



**HAL**  
open science

# Comportement à rupture des matériaux hétérogènes fragiles : application au comprimé pharmaceutique

Benjamin Croquelois

► **To cite this version:**

Benjamin Croquelois. Comportement à rupture des matériaux hétérogènes fragiles : application au comprimé pharmaceutique. Mécanique [physics]. Université de Bordeaux, 2020. Français. NNT : 2020BORD0206 . tel-03092323

**HAL Id: tel-03092323**

**<https://theses.hal.science/tel-03092323>**

Submitted on 2 Jan 2021

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

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

THÈSE PRÉSENTÉE  
POUR OBTENIR LE GRADE DE  
**DOCTEUR**  
**DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES PHYSIQUES ET DE L'INGÉNIEUR  
MÉCANIQUE

Par **Benjamin Croquelois**

**Comportement à rupture des matériaux hétérogènes fragiles :  
application au comprimé pharmaceutique.**

Sous la direction de : **Vincent MAZEL**  
Co-encadrement de la thèse : **Jean-Benoît KOPP** et **Jérémie GIRARDOT**

Soutenue le 01 décembre 2020

Membres du jury :

M. Eric Serris	Ingénieur de recherche (HDR)	École des Mines de Saint-Étienne	Rapporteur
M. Christophe Fond	Professeur des Universités	Université de Strasbourg	Rapporteur
Mme. Laurence Galet	Maître assistant (HDR)	École des Mines d'Albi-Carmaux	Examinatrice
M. Stéphane Morel	Professeur des Universités	Université de Bordeaux	Président
M. Pierre Tchoreloff	Professeur des Universités	Université de Bordeaux	Examineur
M. Vincent Mazel	Maître de Conférences (HDR)	Université de Bordeaux	Directeur
M. Jérémie Girardot	Chercheur	Arts et Métiers Sciences & Technologies	Invité
M. Jean-Benoit Kopp	Maître de Conférences	Arts et Métiers Sciences & Technologies	Invité

## **Titre : Comportement à rupture des matériaux hétérogènes fragiles : application au comprimé pharmaceutique.**

**Résumé :** Le comprimé pharmaceutique est une des formes galéniques principales. Il est mis en forme, à partir d'un mélange de poudres, lors d'une opération de compression en matrice. Bien que la compression soit utilisée depuis plus d'un siècle et fasse partie des procédés les plus employés dans l'industrie pharmaceutique, son utilisation reste encore très largement empirique. Ceci rend difficile toute anticipation des problèmes rencontrés au cours de l'industrialisation comme par exemple le clivage. Ce mécanisme correspond à une rupture brutale du comprimé lors de sa mise en forme. Le manque de compréhension fondamentale de ce mécanisme fait qu'il n'existe à ce jour aucune solution universelle. La résolution de ce problème passe dans un premier temps par une compréhension approfondie du comportement mécanique des comprimés et plus particulièrement des différents mécanismes intervenant dans la rupture de ces derniers. Dans le cadre de cette thèse, la rupture des comprimés a été étudiée à partir de l'essai classiquement utilisé dans le domaine pharmaceutique : l'essai Brésilien. Dans un premier temps, la rupture des comprimés a été analysée à partir d'une approche en contrainte. Le clivage étant provoqué par des ruptures dues à des sur-contraintes locales, on s'est intéressé plus particulièrement à la rupture des comprimés sous une concentration de contraintes induite par l'introduction d'un défaut de taille contrôlée. L'étude a d'abord permis de montrer les différences de sensibilité à la concentration de contraintes des différents matériaux étudiés. De plus, grâce à la mise en place d'un critère de rupture adapté, l'average stress, couplé à une analyse de la micro-structure des matériaux par tomographie à rayons X, il a été possible de relier les comportements macroscopiques observés expérimentalement tels que la sensibilité à la concentration de contraintes à la micro-structure des matériaux. Finalement, à partir des formalismes de la M.E.L.R. (Mécanique Élastique Linéaire de la Rupture), une approche énergétique de la rupture des comprimés lors d'un essai Brésilien a été mise en place. Une propagation rapide de fissures macroscopiques a été observée. Afin d'estimer les effets inertiels induits par la propagation rapide des fissures, la position du sommet de fissure a été mesurée pendant la propagation à l'aide d'une caméra rapide. La méthode des éléments finis (FEM) a permis de simuler la rupture dynamique en implémentant une technique de relâchement des nœuds. Cette analyse numérique des données expérimentales a permis de définir un facteur de correction dynamique adapté à la géométrie d'essai afin de ne pas sur-estimer le taux de restitution d'énergie en régime dynamique.

**Mots-clés :** Comprimé pharmaceutique, Rupture, Milieu hétérogène, M.E.L.R., Taux de restitution d'énergie

---

## **Title : Fracture behavior of brittle heterogeneous materials : application to the pharmaceutical tablet.**

**Abstract :** The tablet is one of the main pharmaceutical dosage form for drug delivery. It is produced using die compaction from a powder mixture. Although compression has been used for over a century and is one of the most widely used processes in the pharmaceutical industry, its use remains largely empirical. This makes it difficult to predict the occurrence of issues that arise during the manufacturing of tablets like capping. This mechanism corresponds to a sudden failure of the tablet after its ejection from the die. Due to the lack of fundamental understanding of this mechanism there is yet no universal solution to this problem. Solving this issue first requires a thorough understanding of the mechanical behavior of tablets and more particularly of the various mechanisms involved in their failure. As part of this thesis, the tablet fracture was studied from the test conventionally used in the pharmaceutical field : the Brazilian test. Initially, the tablet fracture was analyzed from a stress approach. Since the capping is caused by fracture due to local over-stresses, we were particularly interested in the failure of the tablets under a stress concentration induced by the introduction of a controlled size defect. The study first made it possible to show the differences in sensitivity to a stress concentration of the different materials studied. In addition, thanks to the implementation of an adapted fracture criterion, the average stress, coupled with an analysis of the materials microstructure by X-ray tomography, it was possible to link the sensitivity to a stress concentration and the microstructure of the tablet. Finally, using the L.E.F.M. formalism (Linear Elastic Fracture Mechanics), an energetic approach to the tablets fracture in a Brazilian test was implemented. Rapid propagation of macroscopic cracks was observed. In order to estimate the inertia effects induced by this rapid crack propagation, a high speed camera was used to follow the crack tip position over time while performing the Brazilian test. The finite element method (FEM) made it possible to simulate dynamic fracture by implementing a node release technique. This numerical analysis of the experimental data made it possible to define a dynamic correction factor adapted to the test geometry in order not to over-estimate the energy release rate in dynamic state.

**Keywords :** Pharmaceutical tablet, Fracture, Heterogeneous media, L.E.F.M., Energy release rate

---

**Institut de Mécanique et d'Ingénierie de Bordeaux**

12M, UMR 5295, Université de Bordeaux - bât A4 RdC, 351 cours de la libération, 33405 TALENCE Cedex, France.

# Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé au sein de l'université de Bordeaux et à l'Institut de Mécanique et d'Ingénierie de Bordeaux (I2M). Je garderai en mémoire de très bons souvenirs de ces années toute ma vie. Mais cette thèse aurait été impossible sans l'aide précieuse de plusieurs personnes que je tiens à remercier ici.

Je tiens tout d'abord à exprimer mes remerciements à Monsieur Christophe Fond et Monsieur Éric Serris pour avoir rapporté sur mon manuscrit. Merci à Monsieur Stéphane Morel d'avoir présidé le jury. Merci à Madame Laurence Galet et Monsieur Pierre Tchoreloff pour avoir accepté de participer au jury.

Bien sûr, cette thèse n'aurait pas été possible sans l'aide de mon équipe encadrante. Vincent Mazel, Jean-Benoît Kopp et Jérémie Girardot, je tiens à vous remercier pour la confiance et le soutien que vous m'avez apportés tout au long de ces années et qui ont à coup sûr permis l'aboutissement de ce travail de thèse.

Puisque la thèse est un aboutissement de huit années universitaires, je tiens à remercier l'ensemble de mes professeurs pour leurs enseignements et leurs conseils tout au long de ces années.

Je remercie l'École Doctorale SPI et l'Université de Bordeaux grâce à qui j'ai pu effectuer trois missions d'enseignement. Je remercie également tous les élèves que j'ai pu encadrer durant ces missions.

J'adresse un grand remerciement à Jonathan Merzeau et Bernard Solbes qui m'ont apporté un soutien technique précieux et sans qui la partie expérimentale n'aurait pas été possible.

Je veux également remercier tous les collègues des départements DuMaS, MPI et GCE de l'I2M avec qui j'ai eu le plaisir de partager ces années de thèse.

On ne fait pas une thèse tout seul, je remercie donc tous mes amis doctorants et post doctorants avec qui j'ai partagé mon bureau, effectué des pauses café et bien d'autres moments inoubliables. Je ne me risquerais pas à tous les citer pour ne pas en oublier.

Au cours de cette thèse, j'ai eu la chance d'être soutenu par tous mes amis. Merci à tous pour ces bons moments et votre soutien sans failles. Je tiens à remercier plus particulièrement Laetitia et Léo pour votre travail de relecture de ma thèse.

Je remercie bien évidemment mes parents, mes frères, ma soeur, ainsi que l'ensemble de ma famille qui m'a soutenu et épaulé tout au long de ce parcours. Merci tout simplement d'être vous et d'être là.

# Table des matières

<b>Résumé &amp; Abstract</b>	<b>i</b>
<b>Remerciements</b>	<b>i</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>iv</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>vii</b>
<b>Introduction générale</b>	<b>1</b>
<b>1 État de l'art</b>	<b>3</b>
1.1 Le comprimé pharmaceutique . . . . .	4
1.2 Caractérisation mécanique des comprimés pharmaceutiques . . . . .	13
1.3 Mécanique de la rupture appliquée aux matériaux hétérogènes . . . . .	21
1.4 Conclusion . . . . .	42
<b>2 Approche de la rupture par un critère en contrainte : sensibilité à la concentration de contraintes</b>	<b>44</b>
2.1 Introduction . . . . .	44
2.2 Étude expérimentale préliminaire . . . . .	45
2.3 Article 1 . . . . .	59
2.4 Conclusion . . . . .	76
<b>3 Application du critère average stress et lien avec la micro-structure</b>	<b>77</b>
3.1 Introduction . . . . .	77
3.2 Analyse préliminaire du critère de rupture et de la micro-structure des comprimés . . . . .	78
3.3 Article 2 . . . . .	85
3.4 Conclusion . . . . .	102
<b>4 Application de la M.E.L.R. au comprimé pharmaceutique</b>	<b>104</b>
4.1 Introduction . . . . .	104
4.2 Étude expérimentale des vitesses de propagation des fissures lors d'un essai Brésilien sur comprimé pharmaceutique . . . . .	105
4.3 Article 3 . . . . .	116
4.4 Conclusion . . . . .	133
<b>Conclusion générale et perspectives</b>	<b>134</b>
Conclusion générale . . . . .	134
Perspectives . . . . .	135
<b>Annexes</b>	<b>138</b>
Usinage des comprimés . . . . .	138



# Table des figures

1.1	Présentation du procédé de compression en matrice. . . . .	5
1.2	Relation entre les paramètres de compression [1]. . . . .	9
1.3	Schéma du fonctionnement d'une presse rotative industrielle [2]. . . . .	10
1.4	Simulateurs de compression : (a) STYLCAM , (b) STYL'One Evolution et (c) vue intérieure de la STYL'One Evolution. . . . .	11
1.5	Illustration des phénomènes de laminage et de décalottage d'un comprimé. . . . .	12
1.6	Contrainte de cisaillement dans un comprimé biconvexe avant son éjection de la matrice [3].	12
1.7	Contours de la contrainte de cisaillement dans les comprimés lors de l'éjection partielle de la matrice [4]. . . . .	13
1.8	Test Brésilien : (a) présentation de l'essai, (b) localisation de l'amorçage de la rupture dans la région centrale du disque. . . . .	15
1.9	Principales variantes du test Brésilien : (a) plateaux avec ajout de bandes de chargement, (b) mâchoires de chargement courbes, (c) disque Brésilien à méplats. . . . .	15
1.10	Simulation FEM du test de compression diamétrale pour la géométrie standard (a et b) et à méplats ("flattened") (c et d). L'échelle de couleur représente la déformation $\epsilon_{xx}$ (a et c) ou la contrainte $\sigma_{xx}$ (b et d) (en MPa) [5]. . . . .	16
1.11	Comparaison entre les champs de déformation $\epsilon_{xx}$ obtenus en utilisant la DIC (a et c) et la FEM (b et d) pour les géométries standard (a et b) et à méplats (c et d) [5]. . . . .	17
1.12	Résultats vidéo haute vitesse pour un lactose monohydraté (a et c) et un lactose monohydraté atomisé (b et d). a et b représentent les tests effectués avec la géométrie standard et les tests c et d effectués sur la géométrie à méplats ("flattened"). Sur chaque série de photos, l'évolution temporelle va du haut vers le bas [5]. . . . .	18
1.13	Représentation schématique de l'essai de flexion trois points . . . . .	18
1.14	Représentation schématique de l'essai d'Hiestand et al. . . . .	20
1.15	Courbe contrainte déformation dans le cas des ruptures fragile et ductile lors d'un essai de traction. . . . .	22
1.16	Évolution théorique de l'énergie de rupture en fonction de la longueur de la fissure pour différents types de comportements à rupture, selon le point de vue de la mécanique de la rupture. . . . .	23
1.17	Représentation schématique des mécanismes intervenant dans la rupture ductile [6]. . . . .	23
1.18	Illustration schématique de la croissance des fissures dans un matériau quasi-fragile : exemple du béton [6]. . . . .	24
1.19	Différentes étendues des FPZ (avec la zone non-linéaire (N), la FPZ (F) et (L) la zone élastique linéaire) pour les matériaux : fragile (a), ductile (b) et quasi-fragile (c) d'après [7].	25
1.20	Modes d'ouvertures de fissure : I, II et III [8]. . . . .	25
1.21	Définition des axes $(x, y)$ et des coordonnées polaires $(r, \theta)$ au voisinage du front de fissure.	27
1.22	Fissure traversante dans une plaque infiniment large soumise à une contrainte de traction à ses bords [6]. . . . .	29
1.23	FPZ à différentes étapes de la fissuration et définition de la fissure élastique équivalente d'après [9]. . . . .	30

1.24	Définition du contour arbitraire $\Gamma$ autour du sommet de fissure permettant de calculer $J$ [10].	31
1.25	Longueur caractéristique d'ouverture de la fissure (CTOD).	32
1.26	Représentation schématique de l'évolution de $G(a)$ (ou $J(a)$ ) comparée à la courbe R : (a) courbe R plate et (b) courbe R croissante [6].	33
1.27	Géométries courantes des éprouvettes d'essai : (a) éprouvette CT, (b) éprouvette DCT, (c) éprouvette SE(B) et (d) éprouvette DCB figures extraites de [6].	34
1.27	Géométries courantes des éprouvettes d'essai : (a) éprouvette CT, (b) éprouvette DCT, (c) éprouvette SE(B) et (d) éprouvette DCB figures extraites de [6] (cont.).	35
1.28	Représentation schématique : (a) courbe typique de l'évolution temporelle de la contrainte appliquée durant un essai MR et (b) variation du facteur d'intensité des contraintes en mode I durant un essai MR [11].	35
1.29	Évolution du facteur de correction dynamique sur plaque semi-infinie en fonction de la vitesse de fissuration normalisée par rapport à la vitesse des ondes de Rayleigh dans le matériau [12].	38
1.30	Éprouvette SBS chargée par un déplacement imposé pour une ouverture en mode I. La partie grisée représente un revêtement conducteur permettant de suivre l'avancée de la fissure [13].	39
1.31	Éprouvette SE(B) soumise à un essai de flexion : (a) trois points et (b) quatre points	40
1.32	Les deux tests utilisés pour la rupture des comprimés fissurés au bord : (a) compression diamétrale et (b) "edge opening".	40
1.33	Vue schématique de l'éprouvette d'essai de double-torsion et de l'agencement du chargement [14].	40
1.34	Mesure de $K_{IIc}$ sur barreau doublement entaillés en flexion quatre points	41
1.35	Mesure de $K_{IIIc}$ avec un essai ACPB	41
2.1	Photographies des poudres utilisées obtenues par microscopie électronique à balayage grossissement (x50) : A, ACP; B, DCP; C, MLac; D, ALac; E, SDLac et F, SDMan.	46
2.2	Photographies des poudres utilisées obtenues par microscopie électronique à balayage grossissement (x500) : A, ACP; B, DCP; C, MLac; D, ALac; E, SDLac et F, SDMan.	47
2.3	Distributions granulométriques des poudres utilisées	48
2.4	Projection de la surface active des poinçons pour la géométrie contenant des méplats (a) 11 mm et (b) 16 mm.	49
2.5	Évolution du niveau de porosité de nos comprimés en fonction de la pression de compression.	50
2.6	Évolution de la tabletabilité des poudres.	51
2.7	Évolution de la compactabilité de nos poudres.	52
2.8	Influence du diamètre de l'échantillon.	54
2.9	Influence de l'épaisseur de l'échantillon.	55
2.10	Cas particulier des géométries permettant de conserver le ratio diamètre sur épaisseur.	55
2.11	Effet de la taille des échantillons sur la contrainte à rupture obtenue à partir de l'essai Brésilien.	56
2.12	Effet de la taille des échantillons sur la contrainte à rupture obtenue à partir d'un essai de flexion trois points.	57
2.13	Dimension des comprimés biconvexes 11.28R11.	58
3.1	Effet de la taille des échantillons sur le rapport $F_{appliqué}/F_{0\ appliqué}$ .	78
3.2	Calcul des contraintes de rupture apparentes pour les comprimés troués.	79
3.3	Tomographie à rayons X : (a) représentation schématique, (b) vue extérieure du phoenix vltomelx-s et (c) vue intérieure du phoenix vltomelx-s.	80
3.4	Micro-structure des différents matériaux (à 100 MPa) obtenue par tomographie à rayons X : a, ACP; b, DCP; c, MLac; d, ALac; e, SDLac et f, SDMan.	81
3.5	Évolution de la micro-structure des comprimés en fonction de la pression pour les différents produits.	82



