêmes que ceux décrits dans le paragraphe B. IV. 1. 1. Ils ne seront pas décrits en détails dans ce chapitre, nous ferons juste référence aux conditions et aux paramètres de mesure qui sont spécifiques à l'étude des mélanges.

Les propriétés mécaniques étudiées sur les mélanges binaires compactés sont les mêmes que celles présentées dans les paragraphes B. IV. 1. 2 à B. IV. 1. 4. Leur étude est réalisée

au moyen d'un prototype de micropresse (*Bielawski et al., 2002*^[8]) (sauf pour la résistance à la rupture diamétrale, σ_{rd} , pour laquelle un analyseur de texture de type TAXT2[®] a été utilisé). Ces propriétés sont les suivantes :

- **Résistance à la rupture diamétrale, σ_{rd} et résistance à la rupture en flexion trois points, σ_{rf} .**
- **Ténacité, K_{IC} .**
- **Module d'élasticité ou module de Young, E.**

Pour ce paramètre, le nombre de cycles Chargement/Déchargement est adapté à la composition des échantillons. 5 cycles ont été réalisés pour les mélanges Vivapur 12[®]/A TAB[®] et Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], et 3 cycles pour les mélanges A TAB[®]/Fast Flo[®].

- **Dureté Brinell, H_b et module d'élasticité réduit, E^* .**

Le déplacement de l'indenteur sphérique de 2,38 mm de diamètre et le temps de relaxation sont adaptés à l'échantillon. Pour les mélanges Vivapur 12[®]/A TAB[®] et Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], le déplacement est de 100 μm et le temps de relaxation est fixé à 5 min. Pour les mélanges A TAB[®]/Fast Flo[®], le déplacement de l'indenteur est de 80 μm et le temps de relaxation est de 3 min.

Les différentes mesures ont été réalisées sur les échantillons après relaxation totale des contraintes (pendant 72 h à température ambiante et à 50 % d'humidité relative).

Les propriétés mécaniques mesurées sont reliées à la porosité totale de l'échantillon correspondant par une relation exponentielle (équation B. IV. 1. 7, (*Ryshkewitch, 1953*^[166])). Ce modèle est utilisé pour interpoler les différentes propriétés à une porosité identique pour les différents mélanges. En raison des aptitudes à la densification très différentes des mélanges, il a été difficile de sélectionner une porosité de comparaison commune pour tous les mélanges (Figure C. 20). Les mélanges contenant de l'A TAB[®] ont été comparés à une porosité de 35 %. Pour les mélanges Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], les porosités de comparaison choisies sont 35 % et 20 %.

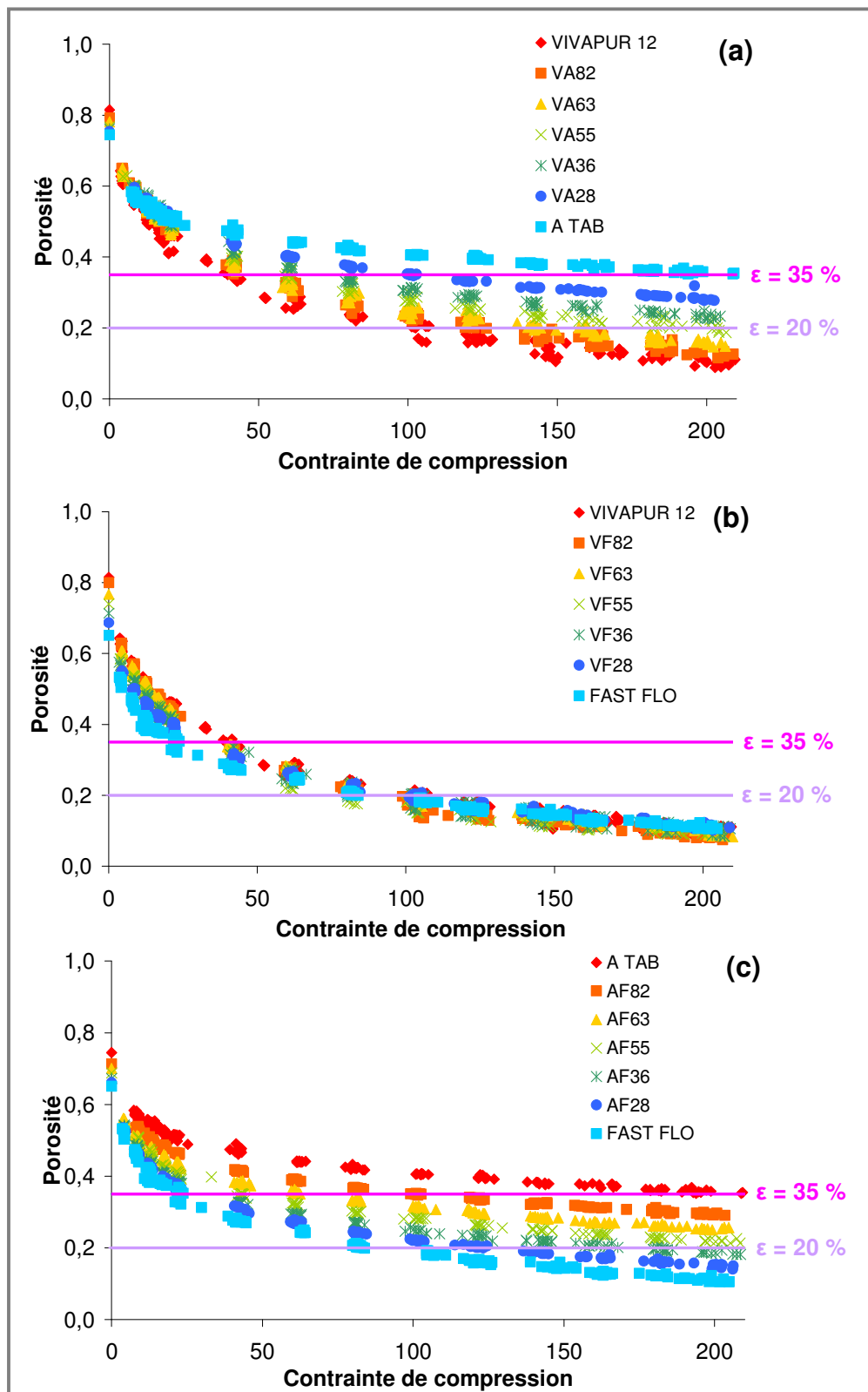


Figure C. 20. Choix de la porosité de comparaison entre les différents mélanges étudiés, (a) Vivapur 12®/A TAB®, (b) Vivapur 12®/Fast Flo®, (c) A TAB®/Fast Flo®, cas de la géométrie "barrette"

III. 2. MODULE D'ELASTICITE (MODULE DE YOUNG) DES MELANGES, E.

La Figure C. 21 et la Figure C. 22 représentent la variation du module d'élasticité obtenu en flexion trois points en fonction de la contrainte de compression et de la porosité des compacts.

L'évolution du module d'élasticité des différents mélanges (obtenu par interpolation) pour une porosité constante est représentée sur la Figure C. 23. Pour les trois mélanges étudiés, l'évolution du module d'élasticité ne suit pas une loi de mélange simple (droite pointillée sur la Figure C. 23).

A une porosité de 35 %, l'A TAB[®] est beaucoup plus rigide que le Vivapur 12[®] (environ sept fois plus). Pour des proportions massiques d'A TAB[®] inférieures à 60 % m/m, le module d'élasticité reste pratiquement constant et égal à la valeur du module d'élasticité du Vivapur 12[®] seul. Pour ces proportions massiques, le Vivapur 12[®] contrôle la rigidité du système. A partir de 65 à 70 % en masse d'A TAB[®], l'A TAB[®] commence à dominer le système et une augmentation du module d'élasticité est observée. Le module d'élasticité reste cependant inférieur à celui de l'A TAB[®]. La présence d'A TAB[®] dans le mélange affecte beaucoup moins la rigidité du mélange que le Vivapur 12[®]. Le seuil de percolation de composition du Vivapur 12[®] est donc observé pour des proportions d'environ 30-35 % m/m. Le seuil de percolation de l'A TAB[®] n'est pas mis en évidence.

Pour les deux porosités présentées, le module d'élasticité du Vivapur 12[®] est légèrement inférieur à celui du Fast Flo[®]. Pour tous les mélanges Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], les modules d'élasticité pour les porosités de 20 et 35 % sont plus faibles que ceux que l'on aurait obtenu en appliquant une loi de mélange simple. Pour ces mélanges, les profils d'évolution du module d'élasticité en fonction de la composition se décompose en trois parties. Deux concentrations massiques critiques sont observables, pour 20 et 80 % m/m de Fast Flo[®]. Entre ces deux concentrations, le module d'élasticité évolue très peu.

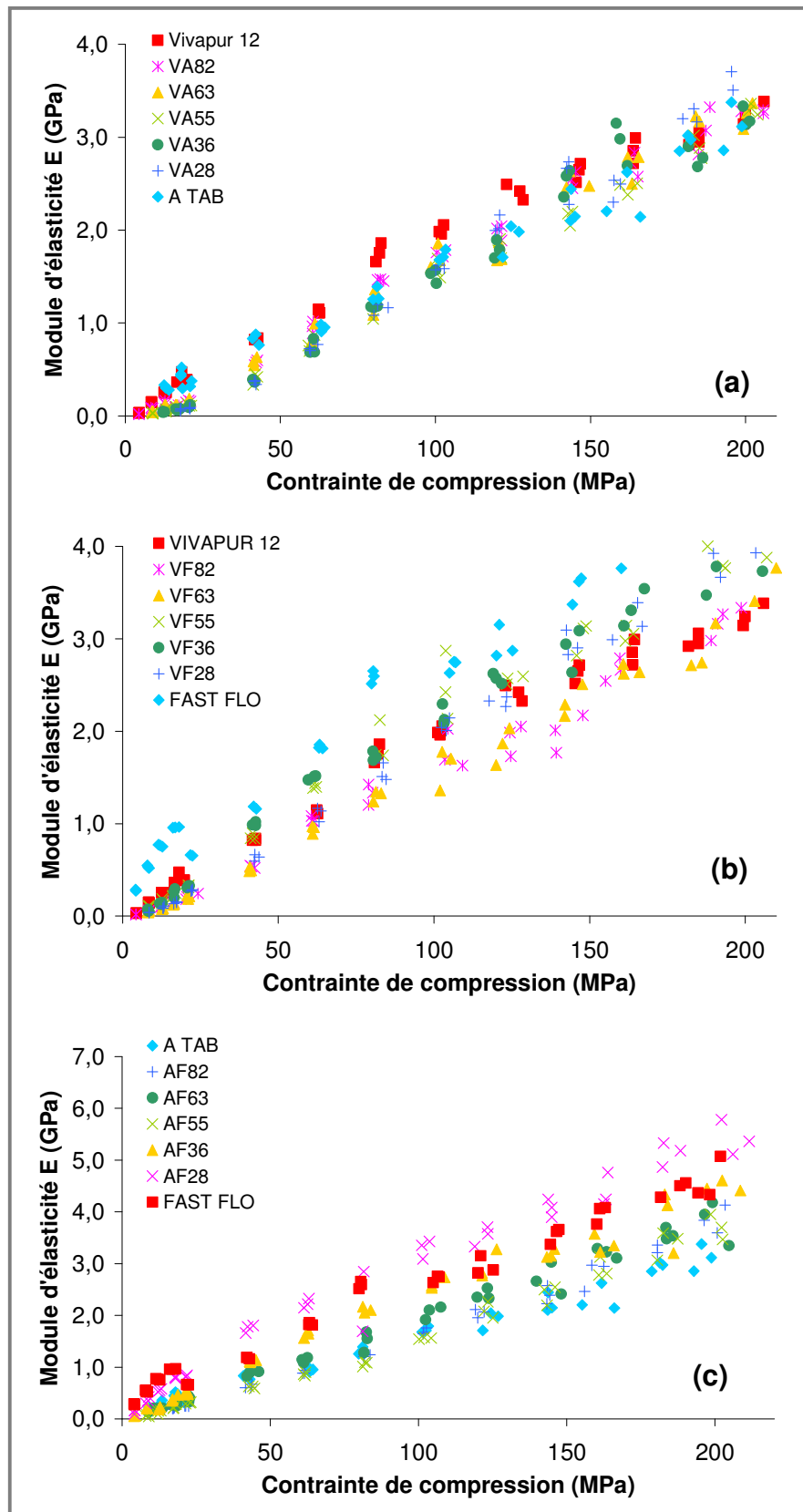


Figure C. 21. Module d'élasticité obtenu en flexion trois points en fonction de la contrainte de compression, (a) Vivapur 12[®]/A TAB[®], (b) Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], (c) A TAB[®]/Fast Flo[®]

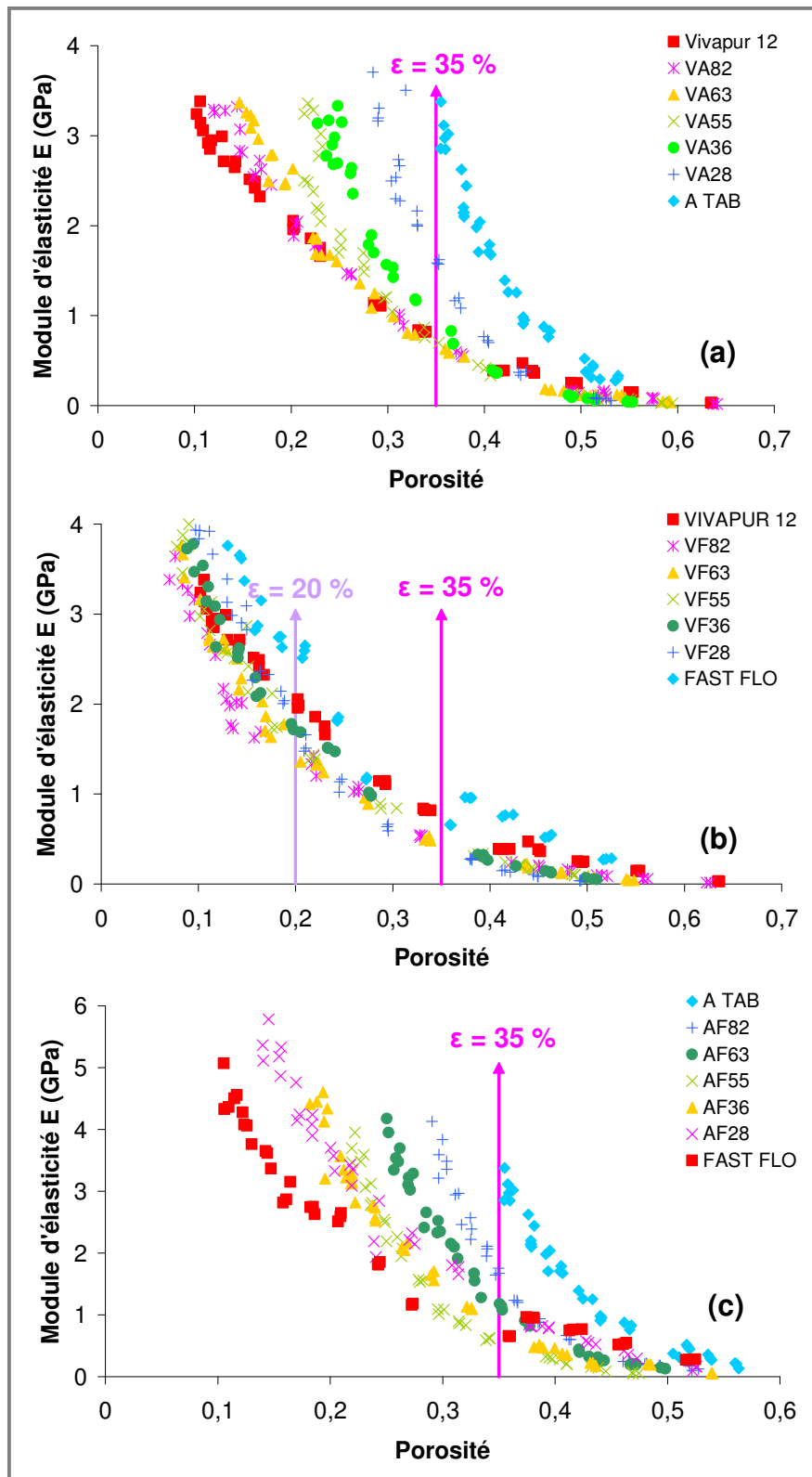


Figure C. 22. Module d'élasticité obtenu en flexion trois points en fonction de la porosité, (a) Vivapur 12[®]/A TAB[®], (b) Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], (c) A TAB[®]/Fast Flo[®]

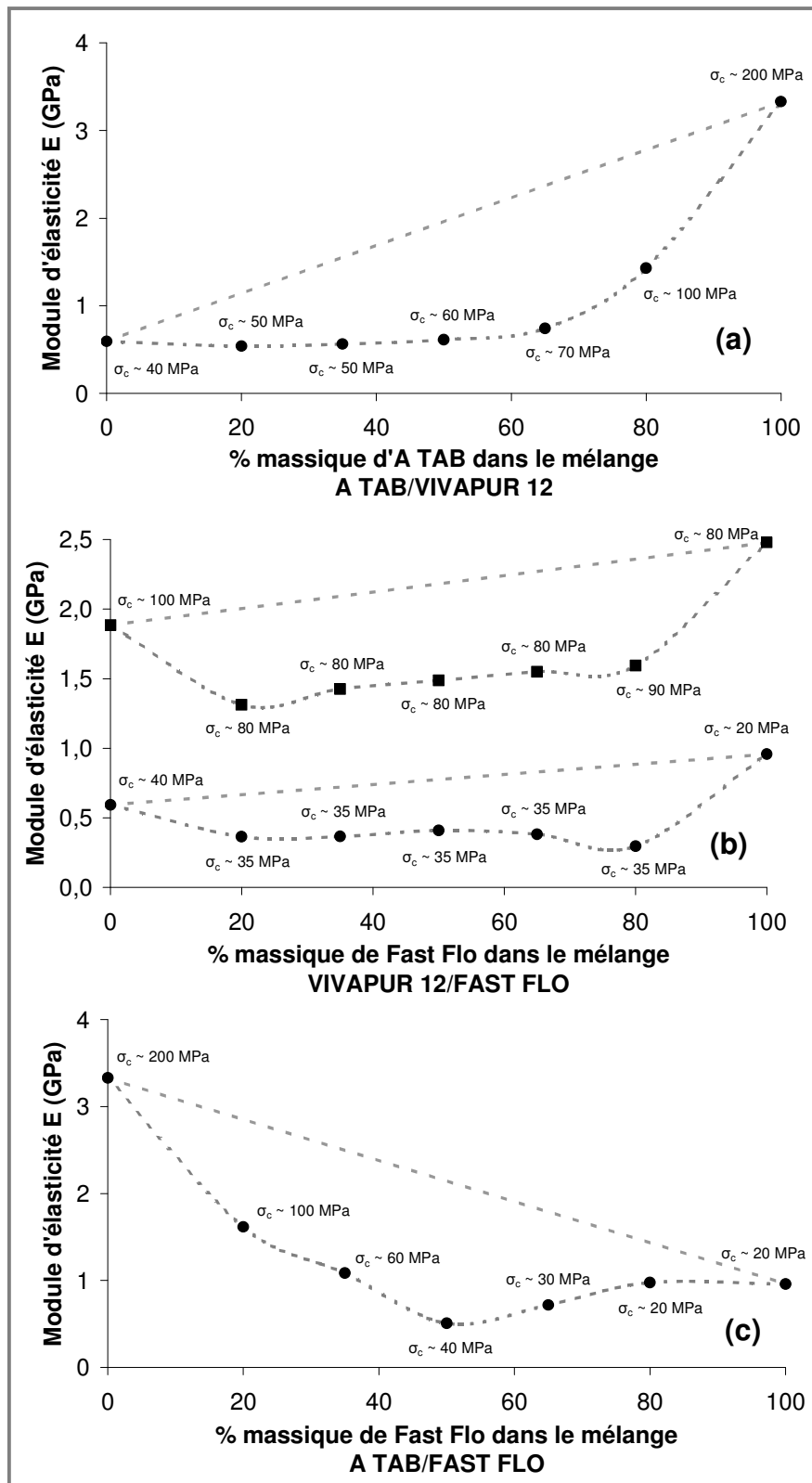


Figure C. 23. Evolution du module d'élasticité obtenu en flexion trois points à une porosité constante, (a) Vivapur 12®/A TAB®, (b) Vivapur 12®/Fast Flo®, (c) A TAB®/Fast Flo®,
(■ : $\varepsilon = 20\%$, ● : $\varepsilon = 35\%$, σ_c : contrainte de compression appliquée)

A 35% de porosité, le module d'élasticité de l'A TAB[®] est fortement supérieur au module d'élasticité du Fast Flo[®]. L'ajout de Fast Flo[®] dans le mélange A TAB[®]/Fast Flo[®] provoque une diminution très importante du module d'élasticité. Un minimum est observé pour une concentration massique de Fast Flo[®] de 50 %. Les liaisons entre les constituants de nature différente seraient donc moins rigides que les liaisons A TAB[®]/A TAB[®]. Au-dessus de 50 % m/m de Fast Flo[®] dans le mélange, le module d'élasticité augmente légèrement. A partir de 80 % m/m de Fast Flo[®], les valeurs des modules d'élasticité des mélanges correspondent à la valeur du module d'élasticité du Fast Flo[®].

III. 3. RESISTANCE MECANIQUE DES MELANGES APRES COMPRESSION.

III. 3. 1. Résistance à la rupture diamétrale, σ_{rd} .

Les Figure C. 24 et Figure C. 25 montrent l'évolution de la résistance à la rupture diamétrale pour les différents mélanges en fonction de la contrainte de compression et de la porosité des compacts. Les comprimés cylindriques testés contiennent 0,5 ou 1 % de stéarate de magnésium.

Aux pressions faibles et intermédiaires, la relation $\sigma_{rd} = f(\sigma_c)$ est linéaire. Pour les mélanges Vivapur 12[®]/A TAB[®], la pente de la droite extensométrique diminue fortement quand la proportion d'A TAB[®] augmente dans le mélange. Les pentes des droites extensométriques sont plus proches dans le cas des mélanges Vivapur 12[®]/Fast Flo[®]. Dans le cas des mélanges A TAB[®]/Fast Flo[®], ces pentes diminuent quand les proportions d'A TAB[®] deviennent plus importantes. On distingue deux comportements, pour les mélanges AF82 et AF63, la pente est pratiquement celle observée avec l'A TAB[®], alors que pour les mélanges AF55 à AF28, la pente observée est du même ordre de grandeur que celle obtenue avec le Fast Flo[®].

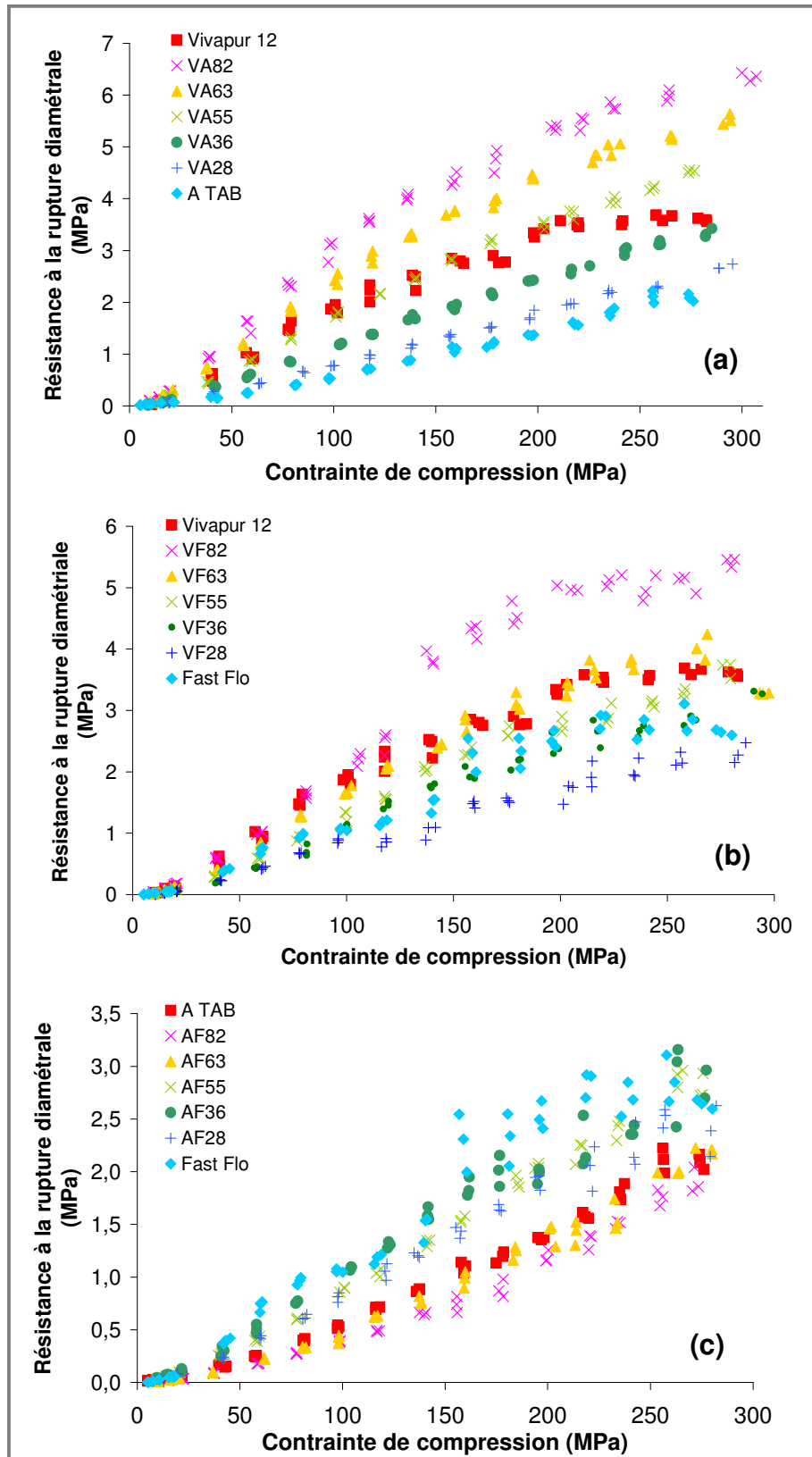


Figure C. 24. Résistance à la rupture diamétrale en fonction de la contrainte de compression, (a) Vivapur 12®/A TAB®, (b) Vivapur 12®/Fast Flo®, (c) A TAB®/Fast Flo® (mélanges + Stéarate de magnésium)

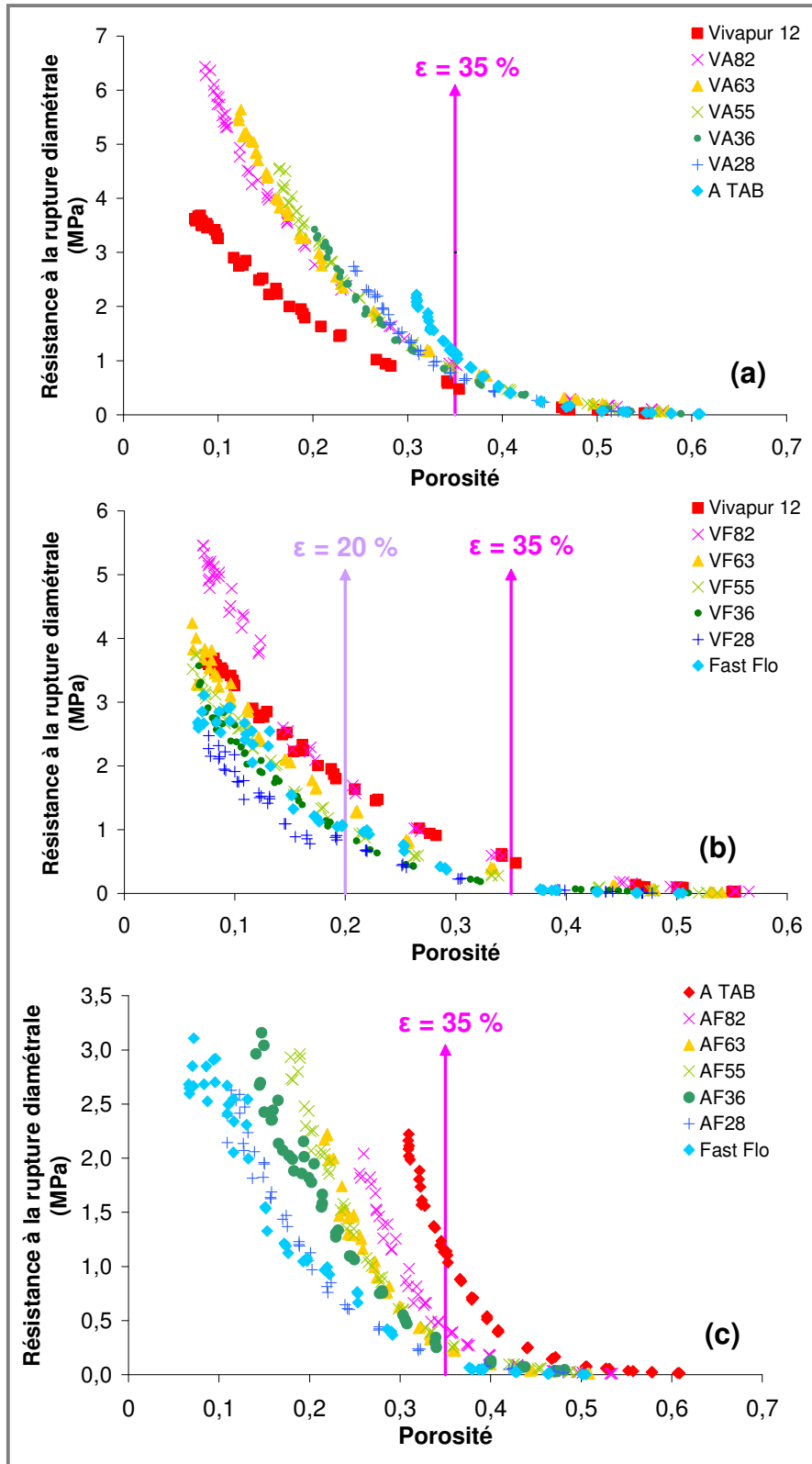


Figure C. 25. Résistance à la rupture diamétrale en fonction de la porosité des compacts, (a) Vivapur 12[®]/A TAB[®], (b) Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], (c) A TAB[®]/Fast Flo[®] (mélanges + Stéarate de magnésium)

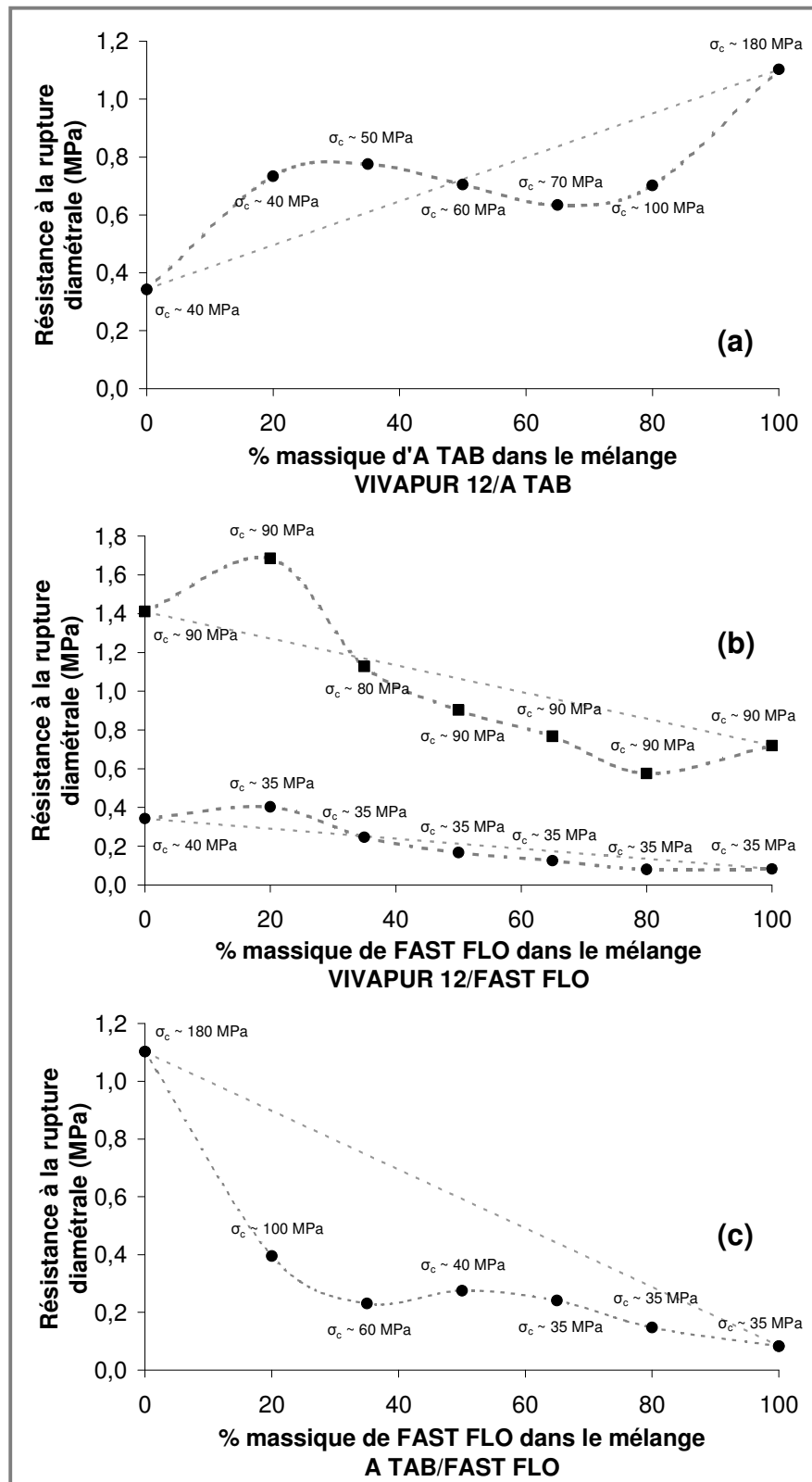


Figure C. 26. Evolution de la résistance à la rupture diamétrale (mélanges + Stéarate de magnésium) à une porosité constante, (a) Vivapur 12[®]/A TAB[®], (b) Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], (c) A TAB[®]/Fast Flo[®], (■ : $\varepsilon = 20\%$, ● : $\varepsilon = 35\%$, σ_c : contrainte de compression appliquée)

L'addition de Fast Flo® ou d'A TAB® au Vivapur 12® entraîne une augmentation de la résistance à la rupture. En effet, pour une pression donnée, la résistance à la rupture des comprimés cylindriques de Vivapur 12® est du même ordre de grandeur que la résistance à la rupture des mélanges VA55 et VF63, alors que celles des mélanges VF82 et VA82 sont plus importantes. Cet effet peut être relié à la plus grande sensibilité à la lubrification du Vivapur 12® (cf. Chap. B. IV. 3).

Aux pressions supérieures à 200 MPa (ou aux faibles porosités), la résistance à la rupture dans le cas du Vivapur 12® et du Fast Flo® semble atteindre un plateau. Le même type de comportement est observé pour tous les mélanges Vivapur 12®/Fast Flo® et pour les mélanges Vivapur 12®/A TAB® qui contiennent 65 % m/m et plus de Vivapur 12®. Pour les mélanges A TAB®/Fast Flo®, ce type de comportement n'est pas mis en évidence.

Le modèle exponentiel de Ryshkewitch (*Ryshkewitch, 1953* ^[166]) a été appliqué sur le domaine des points expérimentaux. Les relations obtenues sont utilisées pour interpoler la résistance à la rupture à une porosité de 35 % et/ou de 20 % (Figure C. 26).

Pour des proportions d'A TAB® comprises entre 20 et 80 % dans le mélange Vivapur 12®/A TAB®, la résistance à la rupture varie peu. Elle prend des valeurs qui sont intermédiaires entre la résistance à la rupture de l'A TAB® et du Vivapur 12®. Si l'on se réfère à une notion de percolation de composition, ces observations laissent supposer que les concentrations critiques des deux composants se situent à environ 20 et 80 % m/m d'A TAB®.

Pour le mélange Vivapur 12®/Fast Flo®, on observe une diminution de la résistance à la rupture lorsque les proportions du Fast Flo® augmentent dans le mélange. Cette tendance est plus marquée pour une porosité de 20 %.

L'évolution de la résistance à la rupture pour les mélanges A TAB®/Fast Flo® est particulière. Le Fast Flo® semble dominer le comportement global du mélange à partir d'une concentration massique d'environ 30 %.

III. 3. 2. Résistance à la rupture en flexion trois points, σ_{rf} .

Les Figure C. 27 et Figure C. 28 montrent la variation de la résistance à la rupture mesurée en flexion trois points en fonction de la contrainte de compression et de la porosité des compacts.

Aux pressions étudiées (0 à 210 MPa), la relation $\sigma_{rf} = f(\sigma_c)$ est linéaire pour tous les mélanges. Contrairement à ce qui avait été observé avec la résistance à la rupture diamétrale, les représentations $\sigma_{rf} = f(\sigma_c)$ des mélanges s'échelonne entre celles des constituants du mélange. Cette différence peut être reliée à l'absence de lubrification interne dans le cas de la géométrie "barrette". Pour les mélanges Vivapur 12[®]/A TAB[®] et Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], la pente de la droite extensométrique diminue lorsque les proportions d'A TAB[®] ou de Fast Flo[®] dans les mélanges deviennent plus importantes. Dans le cas des mélanges A TAB[®]/Fast Flo[®], ces pentes diminuent quand les proportions d'A TAB[®] augmentent. Pour les mélanges AF82 à AF55, la pente est du même ordre de grandeur que celle observée avec l'A TAB[®].

A partir de ces résultats, la résistance à la rupture a été interpolée à une porosité constante (20 ou 35 %) pour tous les mélanges au moyen d'une relation exponentielle (*Ryshkewitch, 1953* ^[166]) (Figure C. 29). Pour tous les mélanges, l'évolution de la résistance à la rupture en fonction de la composition ne peut pas être décrite par une loi de mélange simple couramment utilisée en mécanique (trait pointillé sur la Figure C. 29) :

$$X_{AB} = x \cdot X_A + (1-x) \cdot X_B \quad (\text{C. III. 3. 1})$$

X_{AB} : propriété mécanique du mélange compacté AB

X_A et X_B : propriétés mécaniques de A et de B

x : proportion massique de A dans le mélange

$1-x$: proportion massique de B dans le mélange

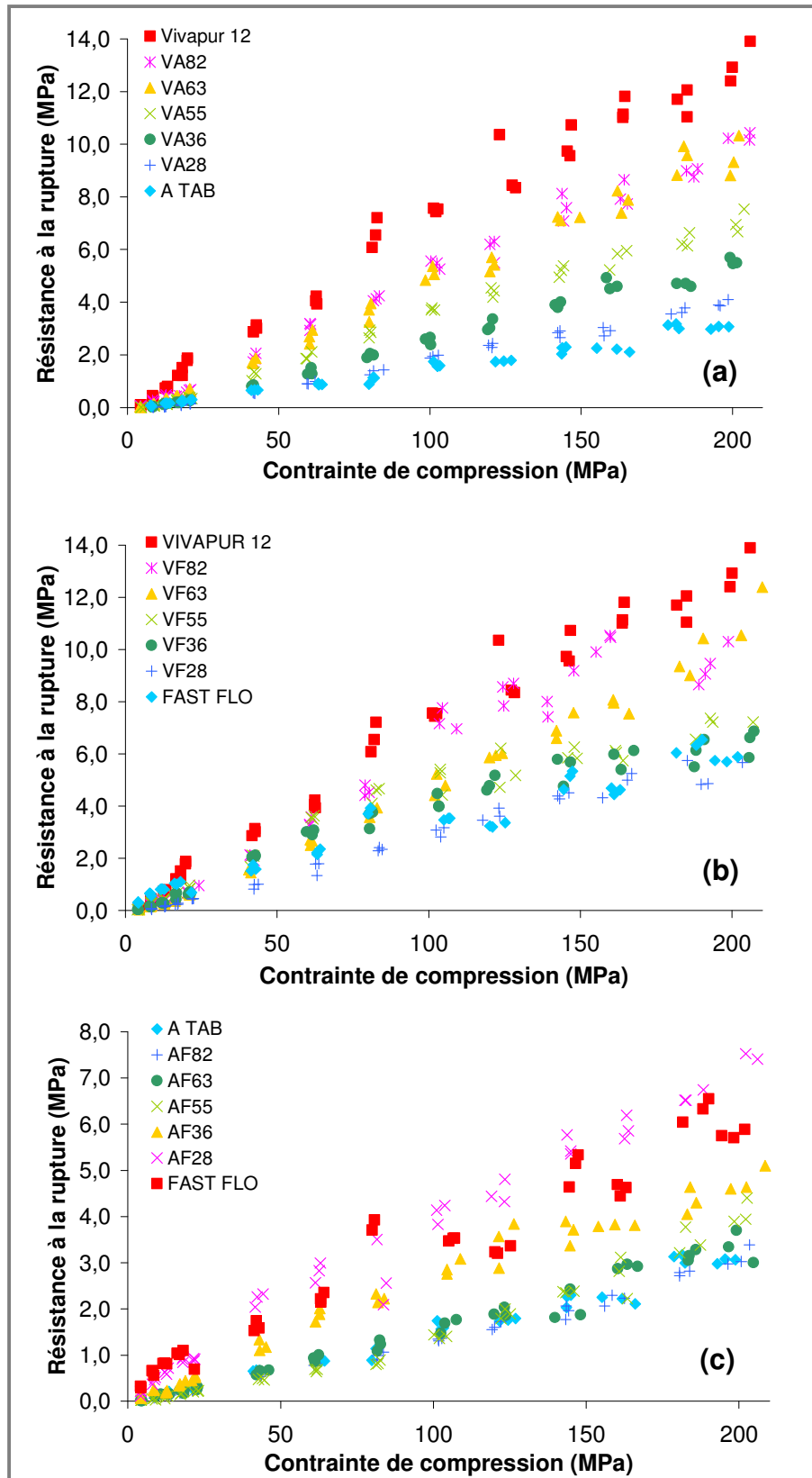


Figure C. 27. Résistance à la rupture mesurée en flexion trois points en fonction de la contrainte de compression, (a) Vivapur 12[®]/A TAB[®], (b) Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], (c) A TAB[®]/Fast Flo[®]

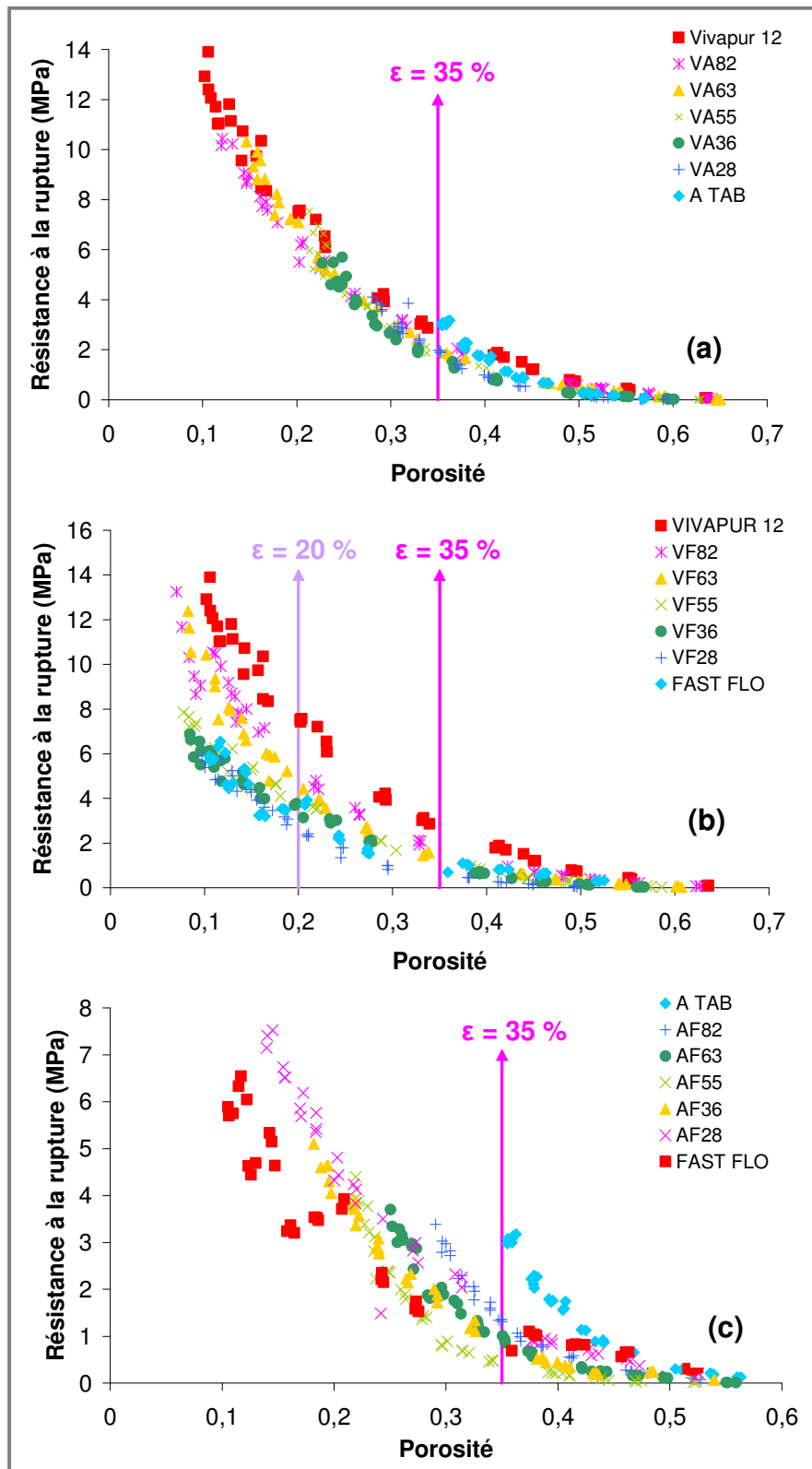


Figure C. 28. Résistance à la rupture mesurée en flexion trois points en fonction de la porosité des compacts, (a) Vivapur 12[®]/A TAB[®], (b) Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], (c) A TAB[®]/Fast Flo[®]

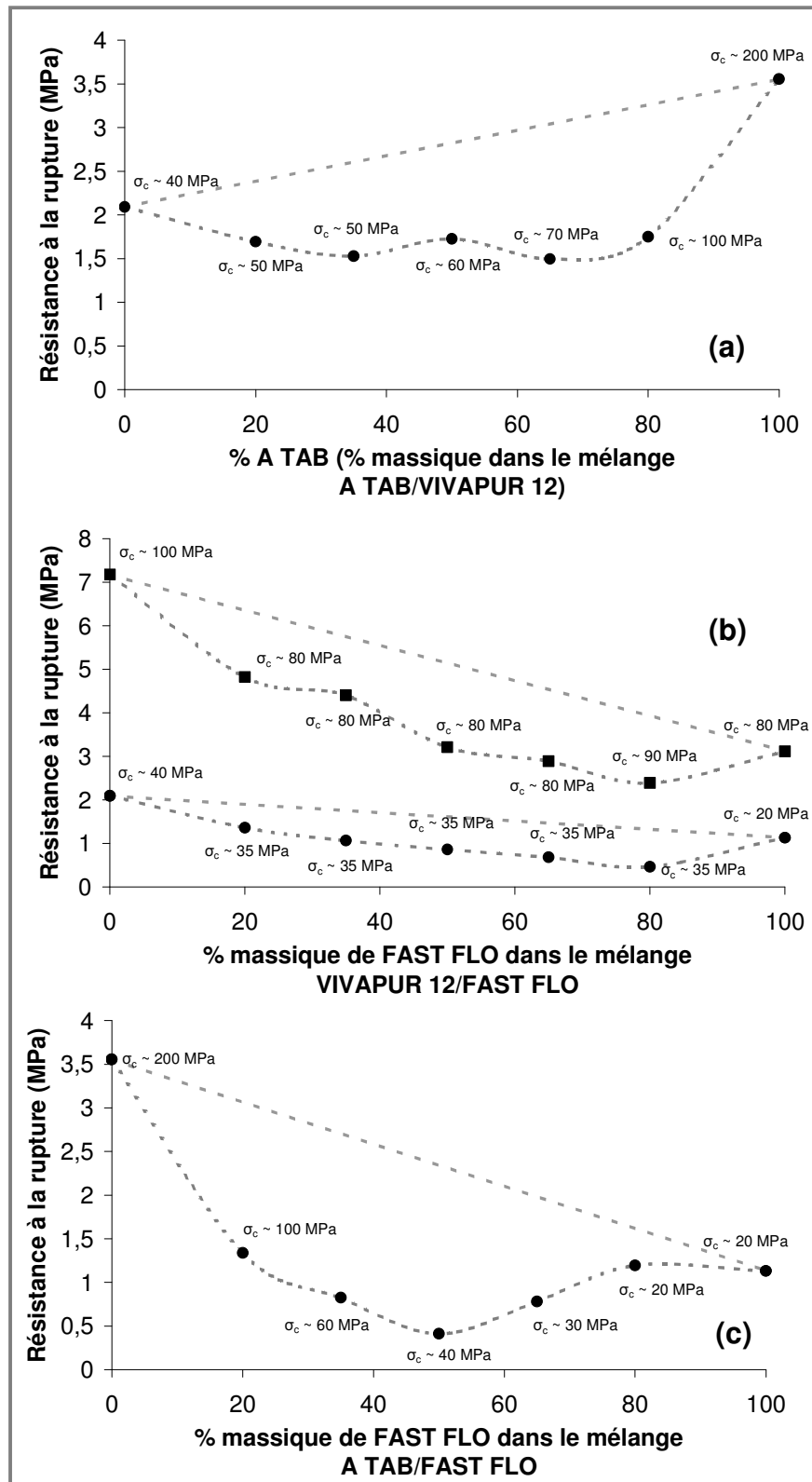


Figure C. 29. Evolution de la résistance à la rupture mesurée en flexion trois points à une porosité constante, (a) Vivapur 12®/A TAB®, (b) Vivapur 12®/Fast Flo®, (c) A TAB®/Fast Flo®,
(■ : $\epsilon = 20\%$, ● : $\epsilon = 35\%$, σ_c : contrainte de compression appliquée)

A une porosité de 35%, pour des proportions d'A TAB[®] comprises entre 0 et 75 % m/m dans le mélange Vivapur 12[®]/A TAB[®], la résistance à la rupture des mélanges est proche de celle observée avec le Vivapur 12[®] (environ 1,5 à 2 MPa). Une légère diminution de la résistance à la rupture est observée entre 20 et 70 % m/m d'A TAB[®]. En référence à la notion de percolation de composition, lorsque les proportions d'A TAB[®] deviennent suffisantes pour former un squelette continu dans l'ensemble du mélange, les contacts A TAB[®]/A TAB[®] deviennent plus nombreux et la résistance à la rupture augmente fortement pour des proportions d'A TAB[®] comprises entre 80 et 100 %.

Pour le mélange Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], les résistances à la rupture des mélanges sont inférieures à celles qui seraient obtenues avec une loi de mélange classique (équation C. III. 3. 1). Il semble donc que les forces d'adhésion Vivapur 12[®]/Fast Flo[®] soient plus faibles que les forces de cohésion observées avec les composés seuls. Entre 20 et 80% (m/m) de Fast Flo[®] dans les mélanges, la résistance à la rupture semble décroître linéairement. Pour ces mélanges, les concentrations critiques semblent se situer autour de 25 et 75 % m/m de Fast Flo[®].

Pour les mélanges A TAB[®]/Fast Flo[®], l'ajout de Fast Flo[®] dans le mélange provoque une diminution très importante de la résistance à la rupture. Un minimum est observé pour des proportions d'environ 50 % m/m. Pour des proportions massiques de Fast Flo[®] supérieures à 50 %, la résistance à la rupture augmente à nouveau. Au-delà de 80 % m/m de Fast Flo[®], la résistance à la rupture des mélanges devient du même ordre de grandeur que celle du Fast Flo[®]. La présence d'A TAB[®] ne semble plus avoir d'influence sur la résistance globale du système.

III. 3. 3. Ténacité mesurée en flexion trois points, K_{IC} .

La Figure C. 30 et la Figure C. 31 représentent la ténacité mesurée en flexion trois points en fonction de la contrainte de compression et de la porosité des compacts pour les trois types de mélanges étudiés.

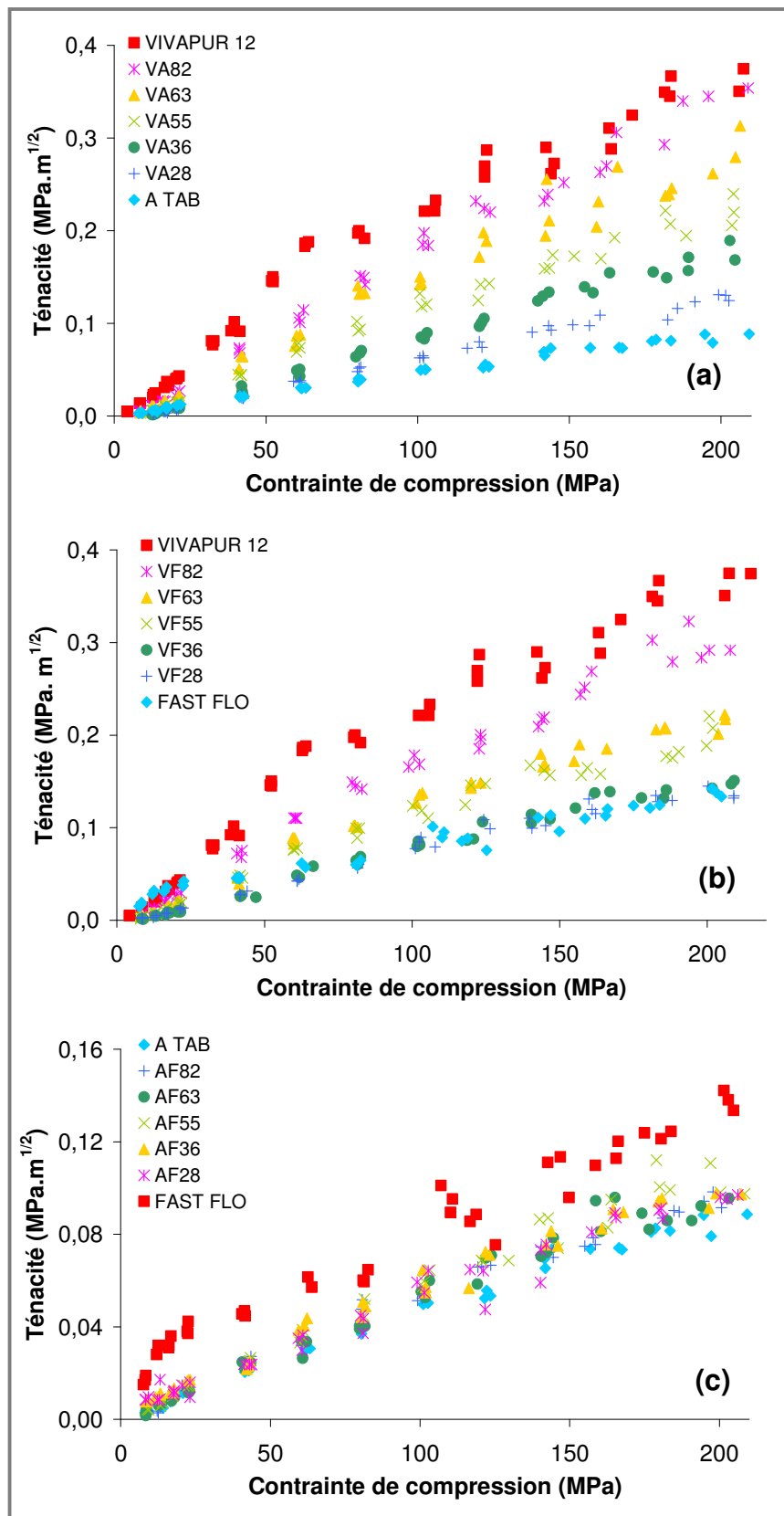


Figure C. 30. Ténacité en fonction de la contrainte de compression, (a) Vivapur 12[®]/A TAB[®], (b) Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], (c) A TAB[®]/Fast Flo[®]