3.5	Évolution de la micro-structure des comprimés en fonction de la pression pour les différents produits. . . . .	83
3.5	Évolution de la micro-structure des comprimés en fonction de la pression pour les différents produits (cont.). . . . .	84
3.5	Évolution de la micro-structure des comprimés en fonction de la pression pour les différents produits (cont.). . . . .	85
4.1	Illustration de la position de la fenêtre d'enregistrement sur l'échantillon. . . . .	106
4.2	Vue schématique du montage expérimental. . . . .	106
4.3	Courbes typiques $P(t)$ et chutes d'effort associées obtenues pour les différents matériaux lors d'un essai Brésilien. . . . .	108
4.3	Courbes typiques $P(t)$ et chutes d'effort associées obtenues pour les différents matériaux lors d'un essai Brésilien (cont.). . . . .	109
4.4	Comparaison des différentes chutes d'effort obtenues suivant les produits. . . . .	110
4.5	Courbes typiques $P(t)$ et $\delta_T(t)$ obtenues pour l'ALac lors d'un test brésilien. . . . .	112
4.6	Images brutes typiques obtenues à l'aide de la caméra haute vitesse à une fréquence d'acquisition de $4,65 \cdot 10^5 \text{ Hz}$ . . . . .	113
4.7	Résultat du post-traitement des images. . . . .	113
4.8	Images typiques de la propagation rapide d'une fissure dans un comprimé pharmaceutique à une fréquence d'acquisition de $4,65 \cdot 10^5 \text{ Hz}$ , exemple du ALac. . . . .	114
4.9	Localisation de la propagation de la fissure sur la courbe d'effort, exemple du ALac. . . . .	114
4.10	Position de la pointe des fissures en fonction du temps pour les différents échantillons testés. . . . .	115
P.1	Essai DCT : (a) représentation schématique et (b) Comprimé usiné. . . . .	136
P.2	Essai DCT : (a) dispositif expérimental et (b) courbe typique $F(\delta)$ . . . . .	137
A.1	Support d'usinage : (a) partie inférieure et (b) partie supérieure. . . . .	138

# Liste des tableaux

1.1	Facteurs d'intensité de contrainte critique obtenus en utilisant différents modes de chargements pour l'ASS et LM [15]. . . . .	42
2.1	Formule chimique associée aux différents produits . . . . .	46
2.2	Analyse de la distribution granulométrique des poudres . . . . .	49
2.3	Masses volumiques particulières des poudres intervenant dans le calcul du niveau de porosité d'un comprimé. . . . .	50
2.4	Rapport des contraintes à rupture obtenues par flexion trois points et par l'essai Brésilien .	52
2.5	Influence de la taille des échantillons sur le rapport des contraintes à rupture obtenues par flexion trois points et par l'essai Brésilien pour le MLac et l'ACP à une pression de compression de 200 MPa. . . . .	57
3.1	Évolution de la valeur de la distance caractéristique $a_0$ en fonction de la taille des comprimés	79
4.1	Évolution de la rapidité de la chute d'effort en fonction des produits. . . . .	111
4.2	Vitesse moyenne apparente de propagation des fissures selon les produits. . . . .	112
4.3	Vitesses de propagation des fissures pour les différents échantillons testés. . . . .	116
A.1	Vitesse de rotation en r/min pour les différents produits en fonction du diamètre des forets ( $D_f$ ). . . . .	139
A.2	Vitesse de coupe en m/min pour les différents produits en fonction du diamètre des forets ( $D_f$ ). . . . .	139

# Introduction générale

Le comprimé est la forme pharmaceutique la plus répandue du fait des nombreux avantages qu'elle présente tant sur le plan de sa fabrication que sur celui de sa prise par le patient. Il est réalisé lors d'une opération de compression en matrice de grains de poudre et ce procédé est l'un des plus utilisés dans le génie des procédés pharmaceutiques. Bien qu'utilisé depuis plus d'un siècle et semblant relativement simple en apparence, la compression est un processus dynamique irréversible. Sa compréhension est toujours limitée par le nombre et la complexité des étapes et des paramètres la contrôlant. De ce fait, son utilisation reste encore très largement empirique, rendant difficile l'anticipation des problèmes rencontrés au cours de la mise en production à l'échelle industrielle. Dans ce cadre, l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) estimait récemment que les différents problèmes de mise en forme des médicaments sous forme solide engendraient un coût annuel de plusieurs dizaines de milliards de dollars pour l'industrie pharmaceutique. On comprend donc l'intérêt à la fois économique et scientifique d'études fondamentales sur ce sujet.

Parmi les différents problèmes rencontrés lors des étapes de compression, l'un des plus importants est le clivage. Ce mécanisme correspond à une rupture brutale du comprimé lors de son éjection ou au cours de sa relaxation. Pour tenter de résoudre le clivage, il est possible de jouer sur les paramètres procédés comme la pré-compression ou la cinématique de compression. Cependant il n'existe à ce jour aucune solution universelle compte tenu du nombre de phénomènes pouvant intervenir (problème de désaération de la poudre, contraintes radiales trop élevées dans la matrice, retour élastique trop important, etc.). Les solutions apportées au problème du clivage sont donc en grande partie empiriques et une compréhension fondamentale du mécanisme reste à développer. La résolution de ce problème passe dans un premier temps par une compréhension approfondie du comportement mécanique des comprimés et plus particulièrement des différents mécanismes intervenant dans la rupture de ces derniers. Il sera donc question dans ce travail de thèse d'étudier, à partir de différentes approches théoriques, la rupture des comprimés pharmaceutiques. L'essai le plus classiquement utilisé dans la littérature pharmaceutique pour caractériser le comportement à rupture des comprimés est l'essai Brésilien (sous chargement quasi-statique). C'est donc autour de cet essai que nous avons bâti ce travail de thèse.

Pour cela, un premier chapitre consacré à l'étude bibliographique vient dans un premier temps introduire les différentes caractéristiques du comprimé pharmaceutique. Une attention particulière sera portée aux propriétés en lien avec leur résistance mécanique. Les différentes étapes de la compression en matrice de poudres et les différents problèmes évoqués précédemment seront également abordés de manière plus exhaustive. On s'attachera aussi à présenter les différentes méthodes classiquement utilisées dans le domaine pharmaceutique pour la caractérisation mécanique des comprimés. Enfin, compte tenu du sujet de notre étude, une dernière partie sera dédiée aux notions de mécanique de la rupture utiles dans ces travaux de recherche.

Le chapitre 2 propose dans une première partie une étude expérimentale préliminaire des différentes poudres utilisées dans cette étude, ainsi que la caractérisation de leur comportement lors la phase de compression en matrice. Compte tenu de la nature hétérogène (i.e. poreuse) des matériaux utilisées, la seconde partie de ce chapitre est consacrée à l'étude de la rupture des comprimés soumis à une concentration de contraintes induite par l'insertion d'un défaut calibré. Il s'agit d'une généralisation à plusieurs tailles de défauts d'une

méthode déjà existante dans le domaine pharmaceutique. Une approche de ce type de rupture par des critères en contrainte est proposée. Afin de prendre en compte la variation de la taille des défauts, les critères de rupture proposés dans ce chapitre sont basés sur l'étude des distributions de contraintes induites par ces derniers.

Dans le chapitre 3, le critère average stress défini précédemment est appliqué à une gamme de matériaux plus large. Un des objectifs de ce chapitre est de relier le comportement à rupture du matériau soumis à une concentration de contraintes, à sa micro-structure. Les essais sont réalisés pour les différents produits à plusieurs pressions de compression afin d'étudier l'influence de la porosité des matériaux sur les résultats obtenus. Une analyse de la micro-structure par tomographie rayons X est également présentée pour les différents matériaux utilisés à deux points de pression distincts. La réalisation de cette étude à deux points de pression a permis d'étudier l'influence de la pression sur la micro-structure des différents matériaux et de relier les comportements macroscopiques observés expérimentalement (i.e. la sensibilité à la concentration de contraintes) avec des caractéristiques intrinsèques des matériaux (i.e. micro-structure).

Les chapitres précédents ont permis d'étudier la rupture des comprimés pharmaceutiques lors d'essais Brésiliens sous chargement quasi-statique par des approches en contraintes. Le dernier chapitre propose quant à lui d'utiliser une approche énergétique basée sur la M.E.L.R. (Mécanique Élastique Linéaire de la Rupture) pour étudier cette rupture (i.e. lors d'un essai Brésilien sur comprimés troués). Une attention particulière est notamment portée sur l'aspect dynamique des propagations de fissures sous chargement quasi-statique (toujours dans le cas d'un essai Brésilien). La position de la pointe de fissure en fonction du temps est mesurée lors de la rupture des comprimés, les vitesses de propagation importantes caractérisent la présence d'effets inertiels au sein de la structure. Afin d'estimer ces derniers, une méthode numérique par éléments finis est proposée. Cette analyse numérique des données expérimentales permet de définir un facteur de correction dynamique adapté à la géométrie d'essai afin de ne pas sur-estimer le taux de restitution d'énergie en régime dynamique pour les matériaux utilisés.

# Chapitre 1

## État de l'art

### Sommaire

---

<b>1.1</b>	<b>Le comprimé pharmaceutique</b>	<b>4</b>
1.1.1	Généralités	4
1.1.2	Compression des poudres pharmaceutiques	5
1.1.2.1	Étapes du procédé de compression en matrice	5
1.1.2.2	Paramètres du procédés	6
1.1.3	Caractéristiques du comprimé	7
1.1.3.1	Porosité	7
1.1.3.2	Mécanismes intervenant dans la cohésion des comprimés	8
1.1.4	Caractérisation du comportement en compression d'une poudre	8
1.1.5	Les presses à comprimés	9
1.1.5.1	Presse rotative industrielle	9
1.1.5.2	Simulateur de presse rotative	10
1.1.6	Problèmes rencontrés dans l'industrie	11
<b>1.2</b>	<b>Caractérisation mécanique des comprimés pharmaceutiques</b>	<b>13</b>
1.2.1	Généralités	13
1.2.2	Principaux tests utilisés pour estimer la résistance à la rupture des comprimés	14
1.2.2.1	Test de compression diamétrale	14
1.2.2.2	Flexion trois points	18
1.2.3	Essai Brésilien vs flexion trois points	19
1.2.4	Brittle Fracture Index	19
<b>1.3</b>	<b>Mécanique de la rupture appliquée aux matériaux hétérogènes</b>	<b>21</b>
1.3.1	Objectif	21
1.3.2	Notions de mécanique de la rupture	22
1.3.2.1	Les différents types de ruptures d'un matériau	22
1.3.2.1.1	Rupture fragile	22
1.3.2.1.2	Rupture ductile	23
1.3.2.1.3	Rupture quasi-fragile	24
1.3.2.2	Les modes de propagation d'une fissure	25
1.3.3	Caractérisation de la résistance à l'amorçage	26
1.3.3.1	Les formalismes de la mécanique de la rupture	26
1.3.3.1.1	M.E.L.R.	26
1.3.3.1.1.1	Résistance à l'amorçage	26
1.3.3.1.1.2	Résistance à la propagation en régime quasi-statique	28
1.3.3.1.2	M.E.L.R. Eq	30

1.3.3.1.3	M.E.P.R. . . . . .	31
1.3.3.1.3.1	L'intégrale de contour . . . . .	31
1.3.3.1.3.2	Longueur d'ouverture du front de fissure . . . . .	32
1.3.3.2	Courbes de résistance à la rupture . . . . .	32
1.3.3.3	Caractérisation expérimentale . . . . .	34
1.3.3.3.1	Essais classiques de la mécanique de la rupture . . . . .	34
1.3.3.3.2	Utilisation de l'essai Brésilien . . . . .	35
1.3.4	Caractérisation de la résistance à la propagation . . . . .	36
1.3.4.1	Propagation dynamique . . . . .	36
1.3.4.2	Caractérisation expérimentale . . . . .	39
1.3.5	Application de la M.E.L.R. aux comprimés pharmaceutiques . . . . .	39
1.3.5.1	Contexte . . . . .	39
1.3.5.2	Essais expérimentaux utilisés . . . . .	40
1.3.5.3	Résultats et discussions . . . . .	41
<b>1.4</b>	<b>Conclusion . . . . .</b>	<b>42</b>

---

## 1.1 Le comprimé pharmaceutique

### 1.1.1 Généralités

La connaissance des propriétés pharmacologiques d'une molécule, produite naturellement ou par synthèse, n'est pas suffisante pour produire un médicament. Il est nécessaire en premier lieu de choisir le mode adéquat de mise à disposition du principe actif : comprimés, sirops, gélules, poudres ou injectables par exemple. Il est possible de classer toutes les formes galéniques en trois catégories :

- les formes solides ;
- les formes liquides ;
- les formes pâteuses.

Dans la catégorie des formes solides, rencontrées le plus fréquemment, nous trouvons notamment les comprimés, les poudres ou les gélules. Le comprimé est l'une des formes galéniques les plus utilisées : environ la moitié des médicaments sont fabriqués sous cette forme. Il est obtenu par compression en matrice d'un mélange de poudre, pouvant déjà avoir subi des traitements avant la mise en forme par compression. La poudre est un état fractionné de la matière. Il s'agit d'un solide présent sous forme de grains. On désigne par le terme "grains" les éléments constitutifs d'une poudre discernable macroscopiquement. D'un point de vue microscopique, un grain peut donc être un mono-cristal, un bloc polycristallin ou un agglomérat de particules plus petites.

Bon nombre des propriétés d'une poudre découlent des caractéristiques morphologiques des grains comme par exemple sa coulabilité. Cette dernière traduit la fluidité de la poudre. Une poudre qui ne s'écoule pas librement est dite cohésive. Ce comportement cohésif est dû à la présence des forces d'interaction qui dominent la force de gravité, empêchant ainsi son écoulement libre. Afin d'éviter des problèmes comme par exemple une mauvaise coulabilité de la poudre, les poudres sont souvent soumises à une étape préliminaire avant leur mise en forme finale. On distingue plusieurs méthodes de mise en forme des poudres. On citera notamment le séchage par pulvérisation (atomisation) et la granulation (sèche ou humide).

Outre le ou les principes actifs, une série d'excipients est normalement incluse dans la formulation du comprimé. Leur rôle est de veiller à ce que l'opération de compression puisse se dérouler de manière

satisfaisante et à ce que les comprimés préparés respectent le cahier des charges. Selon la fonction principale attendue, plusieurs types d'excipients peuvent être utilisés dans les comprimés. Ils peuvent être classés de la manière suivante [2] : les délitants, les liants, les promoteurs d'absorption, les lubrifiants, les antiadhérents et les diluants. Les délitants ont pour but de garantir une désagrégation rapide du comprimé, en garantissant lorsqu'il est en contact avec un liquide une décomposition en petits fragments. Les liants servent à maximiser la résistance mécanique des comprimés. Les promoteurs d'absorption augmentent la vitesse à laquelle le médicament traverse les membranes biologiques, rendant l'effet du médicament plus rapide. La fonction du lubrifiant est de garantir que la formation et l'éjection des comprimés peuvent se produire avec un faible frottement entre le comprimé et la paroi de la matrice. Le rôle d'un antiadhérent est de réduire l'adhérence entre la poudre et les faces des poinçons et d'empêcher ainsi que des particules ne collent aux poinçons. Enfin, les diluants sont utilisés afin de former des comprimés de taille adaptée à la manipulation. En effet, les comprimés pèsent normalement au moins 50 mg [2]. Par conséquent, un médicament faiblement dosé nécessite l'incorporation d'une substance dans la formulation pour augmenter la taille du comprimé. À noter que d'autres types d'excipients auraient pu être ajoutés à la liste tels que les agents de saveur, les colorants ou les sorbants par exemple.

## 1.1.2 Compression des poudres pharmaceutiques

Dans l'industrie pharmaceutique, la compression est une opération qui permet la mise en forme de poudres en comprimé. Nous présentons ici les différentes étapes du procédé ainsi que les paramètres modulables de ce dernier.

### 1.1.2.1 Étapes du procédé de compression en matrice

Les principales étapes du procédé de mise en forme par compression en matrice peuvent être décrites comme schématisées dans la Fig. 1.1. Il s'agit de quatre phases : remplissage de la matrice, compression, décharge puis éjection du comprimé. Ces étapes peuvent être définies comme suit :

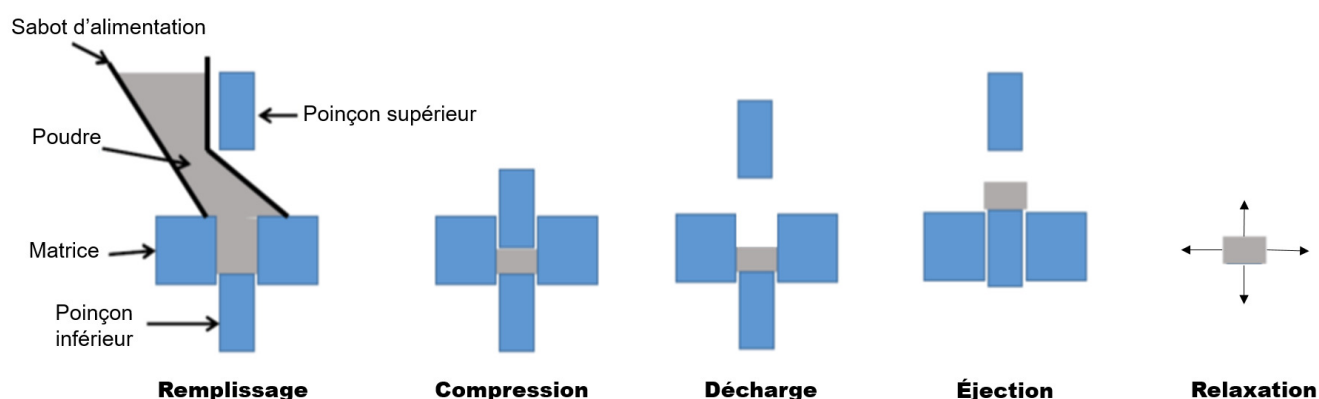


FIGURE 1.1: Présentation du procédé de compression en matrice.

- **Le remplissage** : Le remplissage de la matrice se fait généralement de manière automatique dans la machine. La poudre s'écoule dans la matrice via un sabot qui en se retirant vient araser la poudre. L'écoulement de la poudre est assuré par l'effet de la gravité, ou par un système d'alimentation forcée.
- **La compression** : Cette étape permet de densifier la poudre et de la mettre en forme par la mise en mouvement des poinçons. Deux différentes versions de cette étape existent, la compression symétrique

durant la laquelle à la fois le poinçon inférieur et le poinçon supérieur se déplacent, ou alors la forme asymétrique où un seul des poinçons se déplace. Cette phase 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 élastiquement et plastiquement et se réarrangent pour donner un compact de cohésion et d'épaisseur données.

- **La décharge** : C'est la phase du retrait des poinçons. Au cours de la compression, le lit de poudre a accumulé de l'énergie fournie par les différents mécanismes qui ont contribué à la densification. Une partie de l'énergie est stockée sous forme élastique et sera alors restituée lors de l'étape de décharge [16]. Cette énergie emmagasinée est la source de l'expansion du comprimé. Bien que le recouvrement élastique du comprimé ait permis à ce dernier de restituer une partie de l'énergie emmagasinée, il est toujours soumis à une pression radiale résiduelle de la matrice (RDP). Ceci induit des contraintes résiduelles qui peuvent séparer les surfaces interparticulaires. Par conséquent une forte RDP et/ou un recouvrement élastique trop important peuvent entraîner le clivage du comprimé selon les propriétés de la poudre et les conditions de la compression [17].
- **L'éjection** : Cette opération est réalisée en général par remontée du poinçon inférieur au travers de la matrice. Pendant l'éjection, le comprimé est toujours soumis à la RDP et des contraintes de cisaillement s'exercent inégalement sur le comprimé, ces dernières sont d'autant plus importantes quand la RDP est élevée. Ces contraintes sont dues au frottement du comprimé avec la matrice. Ces différentes contraintes peuvent endommager les comprimés.
- **La relaxation** : Une fois le comprimé éjecté, il continue de se dilater pour atteindre au bout d'un certain temps un état d'équilibre stable. Dans ce processus, et selon le comportement de la poudre et l'état de contrainte généré en compression ainsi que les conditions de stockage, le comprimé pourrait se fissurer.

Malgré une apparence simple, la complexité des phénomènes mis en jeu au cours de la compression d'une poudre pharmaceutique fait que son utilisation reste encore très largement empirique. En effet, les différents mécanismes, ré-arrangement des particules, fragmentation, déformations réversibles et irréversibles, peuvent se produire en même temps ou successivement. De plus, le comprimé est formé à partir d'un mélange de poudres qui ont des comportements différents et dont le comportement en cas de mélange est difficile à prévoir.

### 1.1.2.2 Paramètres du procédé

Lors de la mise en forme des poudres par compression, il est possible d'ajuster un certain nombre de paramètres du procédé. Les principaux sont les suivants :

- **La force de compression** : Elle permet entre autres d'ajuster le niveau de cohésion du comprimé. Elle a aussi un effet sur la RDP, en effet, plus la pression appliquée est élevée et plus l'énergie emmagasinée par le comprimé durant la compression est importante ce qui entraîne une augmentation de la RDP. Elle est gérée au cours du procédé par le réglage de la distance entre les poinçons au sommet de compression.
- **La hauteur de remplissage** : Elle permet de réguler la quantité de poudre qui va être utilisée pour former le comprimé. Il est donc possible en modifiant cette dernière de définir la masse des comprimés formés. Elle est gérée par la position du poinçon inférieur au moment du remplissage.
- **La cinématique de compression** : Elle regroupe un certain nombre de paramètres tels que la vitesse de déplacement des poinçons en cours de compression mais aussi lors des phases de retrait et de l'éjection. Il est aussi possible de modifier le temps d'application de la contrainte lors de la compression (dwell-time). Le



réglage de ces différents paramètres permet notamment de réguler la cadence de production des comprimés.

- L'utilisation ou non d'une étape de pré-compression : Cette étape permet d'appliquer une première compression avant la compression principale (généralement de l'ordre de 10 – 20% de la contrainte maximale). Elle est censée permettre un meilleur tassement de la poudre par "élimination" des poches d'air piégées dans la matrice (désaération de la poudre).
- La forme des poinçons : Il est en effet possible de jouer sur la forme des poinçons et de la matrice pour obtenir des comprimés de formes différentes (oblong, biconvexe, cylindrique, ...).

Au cours de notre étude, aucune étape de pré-compression n'a été utilisée. De plus, la cinématique de compression (temps de compression total d'environ 100 ms) est restée la même. Les paramètres tels que la hauteur de remplissage ou la force de compression ont été ajustés afin d'obtenir des comprimés d'épaisseur et de cohésion souhaitées. Lors de notre étude, quatre jeux différents de poinçons cylindriques ont été utilisés. Leurs formes et dimensions seront abordées plus en détails par la suite.

### 1.1.3 Caractéristiques du comprimé

#### 1.1.3.1 Porosité

Étant donné leur procédé de mise en forme, les comprimés pharmaceutiques contiennent des régions poreuses (pores). La porosité d'un comprimé correspond à la mesure du volume des pores à l'intérieur du comprimé et elle s'exprime généralement en pourcentage du volume total du comprimé. Il est extrêmement important de prendre en compte la porosité des comprimés lors de leur caractérisation. La fraction solide du comprimé, également appelée densité relative, est une mesure du volume de matériau solide dans un comprimé et peut-être calculée à l'aide de l'équation (1.1). La fraction solide du comprimé et la porosité sont liées, comme indiqué dans l'équation (1.2).

$$Fraction\ solide = \frac{(masse\ volumique\ du\ comprimé)}{(masse\ volumique\ vraie\ du\ matériau)} \quad (1.1)$$

$$Porosité = 1 - Fraction\ solide \quad (1.2)$$

La masse volumique vraie d'un matériau est définie comme le rapport de la masse du matériau sur son volume auquel on a soustrait le volume des pores (ouverts et fermés). Pour y accéder, on utilise généralement la pycnométrie à Hélium. Cette méthode est particulièrement adaptée à la mesure des volumes et masses volumiques de solides divisés ou poreux, car le gaz pénètre dans les cavités. On ne pourra cependant mesurer le volume réel et la masse volumique vraie que si la porosité est ouverte. Dans le cas de porosité fermée, on ne pourra déterminer que la masse volumique particulière. Cette masse volumique particulière sera prise comme approximation de la masse volumique vraie de nos poudres. Des géométries de comprimés simples (par exemple, cylindrique) sont souvent utilisées à des fins de recherche pour simplifier la détermination du volume du comprimé en utilisant la mesure de ses dimensions. Les comprimés pharmaceutiques ont typiquement des porosités comprises entre 0,1 et 0,4, en fonction des propriétés du matériau et des conditions de production du comprimé [1]. Avec l'augmentation de la pression de compression, les pores sont éliminés par le ré-arrangement et la déformation des particules et la porosité du comprimé diminue, sauf si un recouvrement élastique important du comprimé après la décompression provoque des fissures ou d'autres défauts dans le comprimé.

### 1.1.3.2 Mécanismes intervenant dans la cohésion des comprimés

La cohésion d'un comprimé est définie comme son aptitude à résister à une contrainte mécanique qui lui est imposée. Elle est le résultat de la formation de liaisons entre les particules au cours de la densification. Ces mécanismes de liaison, qui interviennent dans la cohésion du comprimé, sont nombreux et leur importance varie en fonction de la nature des particules. Ces mécanismes peuvent être classés de la manière suivante [18] :

- Les forces d'attraction entre particules solides : Il s'agit de forces de faible énergie, responsables des liaisons entre les particules pour des distances interparticulaires faibles. Il s'agit de liaisons de type Van der Waals, électrostatiques ou électromagnétiques.
- Les ponts solides : En général, ce sont des ponts qui se construisent par réactions chimiques, solidification de composés fondus, cristallisation de substance dissoutes.
- Les ponts liquides : Si la surface des particules est suffisamment mouillée, une interaction peut apparaître : il s'agit des forces capillaires (pont liquide). Cette interaction se traduit par l'apparition d'un ménisque liant deux particules entre elles.
- L'enchevêtrement : Des liaisons interparticulaires peuvent être créées par enchevêtrement dans le cas de produit lamellaire par exemple.

Dans le cas particulier de la compression d'une poudre sèche, les forces intermoléculaires, les ponts solides et l'enchevêtrement sont majoritaires [18]. Les forces intermoléculaires n'interviennent que pour de faibles distances (quelques angströms à une centaine d'angströms). Elles interviennent de manière préférentielle pour des grains de petite taille, leur intensité augmente avec les surfaces mises en contact.

### 1.1.4 Caractérisation du comportement en compression d'une poudre

Les paramètres qui influent sur le procédé et les propriétés des comprimés sont nombreux. Les grains possèdent différentes caractéristiques telles que leur taille, leur forme ou encore leur comportement mécanique (fragile ou ductile). Les interactions entre particules survenant au cours de la compression dépendent des caractéristiques des grains (i.e. forme, taille, comportement mécanique, ...). Ces interactions dépendent aussi de la présence éventuelle d'un liant ou d'un lubrifiant. Bien que le procédé de compression soit économique, rapide et relativement simple en apparence, il présente des difficultés notamment liées à la poudre utilisée. La compressibilité et la comprimabilité sont deux propriétés essentielles pour ce procédé. Les relations entre la résistance à la traction, la pression de compression et la fraction solide (ou porosité) et les paramètres de compression sont illustrées Fig. 1.2.

La compressibilité correspond à l'aptitude du milieu granulaire à se densifier sous l'effet d'une contrainte mécanique. Elle caractérise l'évolution du niveau de porosité d'un comprimé en fonction de la pression de compression. Elle dépend de plusieurs phénomènes : ré-arrangement granulaire consécutif à la fragmentation et déformations élastiques et plastiques.

La comprimabilité représente elle l'aptitude de la poudre à former un comprimé cohésif par densification. Elle se caractérise par la résistance à la traction du comprimé. Nous reviendrons en détails sur la caractérisation de la résistance à la traction dans les parties suivantes. Suivant si l'on relie la résistance à la traction à la fraction solide (ou porosité) ou à la pression de compression, on utilisera respectivement les termes compactabilité ou tabletabilité. Généralement, la résistance à la traction augmente avec l'augmentation de la fraction solide / pression de compression.

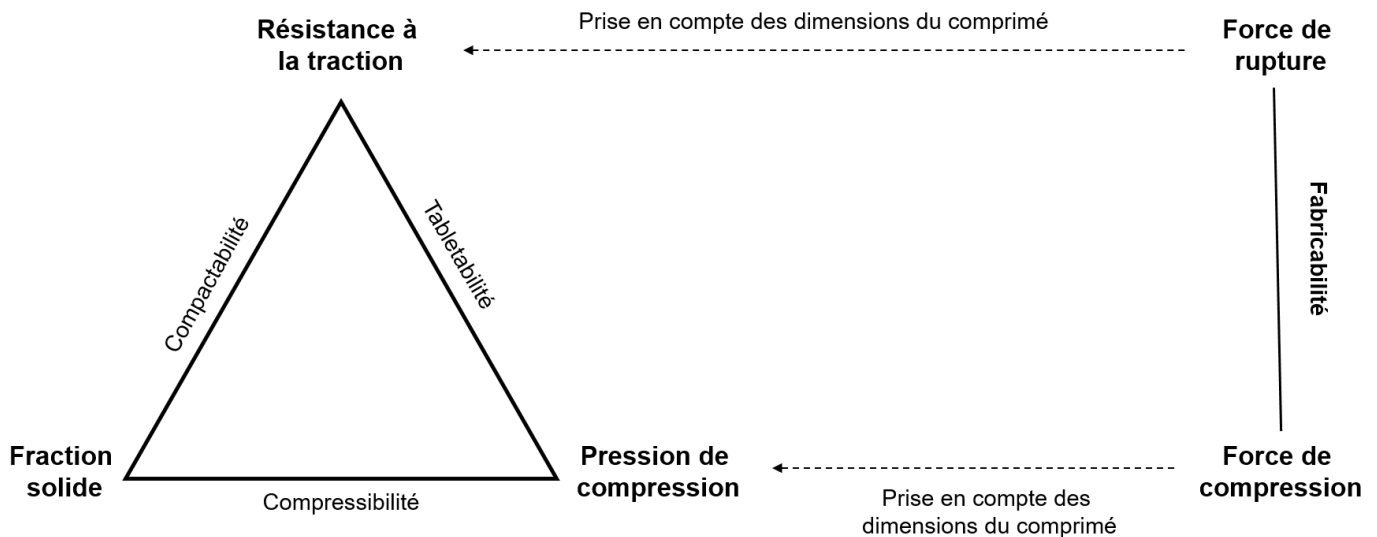


FIGURE 1.2: Relation entre les paramètres de compression [1].

## 1.1.5 Les presses à comprimés

### 1.1.5.1 Presse rotative industrielle

La presse rotative (également appelée presse multi-station) a été mise au point pour permettre la production d'un grand nombre de comprimés. Cette machine est donc principalement utilisée lors de la dernière partie du travail de formulation et lors de la production à grande échelle. Des débits supérieurs à 10 000 comprimés par minute peuvent être obtenus avec des presses rotatives [2]. Une presse rotative fonctionne avec un certain nombre de matrices et d'ensembles de poinçons, pouvant aller de trois pour les petites presses rotatives à 60 ou plus pour les grandes presses. Le mouvement vertical des poinçons est contrôlé par des cames et des galets utilisés pour contrôler le volume de poudre introduit dans la matrice et la pression appliquée lors de la compression. La Fig. 1.3 illustre le principe de fonctionnement d'une presse rotative, avec UR le galet supérieur, LR le galet inférieur, W le régulateur de la hauteur de remplissage et F le sabot d'alimentation en poudre. Les différentes étapes de la Fig. 1.3 sont définies comme suit :

- U1 à U8, poinçons supérieurs en position relevée.
- L1, poinçon inférieur en position haute, comprimé éjecté.
- L2 à L7, les poinçons inférieurs descendent en position basse. Sur-remplissage des matrices jusqu'à L7.
- L8, les poinçons inférieurs remontent pour évacuer la poudre en excès jusqu'au volume souhaité.
- U9 à U12, les poinçons supérieurs s'abaissent pour entrer dans la matrice à U12.
- L13 et U13, les poinçons supérieurs et inférieurs passent entre les galets et la poudre est compactée en un comprimé.
- U14 à U16, poinçon supérieur remonte en position haute.
- L14 à L16, poinçon inférieur remonte pour éjecter le comprimé.

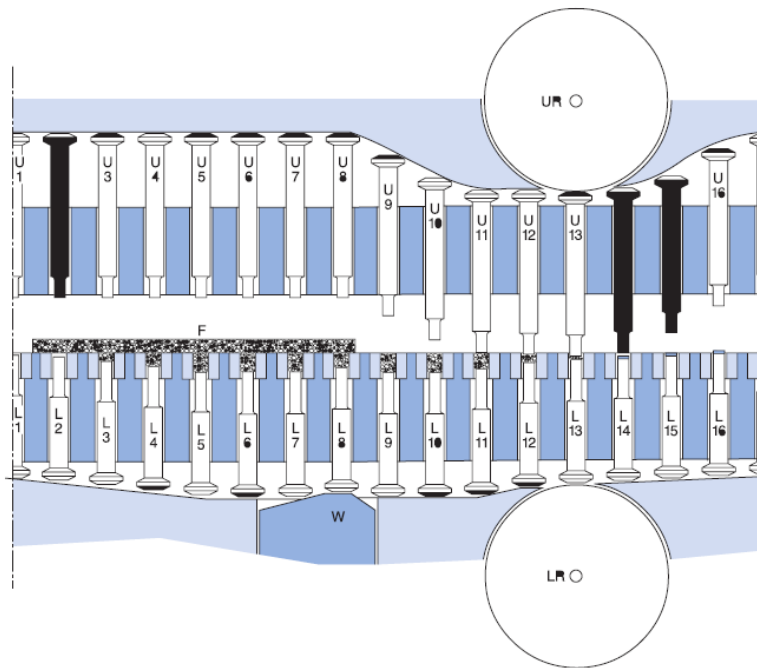


FIGURE 1.3: Schéma du fonctionnement d'une presse rotative industrielle [2].

### 1.1.5.2 Simulateur de presse rotative

Les simulateurs de presse rotative (ou de compression) sont des presses à station unique (hydraulique ou électromécanique). Elles peuvent être programmées pour simuler le profil de déplacement des poinçons d'une presse rotative industrielle. De plus, compte tenu de la faible quantité de poudre nécessaire à leur fonctionnement (centaines de grammes), elles sont très utiles pour la caractérisation fondamentale des matériaux. Du fait de leurs avantages, ces presses sont généralement utilisées dans les phases de R&D et lors de la transposition de la production à l'échelle industrielle. Au cours de cette étude, deux simulateurs de compression ont été utilisés, une STYLCAM (MEDEL'PHARM, France) et une STYL'One Evolution (MEDEL'PHARM, France), représentés à la Fig. 1.4.

Ces deux machines sont pilotées en déplacement et sont équipées de capteurs de force (précision 10 N). Les déplacements des poinçons sont contrôlés avec une précision inférieure à 0,01 mm. Les différents capteurs de ces machines nous permettent de suivre la position des poinçons ainsi que l'évolution des forces appliquées par les poinçons supérieurs et inférieurs de la compression à l'éjection du comprimé. Une matrice instrumentée permet également de suivre l'évolution de la pression radiale durant les différentes étapes du procédé. Enfin, il est possible d'ajuster les différents paramètres cinématiques du procédé à savoir le temps de montée (qui définit la vitesse de déplacement des poinçons durant la phase de compression), le temps de maintien de la contrainte lors de la compression, le temps de descente (qui définit la vitesse de déplacement des poinçons durant la phase de retrait du ou des poinçons) et le temps de relaxation avant éjection. À noter que plusieurs cycles complets de compression successifs peuvent être appliqués au même comprimé. De plus, ils permettent de jouer sur la configuration même de la compression en réalisant des compressions avec un seul poinçon mobile ou au contraire une compression symétrique. Ce sont ces différents réglages qui permettent au simulateur de compression de simuler le profil de déplacement des poinçons de différentes presses industrielles.

Les deux simulateurs utilisés reposent sur des principes mécaniques différents. Sur la STYLCAM, le mouvement des poinçons est contrôlé par des cames. Sur la STYL'One Evolution ce mouvement est géré par des vis à billes ce qui permet une plus grande liberté dans la définition des cycles de compression.

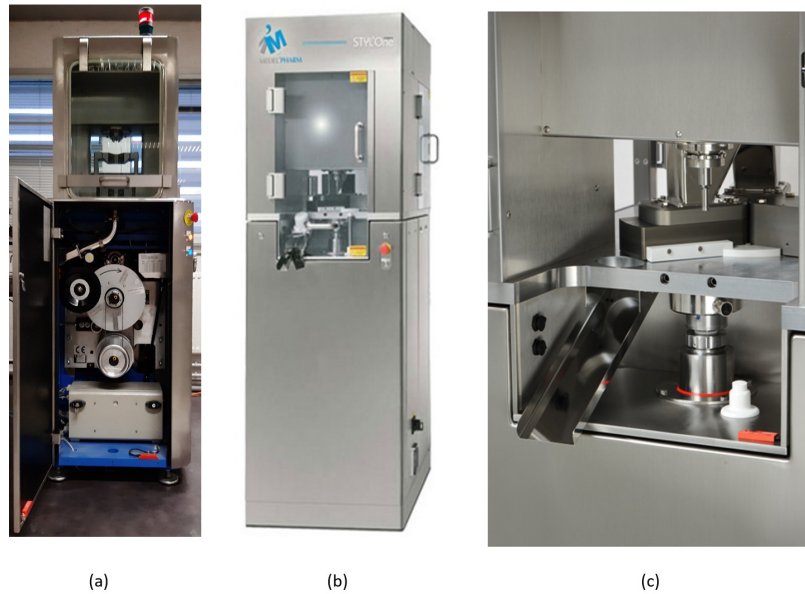


FIGURE 1.4: Simulateurs de compression : (a) STYLCAM , (b) STYL'One Evolution et (c) vue intérieure de la STYL'One Evolution.