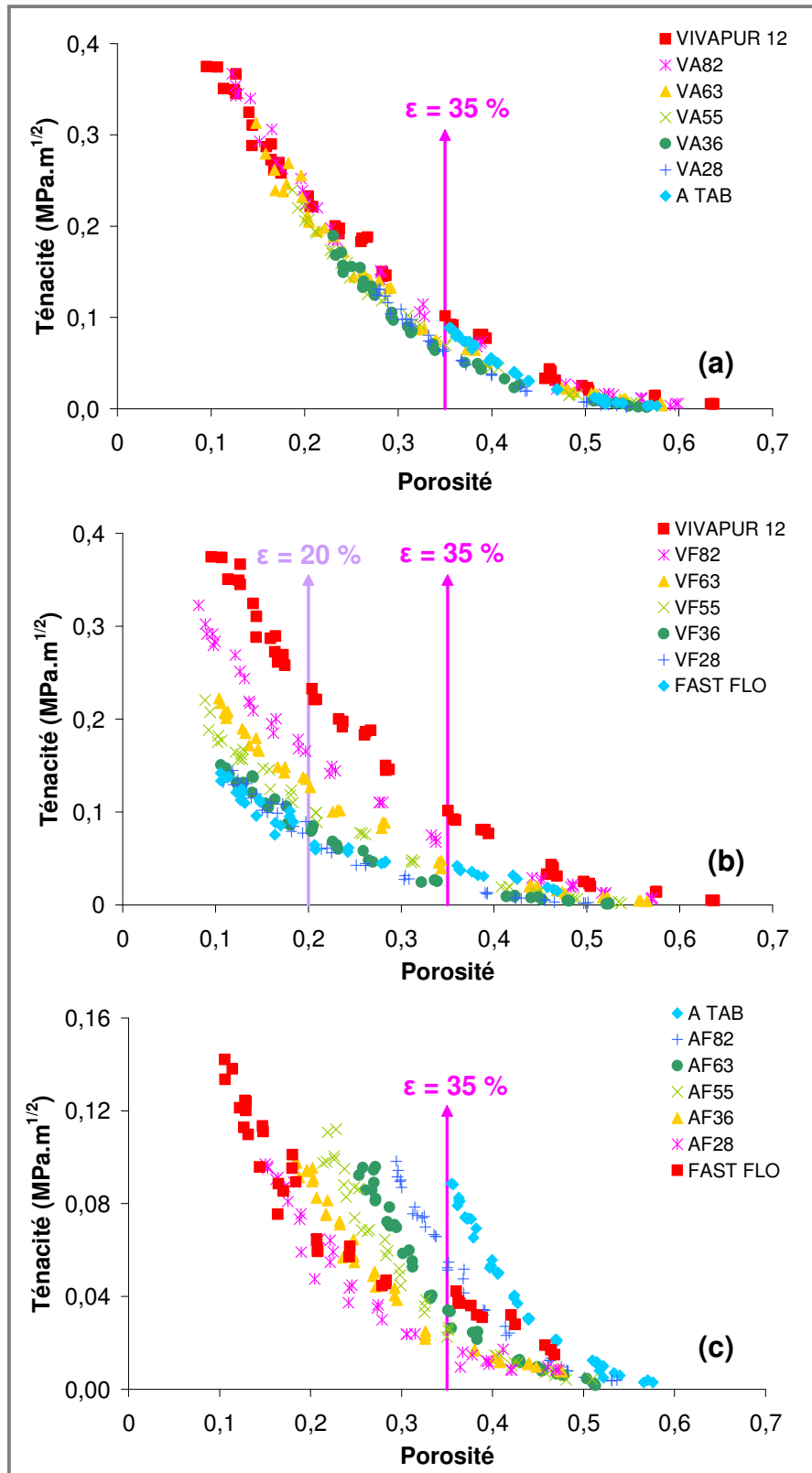


Figure C. 31. Ténacité en fonction de la porosité, (a) Vivapur 12[®]/A TAB[®], (b) Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], (c) A TAB[®]/Fast Flo[®]

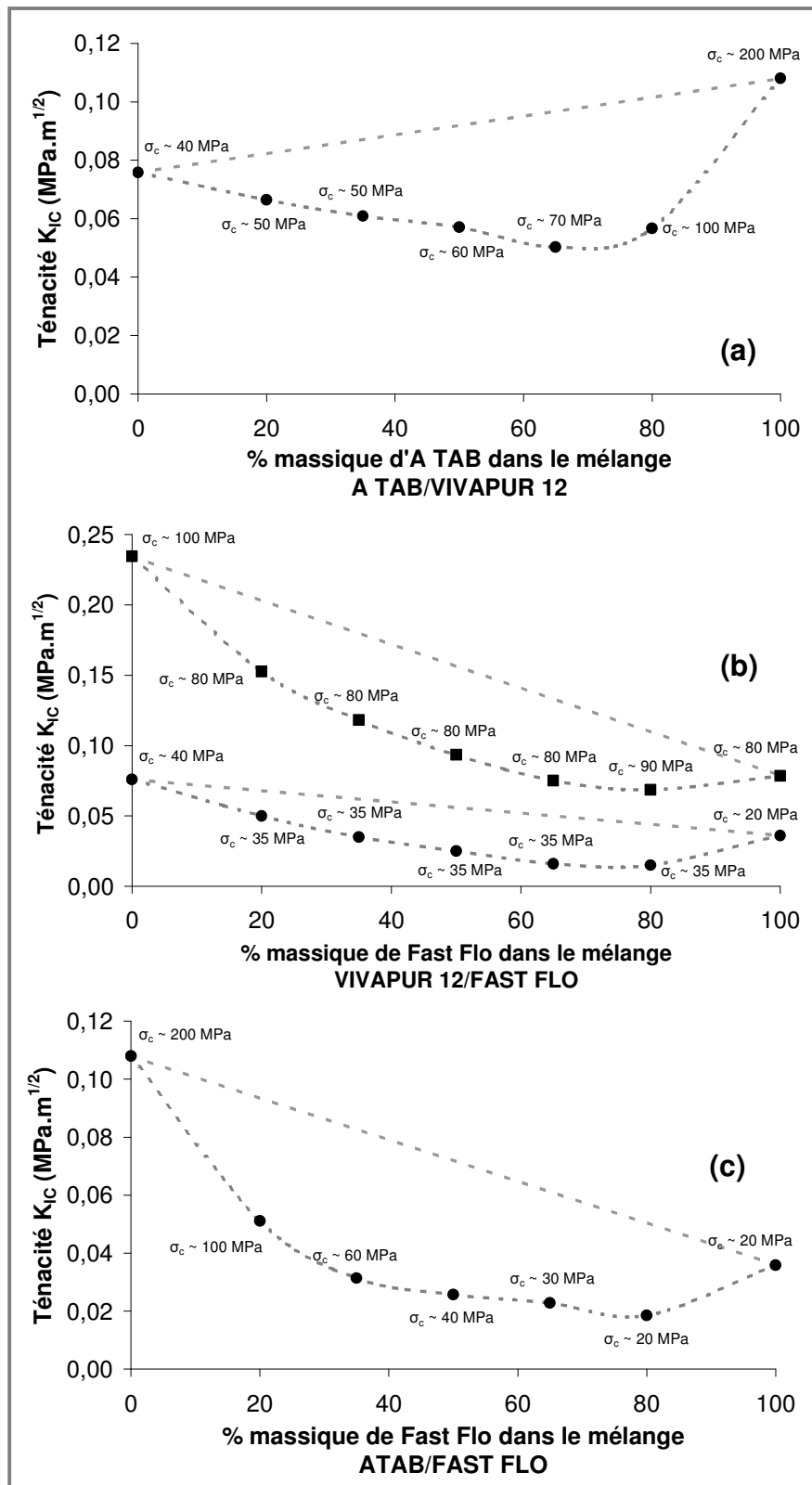


Figure C. 32. Evolution de la ténacité à une porosité constante, (a) Vivapur 12®/A TAB®, (b) Vivapur 12®/Fast Flo®, (c) A TAB®/Fast Flo®, (■ : $\varepsilon = 20\%$, ● : $\varepsilon = 35\%$, σ_c : contrainte de compression appliquée)

La Figure C. 32. montre l'évolution de la ténacité pour une porosité constante pour les différents mélanges étudiés. Les valeurs présentées sur la Figure C. 32 ont été obtenue par interpolation au moyen d'un modèle exponentiel (*Ryshkewitch, 1953* ^[166]). La droite en pointillé représente une loi de proportionnalité qui serait de la forme suivante (avec x et 1-x les proportions massiques des deux constituants du mélange) :

$$K_{IC\ AB} = x \cdot K_{IC\ A} + (1-x) \cdot K_{IC\ B} \quad (C. III. 3. 2)$$

Pour tous les mélanges, on observe une déviation négative par rapport à ce que prévoit une loi de mélange classique (équation C. III. 3. 2). Cette déviation est semblable à celle observée avec la résistance à la rupture mesurée en flexion trois points.

Pour le mélange Vivapur 12[®]/A TAB[®], la ténacité diminue pratiquement de façon linéaire pour des proportions massiques d'A TAB[®] inférieures à 75 %. Un minimum de ténacité est observé pour cette proportion d'A TAB[®] qui correspond à sa concentration critique dans le mélange. Pour des concentrations plus importantes, la ténacité augmente de manière importante pour atteindre la valeur de la ténacité observée avec les compacts d'A TAB[®].

Pour les mélanges A TAB[®]/Fast Flo[®], la ténacité diminue fortement pour des proportions de Fast Flo de 0 à 30 % m/m. Entre les concentrations critiques de Fast Flo[®] de 35 et 80 %, l'évolution de la ténacité est plus faible. A partir de 80 % m/m de Fast Flo[®], la ténacité du mélange est plus proche de celle du Fast Flo[®] seul.

Pour les mélanges Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], une déviation négative par rapport à une loi de mélange linéaire est observée. L'addition de Fast Flo[®] au Vivapur 12[®] entraîne une diminution de la ténacité du système. La force des liaisons d'adhésion entre les particules de Fast Flo[®] et de Vivapur 12[®] serait donc moins importante que les forces de cohésion entre les particules de Vivapur 12[®]. Par contre, la présence de particules de Vivapur 12[®] dans la matrice de Fast Flo[®] modifie peu le comportement général, puisqu'à partir de 65 % de Fast Flo[®] dans le mélange les ténacités des mélanges sont du même ordre de grandeur que la ténacité du Fast Flo[®] seul.

III. 4. DURETE BRINELL, H_b ET MODULE D'ELASTICITE REDUIT, E^* .

Les duretés Brinell et les modules d'élasticité obtenus en fonction de la porosité et de la contrainte de compression sont représentés sur la Figure C. 33, la Figure C. 34, la Figure C. 35 et la Figure C. 36. Les résultats présentés ont été obtenus sur des "barrettes". Les même mesures ont également été réalisées sur des comprimés cylindriques. Des résultats similaires à ceux obtenus sur les "barrettes" ont été obtenus pour les comprimés cylindriques.

Il est important de rappeler que contrairement aux propriétés mécaniques présentées dans les chapitres précédents, la dureté Brinell et le module d'élasticité réduit sont des propriétés de surface des échantillons compactés.

L'évolution de la dureté Brinell et du module d'élasticité réduit des différents mélanges pour une porosité constante est représentée sur la Figure C. 37 et la Figure C. 38. Les valeurs présentées ont été obtenues par interpolation à partir d'un modèle exponentiel (*Ryshkewitch, 1953* ^[166]).

Pour les mélanges Vivapur 12[®]/A TAB[®] et Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], la dureté Brinell et le module d'élasticité réduit ont une valeur constante pour des proportions massiques d'A TAB[®] et de Fast Flo[®] inférieures à 75 %. Ces valeurs constantes de la dureté et du module d'élasticité peuvent être expliquées par le mode de déformation du Vivapur 12[®] ($P_{yA} = 54$ MPa). En raison de sa tendance à se déformer plastiquement sous pression, le Vivapur 12[®] s'est écoulé à proximité des pièces mécaniques du moule et il recouvre la surface des compacts. Leuenberger et al. (*Leuenberger et Rohera, 1986* ^[112]) ont observé ce même phénomène pour la dureté Brinell de comprimés de mélanges Lauryl sulfate de sodium/Caféine qui ont respectivement un comportement plastique et fragmentaire. De même, Holman et Leuenberger (*Holman et Leuenberger, 1990* ^[68]) ont observés que la dureté Brinell d'un mélange Cellulose microcristalline/Phosphate de calcium dihydrate variait très peu jusqu'à des proportions volumiques de phosphate de calcium de 69 % (ce qui correspond à des proportions massiques d'environ 77 %).

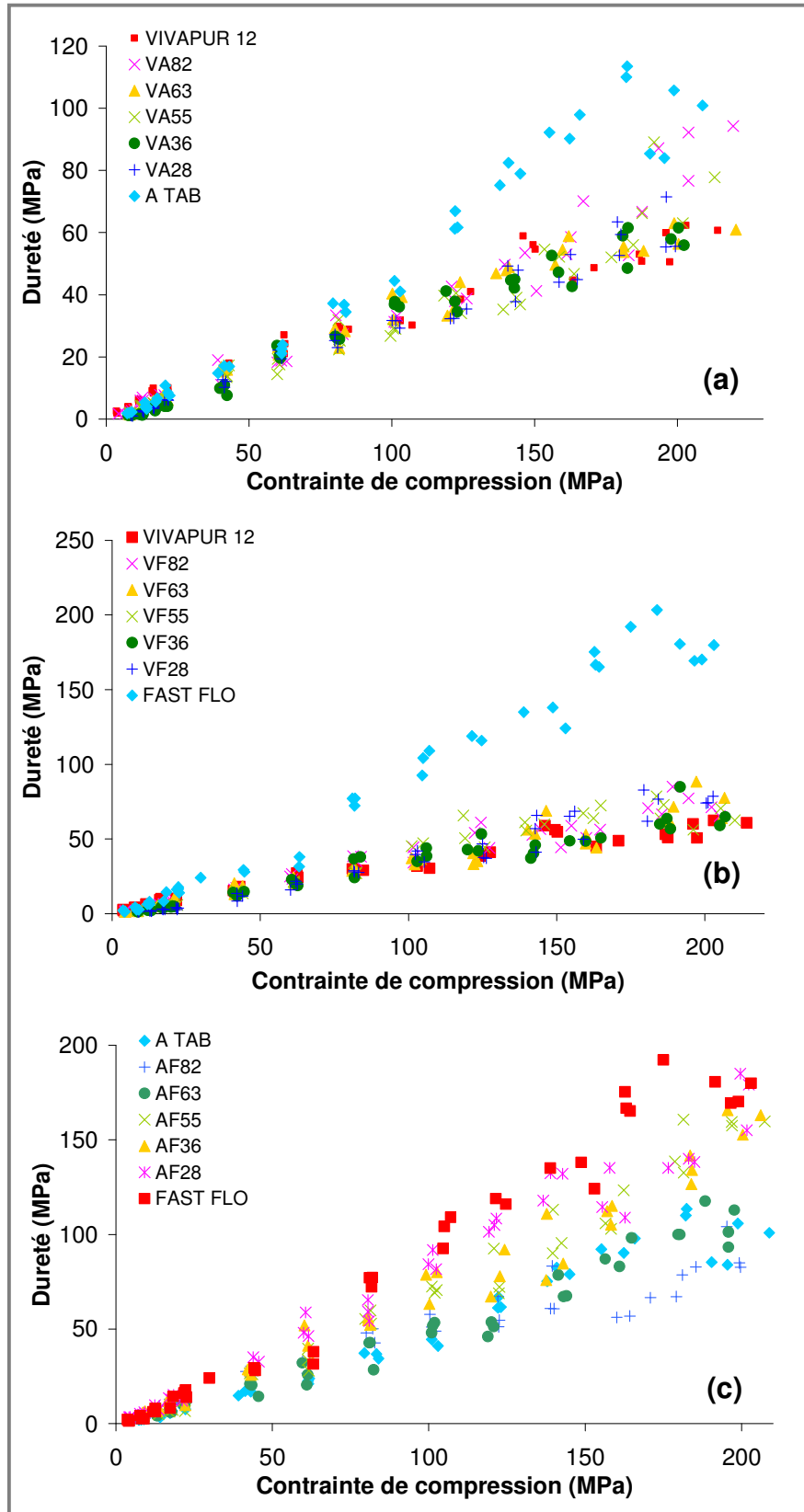


Figure C. 33. Dureté Brinell en fonction de la contrainte de compression, (a) Vivapur 12[®]/A TAB[®], (b) Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], (c) A TAB[®]/Fast Flo[®]

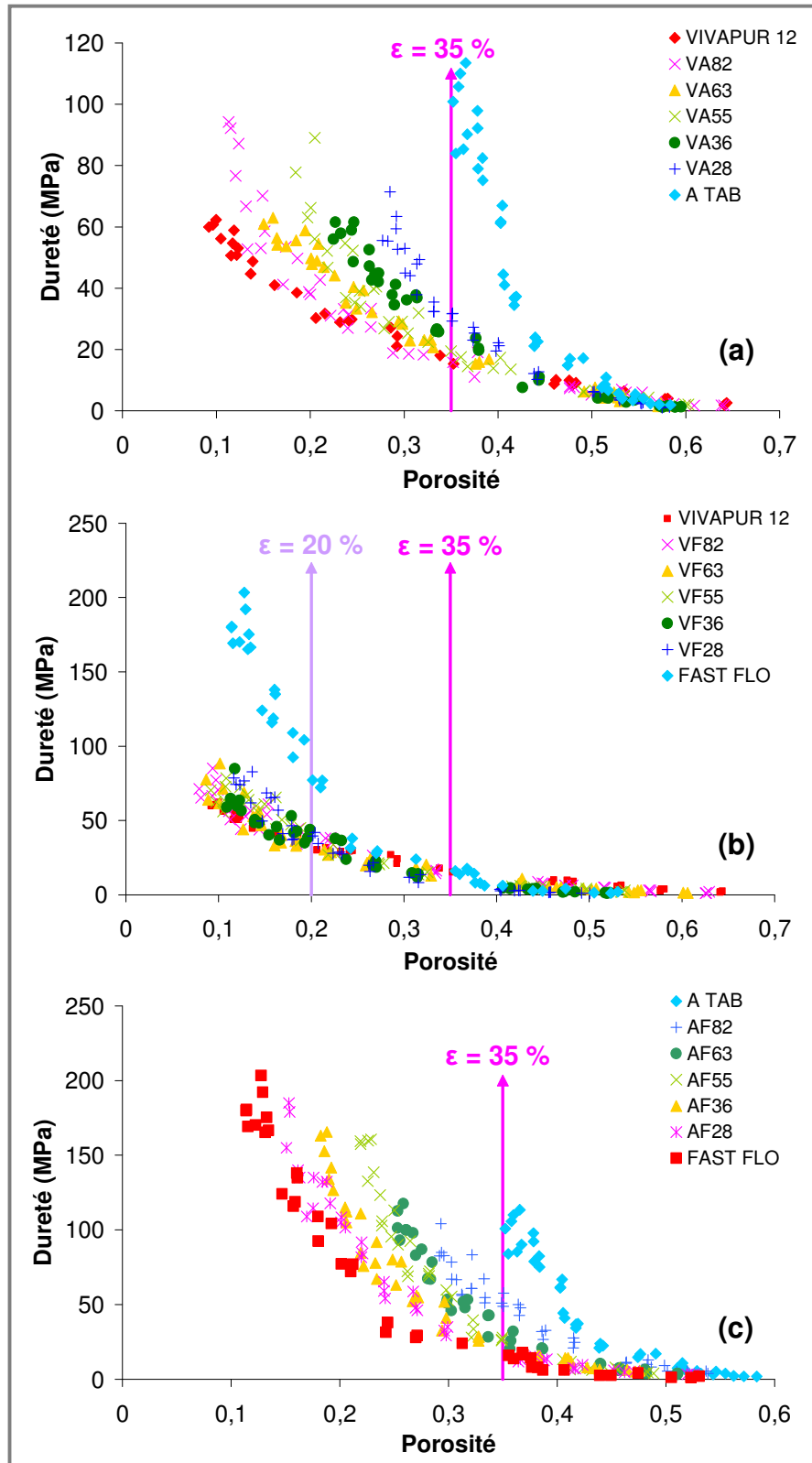


Figure C. 34. Dureté Brinell en fonction de la porosité des compacts, (a) Vivapur 12[®]/A TAB[®], (b) Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], (c) A TAB[®]/Fast Flo[®]

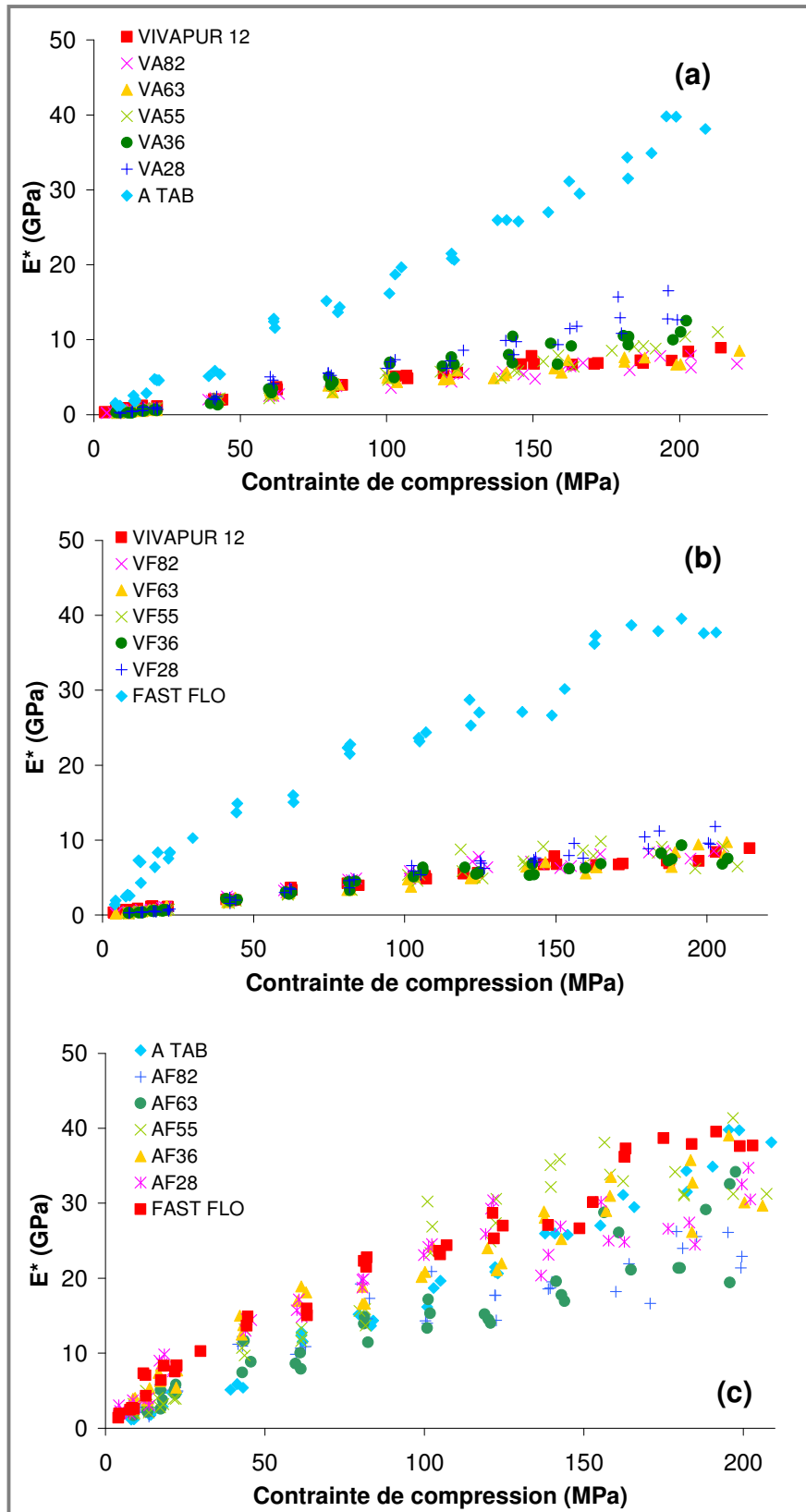


Figure C. 35. Module d'élasticité réduit en fonction de la contrainte de compression, (a) Vivapur 12[®]/A TAB[®], (b) Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], (c) A TAB[®]/Fast Flo[®]

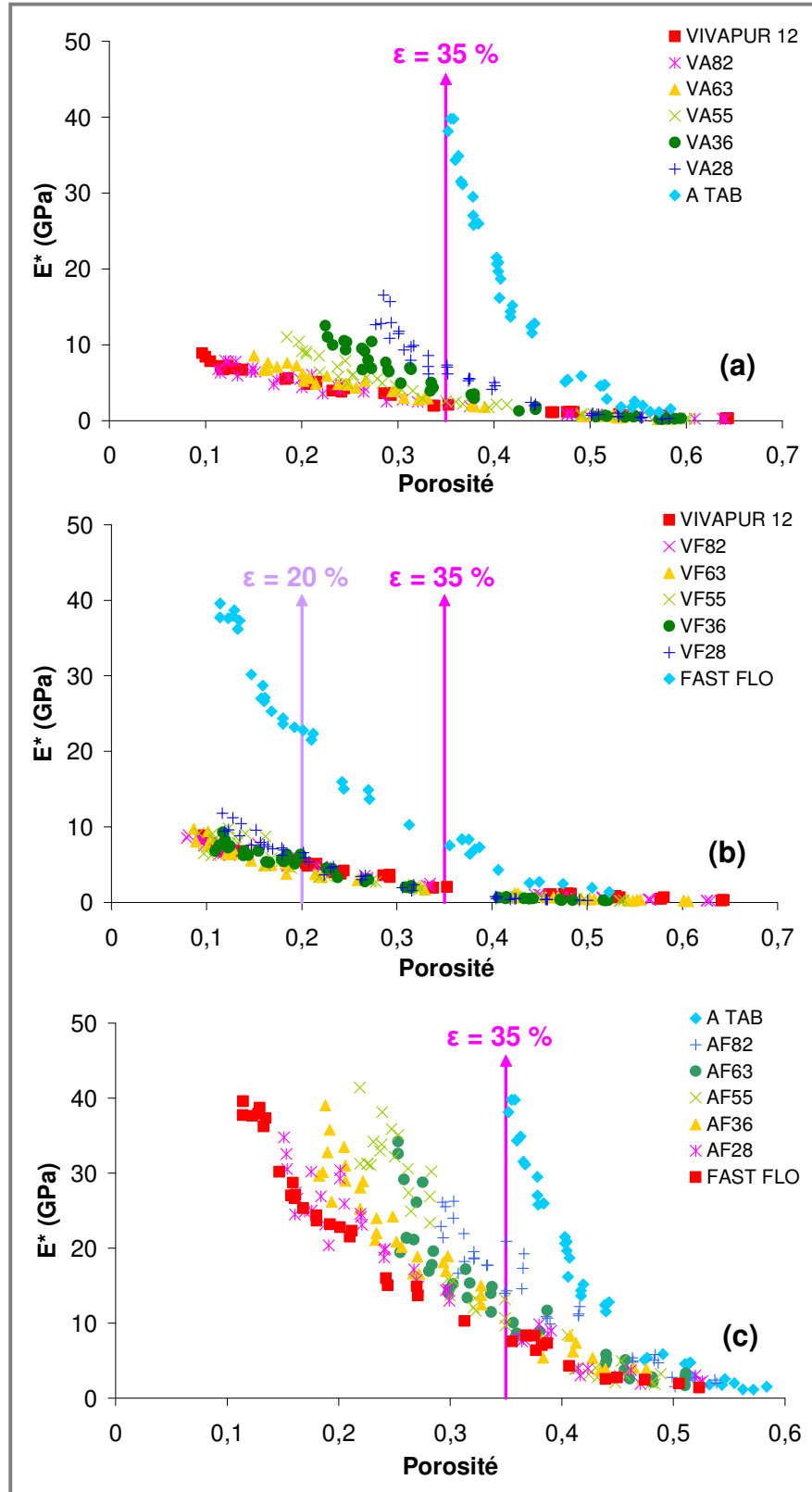


Figure C. 36. Module d'élasticité réduit en fonction de la porosité des compacts, (a) Vivapur 12®/A TAB®, (b) Vivapur 12®/Fast Flo®, (c) A TAB®/Fast Flo®

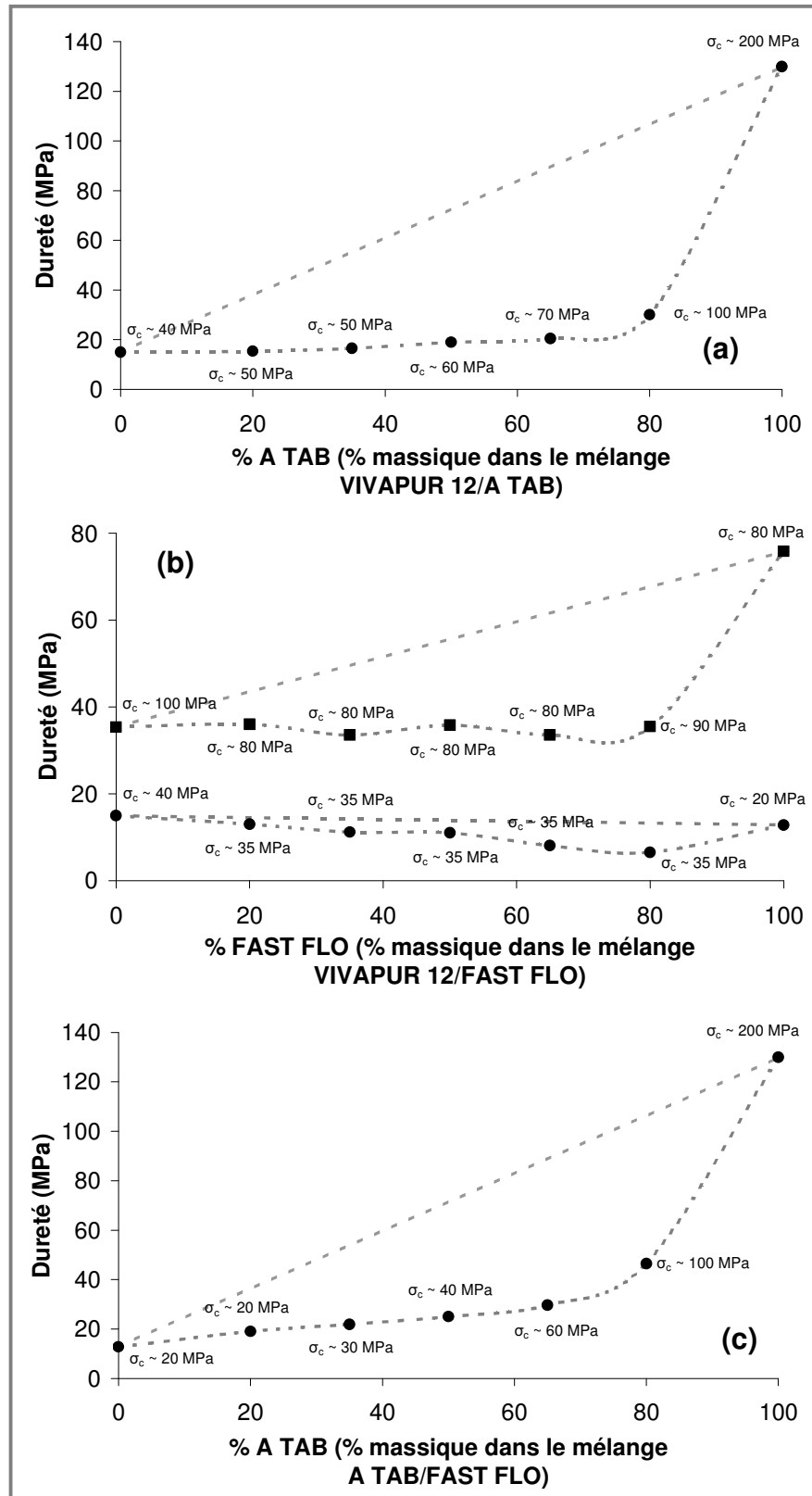


Figure C. 37. Evolution de la dureté à une porosité constante, (a) Vivapur 12[®]/A TAB[®], (b) Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], (c) A TAB[®]/Fast Flo[®], (■ : $\epsilon = 20\%$, ● : $\epsilon = 35\%$, σ_c : contrainte de compression appliquée)