### 1.1.6 Problèmes rencontrés dans l'industrie

Bien que la compression soit omniprésente dans l'industrie pharmaceutique, un certain nombre de problèmes techniques peuvent survenir au cours du procédé entraînant la non-conformité des comprimés. Ces problèmes sont liés aux propriétés de la poudre destinée à être transformée en comprimés ainsi qu'aux paramètres du procédé. Parmi les différents problèmes auxquels il est possible d'être confronté lors du procédé, les plus importants dans l'industrie pharmaceutiques sont [2] :

- non-uniformité des masses des comprimés ;
- faible résistance mécanique des comprimés ;
- clivage des comprimés ;
- adhérence ou collage de la poudre sur les poinçons ;
- friction élevée lors de l'éjection du comprimé.

Parmi les différents problèmes listés ci-dessus, seules les problématiques liées au phénomène du clivage seront abordées dans notre étude. Ce phénomène correspond à une rupture brutale du comprimé lors de son éjection ou au cours de sa relaxation. Le terme de clivage peut recouvrir deux phénomènes différents. D'une part, il peut s'agir du découpage du comprimé en couches parallèles ou feuillets et l'on parle alors de laminage (de l'anglais « lamination »). Un autre type de rupture correspond à un décollement de la partie supérieure du comprimé et l'on parle alors de décalottage (en anglais « capping »). Ces phénomènes sont illustrés Fig. 1.5.

On peut trouver un certain nombre d'études dans la littérature pharmaceutique traitant des phénomènes de laminage et de décalottage [19, 20, 21, 22, 23, 4, 24, 25, 26, 27]. Il n'existe cependant toujours aucune solution universelle à ces problèmes compte tenu du nombre de phénomènes pouvant intervenir. Parmi ces derniers les principaux sont : un problème de désaération de la poudre, des contraintes radiales trop élevées dans la matrice, un retour élastique trop important du comprimé lors de la relaxation, l'anisotropie des matériaux ou encore une vitesse de compression trop élevée. Les solutions apportées au problème sont donc en grande partie empiriques et une compréhension fondamentale du phénomène reste à développer.

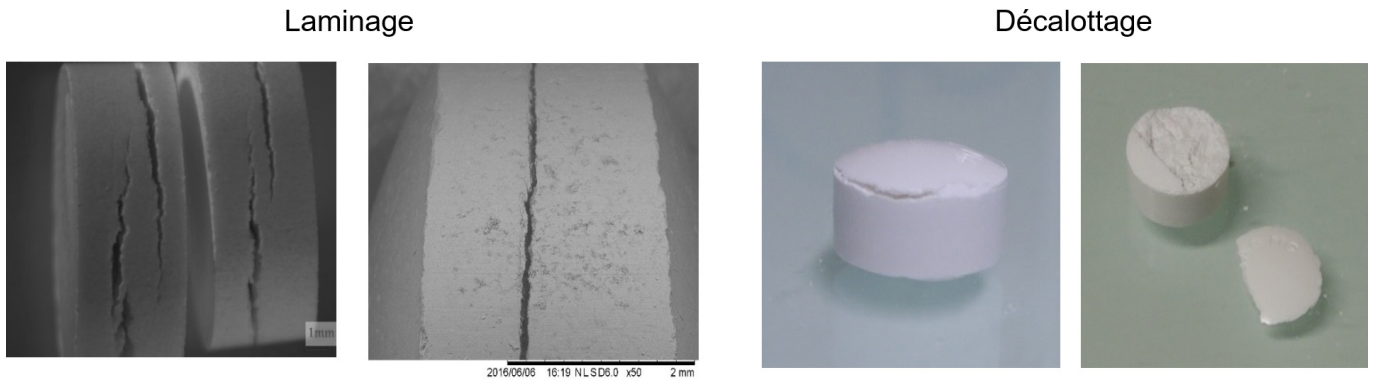


FIGURE 1.5: Illustration des phénomènes de laminage et de décalottage d'un comprimé.

Bien que pouvant être causés par plusieurs phénomènes, le laminage et le décalottage ne sont qu'un cas particulier de rupture et l'on sait que la rupture se produit lorsque la contrainte dépasse la résistance du matériau. Il est donc important d'identifier les mécanismes ayant provoqué la rupture.

Les mécanismes de rupture du décalottage ont été proposés par Hiestand et al. [21]. Il considère (dans le cas de comprimé biconvexe) que ce dernier est dû au développement lors du recouvrement élastique d'une contrainte de cisaillement à la limite entre la calotte (partie convexe du comprimé) et le trottoir du comprimé (partie plate du comprimé bordant la calotte). Le décalottage est donc une rupture par cisaillement sous une contrainte très concentrée. Le développement de ces contraintes a été confirmé par des études en simulation numérique [3]. Une représentation de la répartition des contraintes de cisaillement dans le comprimé biconvexe en fin de décompression est présentée Fig. 1.6.

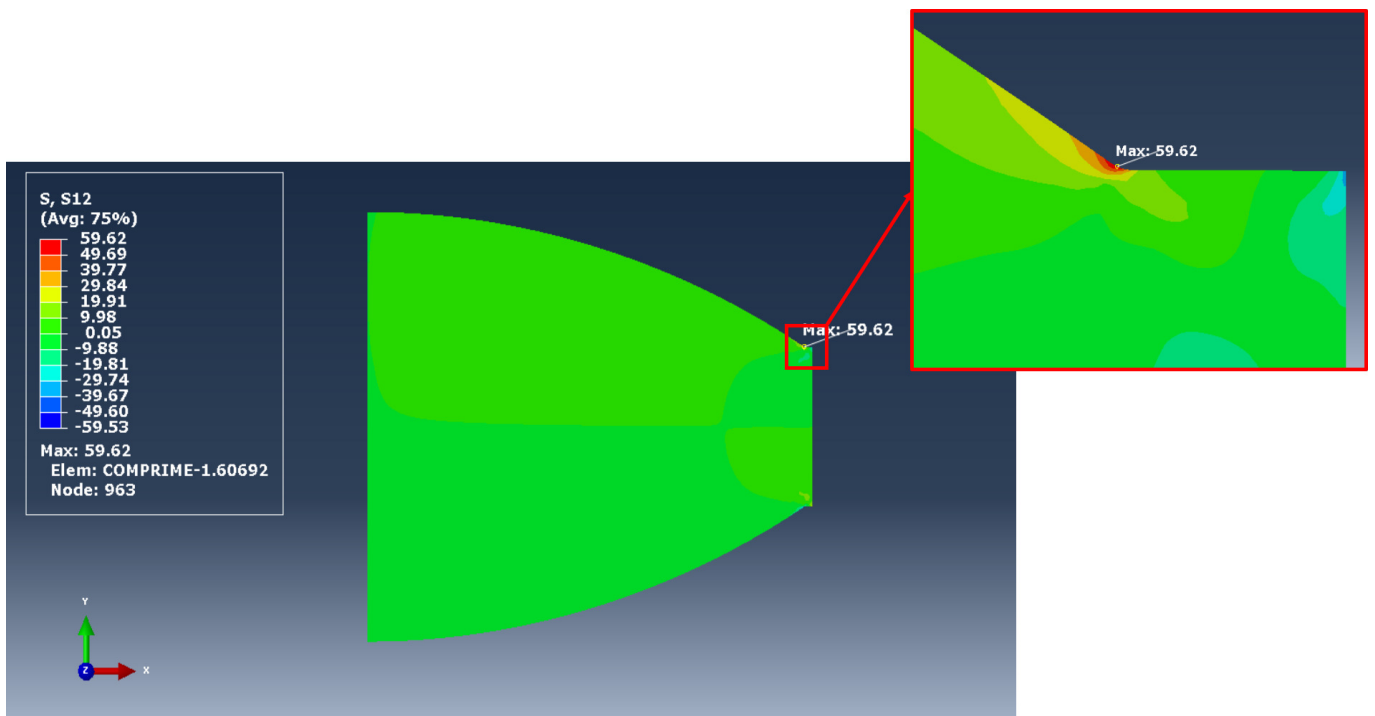


FIGURE 1.6: Contrainte de cisaillement dans un comprimé biconvexe avant son éjection de la matrice [3].

Il existe plusieurs types de laminages différents. Un premier type correspond, dans le cas d'un comprimé biconvexe, à une rupture en deux parties dans le plan médian du comprimé. Celle-ci est causée par une contrainte de traction au centre du comprimé [26]. Un second type de laminage correspond à une rupture en

cisaillement sous une contrainte très concentrée durant l'éjection du comprimé de la matrice [4]. L'illustration de la contrainte subie par le comprimé en cours d'éjection est présentée Fig. 1.7. Enfin, certains cas de laminage peuvent être provoqués par l'air piégé dans la poudre (problème de désaération de la poudre) [24]. Cette problématique particulière ne sera pas abordée ici.

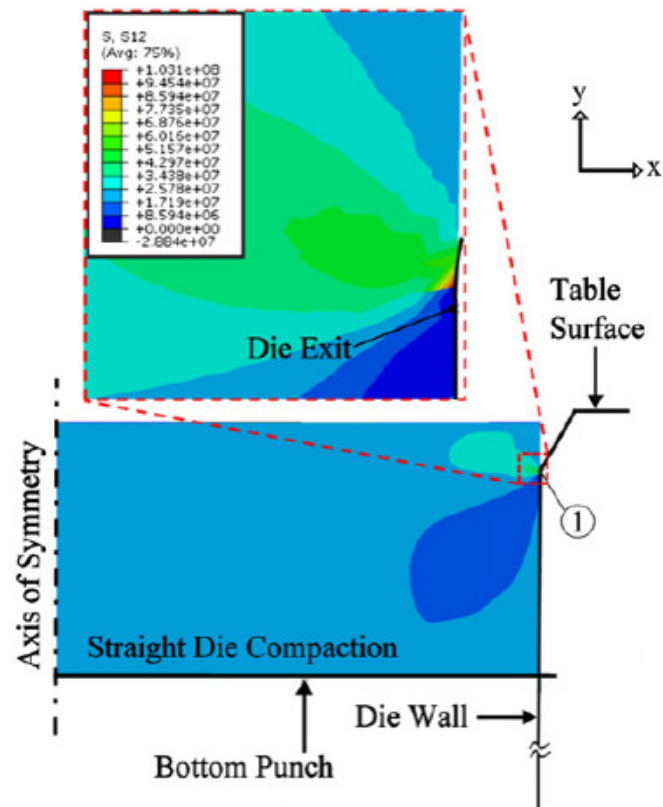


FIGURE 1.7: Contours de la contrainte de cisaillement dans les comprimés lors de l'éjection partielle de la matrice [4].

Cette rapide description du phénomène de clivage montre l'importance d'une étude approfondie des mécanismes d'endommagement et de rupture des comprimés si l'on souhaite être en mesure de résoudre ce problème.

## 1.2 Caractérisation mécanique des comprimés pharmaceutiques

### 1.2.1 Généralités

La résistance mécanique d'un comprimé est caractéristique du niveau de cohésion qu'il a obtenu durant le procédé de mise en forme par compression. Elle permet de quantifier sa résistance à la rupture et/ou à l'usure. En effet un comprimé acceptable doit rester intact de son éjection de la presse à sa délivrance au patient. Il s'agit aussi d'une propriété essentielle si l'on souhaite étudier les mécanismes d'endommagement et de rupture des comprimés. Une bonne quantification du comportement mécanique d'un comprimé est donc d'une grande importance du point de vue industriel. Les méthodes les plus couramment utilisées pour les tests de résistance peuvent être subdivisées en deux groupes principaux : les méthodes de résistance à l'usure (tests de friabilité) et les méthodes de résistance à la rupture.

Un comprimé qualifié de "friable" est susceptible de s'éroder mécaniquement lors de la manipulation. La procédure expérimentale la plus courante pour déterminer la résistance à l'usure est un test de chute normalisé décrit dans la pharmacopée européenne (monographie 2.9.7). Les comprimés sont introduits dans un cylindre en rotation qui va permettre de provoquer leur chute d'une hauteur normalisée. Une masse définie de comprimés est pesée avant et après cent chutes. On détermine ensuite la perte de masse résultante. Une perte de masse inférieure à 1% lors d'un test de friabilité est généralement considérée comme acceptable [2].

En ce qui concerne la résistance à la rupture des comprimés deux tests sont classiquement utilisés dans l'industrie pharmaceutique. Le plus courant est le test de compression diamétrale, mais il est aussi possible d'utiliser l'essai de flexion trois points. Ces deux essais mécaniques seront abordés plus en détails dans la section suivante.

## 1.2.2 Principaux tests utilisés pour estimer la résistance à la rupture des comprimés

### 1.2.2.1 Test de compression diamétrale

Le test de compression diamétrale (également appelé essai Brésilien) permet de mesurer relativement facilement la résistance à la traction d'un matériau de manière indirecte. Il a d'abord été développé pour le béton ou les roches [28, 29], et plus récemment pour les composites [30], les céramiques [31] et la glace [11] en raison de la difficulté à effectuer des essais de traction directe sur ces matériaux. Pour la même raison, il a été introduit dans les années 60 pour la caractérisation des comprimés pharmaceutiques [32, 33]. La forme cylindrique étant relativement facile à obtenir lors de la compression de matrice, le test Brésilien est bien adapté aux comprimés.

Néanmoins, comme mentionné précédemment, le test de compression diamétrale est un essai de traction indirect. Lors de ce test, un échantillon cylindrique mince est comprimé diamétralement par deux plateaux de chargement jusqu'à la rupture (voir Fig. 1.8-a). La compression induit des contraintes de traction normales a la direction de chargement. La résistance à la traction est généralement calculée en se basant sur l'hypothèse que l'amorçage de la fissure se produit dans la zone où la contrainte de traction est maximale, c'est-à-dire au centre de l'échantillon (voir Fig. 1.8-b). La formule utilisée pour calculer la résistance à la rupture en traction  $\sigma_t$  (MPa) pour le test brésilien est [34, 35] :

$$\sigma_t = \frac{2P}{\pi D h} \quad (1.3)$$

Où  $P$  est la force à la rupture et  $D$  et  $h$  sont respectivement le diamètre et l'épaisseur du cylindre.

La validité de l'essai brésilien fait l'objet d'un long débat depuis sa mise en place pour mesurer la résistance à la traction des bétons et des roches. En effet, dès 1964, Fairhurst [36] avait déjà signalé que l'amorçage de la fissure pouvait survenir loin du centre de l'échantillon pour les petits angles de contact entre le cylindre et les plateaux. Hudson et al. [37] ont confirmé cette assertion. Ils ont constaté que lors de l'essai Brésilien l'amorçage de la rupture commençait toujours directement sous les points de chargement si des plateaux en acier étaient utilisés pour charger les échantillons [37]. Afin d'éviter ce problème de contact, plusieurs variantes de l'essai ont été proposées [38, 39]. Trois de ces variantes sont présentées Fig. 1.9.

La première solution (Fig. 1.9-a) pour éviter les fissures et les écrasements multiples aux points de contact, consiste à introduire deux bandes entre les plateaux et l'échantillon afin de répartir la charge [40, 41, 42]. Le problème est que la surface de contact résultante peut s'avérer difficile à déterminer avec précision. Une autre solution (Fig. 1.9-b) consiste à introduire des mâchoires de chargement courbes afin d'augmenter la surface



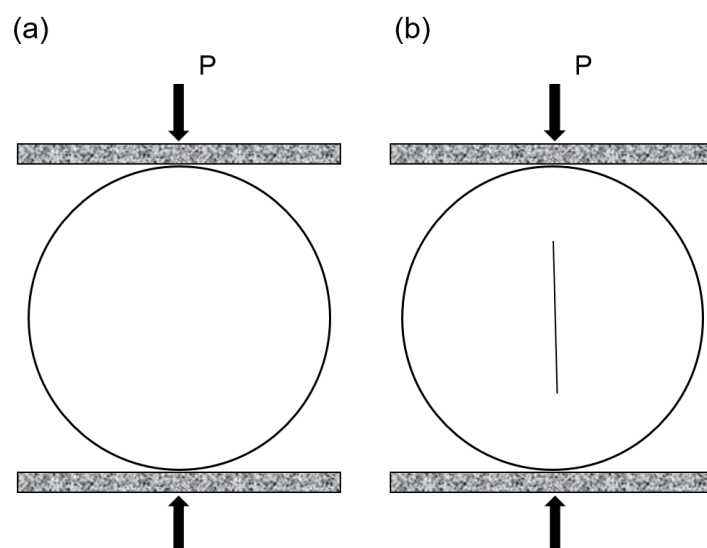


FIGURE 1.8: Test Brésilien : (a) présentation de l'essai, (b) localisation de l'amorçage de la rupture dans la région centrale du disque.

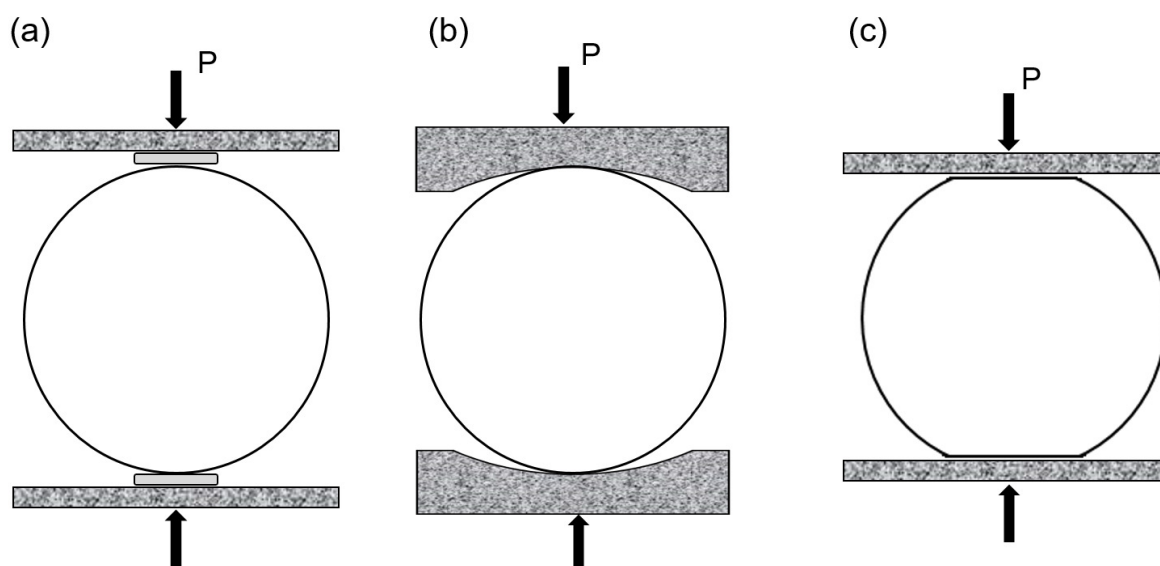


FIGURE 1.9: Principales variantes du test Brésilien : (a) plateaux avec ajout de bandes de chargement, (b) mâchoires de chargement courbes, (c) disque Brésilien à méplats.

de contact aux points de chargement [34, 39]. Plusieurs difficultés se posent avec cette géométrie. Tout d'abord la force de contact entre l'échantillon et les mâchoires n'est pas répartie uniformément, mais plutôt de manière parabolique [43, 38]. De plus, il conviendrait de concevoir des mâchoires de courbure différente pour chaque taille d'échantillon afin de conserver un angle de chargement suffisant [38]. La dernière solution présentée ici est l'utilisation d'un disque contenant des méplats au lieu de la forme classique (Fig. 1.9-c) [38, 44]. Cette technique présente l'avantage d'introduire une zone de contact bien définie et quantifiée entre les plateaux et l'échantillon.

Dans le domaine pharmaceutique, ce problème du contact a été étudié depuis l'introduction du test de compression diamétrale. Dans l'article qui sert de référence pour l'utilisation de ce test pour les comprimés, Fell et Newton [33] ont étudié l'influence de l'insertion de feuilles de papier buvard entre les plateaux et le comprimé. Ils ont trouvé des résultats différents avec et sans l'utilisation des feuilles de buvard, montrant ainsi l'importance du type de contact sur le résultat final. Plus récemment Davies et al. [45] ont utilisé dans

leur étude deux configurations de contact. Malgré ces résultats, le problème du contact est généralement ignoré dans la littérature pharmaceutique [5]. Un grand nombre d'études traitent de la rupture des comprimés pharmaceutiques en utilisant ce test, pour étudier par exemple l'influence de la forme des comprimés [46, 47, 48, 49, 50, 51] ou l'effet des propriétés du matériau [52]. Dans la quasi-totalité des études, la forme classique de l'essai (i.e. disque cylindrique avec mâchoires planes sans ajout de bande de chargement) est utilisée. Les textes réglementaires recommandent également l'utilisation de la forme classique [53, 54] et la valeur obtenue lors de l'essai de compression diamétrale (Eq. (1.3)) est prise comme valeur de la résistance à la traction.

Afin de s'affranchir de ce problème lié aux contacts machine d'essai/échantillon, nous utiliserons dans cette étude le disque Brésilien à méplats. Cette géométrie a déjà fait l'objet d'une précédente étude [5]. Dans cette étude, nous avons comparé le disque brésilien à méplats à la forme classique, à la fois numériquement par le biais de simulations par éléments finis et expérimentalement à l'aide de la corrélation d'images (DIC) et d'une caméra haute vitesse. Les résultats des simulations numériques représentés à la Fig. 1.10, montrent clairement que lorsque l'on réalise un essai Brésilien en utilisant la géométrie standard, ni la déformation en tension (notée  $\epsilon_{xx}$ ) maximale ni la contrainte de traction (notée  $\sigma_{xx}$ ) maximale ne se situent au centre du comprimé. L'initiation d'une fissure excentrée doit donc être considérée comme une possibilité. Au contraire, lorsque la géométrie à méplats est utilisée, ces deux maxima sont situés au centre.

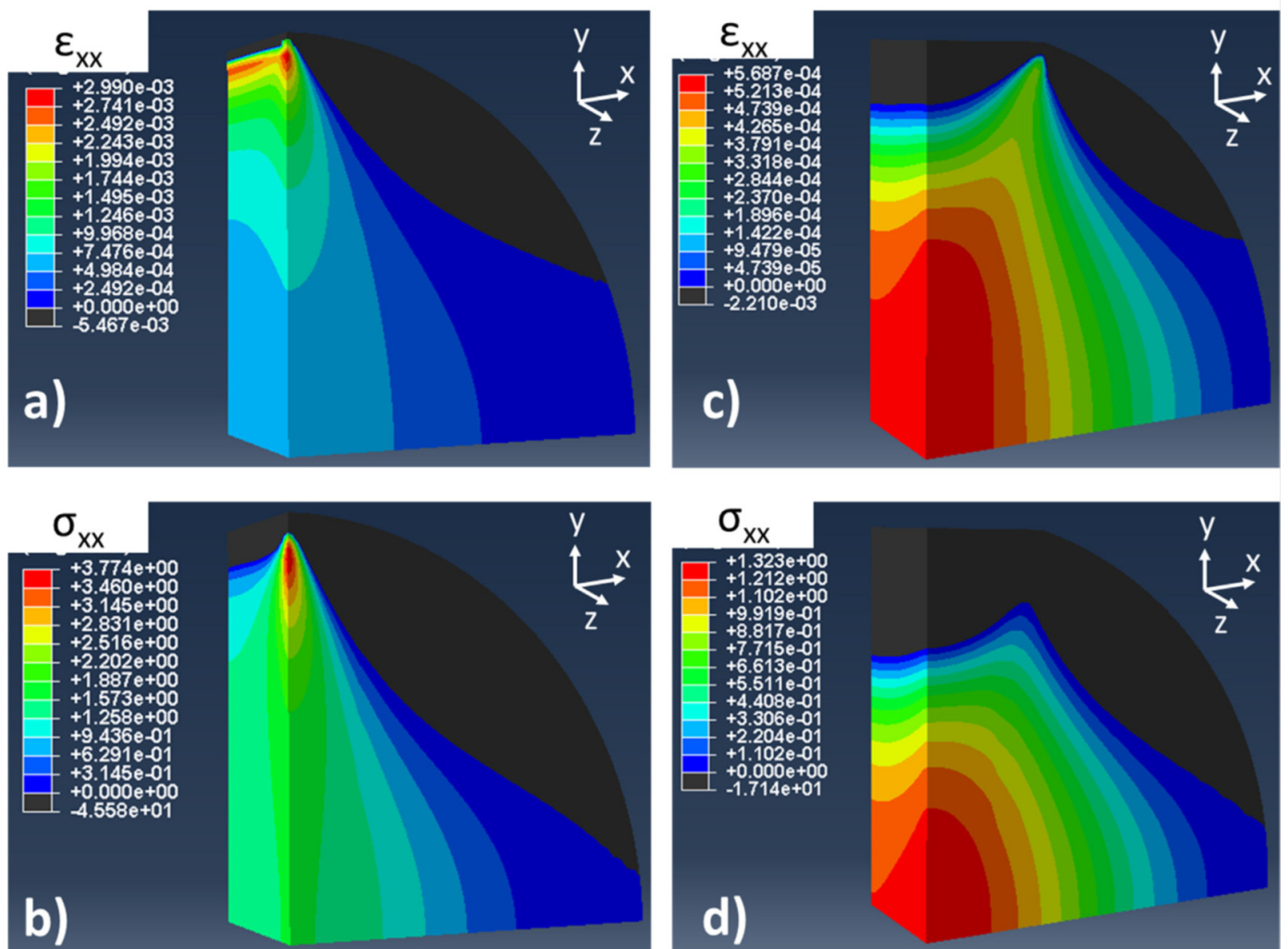


FIGURE 1.10: Simulation FEM du test de compression diamétrale pour la géométrie standard (a et b) et à méplats ("flattened") (c et d). L'échelle de couleur représente la déformation  $\epsilon_{xx}$  (a et c) ou la contrainte  $\sigma_{xx}$  (b et d) (en MPa) [5].

L'utilisation de la corrélation d'images durant le test a permis de comparer les champs de déformations obtenus par simulation à ceux obtenus expérimentalement. Ces résultats sont illustrés à la Fig. 1.11. Ces derniers viennent confirmer les champs de déformation obtenus numériquement et renforcent ainsi l'idée d'un amorçage excentré de la fissure lorsque la forme classique est utilisée. Ceci a été confirmé par l'utilisation d'une caméra à haute vitesse qui a permis de localiser l'initiation de la fissure lors des tests. Les vidéos confirment les résultats présentés ci-dessus. L'initiation de la fissure est éloignée du centre pour la géométrie standard comme prédit par la simulation numérique. Au contraire, pour la géométrie à méplats, la rupture s'amorce au centre du comprimé où à la fois la contrainte et la déformation sont maximales. Ces résultats sont illustrés à la Fig. 1.12.

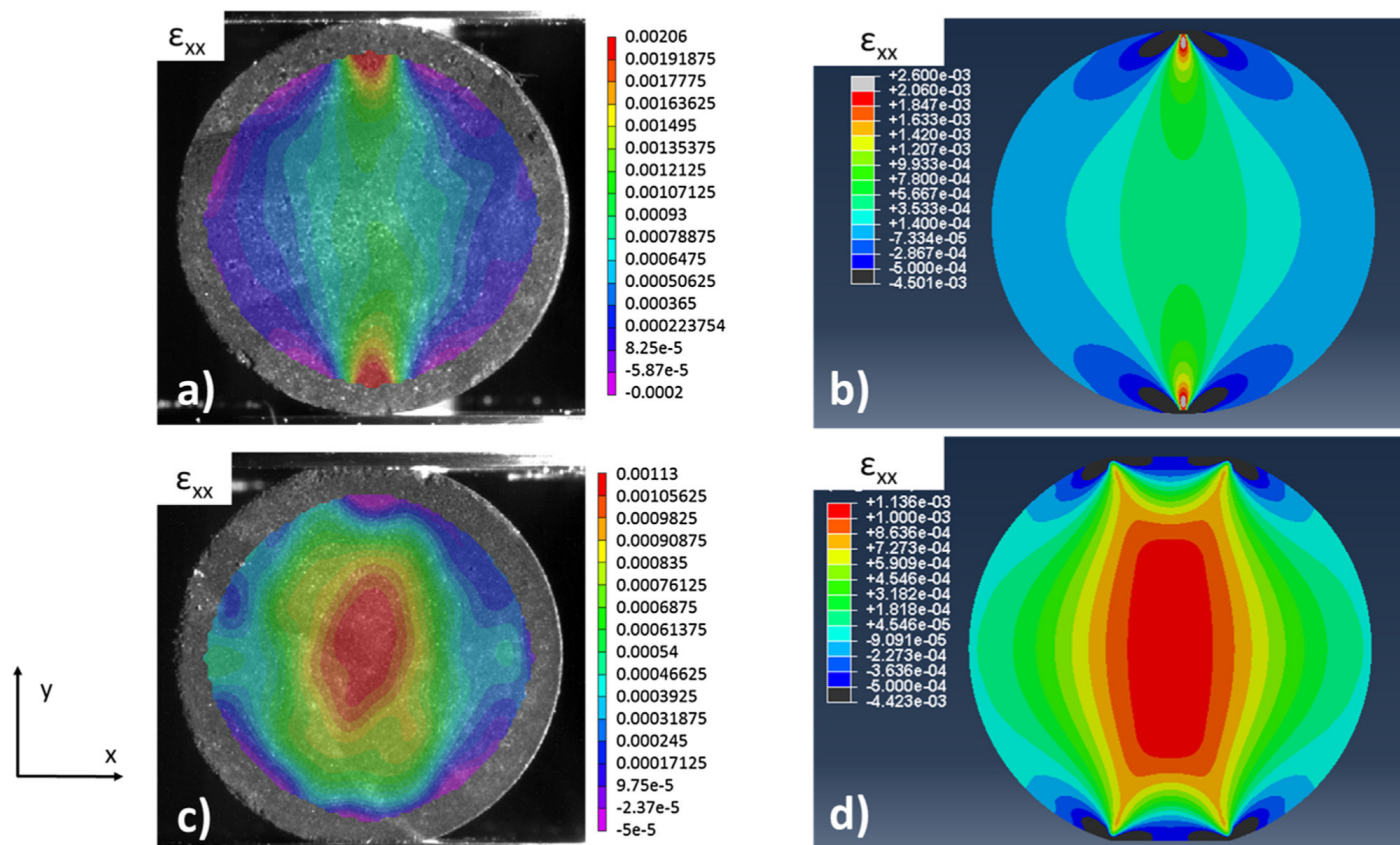


FIGURE 1.11: Comparaison entre les champs de déformation  $\epsilon_{xx}$  obtenus en utilisant la DIC (a et c) et la FEM (b et d) pour les géométries standard (a et b) et à méplats (c et d) [5].

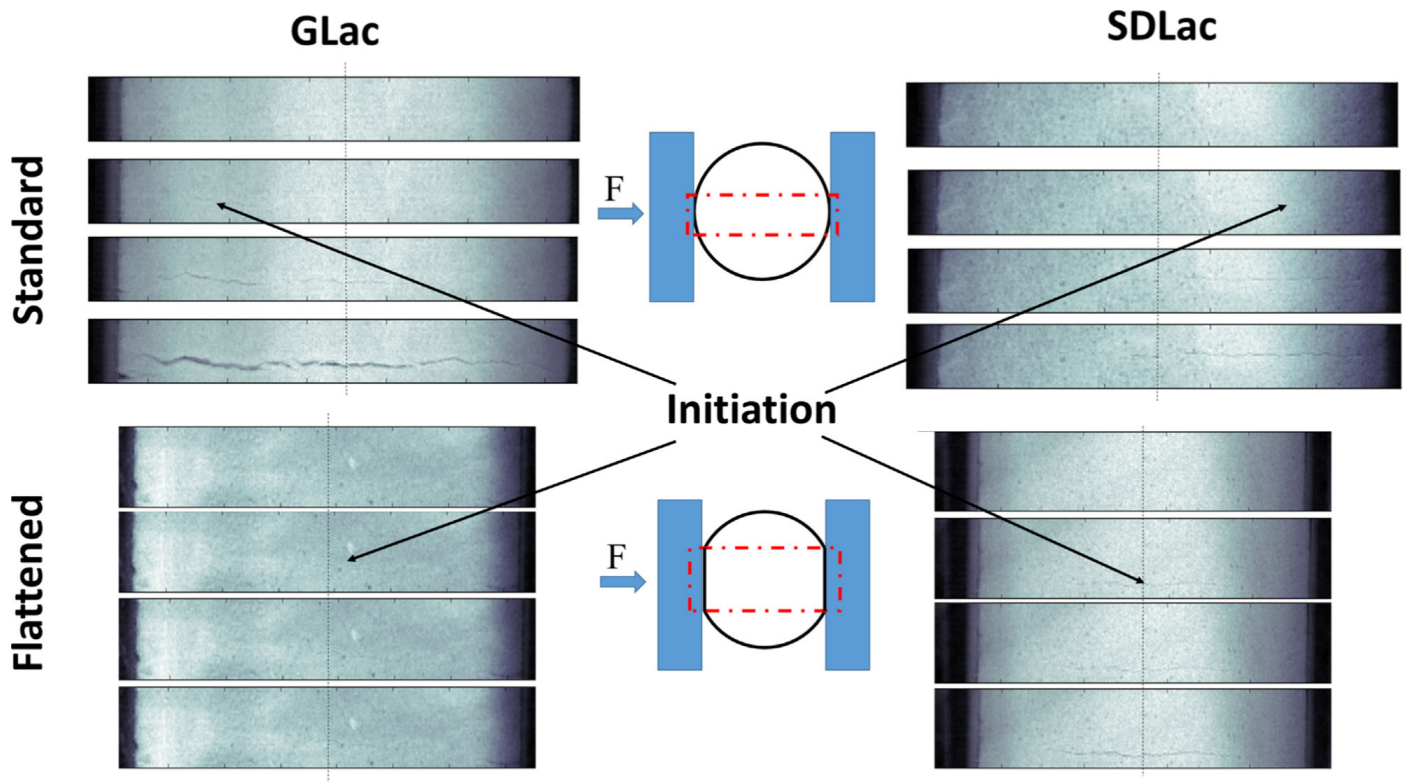


FIGURE 1.12: Résultats vidéo haute vitesse pour un lactose monohydraté (a et c) et un lactose monohydraté atomisé (b et d). a et b représentent les tests effectués avec la géométrie standard et les tests c et d effectués sur la géométrie à méplats ("flattened"). Sur chaque série de photos, l'évolution temporelle va du haut vers le bas [5].

### 1.2.2.2 Flexion trois points

La manière la plus courante pour déterminer la résistance mécanique des comprimés est l'utilisation de l'essai Brésilien comme indiqué en section 1.2.2.1. La pharmacopée américaine [54] mentionne également la possibilité d'étudier la résistance mécanique des comprimés en utilisant le test de flexion trois points. Il s'agit d'un test classique de la science des matériaux qui est généralement réalisé sur des poutres. Au cours de l'essai, l'échantillon est soumis à une contrainte de compression dans la partie supérieure entraînant une contrainte de traction dans la partie inférieure. La contrainte de traction la plus élevée se situe sur la face inférieure de l'échantillon et est considérée comme étant à l'origine de la rupture. Dans le domaine pharmaceutique, la flexion est généralement réalisée sur un comprimé cylindrique (Fig. 1.13) ou oblong.

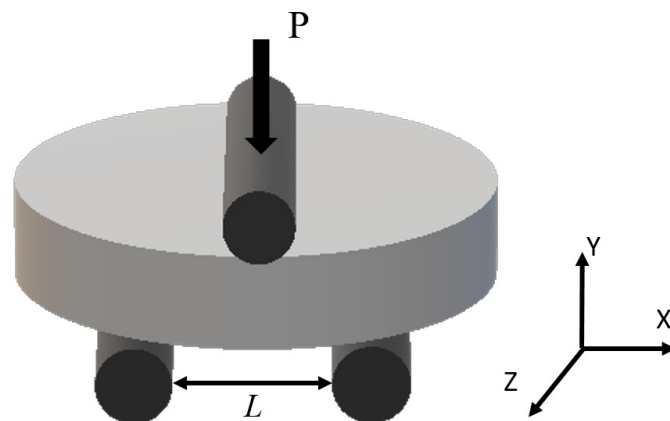


FIGURE 1.13: Représentation schématique de l'essai de flexion trois points

Dans cette configuration, la pharmacopée américaine [54] donne l'équation suivante pour le calcul de la contrainte de traction (MPa) sur la face inférieure :

$$\sigma_f = \frac{3PL}{2h^2D} \quad (1.4)$$

Où  $P$  est la force appliquée,  $D$  et  $h$  sont respectivement le diamètre et l'épaisseur du comprimé et  $L$  la distance entre les appuis comme représenté Fig. 1.13. L'équation (1.4) est une adaptation de l'équation utilisée pour la flexion d'une poutre à section rectangulaire normale à l'axe des  $x$  [55]. Néanmoins, il convient de garder à l'esprit que, dans le cas du comprimé, contrairement à celui de la poutre, la section transversale normale à l'axe des  $x$  n'est pas constante suivant ce même axe. En conséquence, la distribution des contraintes dans le comprimé devrait différer de celle de la poutre. L'application directe de l'équation (1.4) pourrait donc être une approximation. Dans tous les cas, même pour les poutres, les hypothèses retenues pour la détermination de l'équation (1.4) conduisent à des restrictions géométriques concernant les dimensions de la poutre et la distance entre les appuis [56]. La pharmacopée américaine ne donne quant à elle aucune restriction concernant ces paramètres. Mazel et al. [57] ont utilisé la méthode des éléments finis (FEM) pour étudier la distribution des contraintes dans le comprimé et s'assurer de la validité de l'équation (1.4). Ils ont conclu que dans une zone restreinte du domaine défini par  $D/L$  et  $h/D$ , l'équation fournie par la pharmacopée américaine permettait bel et bien de calculer la valeur de la contrainte de traction maximale dans le comprimé avec une précision suffisante [57]. Cette équation (1.4) ainsi que les restrictions géométriques recommandées ( $h/D \approx 0.27$  et  $D/L \approx 1.3$ ) [57] seront donc utilisées par la suite.