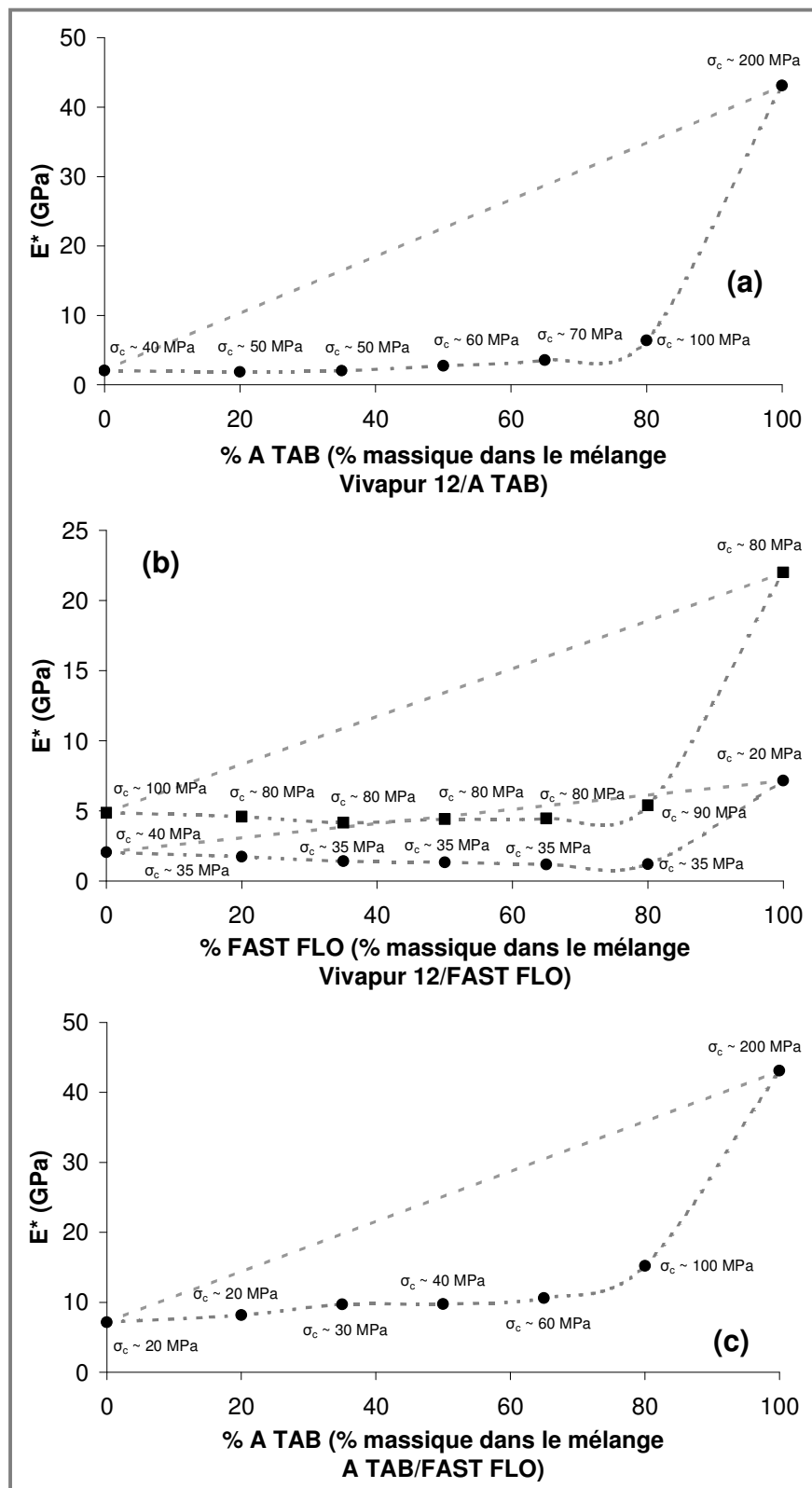


Figure C. 38. Evolution du module d'élasticité réduit à une porosité constante, (a) Vivapur 12®/A TAB®, (b) Vivapur 12®/Fast Flo®, (c) A TAB®/Fast Flo®, (■ : $\varepsilon = 20$ %, ● : $\varepsilon = 35$ %, σ_c : contrainte de compression appliquée)

Les deux propriétés de surface, H_b et E^* commencent à augmenter lorsque les proportions de Vivapur 12[®] ne sont plus suffisantes pour recouvrir la surface des compacts. Pour les mélanges Vivapur 12[®]/A TAB[®] et Vivapur 12[®]/Fast Flo[®], cette augmentation apparaît pour des proportions d'A TAB[®] supérieures à 80 % m/m.

Pour les mélanges A TAB[®]/Fast Flo[®], les variations de la dureté Brinell et du module d'élasticité en fonction de la composition du mélange évoluent selon deux zones linéaires qui se coupent pour une proportion massique critique d'A TAB[®] de 75 %. Pour des proportions d'A TAB[®] plus faible, la dureté Brinell et le module d'élasticité augmentent légèrement (d'environ 15 à 30 MPa pour H_b et d'environ 7 à 10 GPa pour E^*). Même si la dureté Brinell et le module d'élasticité de l'A TAB[®] sont plus élevés que pour le Fast Flo[®], l'introduction d'A TAB[®] (de 0 à 75 % m/m) a peu d'impact sur les propriétés de surface du mélange. Cela peut s'expliquer par un comportement plus plastique du Fast Flo[®] par rapport à l'A TAB[®] ($P_{YA \text{ FAST FLO}} = 111 \text{ MPa}$ et $P_{YA \text{ A TAB}} = 530 \text{ MPa}$). Comme dans le cas des mélanges contenant du Vivapur 12[®], le Fast Flo[®] aura tendance à s'écouler près des poinçons dès que la pression appliquée sera supérieure à son seuil moyen d'écoulement plastique.

III. 5. MODELISATION DES PROPRIETES MECANQUES DES MELANGES BINAIRES.

Les études expérimentales que nous avons menées sur les propriétés mécaniques de différents mélanges binaires ont montré de façon claire que l'évolution de ces propriétés avec la composition du mélange ne peut pas être décrite par une loi de mélange simple.

Pour décrire les propriétés des mélanges binaires à partir des propriétés de ces constituants, nous nous proposons d'utiliser un modèle de la physique statistique inspiré du modèle de Bragg-Williams (*Papon et Leblond, 1990* ^[139]; *1990* ^[138]) qui est utilisé pour l'étude de la thermodynamique des solutions régulières et des alliages. Une approche similaire avait déjà été proposée en 1985 par Leuenberger (*Leuenberger, 1985* ^[105]; *Leuenberger et Rohera, 1986* ^[112]).

Dans notre travail, nous avons appliqué ce modèle aux variations du module d'élasticité (ou module de Young) et de la résistance à la rupture mesurée en flexion trois points sur différents mélanges binaires.

III. 5. 1. Présentation du modèle.

Un mélange AB constitué de particules de A et de particules de B de taille identique est considéré. Dans ce mélange, les paires de particules voisines peuvent être de trois types, A-A, B-B et A-B (B-A). Si x représente la proportion massique de A dans le mélange, alors la proportion massique de B dans le mélange est $(1-x)$. La fraction x de A représente donc sa probabilité de présence dans le mélange. La probabilité d'avoir deux particules A voisines est x^2 . Pour chaque interaction entre deux constituants, il est possible de calculer les probabilités de présence de chaque type de liaison (Tableau C. 6).

Nature de l'interaction	A-A	B-B	A-B	B-A
Probabilité	x^2	$(1-x)^2$	$x(1-x)$	$(1-x)x$

Tableau C. 6. Probabilités de présence des interactions entre deux constituants dans un mélange binaire AB

Cette approche statistique permet d'exprimer une propriété X d'un mélange binaire AB de la manière suivante :

$$X = x^2.X_{AA} + (1-x)^2.X_{BB} + 2x.(1-x).X_{AB} \quad (\text{C. III. 5. 1})$$

X : propriété du mélange binaire AB

X_{AA} , X_{BB} : propriétés des produits purs (correspondant à l'interaction A-A et B-B)

X_{AB} : propriété de l'interaction A-B (propriété de même nature que X)

Un développement du modèle de Bragg-Williams fait apparaître un paramètre d'interaction entre les constituants. Par analogie, la relation C. III. 5. 1 est développée pour introduire le paramètre d'interaction, X_{ww} :

$$X = x.X_{AA} + (1-x).X_{BB} + x.(1-x).[2X_{AB} - X_{AA} - X_{BB}] \quad (C. III. 5. 2)$$

Si on pose, $X_{ww} = 2X_{AB} - X_{AA} - X_{BB}$ (C. III. 5. 3)

alors,

$$X = x.X_{AA} + (1-x).X_{BB} + x.(1-x).X_{ww} \quad (C. III. 5. 4)$$

Lorsque le paramètre d'interaction, X_{ww} est nul, on retrouve la loi de mélange classiquement utilisée :

$$X = x.X_{AA} + (1-x).X_{BB} \quad (C. III. 5. 5)$$

Quand X_{ww} est négatif, on observe une déviation négative par rapport à la relation C. III. 5. 5. La liaison A-B est plus défavorable que les liaisons A-A et B-B. Si X_{ww} est positif, la déviation par rapport à la loi de mélange C. III. 5. 5 est positive et l'interaction A-B est plus favorable que les liaisons entre des constituants de même nature.

En fonction de la nature de la propriété X , les essais d'application d'un modèle qui fait intervenir des interactions binaires s'est avéré ne pas décrire suffisamment l'évolution de la propriété X en fonction de la composition des mélanges. Pour appliquer le modèle au module de Young et à la résistance à la rupture, une évolution du modèle a donc été envisagé. Le module de Young et la résistance à la rupture traduisent respectivement la rigidité et la résistance du système. Pour essayer de décrire au mieux ces notions de rigidité et de résistance, nous avons choisi d'utiliser des interactions triangulaires qui font intervenir trois particules A et/ou B.

Dans cette variante du modèle précédent, les proportions de A et de B dans le mélange binaire AB sont toujours respectivement x et $(1-x)$, mais, "l'environnement" de chaque interaction (A-A, B-B ou A-B) est pris en compte en considérant trois particules au lieu de

deux. Chaque possibilité d'association de ces trois particules est associée à une probabilité de présence qui fait intervenir les concentrations des deux constituants A et B (Tableau C. 7).

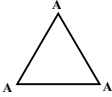
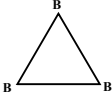
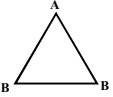
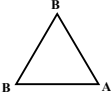
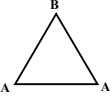
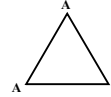
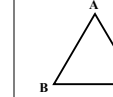
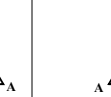
Nature de l'interaction								
Probabilité	x^3	$(1-x)^3$	$x(1-x)^2$	$(1-x)^2x$	$(1-x)x^2$	$x^2(1-x)$	$x^2(1-x)$	$(1-x)x(1-x)$

Tableau C. 7. Probabilités de présence des interactions entre trois constituants dans un mélange binaire AB

Par analogie avec l'équation C. III. 5. 1, une propriété X d'un mélange AB s'exprime alors par la relation suivante :

$$X = x^3.X_{AAA} + (1-x)^3.X_{BBB} + 3x.(1-x)^2.X_{ABB} + 3x^2.(1-x).X_{BAA} \quad (\text{C. III. 5. 6})$$

X : propriété du mélange binaire AB

X_{AAA} , X_{BBB} : propriétés des produits purs (correspondant à l'interaction  et )

X_{ABB} , X_{BAA} : propriétés de l'interaction  et , respectivement (propriété de même nature que X)

L'équation C. III. 5. 6 est développée pour définir deux paramètres d'interaction, X_{ww1} et X_{ww2} :

$$X = x.X_{AAA} + (1-x) X_{BBB} + x^2(1-x) [3X_{BAA} - 2X_{AAA} - X_{BBB}] + x(1-x)^2 [3X_{ABB} - X_{AAA} - 2X_{BBB}] \quad (\text{C. III. 5. 7})$$

$$\text{Si on pose, } X_{ww1} = 3X_{BAA} - 2X_{AAA} - X_{BBB} \quad (\text{C. III. 5. 8})$$

et

$$X_{ww2} = 3X_{ABB} - X_{AAA} - 2X_{BBB} \quad (\text{C. III. 5. 9})$$

L'expression C. III. 5. 7 devient alors :

$$X = x.X_{AAA} + (1 - x) X_{BBB} + x^2(1 - x) X_{ww1} + x(1 - x)^2 X_{ww2} \quad (\text{C. III. 5. 10})$$

Lorsque les paramètres d'interaction, X_{ww1} et X_{ww2} sont nuls, on retrouve la loi de mélange classique C. III. 5. 5. Lorsque ces deux paramètres sont négatifs, une déviation négative est observée par rapport à la relation C. III. 5. 5. Dans le cas contraire, la déviation est positive.

III. 5. 2. Essais de modélisation sur le module de Young et la résistance à la rupture mesurée en flexion trois points, σ_{rf} .

Nous avons appliqué les deux variantes du modèle proposé aux trois mélanges Vivapur 12[®]/A TAB[®], A TAB[®]/Fast Flo[®] et Vivapur 12[®]/Fast Flo[®]. L'évolution de chaque propriété mécanique est suivie à différentes porosités. Pour une porosité donnée, les propriétés du mélange pour ses différentes compositions massiques ont été obtenues par interpolation à partir des modèles exponentiels déterminés expérimentalement (Part. C. III. 2 .2 et Part. C. III. 3) (*Ryshkewitch, 1953* ^[166]). Un polynôme de degré 2 ou 3 est ensuite appliqué sur les points interpolés. Les coefficients du polynôme permettent ensuite de déterminer les différents paramètres du modèle.

III. 5. 2. 1. Modèle basé sur des interactions entre deux constituants.

➤ Module de Young, E.

Les Figure C. 39, Figure C. 40 et Figure C. 41 représentent l'application du modèle basé sur des interactions à deux constituants pour le module de Young des mélanges à des porosités constantes.

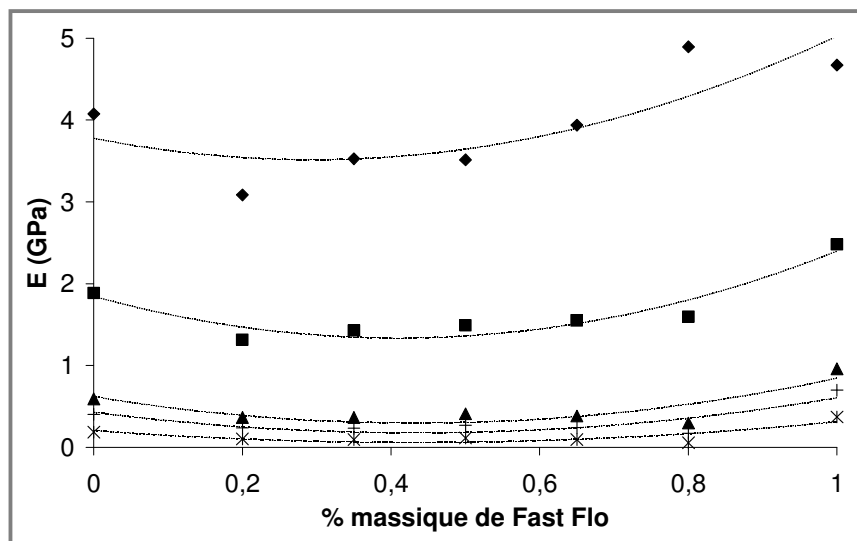


Figure C. 39. Modélisation du module de Young des mélanges Vivapur 12[®]/Fast Flo[®] obtenu à une porosité constante par un modèle basé sur des interactions à deux constituants

$$\begin{aligned}
 &(\diamond : \varepsilon = 10 \%, y = 3,0285x^2 - 1,7803x + 3,7775, R^2 = 0,6839 ; \blacksquare : \varepsilon = 20 \%, \\
 &y = 3,0397x^2 - 2,4874x + 1,8452, R^2 = 0,8948 ; \blacktriangle : \varepsilon = 35 \%, y = 1,7126x^2 - 1,4859x + 0,6190, \\
 &R^2 = 0,7418 ; + : \varepsilon = 40 \%, y = 1,3363x^2 - 1,1599x + 0,4286, R^2 = 0,7263 ; * : \varepsilon = 50 \%, \\
 &y = 0,7799x^2 - 0,6721x + 0,2050, R^2 = 0,7185)
 \end{aligned}$$

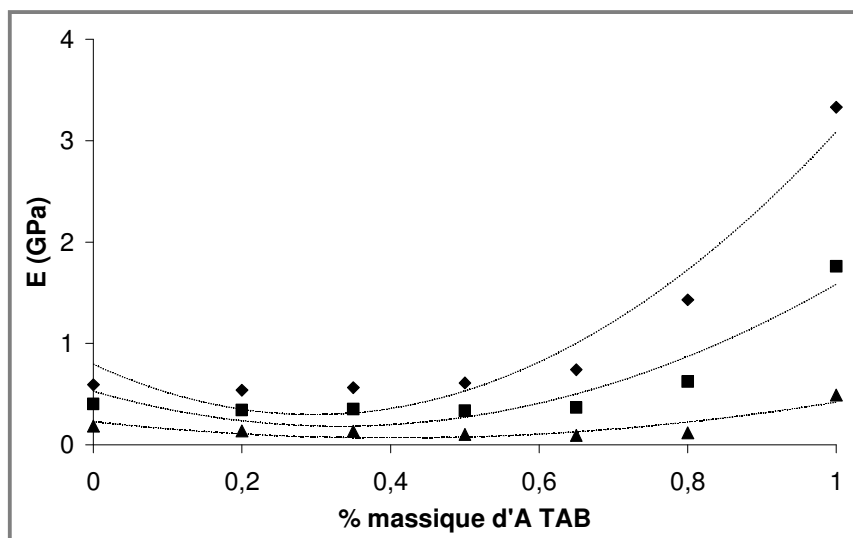


Figure C. 40. Modélisation du module de Young des mélanges Vivapur 12[®]/A TAB[®] obtenu à une porosité constante par un modèle basé sur des interactions à deux constituants

(♦ : $\varepsilon = 35 \%$, $y = 5,6370x^2 - 3,3452x + 0,7951$, $R^2 = 0,9429$; ■ : $\varepsilon = 40 \%$, $y = 3,1313x^2 - 2,0761x + 0,5289$, $R^2 = 0,8972$; ▲ : $\varepsilon = 50 \%$, $y = 0,9931x^2 - 0,800x + 0,2294$, $R^2 = 0,7903$)

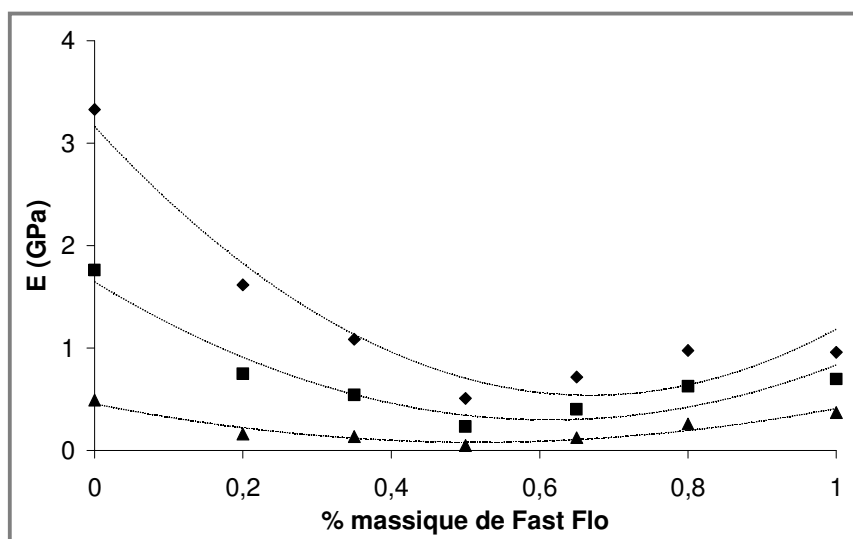


Figure C. 41. Modélisation du module de Young des mélanges A TAB[®]/Fast Flo[®] obtenu à une porosité constante par un modèle basé sur des interactions à deux constituants

(♦ : $\varepsilon = 35 \%$, $y = 5,8677x^2 - 7,8438x + 3,1600$, $R^2 = 0,9434$; ■ : $\varepsilon = 40 \%$, $y = 3,5860x^2 - 4,3976x + 1,6462$, $R^2 = 0,9173$; ▲ : $\varepsilon = 50 \%$, $y = 1,4053x^2 - 1,4502x + 0,4553$, $R^2 = 0,9152$)

Pour les trois mélanges binaires étudiés, la version du modèle basée sur des interactions à deux constituants semble permettre une bonne approximation de la tendance d'évolution du module de Young en fonction de la composition du mélange. Toutefois, le modèle a tendance à rendre moins apparentes les proportions massiques critiques des constituants du mélange, en particulier pour les mélanges Vivapur 12[®]/A TAB[®] et A TAB[®]/Fast Flo[®]. Dans le cas particulier de ces mélanges, le module de Young a une valeur pratiquement constante jusqu'à des proportions massiques d'A TAB[®] d'environ 65 %. Le modèle ne permet pas de décrire ce plateau puisqu'il passe même par un minimum.

La seconde étape de cette modélisation a consisté à reprendre les coefficients du polynôme pour calculer les différents paramètres du modèle, E_{AA} , E_{BB} et E_{ww} (équation C. III. 5. 4). Le Tableau C. 8 résume l'ensemble de ces paramètres.

Pour les trois mélanges binaires, le paramètre d'interaction, E_{ww} est négatif. Ce résultat est en accord avec ce qui a été observé expérimentalement, puisque pour les trois mélanges, l'écart par rapport au modèle linéaire C. III. 5. 5 est négatif. Plus E_{ww} est négatif, plus l'écart par rapport à la loi linéaire est important. Les valeurs des paramètres d'interaction sont indirectement reliées à l'intensité des liaisons entre les différents constituants des mélanges (*Leuenberger et Rohera, 1986* ^[112]). Pour les trois mélanges binaires étudiés, les interactions entre des constituants de même nature sont plus fortes (interactions de cohésion).

Pour les porosités de 35 à 50 %, les valeurs de E_{ww} obtenues pour les mélanges contenant de l'A TAB[®] sont du même ordre de grandeur pour une porosité donnée. En valeurs absolues, elles sont nettement supérieures aux valeurs de E_{ww} calculées pour le mélange Vivapur 12[®]/Fast Flo[®] pour la même gamme de porosité. L'affinité du Vivapur 12[®] pour le Fast Flo[®] (mélange VF) serait donc plus importante qu'avec l'A TAB[®] (mélanges VA et AF). Par contre, les valeurs de E_{ww} obtenues avec les mélanges Vivapur 12[®]/A TAB[®] et A TAB[®]/Fast Flo[®] semblent montrer que l'affinité de l'A TAB[®] pour le Fast Flo[®] et le Vivapur 12[®] serait du même ordre de grandeur.

	ε (%)	Paramètres du modèle		
Vivapur 12[®]/Fast Flo[®] VF		E_{FF}	E_{VV}	E_{ww}
	10	5,03	3,78	-3,03
	20	2,40	1,85	-3,04
	35	0,84	0,62	-1,71
	40	0,60	0,43	-1,34
	50	0,31	0,21	-0,78
Vivapur 12[®]/A TAB[®] VA		E_{AA}	E_{VV}	E_{ww}
	35	3,09	0,79	-5,64
	40	1,58	0,53	-3,13
	50	0,42	0,23	-0,99
A TAB[®]/Fast Flo[®] AF		E_{FF}	E_{AA}	E_{ww}
	35	1,18	3,16	-5,87
	40	0,83	1,65	-3,59
	50	0,41	0,46	-1,41

Tableau C. 8. Paramètres du modèle à deux constituants dans le cas du module de Young
(E_{FF}, E_{VV}, E_{AA}, E_{ww} : GPa)

➤ **Résistance à la rupture, σ_{rf} .**

Les Figure C. 42, Figure C. 43 et Figure C. 44 montrent l'application du modèle basé sur des interactions à deux constituants pour la résistance à la rupture des mélanges à des porosités constantes.