Il est intéressant de noter que deux autres équations concernant le même test peuvent être trouvées dans la littérature pharmaceutique. La première est donnée par David et Augsburg [58]. Elle reprend l'équation précédente (1.4) en la divisant par deux, sans aucune justification du calcul d'un point de vue théorique, comme déjà mentionné par Stanley et Newton [55]. L'autre équation a été donnée par Podczek [59, 60], mais elle ne peut pas s'appliquer à la flexion des comprimés, car elle est issue de la flexion des poutres à section circulaire [61].

### 1.2.3 Essai Brésilien vs flexion trois points

Bien que les deux tests présentés précédemment soient recommandés par les instances réglementaires pour déterminer la résistance à la traction des comprimés [54], ils ne donnent cependant pas les mêmes valeurs pour un produit donné. En effet, la contrainte de rupture en traction obtenue à partir de l'essai de flexion est supérieure à celle déduite de l'essai Brésilien. De nombreuses études concernant la comparaison de la contrainte à rupture en traction estimée par ces deux tests sont présentes dans la littérature pharmaceutique. Elles trouvent généralement que la contrainte à rupture en traction lors d'un essai de flexion trois points est deux à trois fois supérieure à celle obtenue par un essai Brésilien [58, 62, 59, 57]. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que l'état de contrainte dans la zone d'amorçage de la fissure obtenue lors d'un essai de flexion est "strictement" uniaxial, tandis que dans le cas de l'essai Brésilien, on note la présence d'une contrainte de compression transversale supérieure à celle de traction au centre du cylindre [63].

### 1.2.4 Brittle Fracture Index

Comme vu précédemment, les ruptures par clivage (laminage et décalottage) des comprimés peuvent être provoquées par des contraintes de cisaillement fortement concentrées (cf. section 1.1.6). Or, il est bien connu que la prédiction de la rupture d'un solide sous contrainte concentrée est plus difficile que dans le cas de contraintes homogènes [64]. Afin de caractériser la propension de certains matériaux à rompre par clivage,

Hiestand et al. proposent donc d'étudier leur sensibilité à la concentration de contraintes [21].

Hiestand et al. partent du principe que les matériaux casseront d'autant plus facilement sous l'effet d'une contrainte concentrée qu'ils ont une forte propension à la rupture fragile. Leur approche est donc basée sur le principe de relaxation des contraintes aux sites de concentration. En effet, selon Hiestand et al., les matériaux les moins à même de relaxer les contraintes locales devraient rompre plus facilement sous l'effet d'une contrainte concentrée et donc avoir une propension plus grande au clivage [21]. Afin d'étudier ce principe, ils proposent d'induire une concentration de contraintes au sein du matériau par l'introduction d'un défaut de taille calibrée pour lequel il est facile de calculer le facteur de concentration en contrainte (SCF). Ils ont donc choisi d'insérer un trou cylindrique au centre d'un comprimé carré puis de le soumettre à un essai de traction indirecte. Une représentation schématique de leur essai est fournie à la Fig. 1.14. Cet essai est différent de l'essai Brésilien mais repose sur le même principe c'est-à-dire qu'il s'agit d'un test de traction indirect. La contrainte de traction est induite par la compression de l'échantillon entre deux mâchoires. Ce test donne des résultats équivalent au test Brésilien [65].

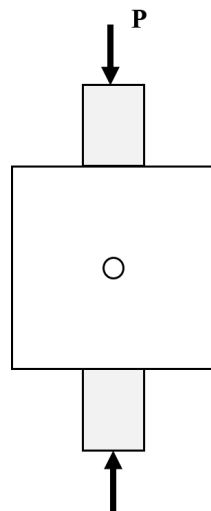


FIGURE 1.14: Représentation schématique de l'essai d'Hiestand et al.

Ils ont donc classé les matériaux en fonction de leur propension à relaxer les contraintes sur les sites de concentration de contraintes par la définition d'un indice de rupture fragile, le BFI ("Brittle Fracture Index"). Cet indice a été calculé en utilisant la résistance à la traction de comprimés avec ( $\sigma_t$ ) et sans ( $\sigma_{t0}$ ) trou en utilisant l'équation suivante :

$$BFI = \frac{1}{2} \left( \frac{\sigma_t}{\sigma_{t0}} - 1 \right) \quad (1.5)$$

Pour établir cet indice, les auteurs partent du principe que le SCF en bord de trou vaut 3, c'est-à-dire que la contrainte maximale en bord de trou est trois fois supérieure à celle que l'on aurait dans le comprimé sans trou. Cela est vrai pour une plaque infinie en traction qui contient un trou en son centre [66]. La valeur du SCF dans le cas du comprimé troué soumis au test Brésilien sera traitée plus en détails par la suite. Pour une rupture parfaitement fragile, la rupture en traction du comprimé troué devrait donc se produire pour un effort appliqué par les mâchoires égal à un tiers de celui nécessaire pour rompre le comprimé non troué. Il convient de noter que  $\sigma_{t0}$  est une résistance à la traction apparente qui est calculée avec la même équation que  $\sigma_t$ .  $\sigma_{t0}$  n'est donc pas la contrainte réelle en bord de trou. Pour un matériau parfaitement fragile, le BFI

doit donc prendre la valeur 1, car le matériau ne serait pas en mesure de relaxer les contraintes concentrées localement en bord de trou par déformation plastique. Si toutes les sur-contraintes en bord de trou étaient relaxées, aucune différence notable sur la force à rupture en traction ne serait observée [21]. Le BFI vaudrait alors 0. Les matériaux réels devraient donc rompre à une valeur intermédiaire, l'ampleur dépendant de leur capacité à relaxer les contraintes localisées. Hiestand et Smith [67] ont observé que les problèmes de clivage sont importants lorsque  $BFI \geq 0.8$ , et que la rupture peut être un problème même lorsque le BFI vaut 0.3 si le niveau de cohésion du comprimé est également faible.

L'approche d'Hiestand et al. [21] est la première à faire intervenir un certain nombre de concepts issus de la mécanique de la rupture afin d'expliquer la rupture des comprimés pharmaceutiques. Ces différents concepts seront présentés plus en détail au chapitre suivant.

## 1.3 Mécanique de la rupture appliquée aux matériaux hétérogènes

### 1.3.1 Objectif

L'étude de la rupture, a pour but de renseigner les utilisateurs sur la résistance d'un matériau à la fissuration et de définir la ténacité ( $MPa.\sqrt{m}$ ) ou la résilience ( $J.m^{-2}$ ) du matériau. Cette fissuration peut être lente ou rapide en fonction du régime de propagation, quasi-statique ou dynamique. Pour pouvoir accéder au comportement ultime de la matière, des essais de rupture classiques ne sont pas suffisants. En effet, un essai de traction classique fournit peu d'informations sur l'énergie requise pour entretenir la propagation d'une fissure. Seuls certains paramètres du matériau peuvent être déterminés (par exemple : le module d'Young, le coefficient de Poisson, la limite d'élasticité, ...). Quel que soit le type d'essai utilisé, le comportement à rupture d'un matériau est régi par ses défauts intrinsèques (pores par exemple) et extrinsèques (rayures par exemple). Une entaille, de taille contrôlée plus importante que n'importe quel défaut présent au sein du matériau, est donc nécessaire pour tenter de s'assurer de la localisation de l'amorçage de la fissure.

La mécanique de la rupture a été introduite par Griffith [68] en 1921 pour décrire la rupture de matériaux fragiles par une approche énergétique. Le taux de restitution d'énergie  $G$  ( $J.m^{-2}$ ) est défini par une variation d'énergie potentielle  $\Pi$  en fonction de la quantité de surface créée au passage de la fissure  $dA$ , avec  $\gamma s$  l'énergie de surface (voir Eq. (1.6)).

$$G = -\frac{d\Pi}{dA} = 2\gamma s \quad (1.6)$$

Dans les matériaux ductiles, une zone de déformation non-linéaire a été observée en front de fissure. Une énergie supplémentaire est ainsi nécessaire pour permettre la propagation de la fissure. C'est Irwin [69] qui introduisit un terme dissipatif  $\gamma p$ , le travail de dissipation plastique, complétant ainsi l'approche de Griffith pour les matériaux présentant un comportement ductile (voire Eq. (1.7)).

$$G = 2(\gamma s + \gamma p) \quad (1.7)$$

Une autre méthode a été développée pour la propagation de fissure en utilisant le facteur d'intensité des contraintes  $K$  ( $MPa.\sqrt{m}$ ). Elle a été théorisée par Irwin [69] et se base sur l'analyse des champs mécaniques singuliers proches de la pointe de fissure. Elle est applicable pour les matériaux présentant des ruptures fragiles et ductiles.

## 1.3.2 Notions de mécanique de la rupture

### 1.3.2.1 Les différents types de ruptures d'un matériau

En science des matériaux, deux types de ruptures sont principalement considérés. Il s'agit des ruptures fragile et ductile [70]. On les définit en fonction de la capacité du matériau à subir une déformation plastique avant la rupture. Les courbes théoriques (contrainte - déformation) obtenues pour ces deux ruptures lors d'un essai de traction sont représentées sur la Fig. 1.15.

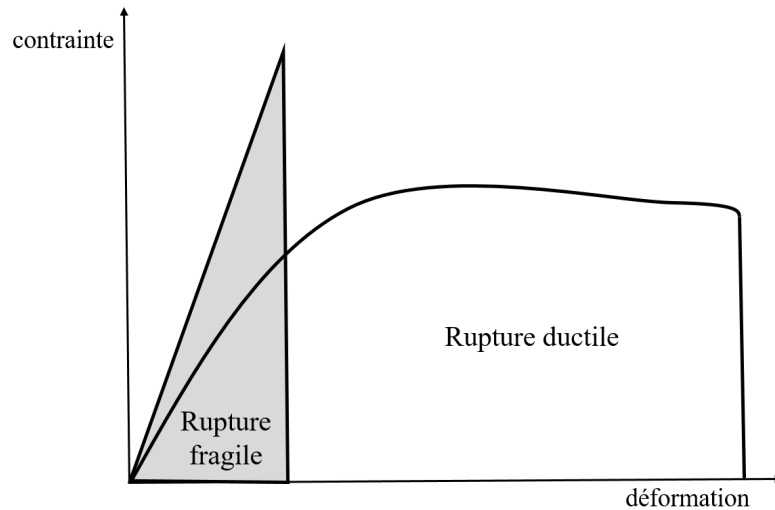


FIGURE 1.15: Courbe contrainte déformation dans le cas des ruptures fragile et ductile lors d'un essai de traction.

Cependant un troisième type de rupture peut-être défini, il s'agit de la rupture quasi-fragile. En effet, bien que les bétons, les roches et certaines céramiques soient souvent considérés comme fragiles, il s'agit en réalité de matériaux quasi-fragiles [6].

#### 1.3.2.1.1 Rupture fragile

La rupture fragile décrit la rupture brutale d'un matériau avec peu ou pas de déformation plastique macroscopique (c.f. Fig. 1.15). Il existe toujours dans de nombreux matériaux une certaine zone de déformation irréversible autour du front de fissure, mais dans les cas extrêmes de rupture fragile, la taille de la zone de déformation irréversible est extrêmement petite et n'a pas d'influence significative sur le processus de rupture. La rupture fragile se produit en deux étapes : (i) l'amorçage de la fissure et (ii) la propagation brutale de la fissure conduisant à une rupture complète. Une fissure fragile s'amorce souvent sur un défaut préexistant, tel qu'un vide ou une inclusion. Une fissure peut également apparaître dans un matériau exempt de défauts dans une région à forte concentration de contraintes, comme au bord d'un trou ou d'une entaille. La contrainte nécessaire pour amorcer une fissure fragile est supérieure à celle nécessaire pour la faire croître. En d'autres termes, lorsque le taux de restitution d'énergie atteint une valeur critique  $G_c$ , la fissure s'amorce et se propage à  $G$  constant, comme illustré sur la Fig. 1.16. Ceci explique le caractère brutal de la rupture fragile. Dans le cas d'une rupture fragile, on applique le formalisme de la Mécanique Élastique Linéaire de la Rupture (M.E.L.R.).



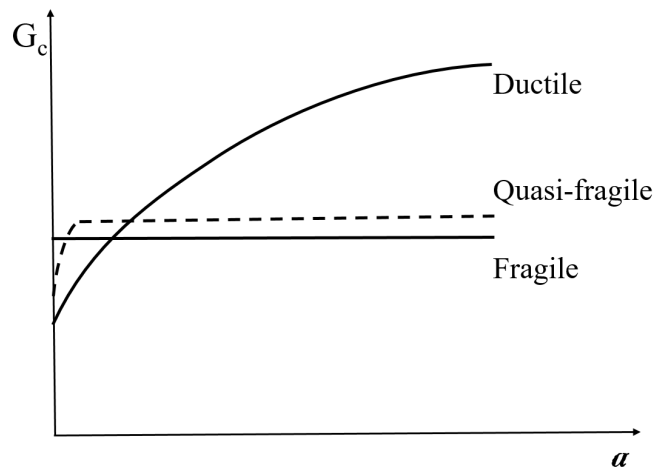


FIGURE 1.16: Évolution théorique de l'énergie de rupture en fonction de la longueur de la fissure pour différents types de comportements à rupture, selon le point de vue de la mécanique de la rupture.

### 1.3.2.1.2 Rupture ductile

La rupture ductile, au contraire de celle fragile, présente une déformation plastique importante en front de fissure, et donc une déformation plastique macroscopique importante avant la rupture (c.f. Fig. 1.15). Cela implique que l'on ne peut plus négliger la taille de la zone de progrès en pointe de fissure par rapport à sa longueur. La taille de la zone plastique dépend de la limite d'élasticité du matériau, du niveau de contrainte appliqué et des conditions de chargement (traction, cisaillement, ...). Elle peut varier de quelques dizaines de micromètres dans les métaux à haute résistance à plusieurs millimètres dans les polymères souples [71]. En raison de la formation de la zone plastique, qui absorbe de l'énergie et résiste ainsi à l'avancée de la fissure, la contrainte nécessaire pour créer une fissure dans les matériaux ductiles est inférieure à la contrainte nécessaire pour la propager. En d'autres termes, il est plus facile d'amorcer une fissure que de la faire croître et par conséquent, l'énergie nécessaire pour propager la fissure augmente avec sa longueur (c.f. Fig. 1.16). Ce comportement confère aux matériaux ductiles une tolérance intrinsèque aux dommages, car à mesure que la fissure s'agrandit, il devient également plus difficile de la faire croître jusqu'à la taille critique nécessaire pour provoquer une rupture complète de la structure. La rupture ductile (plus particulièrement pour les alliages métalliques) peut se décomposer en trois mécanismes [70] : (i) la nucléation, (ii) la croissance et enfin (iii) la coalescence des vides. Ces mécanismes sont représentés Fig. 1.17. Dans le cas d'une rupture ductile, on applique cette fois le formalisme de la Mécanique Élasto-Plastique de la Rupture (M.E.P.R.).

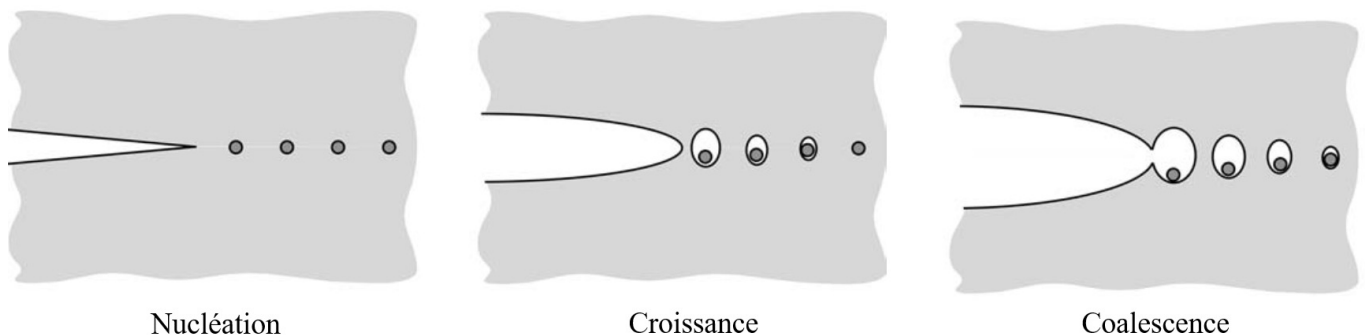


FIGURE 1.17: Représentation schématique des mécanismes intervenant dans la rupture ductile [6].

### 1.3.2.1.3 Rupture quasi-fragile

Les mécanismes de rupture dans les matériaux quasi-fragiles sont caractérisés par une transition de l'état initial non endommagé à un état de dommage diffus avec l'apparition de micro-fissures, jusqu'à un état final de dommage localisé avec la propagation de fissures macroscopiques. En effet lors des essais de rupture sur ce type de matériau, une zone de progression de la fissure est observée autour de la pointe de la fissure. Dans cette zone de progression de la fissure, divers mécanismes de renforcement sont mobilisés, tels que la micro-fissuration ou le pontage de fissures. Ces mécanismes, qui interviennent dans la zone de progression de la fissure, sont illustrés schématiquement pour le cas particulier du béton Fig. 1.18. La Fig. 1.18 représente une version idéalisée de la zone de progression de la fissure, avec la formation de micro-fissures devant une fissure macroscopique. Cette dernière consiste en une zone pontée située directement derrière la pointe et en une zone exempte de traction située plus loin derrière la pointe de la fissure. Ces différents mécanismes entraînent une non-linéarité de l'évolution de l'énergie de rupture en fonction de la longueur de la fissure en tout début de propagation, comme illustré Fig. 1.16. Par conséquent, les théories de ruptures non-linéaires doivent être utilisées pour décrire le comportement à la rupture de matériaux quasi-fragiles. Cependant, contrairement au cas de la rupture ductile, la déformation non-linéaire de ces matériaux est due à la fissuration sous-critique (i.e. micro-fissuration et pontage de fissure) plutôt qu'à la plasticité [6, 72].

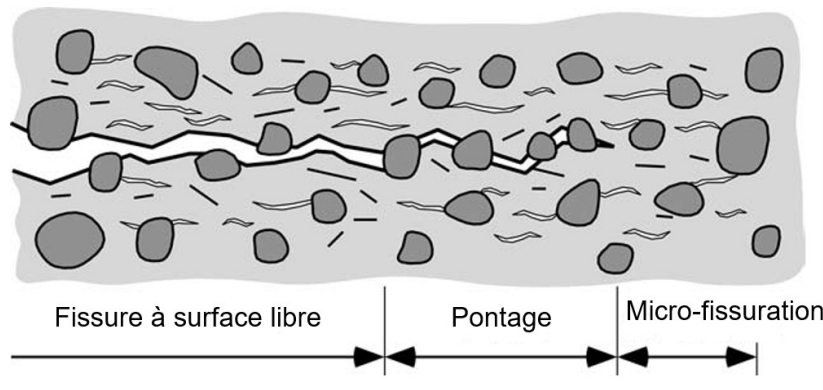


FIGURE 1.18: Illustration schématique de la croissance des fissures dans un matériau quasi-fragile : exemple du béton [6].

Dans le cas d'une rupture fragile, la taille de la zone de non-linéarité (i.e. plasticité) est négligeable devant celle de l'échantillon. De plus la "fracture process zone" (FPZ), définie comme la zone dans laquelle le matériau subit un adoucissement par endommagement qui représente donc la région endommagée (i.e. micro-fissuré) autour du fond de fissure, est quasiment inexistante [7, 73]. Dans le cas de la rupture ductile on ne peut plus négliger la zone de progression de la fissure, la zone de non-linéarité devenant importante elle implique généralement un renforcement du matériau par plastification, cependant la FPZ reste relativement petite. Pour ce qui est des matériaux quasi-fragiles tels que les bétons par exemple, l'écoulement plastique étant quasiment non-existant, la zone de progression de la fissure est presque entièrement remplie par la FPZ, bien qu'une petite partie de la zone non-linéaire subsiste autour de la FPZ. Une représentation schématique des différents types de zones de progression de fissures ainsi que leur taille est donnée à la Fig. 1.19 d'après [7, 9, 73].

Il est intéressant de noter que dans le cas de la rupture quasi-fragile après un début d'évolution non-linéaire de  $G(a)$  la fissure se propage à  $G$  constant à partir d'une longueur de fissure caractéristique  $a_c$ . Selon Bažant et Kazemi [9] cette longueur caractéristique peut directement être reliée à la taille effective de la zone de progression de la fissure, même si la M.E.L.R. ne peut pas être directement appliquée à la rupture quasi-fragile due aux non-linéarités présentes. Une adaptation de la M.E.L.R., consistant à considérer un problème élastique linéaire équivalent, peut fournir des approximations pertinentes [9, 74, 73].

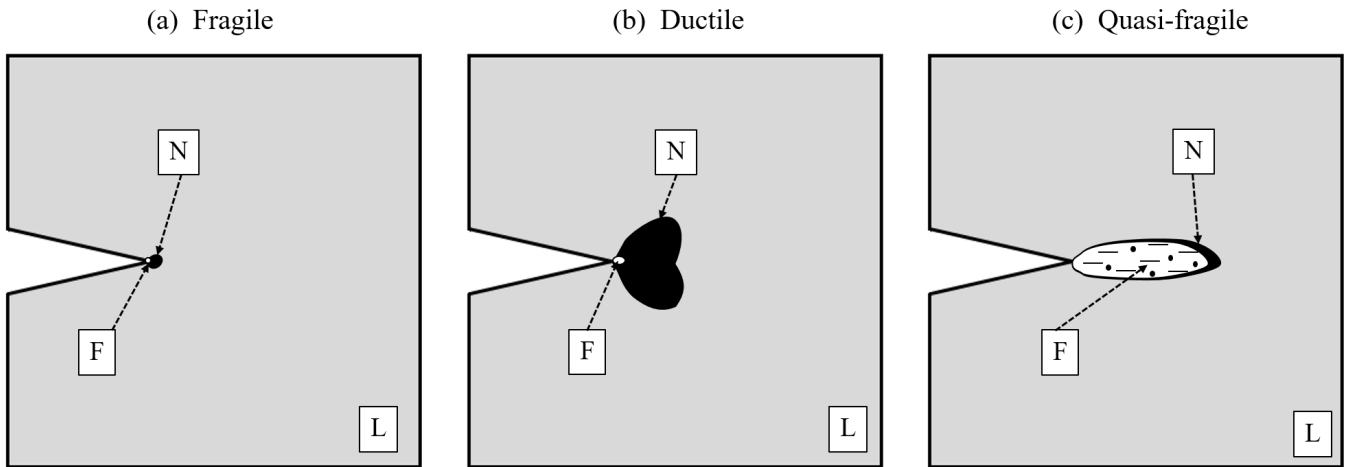


FIGURE 1.19: Différentes étendues des FPZ (avec la zone non-linéaire (N), la FPZ (F) et (L) la zone élastique linéaire) pour les matériaux : fragile (a), ductile (b) et quasi-fragile (c) d'après [7].

### 1.3.2.2 Les modes de propagation d'une fissure

Dans un matériau, la rupture est un mécanisme physique irréversible qui se traduit par la séparation de la matière en plusieurs parties distinctes. Une fissure, définie comme la surface séparant localement la matière, est créée. Le champ de déplacement subit alors une discontinuité et on observe, proche de la pointe de fissure, une intensification des contraintes. La rupture brutale d'un matériau peut se décomposer en deux étapes, l'amorçage de la fissure et la propagation de celle-ci. La rupture s'amorce en général sur un défaut dans le matériau (rayure, fissure pré-existante, pores). 3 modes différents de propagation de la fissure peuvent être obtenus en fonction du chargement appliqué sur le matériau ou la structure. Ces 3 modes, représentés à la Fig. 1.20, sont :

- Mode I : ouverture → la contrainte de traction est normale au plan de fissure.
- Mode II : cisaillement plan → la contrainte de cisaillement agit parallèlement au plan de la fissure et est perpendiculaire au front de fissure.
- Mode III : cisaillement hors plan → la contrainte de cisaillement agit parallèlement au plan de la fissure et est parallèle au front de fissure.

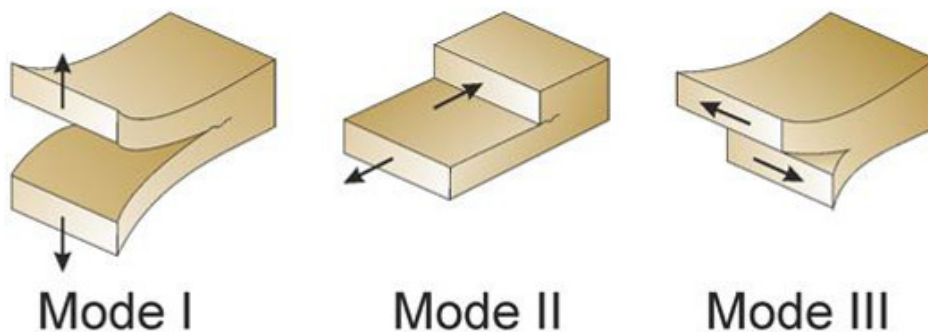


FIGURE 1.20: Modes d'ouvertures de fissure : I, II et III [8].

Le mode I, est le plus couramment étudié expérimentalement, il s'agit en effet dans la plupart des cas du mode le plus critique pour le matériau, car le moins énergivore. C'est ce mode qui sera privilégié dans la suite de ces travaux. On notera que la propagation suivant plusieurs modes à la fois est possible et est appelée mode mixte.

### 1.3.3 Caractérisation de la résistance à l'amorçage

#### 1.3.3.1 Les formalismes de la mécanique de la rupture

L'étude de la rupture d'un matériau nécessite de connaître les limites et les différents paramètres associés aux formalismes de la mécanique de la rupture énoncés précédemment (i.e. M.E.L.R. et M.E.P.R.). Une approche équivalente de la Mécanique Élastique Linéaire de la Rupture (M.E.L.R. Eq) permettant une analyse de la rupture quasi-fragile sera aussi introduite.

##### 1.3.3.1.1 M.E.L.R.

Le formalisme de la M.E.L.R. concerne les matériaux ayant un comportement élastique linéaire, ce qui revient à postuler que la totalité de l'énergie élastique emmagasinée dans la structure ainsi que le travail des efforts extérieurs sont restitués au matériau par la création de surfaces de rupture. Il ne s'applique que lorsque la taille de la zone de progression de la fissure est négligeable par rapport à celle de l'échantillon, d'où son utilisation dans le cas d'une rupture fragile. On suppose que la zone de progression de la fissure contient l'ensemble des déformations non-linéaires en front de fissure. Les deux principaux paramètres associés à ce formalisme sont le taux de restitution d'énergie  $G$  et le facteur d'intensité des contraintes  $K$ .  $G$  est généralement déterminé par une approche globale (ou énergétique), alors que  $K$  est lui déterminé par une approche locale caractérisée par l'analyse des champs mécaniques singuliers en front de fissure.

##### 1.3.3.1.1.1 Résistance à l'amorçage

À la fois le facteur d'intensité des contraintes critique  $K_c$  et le taux de restitution d'énergie critique  $G_c$  peuvent être utilisés pour caractériser la résistance à l'amorçage de fissure au sein d'un matériau. La détermination de  $K$  est issue de la théorie d'Irwin [69] sur l'étude des champs des contraintes et des déformations au voisinage du front de fissure. Alors que la zone d'élaboration de la fissure qui se trouve à la pointe de la fissure est caractérisée par des contraintes infinies, il est possible d'estimer les contraintes proches du front de fissure. Appelée zone singulière, les champs de déformations et de contraintes sont continus et peuvent être approximés. Ces champs sont indépendants de la géométrie de la structure et des conditions aux limites. Ils sont caractérisés par un facteur d'intensité des contraintes. Dans le cas d'une ouverture en mode I, le facteur d'intensité des contraintes  $K_I$  est défini et est de la forme :

$$K_I = \alpha \sigma \sqrt{\pi a} \quad (1.8)$$

Avec  $\alpha$  un facteur dépendant de la géométrie de la fissure et de la répartition des contraintes,  $\sigma$  la contrainte normale dans le matériau en l'absence de fissure et  $a$  la longueur de la fissure. Une fissure se propage lorsque  $K_I$  atteint la valeur critique de  $K_{Ic}$ .  $K_{Ic}$  est généralement appelé ténacité, il caractérise la résistance du matériau à la propagation instantanée de fissures.

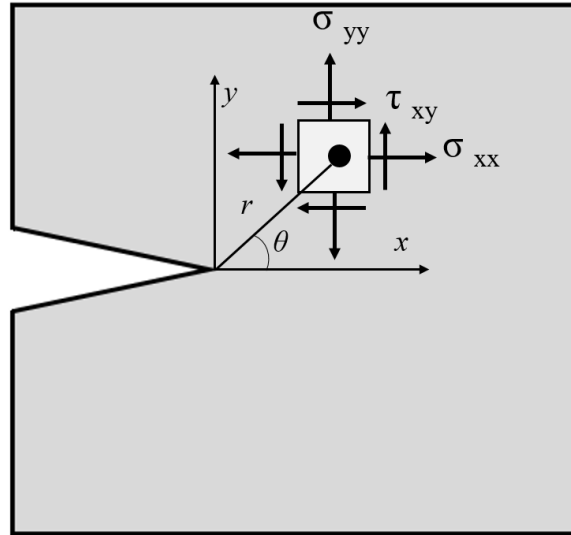


FIGURE 1.21: Définition des axes  $(x, y)$  et des coordonnées polaires  $(r, \theta)$  au voisinage du front de fissure.

En définissant les axes orthonormés  $(x, y)$  avec  $x$  la direction de propagation de la fissure (c.f. Fig. 1.21), il est possible d'exprimer en un point proche de la pointe de la fissure et de coordonnées polaires  $(r, \theta)$  le champ des contraintes pour un matériau élastique isotrope pour une ouverture en mode I :

$$\begin{cases} \sigma_{xx}(r, \theta) = \frac{K_I}{\sqrt{2\pi r}} \cos \frac{\theta}{2} \left( 1 - \sin \frac{\theta}{2} \sin \frac{3\theta}{2} \right) \\ \tau_{xy}(r, \theta) = \frac{K_I}{\sqrt{2\pi r}} \cos \frac{\theta}{2} \sin \frac{\theta}{2} \sin \frac{3\theta}{2} \\ \sigma_{yy}(r, \theta) = \frac{K_I}{\sqrt{2\pi r}} \cos \frac{\theta}{2} \left( 1 + \sin \frac{\theta}{2} \sin \frac{3\theta}{2} \right) \end{cases} \quad (1.9)$$

Soient un corps considéré et le chargement appliqué, le champ de contraintes (Eq. (1.9)) présente généralement une singularité pour un problème en élasticité plane, linéaire et isotrope. Même si théoriquement la singularité induit des contraintes  $\sigma_{ij}$  infinies lorsque  $r$  tend vers 0, dans la réalité une zone de déformation plastique existe en pointe de fissure rendant ces contraintes finies. Il est possible de lier le facteur d'intensité des contraintes critiques (ou ténacité)  $K_{Ic}$  au taux de restitution d'énergie critique  $G_{Ic}$  par la relation (1.10) dans le cas d'un état de déformation plane et par la relation (1.11) en contraintes planes pour un régime quasi-statique de propagation :

$$K_{Ic} = \sqrt{\frac{EG_{Ic}}{1-\nu^2}} \quad (1.10)$$

$$K_{Ic} = \sqrt{EG_{Ic}} \quad (1.11)$$

### 1.3.3.1.2 Résistance à la propagation en régime quasi-statique

L'estimation des contraintes en front de fissure, et en particulier du facteur d'intensité de contrainte  $K$ , permet plus généralement de décrire l'amorçage plutôt que la propagation de la fissure. L'approche énergétique est quand à elle plutôt utilisée pour décrire la propagation de la fissure. Comme énoncé section 1.3.1 cette approche a été introduite par Griffith [68]. Elle est fondée sur le principe de l'évolution de tout système physique vers une configuration correspondant au minimum de son énergie potentielle. Les hypothèses de base de cette approche sont les suivantes : il existe une fissure d'aire  $A$  dans un solide élastique soumis à un chargement global  $X$  (efforts et déplacements imposés sur la frontière du solide).

L'énergie potentielle globale de la structure  $\Pi(X, A)$ , fonction du chargement externe  $X$  et de l'aire de la fissure  $A$ , peut-être décomposée en : potentiel élastique  $W_{ela.}(X, A)$ , égal à l'énergie de déformation élastique interne, et potentiel des efforts extérieurs  $\Omega(X, A)$ , opposé à leur travail  $W_{ext.}$ . Le principe de conservation de l'énergie d'un système mécanique isolé implique que l'énergie globale de la structure lors de l'accroissement de la fissure ne varie pas. La somme de la variation de l'énergie potentielle globale de la structure et de l'énergie restituée par la rupture, i.e. l'énergie de création de nouvelles surfaces ( $W_s$ ), est donc nulle :

$$\frac{d\Pi}{dA} + \frac{dW_s}{dA} = 0 \quad (1.12)$$

où

$$\frac{dW_s}{dA} = -\frac{d\Omega}{dA} - \frac{dW_{ela.}}{dA} \quad (1.13)$$

La progression de cette fissure dans le solide consomme de l'énergie. On suppose qu'il existe une énergie spécifique  $\gamma_s$  par unité de surface, supposée être une caractéristique intrinsèque du matériau, nécessaire pour créer de nouvelles surfaces. L'augmentation de la surface  $A$  de la fissure de  $dA$  entraîne la création de deux nouvelles surfaces élémentaires  $2dA$  et donc la consommation d'une énergie élémentaire :

$$dW_s = 2dA\gamma_s \quad (1.14)$$

Afin d'appliquer sa méthode à une plaque trouée ( Fig. 1.22), Griffith a utilisé l'approche d'Inglis [75] concernant le calcul des concentrations de contraintes proches de trous elliptiques pour montrer que :

$$\Pi = \Pi_0 - \frac{\pi\sigma^2 a^2 B}{E} \quad (1.15)$$

Où  $\pi_0$  est l'énergie potentielle globale d'une plaque non fissurée,  $E$  le module d'Young du matériau considéré,  $a$  la longueur de la fissure et  $B$  l'épaisseur de la plaque. Puisque la fissure entraîne la création de deux surfaces,  $W_s$  peut dans ce cas s'exprimer de la manière suivante :

$$W_s = 4aB\gamma_s \quad (1.16)$$

D'après Eq. (1.15)

$$-\frac{d\Pi}{dA} = \frac{\pi\sigma^2 a}{E} \quad (1.17)$$

Ainsi avec l'aide des relations Eq. (1.14) et Eq. (1.17), la contrainte de rupture  $\sigma_f$  vaut :

$$\sigma_f = \sqrt{\frac{2E\gamma_s}{\pi a}} \quad (1.18)$$

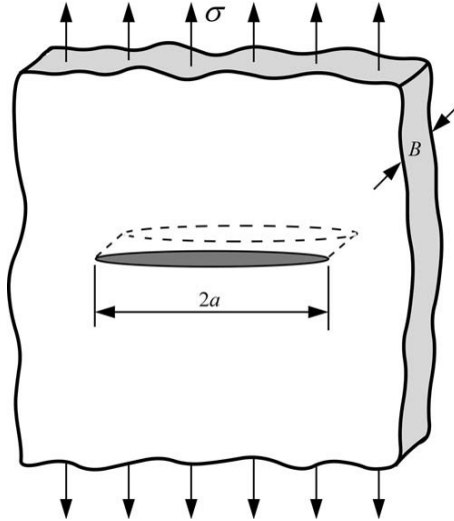


FIGURE 1.22: Fissure traversante dans une plaque infiniment large soumise à une contrainte de traction à ses bords [6].

L'accroissement de la fissure ne peut se faire, à chargement constant, que si l'énergie disponible est suffisante. Cela nous amène à définir le taux de restitution d'énergie  $G(X, A)$  tel qu'indiqué Eq. (1.6). Il faut cependant rappeler que la relation de Griffith est valable uniquement pour une rupture fragile en régime quasi-statique. Dans le cas d'un matériau ductile, on retrouve la relation (1.7), avec  $\gamma_p$  la dissipation plastique par unité de surface de la fissure. De plus, la vitesse de fissuration doit être faible par rapport aux vitesses des ondes de compression et de cisaillement dans le matériau. Dans la section 1.3.4, la propagation de fissure en régime dynamique sera abordée et nous prendrons donc en compte l'énergie cinétique dans le bilan d'énergie.