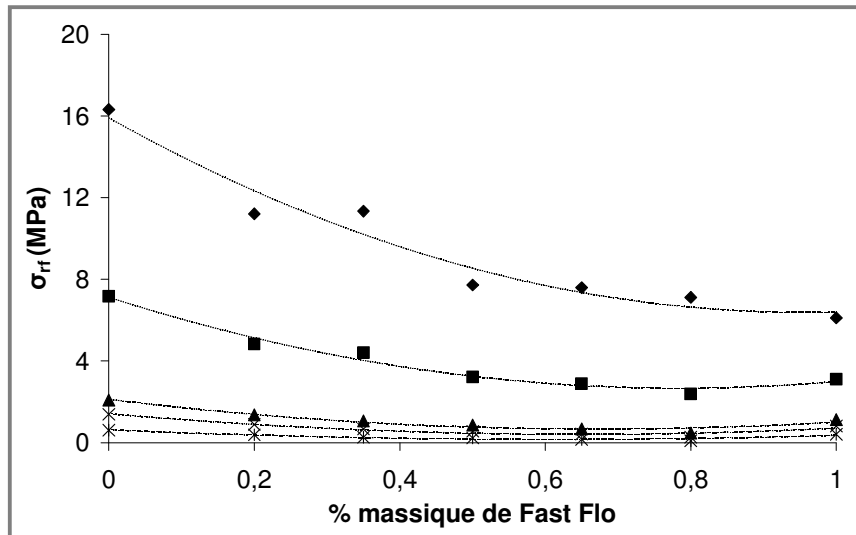


Figure C. 42. Modélisation de la résistance à la rupture des mélanges Vivapur 12®/Fast Flo® obtenue à une porosité constante par un modèle basé sur des interactions à deux constituants

(♦ : $\epsilon = 10\%$, $y = 10,454x^2 - 19,956x + 15,911$, $R^2 = 0,9506$; ■ : $\epsilon = 20\%$, $y = 7,2309x^2 - 11,352x + 7,1198$, $R^2 = 0,9790$; ▲ : $\epsilon = 35\%$, $y = 3,2305x^2 - 4,3446x + 2,1238$, $R^2 = 0,9444$; + : $\epsilon = 40\%$, $y = 2,3891x^2 - 3,0984x + 1,4182$, $R^2 = 0,9256$; * : $\epsilon = 50\%$, $y = 1,2737x^2 - 1,5526x + 0,6324$, $R^2 = 0,8889$)

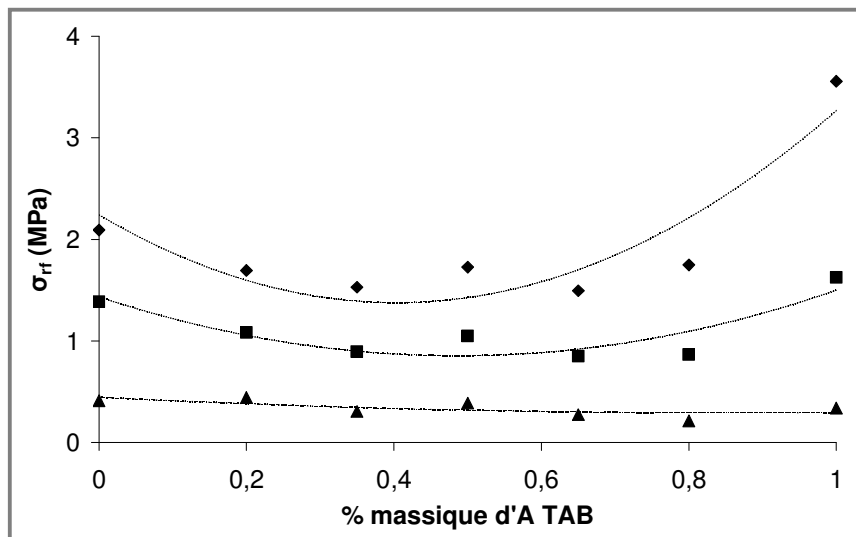


Figure C. 43. Modélisation de la résistance à la rupture des mélanges Vivapur 12®/A TAB® obtenue à une porosité constante par un modèle basé sur des interactions à deux constituants

(♦ : $\epsilon = 35\%$, $y = 5,3091x^2 - 4,2841x + 2,2424$, $R^2 = 0,8467$; ■ : $\epsilon = 40\%$, $y = 2,4482x^2 - 2,3828x + 1,4342$, $R^2 = 0,7818$; ▲ : $\epsilon = 50\%$, $y = 0,2058x^2 - 0,3573x + 0,4459$, $R^2 = 0,4930$)

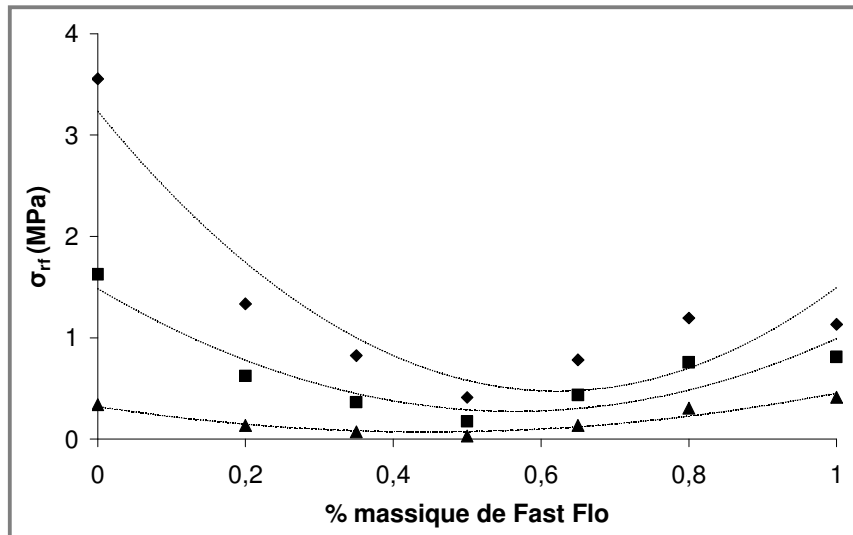


Figure C. 44. Modélisation de la résistance à la rupture des mélanges A TAB®/Fast Flo® obtenue à une porosité constante par un modèle basé sur des interactions à deux constituants

(♦ : $\epsilon = 35 \%$, $y = 7,1414x^2 - 8,8797x + 3,2342$, $R^2 = 0,8755$; ■ : $\epsilon = 40 \%$,
 $y = 3,7964x^2 - 4,2891x + 1,4857$, $R^2 = 0,8564$; ▲ : $\epsilon = 50 \%$, $y = 1,2575x^2 - 1,1247x + 0,3214$,
 $R^2 = 0,9198$)

Comme précédemment pour le module de Young, le modèle proposé est relativement proche des points interpolés. Mais, de manière identique au module de Young, il ne fait pas apparaître les variations de la résistance à la rupture au niveau des concentrations critiques. Pour le mélange Vivapur 12®/A TAB®, le modèle présente un minimum qui n'existe pas expérimentalement. Dans le cas du mélange A TAB®/Fast Flo®, le minimum mis en évidence avec le modèle est décalé par rapport à la valeur minimale interpolée.

Les différents paramètres du modèle, σ_{rfAA} , σ_{rfBB} et σ_{rfww} (équation C. III. 5. 4) déterminés par identification à partir des coefficients du polynôme de degré 2 sont reportés dans le Tableau C. 9.

	ε (%)	Paramètres du modèle		
Vivapur 12[®]/Fast Flo[®] VF		σ_{rFF}	σ_{rVV}	σ_{rww}
	10	6,41	15,91	-10,45
	20	3,00	7,12	-7,23
	35	1,01	2,12	-3,23
	40	0,71	1,42	-2,39
	50	0,35	0,63	-1,27
Vivapur 12[®]/A TAB[®] VA		σ_{rAA}	σ_{rVV}	σ_{rww}
	35	3,27	2,24	-5,31
	40	1,50	1,43	-2,45
	50	0,29	0,45	-0,21
A TAB[®]/Fast Flo[®] AF		σ_{rFF}	σ_{rAA}	σ_{rww}
	35	1,50	3,23	-7,14
	40	0,99	1,49	-3,80
	50	0,45	0,32	-1,26

Tableau C. 9. Paramètres du modèle à deux constituants dans le cas de la résistance à la rupture

(σ_{rFF} , σ_{rVV} , σ_{rAA} , σ_{rww} : MPa)

Tous les paramètres d'interaction, σ_{rww} calculés sont négatifs. Ces valeurs sont cohérentes avec les résultats expérimentaux qui mettaient en évidence un écart négatif par rapport à la loi de mélange C. III. 5. 5. Plus les valeurs de σ_{rww} sont négatives, plus le modèle s'éloigne de la loi de mélange linéaire. On observe également que σ_{rww} diminue lorsque la porosité totale du système diminue.

Pour des porosités de 35 à 50 %, les σ_{rww} les plus faibles en valeurs absolues sont obtenus avec le mélange Vivapur 12[®]/Fast Flo[®] comme dans le cas du module de Young. Les valeurs de σ_{rww} semblent également confirmer que le Vivapur 12[®] et le Fast Flo[®] ont plus

d'affinité l'un pour l'autre et que leur affinité pour l'A TAB[®] est plus faible. Par contre, l'affinité de l'A TAB[®] pour le Vivapur 12[®] et le Fast Flo[®] est pratiquement identique.

III. 5. 2. 2. Modèle basé sur des interactions triangulaires.

Pour étudier le module de Young et la résistance à la rupture, il nous a semblé plus intéressant d'utiliser la version du modèle qui fait appel à une triangulation. Des interactions triangulaires permettent de mieux rendre compte de la rigidité et de la résistance du système.

➤ Module de Young, E.

Cette variante du modèle est ajustée sur les modules de Young interpolés des différents mélanges au moyen d'un polynôme de degré 3 selon l'expression C. III. 5. 4 (Figure C. 45, Figure C. 46 et Figure C. 47).

Pour l'étude du module de Young, un modèle basé sur une triangulation semble plus adapté, et particulièrement pour les mélanges qui contiennent de l'A TAB[®]. Le résultat obtenu est plus proche des points interpolé et il permet également de rendre compte des variations importantes du module de Young pour certaines compositions particulières des mélanges.

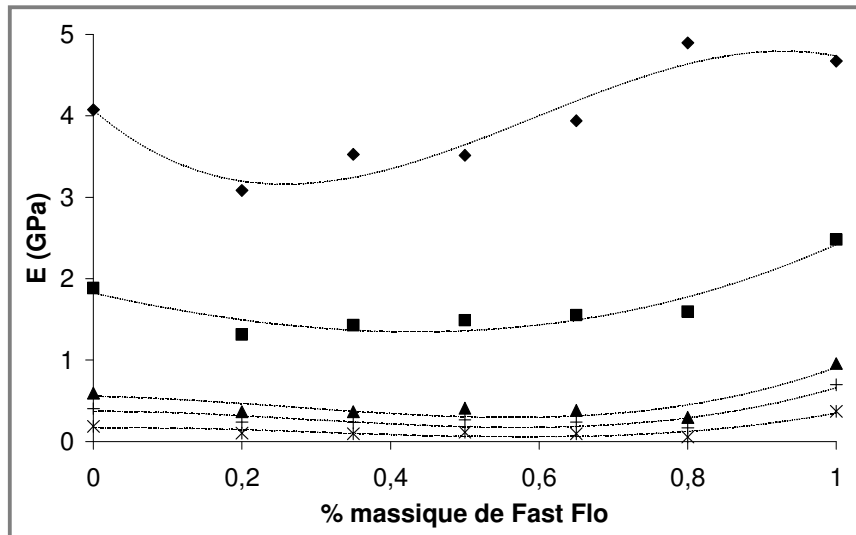


Figure C. 45. Modélisation du module de Young des mélanges Vivapur 12[®]/Fast Flo[®] obtenu à une porosité constante par un modèle basé sur des interactions triangulaires

(♦ : $\varepsilon = 10\%$, $y = -10,8190x^3 + 19,2570x^2 - 7,7725x + 4,0688$, $R^2 = 0,9057$; ■ : $\varepsilon = 20\%$,
 $y = 0,7942x^3 + 1,8484x^2 - 2,0475x + 1,8239$, $R^2 = 0,8980$; ▲ : $\varepsilon = 35\%$,
 $y = 2,3953x^3 - 1,8803x^2 - 0,1593x + 0,5545$, $R^2 = 0,8297$; + : $\varepsilon = 40\%$,
 $y = 2,0594x^3 - 1,7528x^2 - 0,0193x + 0,3732$, $R^2 = 0,8309$; * : $\varepsilon = 50\%$,
 $y = 1,3275x^3 - 1,2113x^2 + 0,0632x + 0,1692$, $R^2 = 0,8428$)

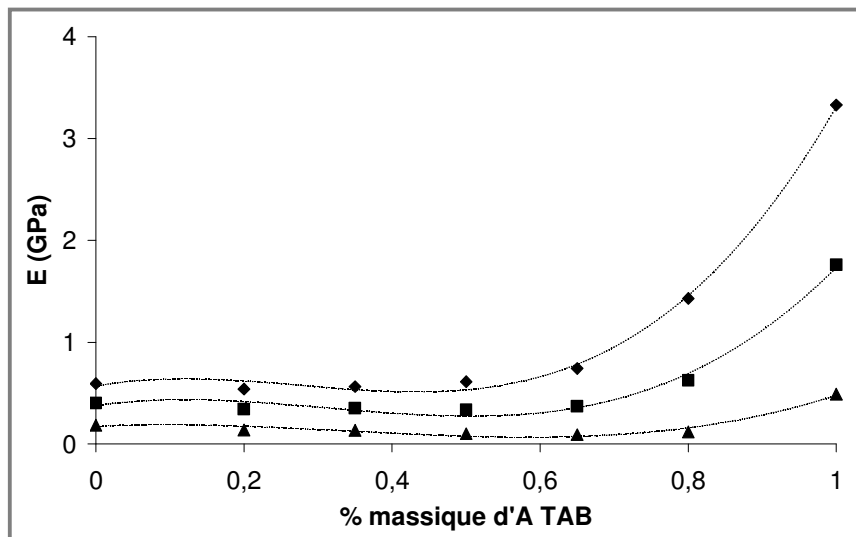


Figure C. 46. Modélisation du module de Young des mélanges Vivapur 12[®]/A TAB[®] obtenu à une porosité constante par un modèle basé sur des interactions triangulaires

(♦ : $\varepsilon = 35\%$, $y = 8,4189x^3 - 6,9913x^2 + 1,3175x + 0,5684$, $R^2 = 0,9973$; ■ : $\varepsilon = 40\%$,
 $y = 5,6026x^3 - 5,2727x^2 + 1,0269x + 0,3781$, $R^2 = 0,9909$; ▲ : $\varepsilon = 50\%$,
 $y = 2,0617x^3 - 2,0994x^2 + 0,3419x + 0,1739$, $R^2 = 0,9644$)

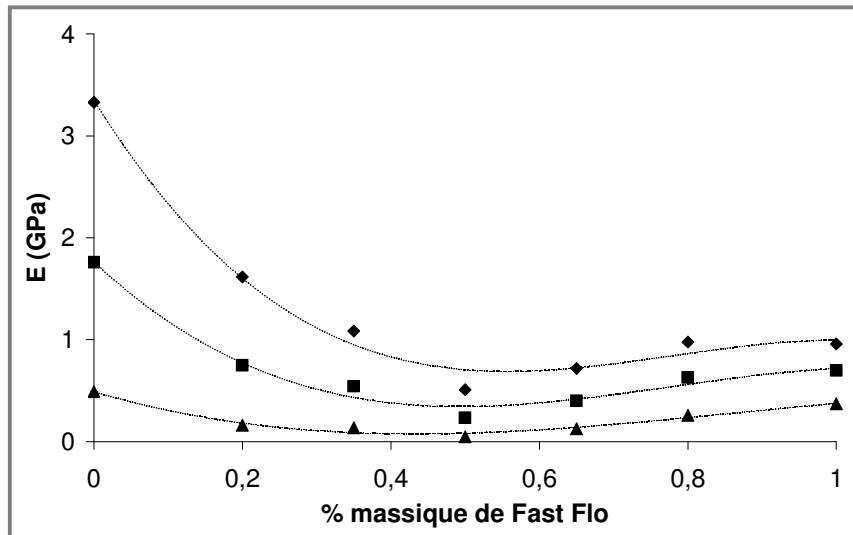


Figure C. 47. Modélisation du module de Young des mélanges A TAB®/Fast Flo® obtenu à une porosité constante par un modèle basé sur des interactions triangulaires

(♦ : $\varepsilon = 35 \%$, $y = -7,0041x^3 + 16,374x^2 - 11,723x + 3,3485$, $R^2 = 0,9869$; ■ : $\varepsilon = 40 \%$,
 $y = -4,3392x^3 + 10,095x^2 - 6,8008x + 1,7630$, $R^2 = 0,9796$; ▲ : $\varepsilon = 50 \%$,
 $y = -1,2654x^3 + 3,3033x^2 - 2,1510x + 0,4893$, $R^2 = 0,9681$)

Par identification, les deux paramètres d'interaction, E_{ww1} et E_{ww2} sont déterminés pour chaque mélange étudié (Tableau C. 10).

Pour les trois mélanges, les paramètres d'interaction sont négatifs (excepté pour E_{ww1} du mélange Vivapur 12®/Fast Flo® à une porosité de 10 % et pour E_{ww2} du mélange Vivapur 12®/A TAB® à une porosité de 50 % qui a une valeur pratiquement nulle). Par analogie avec le modèle à deux constituants, des paramètres négatifs sont le signe d'un écart négatif par rapport à une loi de mélange linéaire. Les interactions entre constituants de même nature sont plus fortes qu'entre les deux constituants du mélange.

Les E_{ww} dans lesquels l'A TAB® intervient majoritairement sont les plus négatifs. Les interactions qui font intervenir de l'A TAB® serait donc moins fortes.

	ϵ (%)	Paramètres du modèle			
Vivapur 12[®]/Fast Flo[®] VF		E_{FFF}	E_{VVV}	E_{ww1} (VFF)	E_{ww2} (FVV)
	10	4,73	4,07	2,38	-8,44
	20	2,42	1,82	-3,44	-2,64
	35	0,91	0,55	-2,91	-0,51
	40	0,66	0,37	-2,37	-0,31
	50	0,35	0,17	-1,44	-0,12
Vivapur 12[®]/A TAB[®] VA		E_{AAA}	E_{VVV}	E_{ww1} (VAA)	E_{ww2} (AVV)
	35	3,31	0,57	-9,85	-1,43
	40	1,73	0,38	-5,93	-0,33
	50	0,48	0,17	-2,02	0,04
A TAB[®]/Fast Flo[®] AF		E_{FFF}	E_{AAA}	E_{ww1} (AFF)	E_{ww2} (FAA)
	35	0,99	3,35	-2,37	-9,37
	40	0,72	1,76	-1,42	-5,76
	50	0,38	0,49	-0,77	-2,04

Tableau C. 10. Paramètres du modèle avec triangulation dans le cas du module de Young

(E_{FFF} , E_{VVV} , E_{AAA} , E_{ww1} , E_{ww2} : GPa)

➤ **Résistance à la rupture, σ_{rf} .**

Le modèle basé sur des interactions triangulaires est ajusté sur les valeurs interpolées de la résistance à la rupture des différents mélanges (Figure C. 48, Figure C. 49 et Figure C. 50).

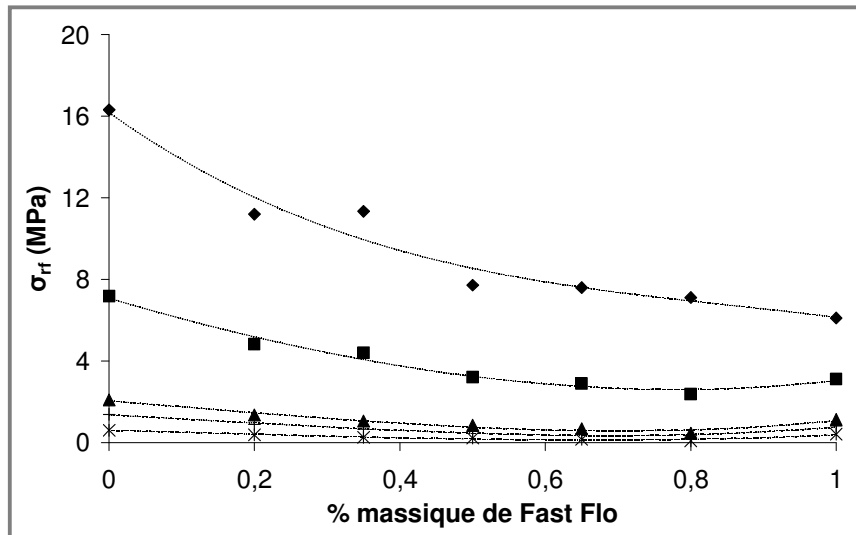


Figure C. 48. Modélisation de la résistance à la rupture des mélanges Vivapur 12®/Fast Flo® obtenu à une porosité constante par un modèle basé sur des interactions triangulaires

(♦ : $\varepsilon = 10 \%$, $y = -9,7560x^3 + 25,0880x^2 - 25,3590x + 16,1730$, $R^2 = 0,9566$; ■ : $\varepsilon = 20 \%$,
 $y = 1,5809x^3 + 4,8596x^2 - 10,4760x + 7,0772$, $R^2 = 0,9797$; ▲ : $\varepsilon = 35 \%$,
 $y = 2,6566x^3 - 0,7545x^2 - 2,8732x + 2,0523$, $R^2 = 0,9645$; + : $\varepsilon = 40 \%$,
 $y = 2,2203x^3 - 0,9414x^2 - 1,8687x + 1,3584$, $R^2 = 0,9551$; * : $\varepsilon = 50 \%$,
 $y = 1,3685x^3 - 0,7791x^2 - 0,7946x + 0,5955$, $R^2 = 0,9376$)

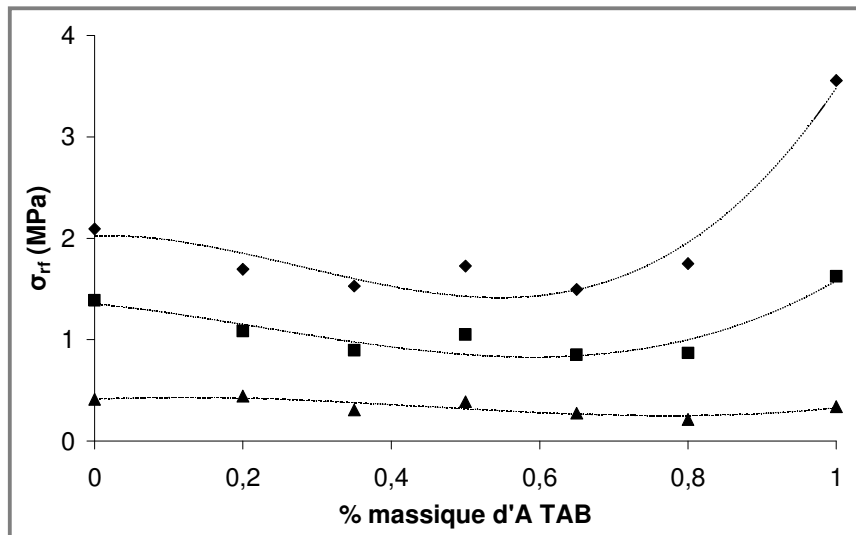


Figure C. 49. Modélisation de la résistance à la rupture des mélanges Vivapur 12®/A TAB® obtenu à une porosité constante par un modèle basé sur des interactions triangulaires

(♦ : $\varepsilon = 35 \%$, $y = 7,9793x^3 - 6,6598x^2 + 0,1351x + 2,0275$, $R^2 = 0,9449$; ■ : $\varepsilon = 40 \%$,
 $y = 2,9904x^3 - 2,0373x^2 - 0,7266x + 1,3537$, $R^2 = 0,8651$; ▲ : $\varepsilon = 50 \%$,
 $y = 1,2864x^3 - 1,7238x^2 + 0,3552x + 0,4112$, $R^2 = 0,6956$)

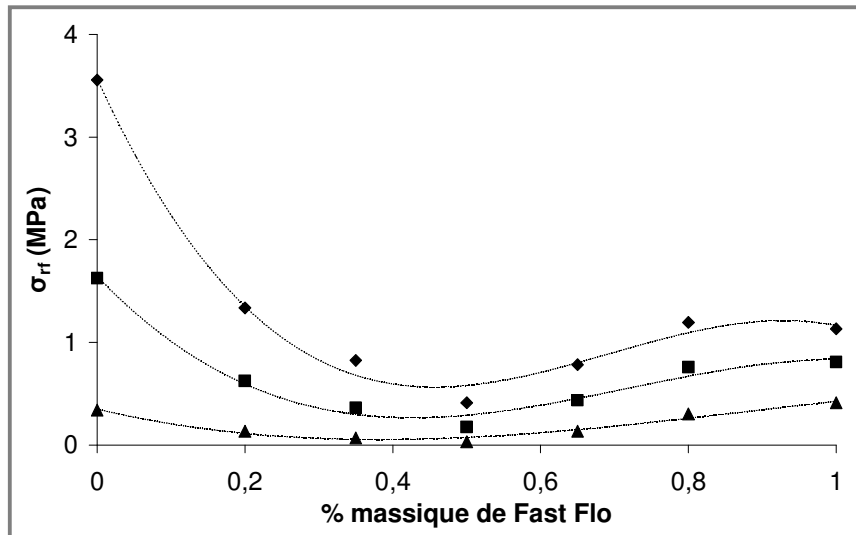


Figure C. 50. Modélisation de la résistance à la rupture des mélanges A TAB[®]/Fast Flo[®] obtenu à une porosité constante par un modèle basé sur des interactions triangulaires

(♦ : $\varepsilon = 35 \%$, $y = -12,349x^3 + 25,665x^2 - 15,719x + 3,5666$, $R^2 = 0,9905$; ■ : $\varepsilon = 40 \%$,
 $y = -5,8263x^3 + 12,5360x^2 - 7,5160x + 1,6425$, $R^2 = 0,9793$; ▲ : $\varepsilon = 50 \%$,
 $y = -1,0570x^3 + 2,8430x^2 - 1,7101x + 0,3499$, $R^2 = 0,9616$)

Comme pour le module de Young, cette version du modèle semble plus appropriée pour décrire la résistance à la rupture par rapport à la version du modèle qui ne prend en compte qu'une interaction à deux constituants.

Les paramètres d'interaction sont négatifs pour tous les mélanges, ce qui est en accord avec les données expérimentales. Comme avec le module de Young, on observe un écart négatif par rapport à une loi de mélange idéale.

On observe également que les paramètres d'interaction qui font intervenir majoritairement l'A TAB[®] sont les plus négatifs.

	ε (%)	Paramètres du modèle			
Vivapur 12[®]/Fast Flo[®] VF		σ_{rFFF}	σ_{rVVV}	σ_{rffw1} (VFF)	σ_{rffw2} (FVV)
	10	6,15	16,17	-5,58	-15,33
	20	3,04	7,08	-8,02	-6,44
	35	1,08	2,05	-4,56	-1,90
	40	0,77	1,36	-3,50	-1,28
	50	0,39	0,60	-1,96	-0,59
Vivapur 12[®]/A TAB[®] VA		σ_{rAAA}	σ_{rVVV}	σ_{rffw1} (VAA)	σ_{rffw2} (AVV)
	35	3,48	2,03	-9,30	-1,32
	40	1,58	1,35	-3,94	-0,95
	50	0,33	0,41	-0,85	0,44
A TAB[®]/Fast Flo[®] AF		σ_{rFFF}	σ_{rAAA}	σ_{rffw1} (AFF)	σ_{rffw2} (FAA)
	35	1,16	3,57	-0,97	-13,32
	40	0,84	1,64	-0,88	-6,71
	50	0,42	0,35	-0,73	-1,79

Tableau C. 11. Paramètres du modèle avec triangulation dans le cas de la résistance à la rupture

(σ_{rFFF} , σ_{rVVV} , σ_{rAAA} , σ_{rffw1} , σ_{rffw2} : MPa)

III. 5. 3. Conclusion.

Nous avons choisi un modèle issu de la physique statistique pour décrire l'évolution de deux propriétés mécaniques de trois systèmes binaires compactés en fonction de leurs compositions. Nous avons choisi de prendre en compte des interactions binaires et des interactions triangulaires.

Dans le cas particulier du module de Young et de la résistance à la rupture, il apparaît que le modèle qui fait intervenir des interactions triangulaires permet de mieux décrire les variations de ces deux propriétés mécaniques. Un modèle qui fait intervenir des interactions

triangulaires semble donc plus adapté pour l'étude de nos systèmes, puisqu'il permet de tenir compte de la rigidité et de la résistance du système.

Ce modèle permet également de calculer des paramètres d'interaction qui caractérisent l'affinité des différents constituants du système entre eux. Pour tous les mélanges étudiés et pour les deux propriétés mécaniques présentées, ces paramètres d'interaction sont négatifs. Ces valeurs négatives correspondent à un écart négatif par rapport à une loi de mélange linéaire.

IV. ANALYSE DES SYSTEMES BINAIRES COMPACTES EN MICROTOMOGRAPHIE X.

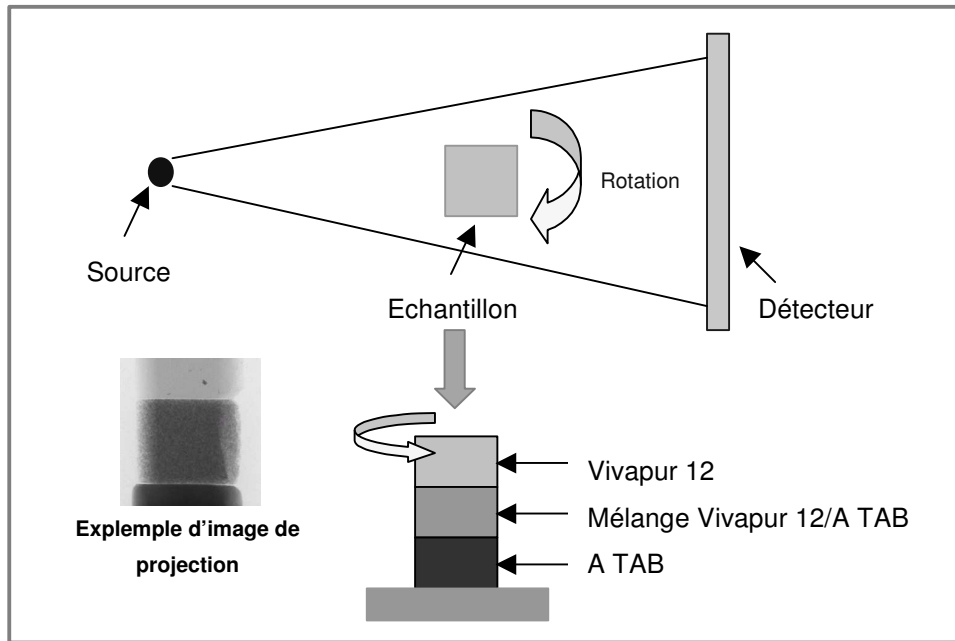
IV. 1. MATERIELS ET METHODES.

La microtomographie X est une technique non destructive qui permet de visualiser l'échantillon étudié sous la forme de coupes (Kak, 1979^[86]). Comme cela a été décrit dans le Chapitre B. III. 1, la microtomographie X est basée sur la loi de Beer-Lambert :

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu \cdot x} \quad (\text{C. IV. 1. 1})$$

Cette relation signifie que l'intensité du faisceau de rayons X qui a traversé une épaisseur de matériau, x est liée à l'intensité initiale du faisceau, I_0 et au coefficient d'atténuation du matériau, μ . La valeur de μ dépend de la nature chimique et physique du matériau (Phillips et Lannutti, 1993^[143]; 1997^[142]). L'atténuation du faisceau de rayons X dépend donc de la densité du matériau traversé. L'étude de deux constituants en mélange n'est donc possible que si ces deux constituants ont des masses volumiques particulières très différenciées. Dans le cas de cette étude, la microtomographie X s'applique donc particulièrement aux mélanges qui contiennent de l'A TAB[®] puisque sa masse volumique particulière est beaucoup plus importante que celle des deux autres excipients.

Cette étude a été menée sur des fragments de "barrettes" obtenues à partir des différents mélanges Vivapur 12[®]/A TAB[®] comprimés sous 120 MPa. Les masses volumiques particulières des deux excipients sont respectivement 2,8103 g. cm⁻³ pour l'A TAB[®] et 1,5402 g. cm⁻³ pour le Vivapur 12[®]. Le tomographe utilisé est de type SkyScan-1072 XRCT[®] (cf. Part. B. III. 2). Pour une même mesure, les échantillons sont constitués de la superposition de trois fragments de barrettes, un fragment d'une "barrette" de Vivapur 12[®] et d'A TAB[®] et un fragment d'une "barrette" d'un mélange binaire de ces deux constituants (Figure C. 51).



**Figure C. 51. Mesure en microtomographie X dans le cas des mélanges
Vivapur 12®/A TAB®**

Pour le cas particulier des fragments de "barrettes", la tension est réglée à 67 kV et l'intensité du faisceau est de 90 μ A. Le temps d'exposition est de 3,472 s. Les échantillons sont positionnés par rapport à la source afin d'obtenir une résolution de 14,20 μ m pour les mélanges VA36, VA28 et 12,02 μ m pour les autres échantillons. Pour diminuer l'effet de "durcissement du faisceau" (décrit dans le paragraphe B. III. 1 .1), un filtre d'aluminium de 1 mm est placé devant la source de rayons X pour atténuer les rayons de faibles énergies. Les échantillons placés sur le porte échantillon sont mis en rotation avec un incrément de rotation de 0,23°. L'ensemble des données recueillies correspond à l'acquisition de 826 projections. Chaque échantillon est ensuite reconstruit sous la forme de coupes transversales (1024 x 1024 pixels, 8-bit, format BMP) au moyen du logiciel fourni avec le microtomographe SkyScan-1072 XRCT®. Ce logiciel tient compte de la conicité du faisceau de rayons X. Les cercles concentriques qui parasitent l'image ("ring artefacts") sont en partie supprimés au moyen de l'option "Ring artefacts reduction" du logiciel.

IV. 2. ANALYSE DES MELANGES VIVAPUR 12[®]/A TAB[®].

Les images présentées sont les coupes X-Y obtenues à mi-hauteur pour les différents mélanges binaires (Figure C. 52). L'échelle de couleur utilisée est identique pour toutes les coupes. Sur ces coupes, l'A TAB[®] apparaît en rouge et le Vivapur 12[®] en bleu.

Les images obtenues en microtomographie X mettent en évidence une disposition du Vivapur 12[®] à la surface des échantillons au niveau des zones qui ont été directement en contact avec les pièces mécaniques (zones de friction particules/paroi). Ce phénomène est observable même pour de faibles proportions de Vivapur 12[®] dans le mélange (dès 20 % m/m). En raison de son comportement ductile, le Vivapur 12[®] a flué près des poinçons (σ_c (120 MPa) > $P_{y \text{ Viv}}$) et il recouvre la surface des "barrettes". Une observation similaire avait été faite par Leuenberger et Rohera (*Leuenberger et Rohera, 1986* ^[112]) en microscopie électronique à balayage au niveau de la surface de comprimés constitués de caféine (composé fragmentaire) et de lauryl sulfate de sodium (composé ductile). Ce type d'observation a un retentissement direct sur les propriétés de surface des systèmes compactés. Dans le cas des mélanges Vivapur 12[®]/A TAB[®] compactés à une pression de 120 MPa, les propriétés de surface que nous avons étudiées (c'est à dire la dureté Brinell et le module d'élasticité réduit) sont celles du Vivapur 12[®] lorsqu'il représente de 20 à 100 % (m/m) du mélange (Figure C. 53). Ces deux propriétés sont à différencier des propriétés mécaniques qui caractérisent le volume de l'échantillon.

Il est également intéressant d'interpréter les images obtenues en microtomographie X en terme de percolation de composition (*Bouvard, 2000* ^[13]). En gardant à l'esprit que les images obtenues ne nous donnent qu'une vision en deux dimensions du système, il est possible de mettre en évidence les seuils de percolation de composition au sein de la fraction solide pour les deux constituants du mélange. En deux dimensions, il semble que l'A TAB[®] commence à former un réseau de percolation pour des proportions massiques d'environ 35 %. Sur le cliché du mélange Vivapur 12[®]/A TAB[®] 50/50 m/m (Figure C. 52d), les deux composants apparaissent sous la forme de deux réseaux continus imbriqués. Pour une composition Vivapur 12[®]/A TAB[®] 35/65 m/m, le Vivapur 12[®] ne forme plus un réseau continu (Figure C. 52e). Cette transition correspond au seuil de percolation de composition du Vivapur 12[®].

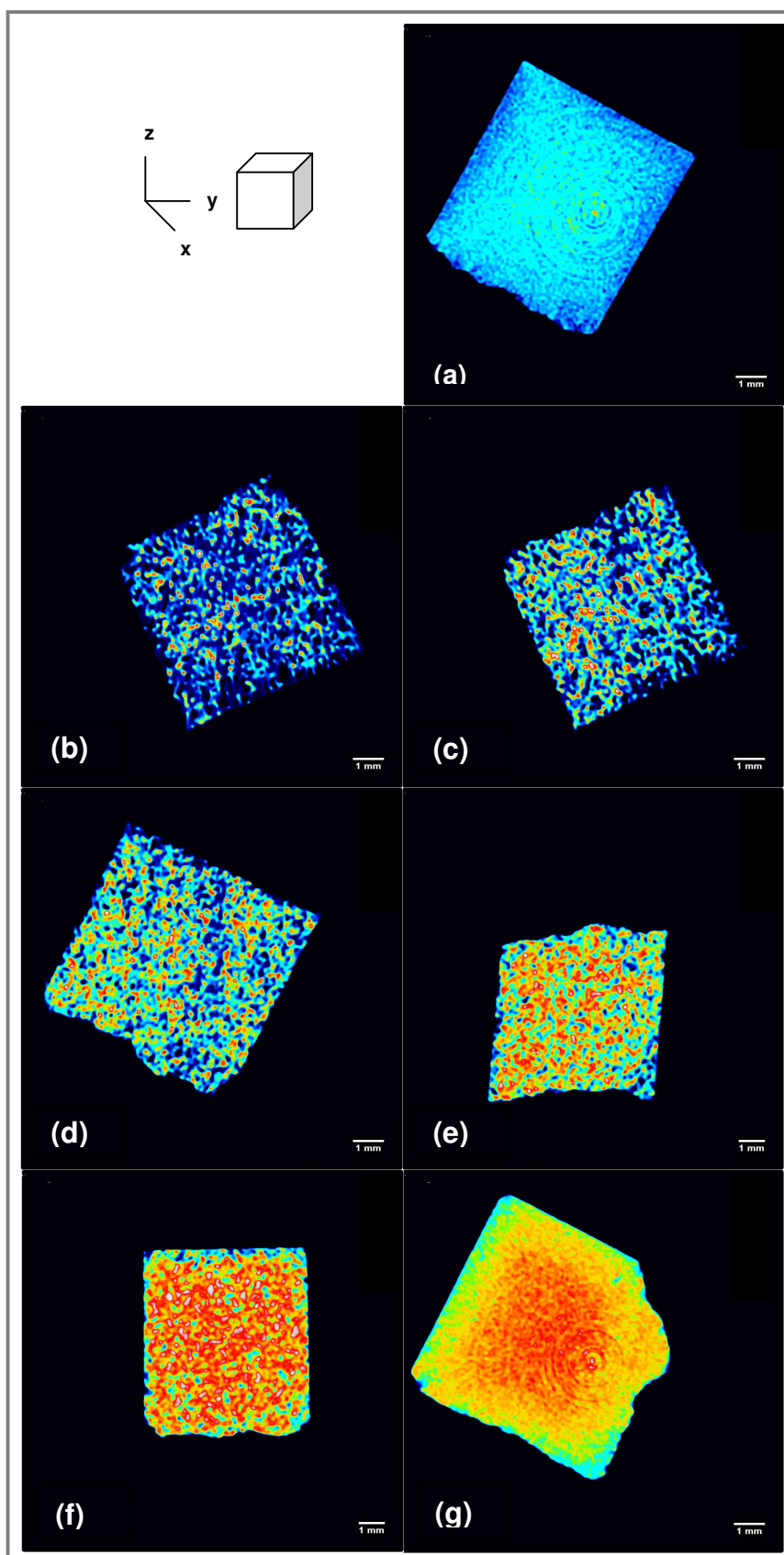


Figure C. 52. Coupes X-Y obtenues à mi-hauteur pour les différents mélanges compactés à 120 MPa, (a) Vivapur 12®, (b) VA82, (c) VA63, (d) VA55, (e) VA36, (f) VA28, (g) A TAB®

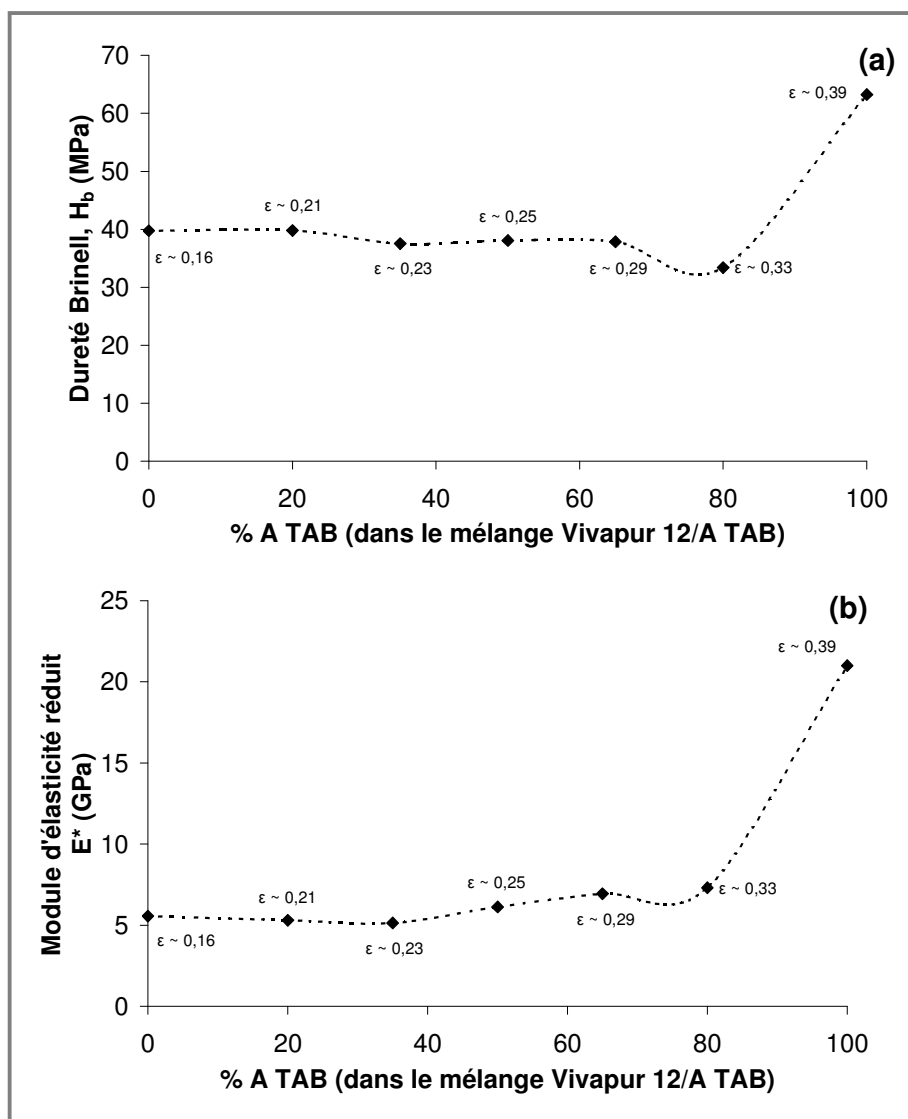


Figure C. 53. Variations de la dureté Brinell et du module d'élasticité réduit du mélange Vivapur 12[®]/A TAB[®] comprimé à une pression constante de 120 MPa

Les deux seuils de percolation de composition qui ont été mis en évidence à l'aide de la microtomographie X (35 et 65 % m/m d'A TAB[®]) sont en bonne corrélation avec ce qui est observé au niveau de la résistance à la rupture (mesurée en flexion trois points) et du module de Young des différents mélanges (Figure C. 54 et Figure C. 55).

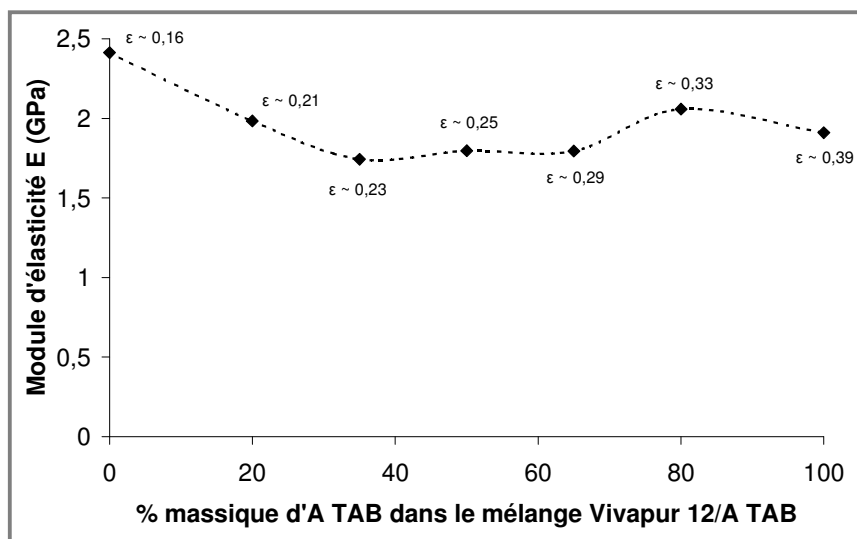


Figure C. 54. Variation du module de Young du mélange Vivapur 12[®]/A TAB[®] comprimé à 120 MPa

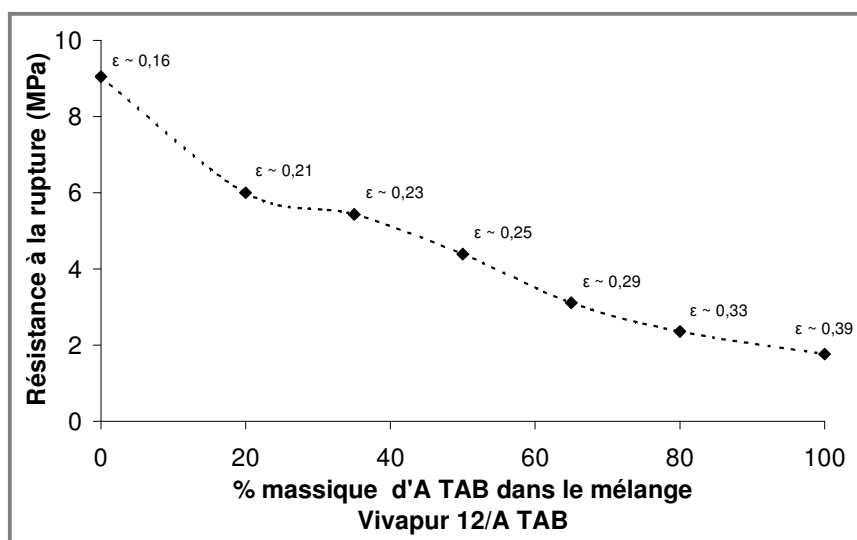


Figure C. 55. Variation de la résistance à la rupture mesurée en flexion trois points du mélange Vivapur 12[®]/A TAB[®] comprimé à 120 MPa

Au niveau de la Figure C. 54 et de la Figure C. 55, le seuil de percolation de l'A TAB[®] est mis en évidence pour les deux propriétés étudiées. Ce seuil de percolation de composition correspond à des proportions massiques d'environ 30 % d'A TAB[®]. Au niveau du module de Young, le seuil de percolation de composition du Vivapur 12[®] apparaît également pour des proportions massiques d'environ 65 % d'A TAB[®]. Par contre, ce seuil est moins visible au

niveau de la représentation de la variation de la résistance à la rupture en fonction de la composition du mélange.

CONCLUSION GENERALE

Les excipients étudiés (A TAB[®], Fast Flo[®] et Vivapur 12[®]) ont été choisis car ils sont représentatifs des excipients utilisés dans le domaine pharmaceutique, mais également car les données de la littérature ont mis en évidence des comportements en compression très différenciés. Ces trois produits ont été étudiés seuls et sous la forme de mélanges binaires.

✓ **SYSTEMES SIMPLES.**

Les résultats obtenus sur la compressibilité des trois excipients ont confirmé leurs aptitudes à la compression très différentes.

Les énergies mises en jeu au cours de la compression (énergies ramenées à la masse du comprimé) sont très différenciées entre les trois produits. L'énergie de compression est la plus importante pour le Vivapur 12[®] qui se caractérise également par une tendance à la recouvrance élastique instantanée élevée.

Des trois excipients étudiés, l'A TAB[®] possède la compressibilité la plus faible avec notamment une gamme de porosité beaucoup plus réduite par rapport au Vivapur 12[®] et au Fast Flo[®].

De plus, les paramètres extraits du modèle de Heckel ont confirmé le comportement ductile du Vivapur 12[®] et le comportement fragmentaire de l'A TAB[®]. Le Fast Flo[®] se caractérise par un comportement intermédiaire.

La **microtomographie X** est une technique émergente dans l'étude des comprimés pharmaceutiques. Nous l'avons utilisée pour caractériser la fraction solide des comprimés de Vivapur 12[®]. Comme cette technique est encore peu utilisée, il a été nécessaire, au préalable, **de valider la technique dans le domaine d'application dans lequel nous voulions la mettre en œuvre**. Cette étape de validation nous a permis de vérifier que dans le cas des comprimés de Vivapur 12[®], la loi de Beer-Lambert était vérifiée. Après une étape de calibration, nous avons mis en évidence une **hétérogénéité au niveau de la répartition de la masse volumique au sein des comprimés**. Cette hétérogénéité se traduit par la présence d'un anneau hyper densifié au niveau des surfaces du comprimé qui ont été en contact avec les parois de la matrice. Au contraire, le centre du comprimé a une masse volumique inférieure à sa masse volumique apparente moyenne. Cette différence entre le centre et la périphérie est de plus accentuée lorsque la pression appliquée a été plus importante. Nous avons également mis en évidence localement des noyaux de fortes et de faibles masses volumiques. Ces observations sont en accord avec les données de la littérature et avec les résultats généralement obtenus par la modélisation numérique.

La cartographie de la répartition de la masse volumique obtenue par la technique de microtomographie X semble donc montrer que **la différence entre les propriétés du volume (résistance à la rupture, module de Young, ...) et les propriétés de surface (dureté en indentation, ...) doit être faite**. Quelle que soit la propriété mécanique étudiée, les modèles présentés dans la littérature font intervenir le couple Propriété mécanique/Porosité moyenne du compact. Nos résultats ne remettent pas en cause ces modèles, par contre, il semblerait plus adapté de prendre en compte une échelle de porosité décalée lorsque ces modèles sont appliqués à des propriétés de surface (notamment si l'on s'intéresse à la détermination de grandeurs caractéristiques du matériau).

Ces observations prennent également toute leur importance dans les problèmes de friabilité et de collage (phénomène de "picking" par exemple).

En plus des différences observées pour une même propriété mécanique entre les trois excipients, nous avons également mis en évidence, **pour un même excipient, des variations marquées entre les propriétés mécaniques caractéristiques du volume du compact (module de Young et résistance à la rupture) et les propriétés mécaniques caractéristiques de la surface (dureté Brinell et module d'élasticité réduit)**. Ces différences entre surface et volume peuvent être reliées aux observations faites au moyen de la microtomographie X. Les variations entre surface et volume les plus importantes ont été obtenues avec les compacts de Fast Flo[®] et d'A TAB[®].

Le **modèle de la percolation** est de plus en plus rencontré dans le domaine de la compression de composés pharmaceutiques. Dans ce travail, nous avons voulu l'appliquer aux trois systèmes étudiés.

La conclusion majeure est que **ce modèle présente des limites**. L'exposant critique ne semble pas universel pour une propriété mécanique donnée et les seuils de densité critique obtenus restent difficile à interpréter.

✓ **MELANGES BINAIRES.**

Le suivi de l'évolution de la porosité des mélanges (à une contrainte de compression fixée) en fonction de la composition massique du mélange a permis de **mettre en évidence une relation linéaire Porosité/Composition massique**. Cette relation permet donc de déterminer la porosité d'un mélange compacté sous une pression donnée à partir des données recueillies au cours de l'étude des systèmes simples (quelles que soient les proportions des deux constituants dans le mélange).

Par contre, pour les différents mélanges étudiés, **le seuil moyen d'écoulement plastique, P_y , n'évolue pas linéairement avec la composition massique du mélange.** Mais en raison de la relation particulière qui a été mise en évidence entre la porosité et la composition du mélange, nous avons proposé une **méthode de calcul indirect du seuil moyen d'écoulement plastique du mélange.** Cette **méthode prédictive** permet une bonne approximation des propriétés de densification et de déformation d'un mélange quelle que soit sa composition.

Notre travail a donc permis de proposer un modèle intéressant dans des étapes d'optimisation de formulation. En effet, il permet d'avoir accès aux propriétés en compression de systèmes en mélange grâce à l'exploitation des connaissances acquises sur les propriétés de densification des constituants de ce mélange.

Pour toutes les **propriétés mécaniques** auxquelles nous nous sommes intéressés, **les lois de proportionnalités simples classiquement utilisées en mécanique ne sont pas applicables.** Une déviation négative par rapport à ces lois simples a été observée avec parfois même le passage par des minima.

De plus, nous avons mis en évidence que **les propriétés mécaniques qui caractérisent la surface des compacts sont régies par le composé le plus plastique** dès que sa proportion massique dans le mélange est égale à environ 30 à 20 %. Ceci est un aspect important à prendre en compte par le formulateur. En effet, un changement de formulation dans la gamme de concentration pour laquelle le constituant plastique recouvre la surface du compact n'aura aucune conséquence sur les propriétés de surface du mélange compacté.

Pour rester dans une optique d'aide à la formulation, nous avons voulu proposer **un modèle pour décrire l'évolution du module d'élasticité et de la résistance à la rupture en fonction de la composition du mélange.** Après ajustement, une approche basée sur des **interactions triangulaires** et sur la probabilité de présence de ces interactions semble la plus adaptée. Ce modèle permet de tenir compte de la rigidité et de la résistance du système. Les paramètres de ce modèle permettent également de caractériser la nature et l'intensité des interactions entre des constituants de même nature et de natures différentes (paramètre d'interaction).

Des essais de **microtomographie X** ont également été menés sur des mélanges **Vivapur 12®/A TAB®** compactés. Ces études ont confirmées les résultats qui avaient été obtenus en microindentation, puisque **le Vivapur 12® a été mis en évidence au niveau des surfaces des compacts qui ont été en contact avec les pièces mécaniques**, pour des proportions massiques comprises entre 20 et 100 %. Les projections obtenues ont

également permis de mettre en évidence **les seuils de percolation de composition des deux excipients** pour des proportions massiques de Vivapur 12[®] d'environ 35 et 65 %.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **S.A.S. Aly.**
A new approach for evaluating the compressional behaviour of pharmaceutical powders. I. Powder mixtures containing non-compressible components, S. T. P. 3(3) (1993) 221-226.
- [2] **O.K. Antikainen, J.K. Ylirusi.**
New parameters derived from tablet compression curves. Part II. Force-displacement curve, Drug Dev. Ind. Pharm. 23 (1997) 81-93.
- [3] **M.F. Ashby, D.R.H. Jones.**
Matériaux. 1. Propriétés et applications, Dunod (1998).
- [4] **I. Aydin, B.J. Briscoe, K.Y. Sanhtürk.**
The internal form of compacted ceramic components: a comparison of a finite element modelling with experiment, Powder Technol. 89 (1996) 239-254.
- [5] **J. Barra, F. Falson-Rieg, E. Doelker.**
Influence of the organization of binary mixes on their compactibility, Pharm. Res. 16 (1999) 1449-1455.
- [6] **F. Bassam, P. York, R.C. Rowe, R.J. Roberts.**
The young's modulus of binary powder mixtures, Powder Technol. 65 (1991) 103-111.
- [7] **F. Bassam, P. York, R.C. Rowe, R.J. Roberts.**
Young's modulus of powders used as pharmaceutical excipients, Int. J. Pharm. 64 (1990) 55-60.
- [8] **D. Bielawski, G. Couarraze, B. Leclerc, P. Tchoreloff.**
Procédé et micropresse pour caractériser les propriétés mécaniques des solides pharmaceutiques, (World Patent WO 02084254, 2002).
- [9] **C.J.D. Blaey, J. Polderman.**
Compression of pharmaceuticals. I. The quantitative interpretation of force-displacement curves, Pharm. Weekbl. 105 (1970) 241-250.
- [10] **C.J.D. Blaey, J. Polderman.**
Compression of pharmaceuticals. II. Registration and determination of force-displacement curves using a small digital computer, Pharm. Weekbl. 106 (1971) 57-65.
- [11] **C.J.D. Blaey, J. Polderman.**

- The quantitative interpretation of force-displacement measurements, *Pharm. Weekbl.* 106 (1971) 57-65.
- [12] **D. Blattner, M. Kolb, H. Leuenberger.**
Percolation theory and compactibility of binary powder systems, *Pharm. Res.* (1990) 113-117.
- [13] **D. Bouvard.**
Densification behaviour of mixtures of hard and soft powders under pressure, *Powder Technol.* 111 (2000) 231-239.
- [14] **S.R. Broadbent, J.M. Hammersley.**
Percolation process. I. Crystals and mazes, *Proc. Camb. Phil. Soc.* 53 (1957) 629.
- [15] **V. Busignies.**
Propriétés mécaniques de compacts à base de lactoses: Influence du polymorphisme, DEA "Pharmacotechnie et Biopharmacie", Université Paris XI, 2002.
- [16] **V. Busignies, P. Tchoreloff, B. Leclerc, M. Besnard, G. Couarraze.**
Compaction of crystallographic forms of pharmaceutical granular lactoses. I. Compressibility, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58 (2004) 569-576.
- [17] **V. Busignies, P. Tchoreloff, B. Leclerc, C. Hersen, G. Keller, G. Couarraze.**
Compaction of crystallographic forms of pharmaceutical granular lactoses. II. Compacts mechanical properties, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58 (2004) 577-586.
- [18] **R.L. Carr.**
Classifying flow properties of solids, *Chem. Eng.* 65 (1965) 69-72.
- [19] **R.L. Carr.**
Evaluating flow properties of solids, *Chem. Eng.* 72 (1965) 163-168.
- [20] **J.T. Carstensen, J.M. Geoffroy, C. Dellamonica.**
Compression characteristics of binary mixtures, *Powder Technol.* 62 (1990) 119-124.
- [21] **B. Castel.**
Mise en forme des solides, aspects théoriques, www.techniques-ingenieur.fr, (1995).
- [22] **S. Castillo-Rubio, L. Villafuerte-Robles.**
Compactibility of binary mixtures of pharmaceutical powders, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 41 (1995) 309-314.
- [23] **S.Y. Chan, N. Pilpel, D.C.-H. Cheng.**

- The tensile strengths of single powders and binary mixtures, Powder Technol. 34 (1983) 173-189.
- [24] **D.C.-H. Cheng.**
The tensile strength of powders, Chem. Eng. Sci. 23 (1968) 1405-1420.
- [25] **T.S. Chow.**
The effect of particle shape on the mechanical properties of filled polymers, J. Mat. Sci. 15 (1980) 1873-1888.
- [26] **R. Consiglio, D.R. Baker, G. Paul, H.E. Stanley.**
Continuum percolation thresholds for mixtures of spheres of different sizes, Phys. A 319 (2003) 49-55.
- [27] **G.D. Cook, M.P. Summers.**
Effect of compression speed on the tensile strength of tablets of binary mixtures containing aspirin, J. Pharm. Pharmacol. 42 (1990) 462-467.
- [28] **G.D. Cook, M.P. Summers.**
The tensile strength of aspirin-Emcompress tablets, J. Pharm. Pharmacol. 37 (1985) 29.
- [29] **G. Couarraze.**
Cours de DEA "Pharmacotechnie et Biopharmacie" - Propriétés mécaniques des solides, (Université Paris XI, 2001).
- [30] **K. Danjo, C. Ertell, J.T. Carstensen.**
Effect of compaction speed and die diameter on Athy-Heckel and hardness parameters of compressed tablets, Drug Dev. Ind. Pharm. 15 (1989) 1-10.
- [31] **E. Doelker.**
Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products, Drug. Dev. Ind. Pharm. 19 (1993) 2399-2471.
- [32] **E. Doelker, D. Massuelle.**
Benefits of die-wall instrumentation for research and development in tableting, Eur. J. Pharm. Biopharm. 58 (2004) 427-444.
- [33] **C. Doldan, C. Souto, A. Concheiro, R. Martinez-Pacheco, J.L. Gomez-Amoza.**
Dicalcium phosphate dihydrate and anhydrous dicalcium phosphate for direct compression: a comparative study, Int. J. Pharm. 124 (1995) 69-74.

- [34] **M. Duberg, C. Nystrom.**
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. Technol. Prod. Manuf.* 6 (1985) 17-25.
- [35] **M. Durr, D. Hansen, H. Harwalik.**
Kennzahlen zur beurteilung der verpressbarkeit von pulvern und granulaten, *Pharm. Ind.* 34 (1972) 905-911.
- [36] **F. Ehrburger, J. Lahaye.**
Behaviour of colloidal silicas during uniaxial compaction, *J. Phys. France* 50 (1989) 1349-1359.
- [37] **L. Farber, G. Tardos, J.N. Michaels.**
Use of X-ray tomography to study the porosity and morphology of granules, *Powder Technol.* 132 (2003) 57-63.
- [38] **L.A. Feldkamp, L.C. Davis, J.W. Kress.**
Practical cone-beam algorithm, *J. Opt. Soc. Am.* 1 (1984) 612-619.
- [39] **J. Fell.**
Recent research into tableting, *Labo-Pharma Probl. Tech.* 31 (1983) 353-358.
- [40] **J.T. Fell.**
Compaction properties of binary mixtures; *Pharmaceutical Powder Compaction Technology. Drugs and the pharmaceutical Sciences*, in, Vol. 71 (1996) 501-515.
- [41] **J.T. Fell, J.M. Newton.**
Determination of tablet strength by diametral compression test, *J. Pharm. Sc.* 59 (1970) 688-691.
- [42] **J.T. Fell, J.M. Newton.**
The prediction of the tensile strength of tablets, *J. Pharm. Pharmacol.* 22 (1970) 247-248.
- [43] **P. Fichou.**
Mécanique des milieux déformables, www.librecours.org, (2004).
- [44] **M.E. Fisher, J.W. Essam.**
Some cluster size and percolation problems, *J. Math. Phys.* 2 (1961) 609-619.
- [45] **P.J. Flory.**

- Molecular size distribution in three dimensional polymers, J. AM. Chem. Soc. 63 (1941) 3083-3100.
- [46] **D. François, A. Pineau, A. Zaoui.**
Comportement mécanique des matériaux. Viscoplasticité, endommagement, mécanique de la rupture, mécanique du contact, in: (1995) 115-178.
- [47] **J.S.M. Garr, M.H. Rubinstein.**
The effect of rate of force application on the properties of microcrystalline cellulose and dibasic calcium phosphate mixtures, Int. J. Pharm. 73 (1991) 75-80.
- [48] **J. Garrigues.**
Statique des solides élastiques en petites déformations, (ESM Marseille, 2001).
- [49] **M.L. Garzon, L. Villafuerte-Robles.**
Compactibility of mixtures of calcium carbonate and microcrystalline cellulose, Int. J. Pharm. 2312 (2002) 33-41.
- [50] **J.M. Geoffroy, J. Carstensen.**
Effects of measurement methods on the properties of materials., Powder Technol. 68 (1991) 91-96.
- [51] **J. Gillard.**
De la poudre au comprimé. Evolution de la microstructure., Labo. Pharm. Probl. Tech. 309 (1981) 359-369.
- [52] **Y. Gonthier.**
Contribution à l'étude du comportement mécanique des poudres pharmaceutiques sous pression, Thèse de Doctorat, Université Paris XI, 1984.
- [53] **A. Griffith.**
The phenomena of rupture and flow in solids, Philos. Trans. Roy. Soc. London. Math. Phys. Sci. 221 (1920) 163-198.
- [54] **E. Guyon, S. Roux, D.J. Bergman.**
Critical behaviour of electric failure thresholds in percolation, J. Phys. 48 (1987) 903-904.
- [55] **E. Guyon, S. Roux, A. Hansen, D. Bideau, J.-p. Troadec, H. Crapo.**
Non-local and non-linear problems in the mechanics of disordered systems: application to granular media and rigidity problems, Rep. Prog. Phys. 53 (1990) 373-419.

- [56] **J.C. Guyot, A. Delacourte, B. Devise, M. Traisnel.**
Optimisation en technologie pharmaceutique, Labo Pharma Probl. Tech. 25 (1977) 209-214.
- [57] **J.C. Halpin, S.W. Tsai.**
Effects of environmental factors on composite materials, (Air Force Technical Report AFML–TR–67–423, Dayton, 1969) 732.
- [58] **R.W. Hamilton, M.F. Forster, R.J. Bashwood, P.D. Lee.**
Application of X-ray tomography to quantify the distribution of TiB₂ particulate in aluminium, Scripta Materialia 46 (2002) 25-29.
- [59] **Z. Hashin.**
Elastic moduli of heterogeneous materials, J. Appl. Mechanics 29 (1962) 143-150.
- [60] **D.P.H. Hasselman.**
On the porosity dependence of the elastic moduli of polycrystalline refractory materials, J. Am. Ceram. Soc. 45 (1962) 452-453.
- [61] **W. Heckel.**
An analysis of powder compaction phenomena, Trans. Metal. Soc. A. I. M. E. 221 (1961) 671-675.
- [62] **W. Heckel.**
Density-pressure relationship in powder compaction, Trans. Metal. Soc. A. I. M. E. 221 (1961) 1001-1008.
- [63] **J.A. Hersey, J. Rees.**
Deformation of particles during briquetting, Nature PS 230 (1971) 96.
- [64] **H.E.N. Hiestand, D.P. Smith.**
Indices of tableting performance, Powder Technol. 38 (1984) 145-159.
- [65] **L.E. Holman.**
The compaction behaviour of particulate materials. An elucidation based on percolation theory, Powder Technol. 66 (1991) 265-280.
- [66] **L.E. Holman.**
The compressibility of pharmaceutical particulate systems. An illustration of percolation, Int. J. Pharm. 71 (1991) 81-94.
- [67] **L.E. Holman.**

The normalization of the solid fraction of particulate compacts, *Int. J. Pharm.* 89 (1993) R17 - R21.

[68] L.E. Holman, H. Leuenberger.

The effect of varying the composition of binary powder mixtures and compacts on their properties: a percolation phenomenon, *Powder Technol.* 60 (1990) 249-258.

[69] L.E. Holman, H. Leuenberger.

The relationship between solid fraction and mechanical properties of compacts - the percolation theory model approach, *Int. J. Pharm.* 46 (1988) 35-44.

[70] L.E. Holman, H. Leuenberger.

The significance of slopes of the semilogarithmic relationship between hardness and solid fraction of porous compacts, *Powder Technol.* 64 (1991) 233-247.

[71] A.W. Holzer, J. Sjorgen.

Friction coefficient of tablet masses, *Int. J. Pharm.* 7 (1981) 269-277.

[72] P. Humber-Droz, D. Mordier, E. Doelker.

Densification behaviour of powder mixtures, *Acta Pharm. Technol.* 29 (1983) 69-73.

[73] P. Humbert-Droz, R. Gurny, D. Mordier, E. Doelker.

Densification behaviour of drugs presenting availability problems, *Int. J. Pharm. Technol. Prod. Manuf.* 4 (1983) 29-35.

[74] J. Ilkka, P. Paronen.

Prediction of the compression behaviour of powder mixtures by the Heckel equation, *Int. J. Pharm.* 94 (1993) 181-187.

[75] C. Imbert.

Approche des propriétés de compressibilité et comprimabilité des systèmes granulaires pharmaceutiques. Aspects méthodologiques et de modélisation, Thèse de Doctorat, Université Paris XI, 1999.

[76] A. Iost.

Cours de matériaux - Plasticité/Rupture, (ENSAM Lille, 1999).

[77] G.R. Irwin, D.C. Washington.

Analysis of stresses and strains near the end of a crack traversing a plate, *J. Appl. Mechanics* 24 (1957) 361-364.

- [78] E. Jacquet, F. Trivaudey, D. Varchon.**

Calculation of the transverse modulus of unidirectional composite material and of the modulus of an aggregate. Application of the rule of mixtures, *Comp. Sci. Technol.* 60 (2000) 345-350.

- [79] A. Jardin.**

Mesure et exploitation de l'élasticité et de la ténacité des comprimés, Thèse d'exercice de Pharmacie, Université de Caen, 2004.

- [80] W. Jetzer.**

Compaction characteristics of binary mixtures, *Int. J. Pharm.* 31 (1986) 201-207.

- [81] W. Jetzer, H. Leuenberger, H. Sucker.**

The compressibility and compactibility of pharmaceutical powders, *Pharm. Technol.* (1983) 33-39.

- [82] W.E. Jetzer, W.B. Jonhson, E.N. Hiestand.**

Comparison of two different experimental procedures for determining compaction parameters, *Int. J. Pharm.* 26 (1985) 329-337.

- [83] W.E. Jetzer, H. Leuenberger, Sucker.**

Compressibility and compactibility of powder mixtures, *Pharm. Technol.* 7 (1983) 33-45.

- [84] W.D. Jones.**

Fundamental principles of powder metallurgy, in: (1960) 288-289.

- [85] M. Kadiri.**

Compression de poudres pharmaceutiques et interaction avec l'outillage, analyse expérimentale et modélisation numérique, Thèse de Doctorat, Ecole des Mines d'Albi, 2004.

- [86] A.C. Kak.**

Computerized tomography with X-ray, Emission and ultrasound sources, *Proceeding of the IEEE* 9 (1979) 1245-1272.

- [87] J.L. Katz.**

Hard tissue as a composite materials. I. Bonds on the elastic behaviour, *J. Biomech.* 4 (1971) 455-473.

- [88] K. Kawakita, K.H. Lüdde.**

Some considerations on powder compression equations, *Powder Technol.* 4 (1970/71) 61-68.

- [89] K. Kendall.**

- The impossibility of comminuting small particles by compression, *Nature* 272 (1978) 710-711.
- [90] **E.H. Kerner.**
The elastic and thermoelastic properties of composite media, *Proc. Phys. Soc. B* 69 (1956) 808-813.
- [91] **S. Kocova, N. Pilpel.**
Shearing and tensile tests on mixtures of pharmaceutical powders, *J. Pharm. Pharmacol.* 26, suppl. (1974) 11P-15P.
- [92] **S. Kocova, N. Pilpel.**
The tensile properties of mixtures of cohesive powders, *Powder Technol.* 7 (1973) 51-67.
- [93] **J. Kolarik.**
A model for the yield strength of binary blends of thermoplastics, *Polymer* 35 (1994) 3631-3637.
- [94] **M. Kuentz, H. Leuenberger.**
Modified Young's modulus of microcrystalline cellulose tablets and directed continuum percolation model, *Pharm. Dev. Techn.* 3 (1998) 13-19.
- [95] **M. Kuentz, H. Leuenberger.**
A new theoretical approach to tablet strength of a binary mixture consisting of a well and a poorly compactable substance, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 49 (2000) 151-159.
- [96] **M. Kuentz, H. Leuenberger.**
Pressure susceptibility of polymer tablets as a critical property: a modified heckel equation, *J. Pharm. Sci.* 88 (1999) 174-179.
- [97] **M. Kuentz, H. Leuenberger, M. Kolb.**
Fracture in disorder media and tensile strength of microcrystalline cellulose tablets at low relative densities, *Int. J. Pharm.* 182 (1999) 243-255.
- [98] **T.R.R. Kurup, N. Pilpel.**
Compression characteristics of pharmaceutical powder mixtures, *Powder Technol.* 19 (1978) 147-155.
- [99] **D. Lapouge.**
Définition du réseau poreux des systèmes granulaires compactés, DEA de Pharmacotechnie et Biopharmacie, DEA "Pharmacotechnie et Biopharmacie", Université Paris XI, 2003.

[100] H. Larhrib, J.I. Wells.

Compression speed on polyethylene glycol and dicalcium phosphate tableted mixtures, *Int. J. Pharm.* 160 (1998) 197-206.

[101] H. Larhrib, J.I. Wells.

Polyethylene glycol and dicalcium phosphate mixtures: effect of tableting pressure, *Int. J. Pharm.* 159 (1997) 75-83.

[102] R. Leu, H. Leuenberger.

The application of percolation theory to the compaction of pharmaceutical powders, *Int. J. Pharm.* 90 (1993) 213-219.

[103] H. Leuenberger.

The application of percolation theory in powder technology, *Adv. Powder Technol.* 10 (1999) 323-352.

[104] H. Leuenberger.

The compressibility and compactibility of powder systems, *Int. J. Pharm.* 12 (1982) 41-55.

[105] H. Leuenberger.

Compression of binary powder mixtures and solubility parameters of solids, *Int. J. Pharm.* 27 (1985) 127-138.

[106] H. Leuenberger, L. Holman, M. Usteri, S. Winzap.

Percolation theory, fractal geometry and dosage form design, *Pharm. Acta Helv.* 64 (1989) 34-39.

[107] H. Leuenberger, L. Ineichen.

Percolation theory and physics of compression, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 44 (1997) 269-272.

[108] H. Leuenberger, W. Jetzer.

The compactibility of powder systems - a novel approach, *Powder Technol.* 37 (1984) 209-218.

[109] H. Leuenberger, R. Leu.

Formation of a tablet: a site and bond percolation phenomenon, *J. Pharm. Sci.* 81 (1992) 976-982.

[110] H. Leuenberger, R. Leu, J.D. Bonny.

- Application of percolation theory and fractal geometry to tablet compaction, Drug Dev. Ind. Pharm. 18 (1992) 723-766.
- [111] **H. Leuenberger, B.D. Rohera.**
Fundamentals of powder compression. I. The compactibility and compressibility of pharmaceutical powders, Pharm. Res. 3 (1986) 12-21.
- [112] **H. Leuenberger, B.D. Rohera.**
Fundamentals of powder compression. II. The compression of binary powder mixtures, Pharm. Res. 3 (1986) 65-74.
- [113] **H. Leuenberger, B.D. Rohera.**
Pressgleichungen für binäre pulvermischungen, Pharm. Acta Helv. 60 (1985) 279-286.
- [114] **H. Leuenberger, B.D. Rohera, C. Haas.**
Percolation theory - a novel approach to solid dosage form design, Int. J. Pharm. 38 (1987) 109-115.
- [115] **W.M. Long.**
Die design and related questions in powder compaction, Spec. Ceram. 17 (1962) 327-340.
- [116] **W.M. Long.**
Radial pressure in powder compaction, Powder Metall. 6 (1960) 73-86.
- [117] **E. Losi.**
The swelling behavior of hydrophilic tablets as revealed by high-resolution X-ray computed tomography, PharmSciFair (Nice, 2005).
- [118] **J. Mac Kenzie.**
The elastic constants of a solid containing spherical holes, Proc. Phys. Soc. B63:2 (1950).
- [119] **H.M. Macleod, K. Marshall.**
The determination of density distributions in ceramic compacts using autoradiography, Powder Technol. 16 (1977) 107-122.
- [120] **B. Madsen, H. Lilholt.**
Physical and mechanical properties of unidirectional plant fibre composites - an evaluation of the influence of porosity, Comp. Sci. Techn. 63 (2003) 1265-1272.
- [121] **E. Maire, L. Babout, J.-Y. Buffiere, R. Fougères.**

- Recent results on 3D characterisation of microstructure and damage of metal matrix composites and metallic foam using X-ray tomography, *Mat. Sci. & Eng. A* 319-321 (2001) 216-219.
- [122] **S. Majuru, D.E. Wurster.**
The effect of composition on the tableting indices of binary powder mixtures, *Pharm. Dev. Technol.* (1997) 313-321.
- [123] **D.M. Marsh.**
Plastic flow in glass, *Proc. R. Soc. Lond. A* 279 (1964) 420-435.
- [124] **A. Mashadi, J.M. Newton.**
The characterization of the mechanical properties of microcrystalline cellulose: a fracture mechanics approach, *J. Pharm. Pharmacol.* 39 (1987) 961-965.
- [125] **J.-C. Masteau, G. Thomas.**
Evolution and modelling of compacted binary mixture porosity. Application to pharmaceutical tablets, *J. Chim. Phys.* 96 (1999) 1245-1268.
- [126] **S. Mattsson, C. Nystrom.**
Evaluation of critical binder properties affecting the compactibility of binary mixtures, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 27 (2001) 181-194.
- [127] **L.M. Melgoza, A.M. Rabasco, H. Sandoval, I. Caraballo.**
Estimation of the percolation thresholds in dextromethorphan hydrobromide matrices, *Eur. J. Pharm. Sc.* 12 (2001) 453-459.
- [128] **A. Michrafy, D. Ringenbacher, P. Tchoreloff.**
Modelling the compaction behaviour of powders: application to pharmaceutical powders, *Powder Technol.* 127 (2002) 257-266.
- [129] **A. Munoz-Ruiz, T.P. Villar, N.M. Munoz, M.C.M. Perales, M.R.J. Castellanos.**
Analysis of the physical characterization and the tabletability of calcium phosphate-based materials, *Int. J. Pharm.* 110 (1994) 37-45.
- [130] **D. Najjar.**
Cours de matériaux - La déformation plastique, (ENSAM Lille, 1999).
- [131] **D. Najjar.**
Cours de matériaux - Les méthodes de caractérisation des matériaux, (ENSAM Lille, 1999).

- [132] **G. Nebgen, D. Gross, V. Lehmann, F. Muller.**
H-NMR microscopy of tablets, *J. Pharm. Sci.* 84 (1995) 283-291.
- [133] **E. Nelson, L.W. Busse, T. Higuchi.**
The physics of tablet compression. VII. Determination of energy expenditure in tablet compression process, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* 44 (1955) 223-225.
- [134] **J.M. Newton, D.T. Cook, C.E. Hollebon.**
The strength of tablets of mixed components, *J. Pharm. Pharmacol.* 29 (1977) 247-248.
- [135] **L.E. Nielsen.**
Polymeric composite systems with two continuous phases, *J. Appl. Polym. Sc.* 21 (1977) 1579-1584.
- [136] **C. Nystrom, P. Karehill.**
The importance of intermolecular bonding forces and the concept of bonding surface area; *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, in: (1996) 17-54.
- [137] **H. Olsson, S. Mattsson, C. Nystrom.**
Evaluation of the effect of addition of polyethylene glycols of differing molecular weights on the mechanical strength of sodium chloride and sodium bicarbonate tablets, *Int. J. Pharm.* 171 (1998) 31-44.
- [138] **P. Papon, J. Leblond.**
Propriétés thermodynamiques de l'état solide; *Thermodynamique des états de la matière*, in: (1990) 327-330.
- [139] **P. Papon, J. Leblond.**
Thermodynamique des fluides; Thermodynamique des états de la matière, in: (1990) 283-285.
- [140] **P. Paronen.**
Heckel plots as indicators of elastic properties of pharmaceuticals, *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 12 (1986) 1903-1912.
- [141] **P. Paronen, M. Juslin.**
Compression characteristics of four straches, *J. Pharm. Pharmacol.* 35 (1983) 627-635.
- [142] **D.H. Phillips, J.J. Lannutti.**
Measuring physical density with X-ray computed tomography, *NDT & E. International* 30 (1997) 339-350.

[143] D.H. Phillips, J.J. Lannutti.

X-ray computed tomography for the testing and evaluation of ceramic process, Am. Ceram. Soc. Bull. 72 (1993) 69-75.

[144] K.M. Picker.

A new theoretical model to characterize the densification behavior of tableting materials, Eur. J. Pharm. Biopharm. 49 (2000) 267-273.

[145] K.M. Picker, F. Bikane.

An evaluation of three-dimensional modeling of compaction cycles by analysing the densification behavior of binary and ternary mixtures, Pharm. Dev. Technol. 6 (2001) 333-342.

[146] F. Podczeck, M. Sharma.

The influence of particle size and shape of components of binary powder mixtures on the maximum volume reduction due to packing, Int. J. Pharm. 137 (1996) 41-47.

[147] C. Pontier, E. Champion, M. Viana, D. Chulia, D. Bernache-Assolant.

Use of cycles of compression to characterize the behaviour of phosphate apatitic powders, J. Eur. Ceram. Soc. 22 (2002) 1205-1216.

[148] M.C. Pourtier.

Caractérisation des solides pharmaceutiques par flexion trois points et microindentation, DEA "Pharmacotechnie et Biopharmacie", Université Paris XI, 2000.

[149] C.M. Ramaswamy, Y.B.G. Varma, D. Venkateswarlu.

Compaction of mixtures of materials, Chem. Eng. J. 1 (1970) 168-171.

[150] N. Ramirez, L.M. Melgoza, M. Kuentz, H. Sandoval, I. Caraballo.

Comparison of different mathematical models for the tensile strength-relative density profiles of binary tablets, Eur. J. Pharm. Sc. 22 (2004) 19-23.

[151] W.S. Rasband.

ImageJ 1.32j, <http://rsb.info.nih.gov/ij/>, (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, 1997-2005).

[152] K. Ridgway, M.E. Aulton, P.H. Rosser.

The surface hardness of tablets, J. Pharm. Pharm. 22 (1970) 705-785.

[153] K.A. Riepma, H. Vromans, C.F. Lerk.

A coherent matrix model for the consolidation and compaction of an excipient with magnesium stearate, *Int. J. Pharm.* 97 (1993) 195-203.

[154] R. Roberts, R.C. Rowe.

The effect of punch velocity on the compaction of variety of materials, *J. Pharm. Pharmacol.* 38 (1968) 526-528.

[155] R. Roberts, R.C. Rowe.

The effect of the relationship between punch velocity and particle size on the compaction behaviour of materials with varying deformation mechanisms, *J. Pharm. Pharmacol.* 38 (1986) 567-571.

[156] R. Roberts, R.C. Rowe.

The Young's modulus of pharmaceutical materials, *Int. J. Pharm.* 37 (1987) 15-18.

[157] R. Roberts, R.C. Rowe, P. York.

The Poisson's ratio of microcrystalline cellulose, *Int. J. Pharm.* 105 (1994) 177-180.

[158] R.J. Roberts, R.C. Rowe.

Brittle/ductile behaviour in pharmaceutical materials used in tableting, *Int. J. Pharm.* 36 (1987) 205-209.

[159] R.J. Roberts, R.C. Rowe.

Determination of the critical stress intensity factor (K_{IC}) of microcrystalline cellulose using radially edge-cracked tablets, *Int. J. Pharm.* 52 (1989) 213-219.

[160] R.J. Roberts, R.C. Rowe, P. York.

The measurement of the critical stress intensity factor (K_{IC}) of pharmaceutical powders using three point single edge notched beam (SENB) testing, *Int. J. Pharm.* 91 (1993) 173-182.

[161] R.J. Roberts, R.C. Rowe, P. York.

The relationship between Young's modulus of elasticity of organic solids and their molecular structure, *Powder Technol.* 65 (1991) 139-146.

[162] M.H. Rubinstein, J.S.M. Garr.

The effect of rate of force application on the properties of microcrystalline cellulose and dibasic calcium phosphate, *Int. J. Pharm.* 73 (1991) 75-80.

[163] M.H. Rubinstein, I.M. Jackson.

- Stress relaxation behaviour of compacts of sodium chloride and polyethylene, *Int. J. Pharm.* 36 (1987) 99-104.
- [164] **P.J. Rue, J.E. Rees.**
Limitation of the Heckel relation for predicting powder compaction mechanisms, *J. Pharm. Pharmacol.* 30 (1978) 642-643.
- [165] **H. Rumpf.**
Grundlagen und methodes des granulierens, *Chem. Eng. Tech.* 30 (1958) 144-158.
- [166] **E. Ryshkewitch.**
Compression strength of porous sintered alumina and zirconia, *J. Am. Ceram. Soc.* 36 (1953) 65-68.
- [167] **M. Sahimi.**
Applications of percolation theory (Taylor & Francis, London, 1994).
- [168] **H. Scher, R. Zallen.**
Critical density in percolation processes, *J. Chem. Phys.* 53 (1970) 3759-3761.
- [169] **P.C. Schmidt, R. Herzog.**
Calcium phosphates in pharmaceutical tableting. 2. Comparison of tableting properties, *Pharmacy World and Science* 15 (1993) 116-122.
- [170] **H. Schrank-Junghani, H.P. Bier, H. Sucker.**
The measurement of die wall forces to determine the minimum concentration of lubricant needed for tablet formulations, *Acta Pharm. Technol.* 30 (1984) 224-234.
- [171] **T. Sebhatu, C. Ahlneck, G. Alderborn.**
The effect of moisture content on the compression and bond formation properties of amorphous lactose particules, *Int. J. Pharm.* 146 (1997) 101-114.
- [172] **R.P. Seeling, J. Wulf.**
The pressing operation in the fabrication of articles by powder metallurgy, *Trans. Am. Inst. Min. Metall. Eng.* 166 (1946) 492-505.
- [173] **M. Sheikh-Salem, J.T. Fell.**
Compaction characteristics of mixtures of materials with dissimilar compaction mechanisms, *Int. J. Pharm. Tech. Prod. Mfr.* 2 (1981) 19-22.
- [174] **M. Sheikh-Salem, J.T. Fell.**

- The tensile strength of tablets of binary mixtures lubricated with magnesium stearate, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 14(7) (1988) 895-903.
- [175] **M. Sheikh-Salem, J.T. Fell.**
The tensile strength of tablets of lactose, sodium chloride, and their mixtures, *Acta Pharm. Suec.* 19 (1982) 391-396.
- [176] **K. Sieradzki, R. Li.**
Fracture behaviour of a solid with random porosity, *Phys. Rev. Lett.* 56 (1986) 2509-2512.
- [177] **I.C. Sinka, S.F. Burch, J.H. Tweed, J.C. Cunningham.**
Measurement of density variations in tablets using X-ray computed tomography, *Int. J. Pharm.* 271 (2004) 215-224.
- [178] **C.M. Sinko, G.T. Carlson, D.S. Gierer.**
The identification of percolation and mechanical thresholds during the compaction of hydroxypropyl methylcellulose: comparison to threshold determined from out-of-die indentation experiments, *Int. J. Pharm.* 114 (1995) 85-93.
- [179] **J.M. Spriggs.**
Expression for effect of porosity on elastic modulus of polycrystalline refractory materials, particularly aluminum oxide, *J. Am. Ceram. Soc.* 44 (1961) 628-629.
- [180] **D. Stauffer, A. Aharony.**
Introduction to percolation theory (1994).
- [181] **W.H. Stockmayer.**
Theory of molecular size distribution and gel formation (Taylor & Francis, London, 1943).
- [182] **D. Tabor.**
The hardness of solids, *Rev. Phys. Technol.* 1 (1970) 145-179.
- [183] **M.D. Tousey.**
Sticking and picking: some causes and remedies, *Tablets and capsules* 01 (2003).
- [184] **D. Train.**
An investigation into the compaction of powders, *J. Pharm. Pharmacol.* 8 (1956) 745-761.
- [185] **S.W. Tsai.**
Introduction to Composite Materials (Westport, 1980).
- [186] **M.G. Vachon, D. Chulia.**

- The use of energy indices in estimating powder compaction functionality of mixtures in pharmaceutical tableting, *Int. J. Pharm.* 177 (1999) 183-200.
- [187] **B. Van Veen, G.K. Bolhuis, Y.S. Wu, K. Zuurman, H.W. Frijlink.**
Compaction mechanism and tablet strength of unlubricated and lubricated (silicified) microcrystalline cellulose, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 59 (2005) 133-138.
- [188] **B. Van Veen, K.V.d.V. Maarschalk, G.K. Bolhuis, H.W. Frijlink.**
Predicting mechanical properties of compacts containing two components, *Powder Technol.* 139 (2004) 156-164.
- [189] **B. Van Veen, K. Van der Voort Maarschalk, G.K. Bolhuis, K. Zuurman, H.W. Frijlink.**
Tensile strength of tablets containing two materials with a different compaction behaviour, *Int. J. Pharm.* 203 (2000) 71-79.
- [190] **D. Varchon.**
Les possibilités de la loi des mélanges: modules transversal, de cisaillement d'un module U. D., module d'un agrégat, *Revue des composites et des matériaux avancés* 1 (1998) 119-130.
- [191] **H. Vromans, C.F. Lerk.**
Densification properties and compactibility of mixtures of pharmaceutical excipients with and without magnesium stearate, *Int. J. Pharm.* 46 (1988) 183-192.
- [192] **R.O. Williams, J.W. McGinity.**
Compaction properties of microcrystalline cellulose and sodium sulfathiazole in combination with talc or magnesium stearate, *J. Pharm. Sci.* 78 (1989) 1025-1034.
- [193] **D.E. Wurster, S. Majuru, E. Oh.**
Prediction of the Hiestand bonding indices of binary powder mixtures from single-component bonding indices, *Pharm. Dev. Technol.* 4 (1999) 65-70.
- [194] **T. Yanagida, A.J. Matchett, J.M. Coulthard.**
Damping and elastic properties of binary powder mixtures, *Powder Technol.* 127 (2002) 107-115.
- [195] **C.-Y. Yang, X.-Y. Fu.**
Development and validation of a material-labeling method for powder process characterization using X-ray computed tomography, *Powder Technol.* 146 (2004) 10-19.
- [196] **P. York, F. Bassam, R.C. Rowe, R.J. Roberts.**

Fracture mechanics of microcrystalline cellulose powders, *Int. J. Pharm.* 66 (1990) 143-148.

[197] P. York, N. Pilpel.

The tensile strength and compression behaviour of lactose, four fatty acids, and their mixtures in relation to tableting, *J. Pharm. Pharmacol.* 25 (1973) 1P-11P.

[198] H.C.M. Yu, M.H. Rubinstein, I.M. Jackson, H.M. Elsabbagh.

Compaction characterisation of paracetamol and Avicel mixtures, *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 15 (1989) 801-823.

[199] K. Zuurman, K. Maarschalk, G.K. Bolhuis.

Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties, *Int. J. Pharm.* 179 (1999) 107-115.

TABLES DES ILLUSTRATIONS ET **DES TABLEAUX**

TABLE DES ILLUSTRATIONS.

Figure A. 1. Déformation des particules de poudre pendant la compression	13
Figure A. 2. Densification d'un système granulaire sous pression.....	15
Figure A. 3. Représentation des liaisons interparticulaires	16
Figure A. 4. Forces intervenant sur un lit de poudre sous pression.....	17
Figure A. 5. Signaux obtenus en cours de compression sur une machine à comprimer alternative instrumentée	18
Figure A. 6. Aspect théorique d'un cycle de compression	19
Figure A. 7. Cycles théoriques pression radiale/pression axiale pour un corps élastique, un corps plastique et un corps de Mohr	22
Figure A. 8. Hétérogénéité de densité observée en compression sur une machine à comprimer alternative	25
Figure A. 9. Profil de Heckel obtenu lors de la compression d'un matériau purement plastique (1) et d'un matériau fragmentaire (2)	28
Figure A. 10. Représentation des zones linéaires du modèle de Heckel de la cellulose microcristalline	31
Figure A. 11. Représentation de la fraction solide normalisée en fonction de la pression de compression pour de l'amidon.....	34
Figure A. 12. Etat de contrainte d'un milieu déformable sous contrainte.....	42
Figure A. 13. Déformation d'un solide en traction simple.....	43
Figure A. 14. Comportement sous contrainte des matériaux	46
Figure A. 15. Les trois modes de propagation des fissures	47
Figure A. 16. Etat des contraintes pour un point M d'une plaque de longueur infinie présentant un défaut de longueur $2a$	49
Figure A. 17. Test de flexion trois points pour la détermination du module de Young	52
Figure A. 18. Test de rupture diamétrale.....	53
Figure A. 19. Test de flexion trois points	55
Figure A. 20. Mesure de la ténacité en flexion trois points	56
Figure A. 21. Grandeurs utilisées pour le calcul de la dureté Brinell	58
Figure A. 22. Exemple d'un phénomène de percolation	65

Figure A. 23. Dureté de comprimés de cellulose microcristalline en fonction de leur densité relative .	70
Figure A. 24. Modèle série	81
Figure A. 25. Evolution du seuil moyen d'écoulement plastique en fonction des proportions volumiques dans le mélange	86
Figure A. 26. Résistance à la rupture ($\sigma_c = 160$ MPa) en fonction du travail de compression par unité de volume	88
Figure A. 27. Illustration du modèle parallèle (a) et du modèle série (b) dans le cas d'un composite renforcé par adjonction de fibres	90
Figure A. 28. Cellule élémentaire d'un agrégat	95
Figure A. 29. Décomposition d'un agrégat en colonnes élémentaires.....	95
Figure A. 30. Relations observées entre la dureté et la composition massique du mélange étudié (a : relation linéaire ; b et c : relation positive ou négative)	100
Figure A. 31. Relations observées entre la résistance à la rupture et la composition massique du mélange (a : relation linéaire ; b et d : relation négative ; c et e : relation positive)	102
Figure A. 32. Représentation schématique de la structure d'un matériau constitué de deux composants	107
Figure A. 33. Démarche pour appliquer le modèle "d'ajustement structure - dépendant"	110
Figure A. 34. Représentation schématique d'un mélange binaire de sphères de même taille en fonction de leurs proportions dans le mélange.....	115
Figure A. 35. Surface de comprimés de caféine/lauryl sulfate de sodium	117
Figure A. 36. Densité tassée d'un mélange cellulose microcristalline (MCC)/lactose β anhydre (EMC) en fonction de la fraction volumique de cellulose microcristalline	118
Figure A. 37. Dureté Brinell extrapolée à porosité nulle en fonction de la composition volumique d'un mélange cellulose microcristalline (MCC)/phosphate de calcium dihydrate (EMC).....	119
 Figure B. 1. Observation en microscopie optique du Vivapur 12 [®] (a), du Fast Flo [®] (b) et de l'A TAB [®] (c).....	 127
Figure B. 2. Observation en microscopie électronique à balayage de l'A TAB [®] (a), du Fast Flo [®] (b) et du Vivapur 12 [®] (c)	129
Figure B. 3. Principe expérimental de la granulométrie laser	130
Figure B. 4. Distributions granulométriques (en volume, %) des trois fractions granulométriques	131

Figure B. 5. Presse hydraulique Perrier Labotest® et moule parallélépipédique à démoulage tridimensionnel	137
Figure B. 6. Machine à comprimer alternative de type Frogerais OA®	138
Figure B. 7. Cycle de compression Force/Déplacement et mise en évidence de la densité tassée ..	141
Figure B. 8. Cycles de compression obtenus à une contrainte appliquée de 280 MPa (produits purs + Stéarate de magnésium)	142
Figure B. 9. Evolution de l'énergie spécifique de compression, $E_{sp\ cp}$ (a) et de l'énergie spécifique d'expansion, $E_{sp\ exp}$ (b) en fonction de la contrainte appliquée	145
Figure B. 10. Evolution du rapport $E_{sp\ exp}/E_{sp\ cp}$ en fonction de la contrainte appliquée	147
Figure B. 11. Evolution de la porosité sous l'effet de la pression pour les trois systèmes étudiés, (a) "barrettes", (b) compacts cylindriques	151
Figure B. 12. Représentation de Heckel ("sous pression") pour la géométrie "barrette" (a) et la géométrie cylindrique (b, excipients + stéarate de magnésium) ;	154
Figure B. 13. Superposition des représentations de Heckel obtenues sous pression pour les comprimés cylindriques, (a) Vivapur 12®, (b) Fast Flo®, (c) A TAB®	156
Figure B. 14. Représentations de Heckel "à l'éjection" obtenues pour les comprimés cylindriques..	157
Figure B. 15. Représentation de Heckel "sous pression" et "à l'éjection" pour les "barrettes" de Fast Flo®	158
Figure B. 16. Principe d'une mesure en microtomographie X.....	161
Figure B. 17. Exemple de projections correspondant à la superposition des comprimés cylindriques utilisés pour l'analyse en microtomographie X	164
Figure B. 18. Variation d'intensité (exprimée en niveau de gris, NG) en fonction de la position du pixel sur l'image de projection dans le cas de $MV_{app} = 1,275\ g.\ cm^{-3}$	168
Figure B. 19. Relation entre $-\ln(I/I_0)$ et la masse volumique apparente moyenne (MV_{app}) des comprimés cylindriques	169
Figure B. 20. Relation entre $-\ln(I/I_0)$ et l'épaisseur de matière traversée, x.....	170
Figure B. 21. Exemple de coupe 2D et de la "région d'intérêt" (ROI).....	171
Figure B. 22. Principe de l'étape de calibration.....	172
Figure B. 23. Droite de calibration entre le niveau de gris et la masse volumique	172
Figure B. 24. Etapes du traitement d'image réalisées sur les images projetées au moyen du logiciel ImageJ (comprimé N°12) ; (a) image projetée obtenue après reconstruction, (b) image après application du filtre "median", (c) transformation des niveaux de gris en niveaux de couleur, (d) augmentation du contraste, (e) application de l'échelle de masse volumique ($g.cm^{-3}$)	174

Figure B. 25. Variation de la masse volumique (g. cm^{-3}) sur les coupes X-Y obtenues à mi-hauteur des comprimés	175
Figure B. 26. Variation de la masse volumique (g. cm^{-3}) sur les coupes Y-Z	176
Figure B. 27. Distribution de la masse volumique (g. cm^{-3}) dans le cas du comprimé N°1, (a-c), coupes (X-Y), (d), coupes (Y-Z)	178
Figure B. 28. Distribution de la masse volumique (g. cm^{-3}) dans le cas du comprimé N°13, (a-c), coupes (X-Y), (d), coupes (Y-Z)	178
Figure B. 29. Profil de masse volumique radial obtenu pour les comprimés N°1 et N°13.....	179
Figure B. 30. Comparaison des porosités minimales et maximales (tomographie X) par rapport à la porosité totale moyenne (calculée) des comprimés en fonction de la contrainte de compression.....	181
Figure B. 31. Relation entre la dureté Brinell des comprimés de Vivapur 12 [®] et la porosité	182
Figure B. 32. Schéma de principe de l'analyseur de texture TAXT2 [®]	184
Figure B. 33. Micropresse de caractérisation des propriétés mécaniques des solides	185
Figure B. 34. Barrette positionnée sur le banc de flexion 3 points.....	187
Figure B. 35. Barrette disposée sous l'indenteur sur le banc de flexion trois points.....	188
Figure B. 36. Test de flexion trois points	188
Figure B. 37. Cycles Chargement/Déchargement enregistrés sur des barrettes comprimées à 210 MPa (1 : A TAB [®] , 2 : Fast Flo [®] , 3 : Vivapur 12 [®]).....	190
Figure B. 38. Exemple d'un cycle Chargement/Déchargement et des zones linéaires utilisées pour le calcul du module de Young (Barrette de Vivapur 12 [®] comprimées à 210 MPa, 5 ^{ème} cycle)	190
Figure B. 39. Mesure de la ténacité en flexion trois points	191
Figure B. 40. Courbe Force/Déplacement en indentation (comprimé cylindrique de Vivapur 12 [®] (+ stéarate de magnésium) obtenu à 280 MPa)	194
Figure B. 41. Porosités des "barrettes" et des compacts cylindriques calculées après relaxation en fonction de la contrainte appliquée.....	196
Figure B. 42. Module d'élasticité mesuré en flexion trois points, (a) en fonction de la contrainte appliquée, (b) en fonction de la porosité	197
Figure B. 43. Résistance à la rupture en mode diamétral, (a) en fonction de la contrainte appliquée, (b) en fonction de la porosité	199
Figure B. 44. Résistance à la rupture en flexion trois points, (a) en fonction de la contrainte appliquée, (b) en fonction de la porosité	201
Figure B. 45. Ténacité mesurée en flexion trois points, (a) en fonction de la contrainte appliquée, (b) en fonction de la porosité	203

Figure B. 46. Dureté Brinell mesurée en microindentation en fonction de la contrainte appliquée, (a) géométrie "barrette", (b) géométrie cylindrique	205
Figure B. 47. Dureté Brinell mesurée en microindentation en fonction de la porosité totale, (a) géométrie "barrette", (b) géométrie cylindrique	206
Figure B. 48. Module d'élasticité réduit E^* mesuré en microindentation en fonction de la contrainte appliquée, (a) géométrie "barrette", (b) géométrie cylindrique	208
Figure B. 49. Module d'élasticité réduit E^* mesuré en microindentation en fonction de la porosité totale, (a) géométrie "barrette", (b) géométrie cylindrique	209
Figure B. 50. Représentation de la dureté Brinell (a) et du module d'élasticité réduit (b) en fonction de la porosité totale moyenne ($\blacklozenge$) et de la porosité de la couche de surface ($\blacklozenge$) dans le cas de comprimés de Vivapur 12 [®]	211
Figure B. 51. Comparaison entre propriétés mécaniques de surface et propriétés mécaniques en volume obtenues pour une même contrainte de compression (4 – 210 MPa) sur la géométrie "barrette" ; (a), Dureté Brinell (H_b)/Résistance à la rupture (σ_{rt}) ; (b) Module d'élasticité réduit (E^*)/Module d'élasticité (E)	212
Figure B. 52. Relation entre l'énergie spécifique de rupture et la porosité des "barrettes" obtenues à partir des trois excipients étudiés	216
Figure B. 53. Diagramme simplifié de la transition fragile-ductile	217
Figure B. 54. Résistance à la rupture normalisée ($\sigma_r/\sigma_{r\max}$) pour les comprimés de Vivapur 12 [®] (a), de Fast Flo [®] (b) et d'A TAB [®] (c), cas de $q = 2,7$	222
Figure B. 55. Résistance à la rupture normalisée ($\sigma_r/\sigma_{r\max}$) pour les "barrettes" de Vivapur 12 [®] (a), de Fast Flo [®] (b) et d'A TAB [®] (c), cas de $q = 2,7$	223
Figure B. 56. Module d'élasticité réduit normalisé ($E^*/E^*_{\max}$) pour les comprimés de Vivapur 12 [®] (a), de Fast Flo [®] (b) et d'A TAB [®] (c), cas de $q = 3,9$	224
Figure B. 57. Module d'élasticité normalisé ($E^*/E^*_{\max}$) pour les "barrettes" de Vivapur 12 [®] (a), de Fast Flo [®] (b) et d'A TAB [®] (c), cas de $q = 3,9$	225
Figure B. 58. Résistance à la rupture normalisée ($\sigma_r/\sigma_{r\max}$) pour les comprimés de Vivapur 12 [®] (a), de Fast Flo [®] (b) et d'A TAB [®] (c), cas de q variable	228
Figure B. 59. Résistance à la rupture normalisée ($\sigma_r/\sigma_{r\max}$) pour les "barrettes" de Vivapur 12 [®] (a), de Fast Flo [®] (b) et d'A TAB [®] (c), cas de q variable	229
Figure B. 60. Module d'élasticité réduit normalisé ($E^*/E^*_{\max}$) pour les comprimés de Vivapur 12 [®] (a), de Fast Flo [®] (b) et d'A TAB [®] (c), cas de q variable	230
Figure B. 61. Module d'élasticité normalisé ($E^*/E^*_{\max}$) pour les "barrettes" de Vivapur 12 [®] (a), de Fast Flo [®] (b) et d'A TAB [®] (c), cas de q variable	231

Figure C. 1. Démarche générale d'étude des mélanges binaires	237
Figure C. 2. Masses volumiques vrac des différents mélanges, (a) pas de lubrification, (b) lubrification interne par du stéarate de magnésium.....	244
Figure C. 3. Masses volumiques tassées des différents mélanges, (a) pas de lubrification, (b) lubrification interne par du stéarate de magnésium	245
Figure C. 4. Densités relatives vrac des différents mélanges, (a) pas de lubrification, (b) lubrification interne par du stéarate de magnésium.....	246
Figure C. 5. Densités relatives tassées des différents mélanges, (a) pas de lubrification, (b) lubrification interne par du stéarate de magnésium	247
Figure C. 6. Cycles de compression obtenus à une contrainte de 280 MPa (géométrie cylindrique), (a) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (b) A TAB [®] /Fast Flo [®] , (c) Vivapur 12 [®] /A TAB [®]	249
Figure C. 7. Energies spécifiques de compression, $E_{sp\ cp}$, mesurées pour les différents mélanges, (a) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (b) Vivapur 12 [®] /A TAB [®] , (c) A TAB [®] /Fast Flo [®]	251
Figure C. 8. Energies spécifiques d'expansion, $E_{sp\ exp}$, mesurées pour les différents mélanges, (a) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (b) Vivapur 12 [®] /A TAB [®] , (c) A TAB [®] /Fast Flo [®]	252
Figure C. 9. Porosités calculées des "barrettes" (a : Vivapur 12 [®] /A TAB [®] ; b : Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] ; c : A TAB [®] /Fast Flo [®]).....	255
Figure C. 10. Evolution de la porosité totale des "barrettes" des mélanges Vivapur 12 [®] /A TAB [®] calculée après compression pour différentes contraintes de compression	256
Figure C. 11. Evolution de la porosité totale des "barrettes" des mélanges Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] calculée après compression pour différentes contraintes de compression	257
Figure C. 12. Evolution de la porosité totale des "barrettes" des mélanges A TAB [®] /Fast Flo [®] calculée après compression pour différentes contraintes de compression.....	257
Figure C. 13. Représentations de Heckel "sous pression" obtenue sur la géométrie "barrette", (a) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (b) A TAB [®] /Fast Flo [®] , (c) Vivapur 12 [®] /A TAB [®]	259
Figure C. 14. Représentations de Heckel "sous pression" obtenue sur la géométrie cylindrique, (a) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (b) A TAB [®] /Fast Flo [®] , (c) Vivapur 12 [®] /A TAB [®]	260
Figure C. 15. Evolution du seuil moyen d'écoulement plastique "sous pression" (P_{yA}) en fonction de la composition du mélange, (a,a') Vivapur 12 [®] /A TAB [®] , (b, b') Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (c,c') A TAB [®] /Fast Flo [®]	263
Figure C. 16. Seuils moyens d'écoulement plastique "sous pression" (P_{yA} , ♦) et "à l'éjection" (P_{yB} , ■) des différents mélanges (géométrie "barrette"), (a) Vivapur 12 [®] /A TAB [®] , (b) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (c) A TAB [®] /Fast Flo [®]	265
Figure C. 17. Evolution du P_{ye} en fonction de la composition des mélanges, (a) Vivapur 12 [®] /A TAB [®] , (b) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (c) A TAB [®] /Fast Flo [®] (géométrie "barrette")	266

Figure C. 18. Calcul du seuil moyen d'écoulement plastique d'un système compacté à partir des couples Porosité/Pression ($\varepsilon_1 ; P_1$) et ($\varepsilon_2 ; P_2$).....	268
Figure C. 19. Evolution des seuils moyens d'écoulement plastique "à l'éjection" (P_{yB}) obtenus expérimentalement (■) et calculés (▲, équation C. II. 5. 2) en fonction de la composition des mélanges, (a) Vivapur 12 [®] /A TAB [®] , (b) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (c) A TAB [®] /Fast Flo [®]	269
Figure C. 20. Choix de la porosité de comparaison entre les différents mélanges étudiés, (a) Vivapur 12 [®] /A TAB [®] , (b) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (c) A TAB [®] /Fast Flo [®] , cas de la géométrie "barrette"	273
Figure C. 21. Module d'élasticité obtenu en flexion trois points en fonction de la contrainte de compression, (a) Vivapur 12 [®] /A TAB [®] , (b) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (c) A TAB [®] /Fast Flo [®]	275
Figure C. 22. Module d'élasticité obtenu en flexion trois points en fonction de la porosité, (a) Vivapur 12 [®] /A TAB [®] , (b) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (c) A TAB [®] /Fast Flo [®]	276
Figure C. 23. Evolution du module d'élasticité obtenu en flexion trois points à une porosité constante, (a) Vivapur 12 [®] /A TAB [®] , (b) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (c) A TAB [®] /Fast Flo [®] ,	277
Figure C. 24. Résistance à la rupture diamétrale en fonction de la contrainte de compression, (a) Vivapur 12 [®] /A TAB [®] , (b) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (c) A TAB [®] /Fast Flo [®]	279
Figure C. 25. Résistance à la rupture diamétrale en fonction de la porosité des compacts, (a) Vivapur 12 [®] /A TAB [®] , (b) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (c) A TAB [®] /Fast Flo [®]	280
Figure C. 26. Evolution de la résistance à la rupture diamétrale (mélanges + Stéarate de magnésium) à une porosité constante, (a) Vivapur 12 [®] /A TAB [®] , (b) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (c) A TAB [®] /Fast Flo [®] ,	281
Figure C. 27. Résistance à la rupture mesurée en flexion trois points en fonction de la contrainte de compression, (a) Vivapur 12 [®] /A TAB [®] , (b) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (c) A TAB [®] /Fast Flo [®]	284
Figure C. 28. Résistance à la rupture mesurée en flexion trois points en fonction de la porosité des compacts, (a) Vivapur 12 [®] /A TAB [®] , (b) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (c) A TAB [®] /Fast Flo [®]	285
Figure C. 29. Evolution de la résistance à la rupture mesurée en flexion trois points à une porosité constante, (a) Vivapur 12 [®] /A TAB [®] , (b) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (c) A TAB [®] /Fast Flo [®] ,	286
Figure C. 30. Ténacité en fonction de la contrainte de compression, (a) Vivapur 12 [®] /A TAB [®] , (b) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (c) A TAB [®] /Fast Flo [®]	288
Figure C. 31. Ténacité en fonction de la porosité, (a) Vivapur 12 [®] /A TAB [®] , (b) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (c) A TAB [®] /Fast Flo [®]	289
Figure C. 32. Evolution de la ténacité à une porosité constante, (a) Vivapur 12 [®] /A TAB [®] , (b) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (c) A TAB [®] /Fast Flo [®] ,	290
Figure C. 33. Dureté Brinell en fonction de la contrainte de compression, (a) Vivapur 12 [®] /A TAB [®] , (b) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (c) A TAB [®] /Fast Flo [®]	293

Figure C. 34. Dureté Brinell en fonction de la porosité des compacts, (a) Vivapur 12 [®] /A TAB [®] , (b) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (c) A TAB [®] /Fast Flo [®]	294
Figure C. 35. Module d'élasticité réduit en fonction de la contrainte de compression, (a) Vivapur 12 [®] /A TAB [®] , (b) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (c) A TAB [®] /Fast Flo [®]	295
Figure C. 36. Module d'élasticité réduit en fonction de la porosité des compacts, (a) Vivapur 12 [®] /A TAB [®] , (b) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (c) A TAB [®] /Fast Flo [®]	296
Figure C. 37. Evolution de la dureté à une porosité constante, (a) Vivapur 12 [®] /A TAB [®] , (b) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (c) A TAB [®] /Fast Flo [®] ,	297
Figure C. 38. Evolution du module d'élasticité réduit à une porosité constante, (a) Vivapur 12 [®] /A TAB [®] , (b) Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] , (c) A TAB [®] /Fast Flo [®] ,	298
Figure C. 39. Modélisation du module de Young des mélanges Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] obtenu à une porosité constante par un modèle basé sur des interactions à deux constituants.....	304
Figure C. 40. Modélisation du module de Young des mélanges Vivapur 12 [®] /A TAB [®] obtenu à une porosité constante par un modèle basé sur des interactions à deux constituants.....	305
Figure C. 41. Modélisation du module de Young des mélanges A TAB [®] /Fast Flo [®] obtenu à une porosité constante par un modèle basé sur des interactions à deux constituants.....	305
Figure C. 42. Modélisation de la résistance à la rupture des mélanges Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] obtenue à une porosité constante par un modèle basé sur des interactions à deux constituants	308
Figure C. 43. Modélisation de la résistance à la rupture des mélanges Vivapur 12 [®] /A TAB [®] obtenue à une porosité constante par un modèle basé sur des interactions à deux constituants	308
Figure C. 44. Modélisation de la résistance à la rupture des mélanges A TAB [®] /Fast Flo [®] obtenue à une porosité constante par un modèle basé sur des interactions à deux constituants	309
Figure C. 45. Modélisation du module de Young des mélanges Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] obtenu à une porosité constante par un modèle basé sur des interactions triangulaires	312
Figure C. 46. Modélisation du module de Young des mélanges Vivapur 12 [®] /A TAB [®] obtenu à une porosité constante par un modèle basé sur des interactions triangulaires	312
Figure C. 47. Modélisation du module de Young des mélanges A TAB [®] /Fast Flo [®] obtenu à une porosité constante par un modèle basé sur des interactions triangulaires	313
Figure C. 48. Modélisation de la résistance à la rupture des mélanges Vivapur 12 [®] /Fast Flo [®] obtenu à une porosité constante par un modèle basé sur des interactions triangulaires	315
Figure C. 49. Modélisation de la résistance à la rupture des mélanges Vivapur 12 [®] /A TAB [®] obtenu à une porosité constante par un modèle basé sur des interactions triangulaires	315
Figure C. 50. Modélisation de la résistance à la rupture des mélanges A TAB [®] /Fast Flo [®] obtenu à une porosité constante par un modèle basé sur des interactions triangulaires	316
Figure C. 51. Mesure en microtomographie X dans le cas des mélanges Vivapur 12 [®] /A TAB [®]	320

Figure C. 52. Coupes X-Y obtenues à mi-hauteur pour les différents mélanges compactés à 120 MPa, (a) Vivapur 12 [®] , (b) VA82, (c) VA63, (d) VA55, (e) VA36, (f) VA28, (g) A TAB [®]	322
Figure C. 53. Variations de la dureté Brinell et du module d'élasticité réduit du mélange Vivapur 12 [®] /A TAB [®] comprimé à une pression constante de 120 MPa	323
Figure C. 54. Variation du module de Young du mélange Vivapur 12 [®] /A TAB [®] comprimé à 120 MPa	324
Figure C. 55. Variation de la résistance à la rupture mesurée en flexion trois points du mélange Vivapur 12 [®] /A TAB [®] comprimé à 120 MPa	324

TABLE DES TABLEAUX.

Tableau A. 1. Principaux modèles d'étude de la compressibilité	27
Tableau A. 2. Valeurs des pentes des différentes régions linéaires de la représentation Fraction solide normalisée / Logarithme de la pression appliquée (MPa)	37
Tableau A. 3. Valeurs de H_{max} , de γ et capacité de liaison	63
Tableau A. 4. Relation entre la nature de la déformation et les valeurs de H_{max} et γ	63
Tableau A. 5. Densités relatives tassées et vracs et seuils de percolation, cas de la résistance à la rupture de différentes celluloses microcristallines	79
Tableau A. 6. Valeurs expérimentales et valeurs calculées du terme d'interaction H_{ww}	101
Tableau A. 7. Exemples de relations observées entre la résistance à la rupture et la nature des mélanges binaires compactés	103
Tableau B. 1. Diamètres moyens (en volume, %) obtenus par granulométrie laser	132
Tableau B. 2. Masses volumiques particulières des différentes fractions granulométrique	133
Tableau B. 3. Surfaces spécifiques des trois fractions granulométriques mesurées selon la méthode B.E.T	135
Tableau B. 4. Masses volumiques vracs et densités relatives vracs des différents systèmes	139
Tableau B. 5. Masses volumiques vracs, masses volumiques tassées avec et sans stéarate de magnésium et Indice de Carr	143
Tableau B. 6. Paramètres représentatifs des phénomènes de friction à une contrainte de 160 MPa pour les trois systèmes (lubrification interne)	149
Tableau B. 7. Paramètres du modèle de Heckel obtenus "sous pression"	155
Tableau B. 8. Seuils moyens d'écoulement plastique obtenus "sous pression" (P_{yA}) et "à l'éjection" (P_{yB}) pour les trois systèmes étudiés	158
Tableau B. 9. Caractéristiques des comprimés cylindriques étudiés en microtomographie X	165
Tableau B. 10. Intensités moyennes minimales (I_{min}) et maximales (I_{max}) (exprimées en niveaux de gris, NG) pour les différents comprimés cylindriques	167
Tableau B. 11. Etude de la variation de masse volumique entre la périphérie et le centre de la coupe	180
Tableau B. 12. Paramètres contrôlables pour la réalisation des essais	186

Tableau B. 13. Gammes de porosités obtenues pour les deux géométries de compacts.....	195
Tableau B. 14. Valeurs de pression et de porosité correspondant à une résistance à la rupture diamétrale de 1 et 2 MPa	200
Tableau B. 15. Valeurs de pression et de porosité correspondant à une résistance à la rupture mesurée en flexion trois points de 1 et 2 MPa	202
Tableau B. 16. Rapports E_0/P_y et H_0/P_y calculés pour les trois excipients.....	214
Tableau B. 17. Energies spécifiques de rupture pour une porosité de 20 % et de 35 %.....	216
Tableau B. 18. Diamètres de transition fragile-ductile obtenus par le calcul à partir de l'équation B. IV. 5. 5	218
Tableau B. 19. Paramètres du modèle de la percolation obtenus pour la résistance à la rupture dans le cas où $q = 2,7$	226
Tableau B. 20. Paramètres du modèle de la percolation obtenus pour le module d'élasticité réduit dans le cas où $q = 3,9$	226
Tableau B. 21. Paramètres du modèle de la percolation obtenus pour la résistance à la rupture, dans le cas où q n'a pas une valeur fixée	232
Tableau B. 22. Paramètres du modèle de la percolation obtenus pour le module d'élasticité réduit, dans le cas où q n'a pas une valeur fixée	232
Tableau C. 1. Masses volumiques particulières (g. cm^{-3}) des différents mélanges	240
Tableau C. 2. Rapports $E_{\text{sp exp}}/E_{\text{sp cp}}$ à 280 MPa.....	254
Tableau C. 3. Seuils moyens d'écoulement plastique obtenus "sous pression" (P_{yA}) et bornes du domaine linéaire pour les différents mélanges dans le cas de la géométrie "barrette"	261
Tableau C. 4. Seuils moyens d'écoulement plastique obtenus "sous pression" (P_{yA}) et bornes du domaine linéaire pour les différents mélanges dans le cas de la géométrie cylindrique	262
Tableau C. 5. Seuils moyens d'écoulement plastique obtenus "sous pression" (P_{yA}) et "à l'éjection" (P_{yB}) pour les différents mélanges dans le cas de la géométrie "barrette"	266
Tableau C. 6. Probabilités de présence des interactions entre deux constituants dans un mélange binaire AB	300
Tableau C. 7. Probabilités de présence des interactions entre trois constituants dans un mélange binaire AB	302
Tableau C. 8. Paramètres du modèle à deux constituants dans le cas du module de Young	307
Tableau C. 9. Paramètres du modèle à deux constituants dans le cas de la résistance à la rupture	310

Tableau C. 10. Paramètres du modèle avec triangulation dans le cas du module de Young	314
Tableau C. 11. Paramètres du modèle avec triangulation dans le cas de la résistance à la rupture .	317