Comme énoncé en début de section, l'approche énergétique ne se contente pas de nous renseigner sur la propagation, elle nous renseigne aussi sur la stabilité de cette dernière. En effet, lorsque la condition de propagation est remplie ( $G \geq G_c$ ), la propagation sera "stable" si le seul accroissement de l'aire de la fissure tend à diminuer  $G$  et à le ramener en dessous du seuil de propagation ( $G < G_c$ ). Elle sera "instable" dans le cas contraire : la simple propagation de la fissure sans augmentation du chargement, tend à augmenter  $G$ . Elle fournit donc plus d'énergie qu'il n'est nécessaire à la création des nouvelles surfaces libres. La condition de stabilité de la propagation d'une fissure peut donc se mettre sous la forme suivante :

$$\begin{cases} \frac{dG}{dA} > 0, & \text{(propagation "instable")} \\ \frac{dG}{dA} < 0, & \text{(propagation "stable")} \end{cases} \quad (1.19)$$

L'énergie supplémentaire obtenue dans le cas d'une propagation "instable" est donc convertie en énergie cinétique et une rupture brutale se produit. Ces notions de stabilité de propagation de la fissure seront abordées plus en détails dans la section suivante (1.3.3.2).

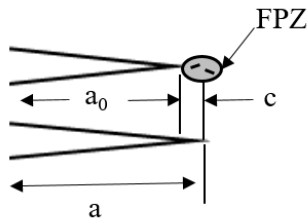
### 1.3.3.1.2 M.E.L.R. Eq

Si la M.E.L.R. ne peut pas être directement appliquée à la rupture quasi-fragile, une adaptation de cette dernière, qui consiste à considérer un problème élastique linéaire équivalent, permet d'obtenir de bonnes approximations [9, 74, 73]. Dans cette dernière, l'extrémité d'une fissure élastique équivalente (i.e. une fissure nette sans contrainte) de longueur  $a$  n'est pas située au début de la FPZ, mais à une certaine distance  $c$  en avant :

$$a_{eq} = a_0 + c \tag{1.20}$$

Où  $a_0$  est la longueur de l'entaille ou de la partie de la fissure réellement dépourvue de traction. En se basant sur le fait que la distribution des contraintes cohésives dans la FPZ est presque linéaire, Bažant [73] estime que  $c$  vaut approximativement la moitié de la longueur de la FPZ. Il considère que la longueur de la FPZ pour un échantillon de dimension infinie ( $D$ ), qui vaut donc  $2c_{critique}$ , est une constante du matériau [9, 73] et donc que pour  $D \rightarrow \infty$  on a  $c = c_{critique}$ . De manière générale pour n'importe quel  $D$  une valeur finale constante de la FPZ peut être prise comme approximation, et donc  $c \approx c_{critique}$ . L'évolution de la FPZ ainsi que de la fissure élastiquement équivalente à différentes étapes du processus est représentée d'après [9], Fig. 1.23.

#### Avant le pic d'effort



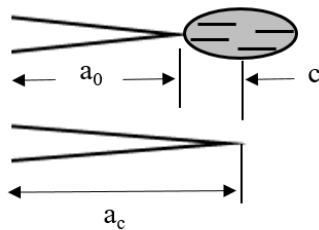
Fissure réelle

$$c < c_{critique}$$

Fissure M.E.L.R. équivalente

$$a_0 < a < a_c$$

#### Au pic d'effort



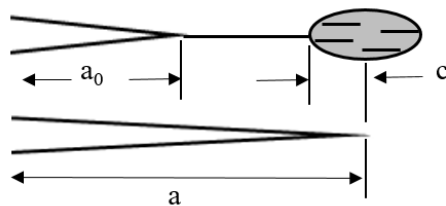
Fissure réelle

$$c = c_{critique}$$

Fissure M.E.L.R. équivalente

$$a = a_c = a_0 + c$$

#### Après le pic d'effort



Fissure réelle

$$c = c_{critique}$$

Fissure M.E.L.R. équivalente

$$a > a_c$$

FIGURE 1.23: FPZ à différentes étapes de la fissuration et définition de la fissure élastique équivalente d'après [9].



Dans le cadre de la M.E.L.R. Eq, l'augmentation de la souplesse (ou la chute de raideur) des éprouvettes due au développement de la FPZ est attribuée à la propagation d'une fissure élastique équivalente. Sur cette base, le comportement à rupture de matériaux quasi-fragiles est caractérisé par une  $G(a)$  croissante plus ou moins prononcée [76, 72]. Cependant comme à partir d'une certaine longueur de fissure  $a_c$ , la taille de la FPZ devient constante, la courbe  $G(a)$  finit par tendre vers une valeur limite (i.e. passage d'une courbe  $G(a)$  croissante à une courbe  $G(a)$  plate). On retrouve ainsi dans le cas d'un matériau quasi-fragile la courbe précédente Fig. 1.16.

### 1.3.3.1.3 M.E.P.R.

Lorsque le formalisme de la M.E.L.R. n'est plus valable, car la zone de déformation plastique en pointe de fissure n'est plus négligeable, on utilise entre autres celui de la M.E.P.R.. Ce formalisme s'applique pour les matériaux présentant un comportement non-linéaire (i.e. une déformation plastique) lors de la propagation de la fissure et donc de manière générale à la rupture ductile. Les critères de rupture ductile ont été proposés par Wells [77] et Rice [10]. Deux paramètres élasto-plastiques seront brièvement introduits : l'intégrale de contour "J integral" (c.f. Eq. (1.21)) et la longueur d'ouverture du front de fissure "Crack Tip Opening Displacement (CTOD)" (c.f. Eq. (1.22)).

#### 1.3.3.1.3.1 L'intégrale de contour

L'intégrale  $J$  a été proposée par Rice [10]. Elle se confond avec le taux de restitution d'énergie  $G$  dans le cas des matériaux fragiles [10, 78]. Pour des matériaux écrouissables, la M.E.L.R. ne s'applique plus, les non-linéarités sont trop importantes. Dans le cas d'une forte déformation plastique,  $J$  n'est donc plus égal à  $G$  qui ne contient pas l'accroissement d'énergie de plastification lors de la propagation de la fissure. Cependant, l'intégrale  $J$  reste indépendante du contour  $\Gamma$  choisi et de la géométrie de l'éprouvette.

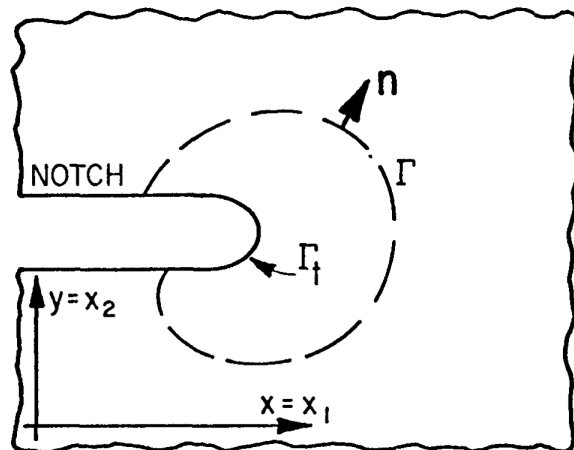


FIGURE 1.24: Définition du contour arbitraire  $\Gamma$  autour du sommet de fissure permettant de calculer  $J$  [10].

Elle se calcule comme suit :

$$J = \int_{\Gamma} \left( W dx_2 - \vec{t} \frac{\delta \vec{u}}{\delta x_1} ds \right) \quad (1.21)$$

Avec  $W(x_1, x_2)$  qui est la densité d'énergie de déformation,  $\vec{t} = \vec{n} \cdot \sigma$  est le vecteur de traction,  $\vec{n}$  est la normale à la courbe  $\Gamma$ ,  $\sigma$  est le tenseur des contraintes de Cauchy et  $\vec{u}$  le vecteur déplacement.

### 1.3.3.1.3.2 Longueur d'ouverture du front de fissure

Lorsque Wells [77] a tenté de mesurer les valeurs de  $K_{Ic}$  dans un certain nombre d'aciers de construction, il a constaté que ces matériaux étaient trop "durs" pour être caractérisés par la M.E.L.R.. En examinant les éprouvettes fracturées, Wells a remarqué que les faces des fissures s'étaient écartées avant la rupture. La déformation plastique avait émoussé une fissure initialement vive, comme illustré à la Fig. 1.25. Le degré d'émoussement des fissures a augmenté avec la ténacité du matériau. Cette observation a conduit Wells à proposer l'ouverture au fond de la fissure comme mesure de la ténacité. Aujourd'hui, ce paramètre s'appelle CTOD. L'extension de fissure ne peut se produire que lorsque le matériau à la pointe de fissure a atteint une certaine déformation plastique : cette quantité peut être reliée à la longueur caractéristique de la fissure  $\delta$  qui est une quantité mesurable.

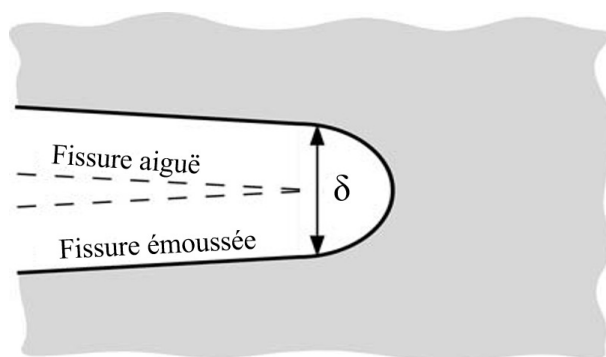


FIGURE 1.25: Longueur caractéristique d'ouverture de la fissure (CTOD).

La longueur caractéristique  $\delta$  associée à cette méthode peut être reliée au taux de restitution d'énergie et à  $\sigma_0$  la limite d'élasticité du matériau [6] comme suit :

$$\delta = \frac{4 G}{\pi \sigma_0} \quad (1.22)$$

### 1.3.3.2 Courbes de résistance à la rupture

La fissure se propage lorsque  $G = 2\gamma_s$ , mais comme énoncé dans la section précédente (1.3.3.1.1.2) cette propagation peut être stable ou instable, en fonction de la façon dont le taux de restitution d'énergie  $G$ , pour les matériaux fragiles, ou l'intégrale  $J$  (c.f. section 1.3.3.1.3.1), pour les matériaux ductiles, varient en fonction de la taille de la fissure. Pour illustrer ces comportements, on remplace  $2\gamma_s$  par  $R$ , la résistance du matériau à la propagation de la fissure. La courbe représentant l'évolution de  $R$  en fonction de l'extension de la fissure  $\Delta a$ , est appelée courbe de résistance à la rupture ou courbe R. La comparaison entre l'évolution de  $G$  (ou  $J$ ), et la courbe R permet de prévoir l'évolution de la fissure (i.e. arrêt de la propagation, propagation stable, ou propagation instable et ruine de l'éprouvette).

Si l'on se replace dans le cas d'une fissure traversante (de longueur initiale  $a_0$ ) dans une plaque semi-infinie soumise à une contrainte distante fixe  $\sigma_i$  (Fig. 1.22), le taux de restitution d'énergie varie alors linéairement avec la taille de la fissure (Eq. (1.6) et Eq. (1.17)). La variation de  $G(a)$  (ou de  $J(a)$ ) ainsi calculée et la courbe R sont illustrées à la Fig. 1.26, pour deux types de comportement du matériau.

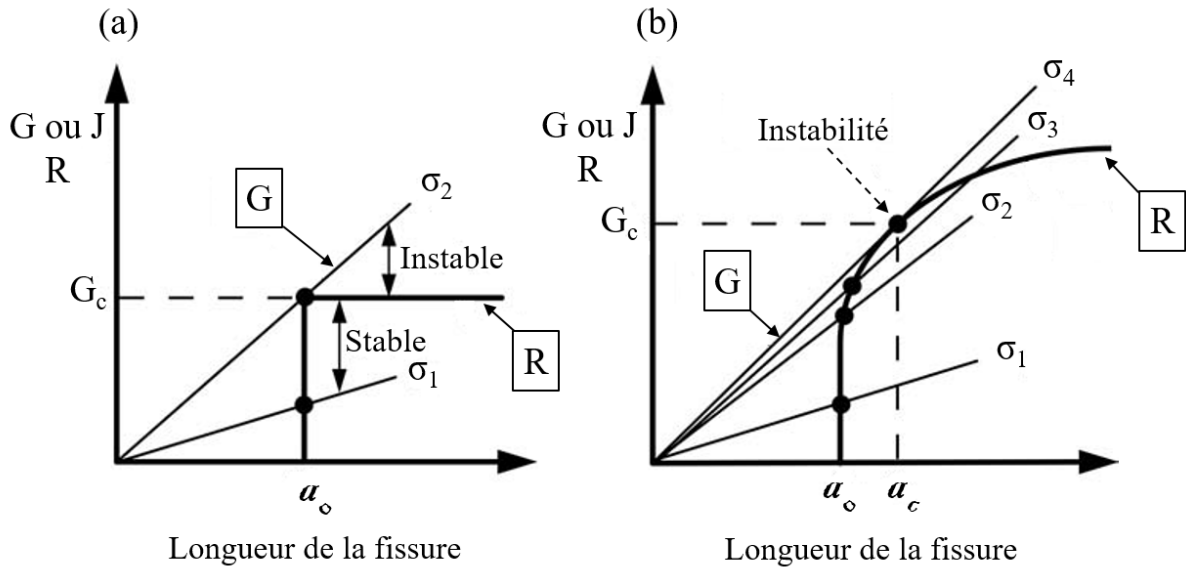


FIGURE 1.26: Représentation schématique de l'évolution de  $G(a)$  (ou  $J(a)$ ) comparée à la courbe  $R$  : (a) courbe  $R$  plate et (b) courbe  $R$  croissante [6].

La Fig. 1.26-a, présente une courbe  $R$  plate, i.e. la courbe  $R$  est constante durant la propagation de la fissure. Lorsque la contrainte vaut  $\sigma_1$ , la fissure reste stable (i.e. elle ne se propage pas). La rupture intervient lorsque la contrainte atteint  $\sigma_2$ . La propagation de la fissure est instable, car  $G(a)$  augmente alors que la courbe  $R$  reste constante. Pour ce qui est de la Fig. 1.26-b, elle illustre un matériau présentant une courbe  $R$  croissante. La fissure croît légèrement lorsque la contrainte atteint  $\sigma_2$ , mais ne peut plus se développer si la contrainte n'augmente pas. En effet, pour une contrainte fixe équivalente à  $\sigma_2$ ,  $G(a)$  augmente plus lentement que la courbe  $R$ . Une propagation stable de la fissure se poursuit à mesure que la contrainte augmente jusqu'à  $\sigma_3$ . Enfin, lorsque la contrainte atteint  $\sigma_4$ , la courbe  $G(a)$  est tangente à la courbe  $R$ . Toute croissance supplémentaire de la fissure entraînera une propagation "instable" de la fissure car la pente de  $G(a)$  sera supérieure à celle de la courbe  $R$ . L'intérieur de la courbe  $R$  définit donc un domaine de croissance stable sous charge croissante, avec arrêt dans le cas d'une charge constante. La condition de stabilité précédente (Eq. (1.19)) lorsqu'elle est comparée à la courbe  $R$  prendra la forme suivante :

$$\begin{cases} \frac{dG}{da} \leq \frac{dR}{da} , & \text{(stable)} \\ \frac{dG}{da} > \frac{dR}{da} , & \text{("instable")} \end{cases} \quad (1.23)$$

Certains matériaux présentent une courbe  $R$  croissante, tandis que pour d'autres la courbe  $R$  est plate (c.f. Fig. 1.26). La forme de la courbe  $R$  dépend du comportement du matériau et dans une moindre mesure, de la configuration de la structure fissurée [6]. La courbe  $R$  d'un matériau idéalement fragile est plate, car l'énergie de surface est une propriété invariante du matériau. Cependant, lorsqu'un comportement non-linéaire du matériau accompagne la rupture, la courbe  $R$  peut prendre diverses formes. Par exemple, une rupture ductile dans les métaux entraîne généralement une courbe  $R$  croissante. Une zone plastique à la pointe de la fissure augmente en taille à mesure que la fissure s'agrandit. L'énergie nécessaire pour entretenir la propagation de la fissure doit donc augmenter en conséquence. Cependant, si la structure fissurée est "infinie" (i.e. si la zone plastique est petite comparée aux dimensions de l'échantillon), la taille de la zone plastique et  $R$  atteignent éventuellement des valeurs stables, et la courbe  $R$  devient plate pour toute extension ultérieure de la fissure.

Lorsque la courbe  $R$  est plate, comme sur la Fig. 1.26-a, on peut définir une valeur critique du taux de restitution d'énergie  $G_c$  sans difficulté. Un matériau avec une courbe  $R$  croissante (Fig. 1.26-b) ne peut toutefois pas être caractérisé uniquement par une valeur de résilience. Selon l'équation (1.23), une structure rompt lorsque la courbe  $G(a)$  est tangente à la courbe  $R$ , mais ce point de tangence dépend de la forme de la courbe  $G(a)$ , qui dépend de la configuration de la structure. En effet la courbe  $G(a)$  varie linéairement dans la configuration précédente (Fig. 1.22), mais si l'on se place dans le cas d'une éprouvette DCB par exemple elle varie en  $a^2$ . Ces deux configurations auraient des valeurs de  $G_c$  différentes pour une courbe  $R$  donnée. Dans ce dernier cas, les matériaux peuvent être caractérisés par la valeur de  $G$  à l'amorçage de la propagation [6]. Bien que cette valeur soit généralement indépendante de la géométrie de la structure, il est pratiquement impossible de déterminer le moment précis de cet amorçage dans la plupart des matériaux.

### 1.3.3.3 Caractérisation expérimentale

Afin de caractériser la résistance à la propagation de fissure d'un matériau, des essais expérimentaux adaptés sont nécessaires. Les données générées par ce type d'essais permettent de prédire le comportement du matériau permettant ainsi de dimensionner les structures dans lesquelles ce matériau pourrait être utilisé. Des modèles numériques peuvent aussi être alimentés par ces données matériaux. Le taux de restitution d'énergie critique (i.e. la résilience ou son équivalent la ténacité) est l'un des paramètres les plus recherchés. Il a longtemps été estimé comme un paramètre global couvrant l'amorçage et la propagation d'une fissure. Il était obtenu par des essais de résilience classique type mouton de Charpy [79], qui ne permettent pas de dissocier l'énergie d'amorçage de l'énergie de propagation de la fissure. La zone de rupture étant trop petite pour atteindre un régime permanent de propagation.

#### 1.3.3.3.1 Essais classiques de la mécanique de la rupture

Dans le cas d'une propagation quasi-statique, plusieurs types d'essais sont utilisés. Parmi eux, on retrouve principalement : l'essai DCB (Double cantilever Beam), le Simple Edge-notched Bend (SE(B)) et les essais CT (Compact Tension) et DCT (Disk-shaped Compact Tension). L'essai DCB est couramment utilisé sur le bois [80, 81]. Le DCT est quant à lui, compte tenu de sa forme facile à usiner, généralement utilisé pour les bétons et les roches [82, 83, 84] ou encore pour les céramiques [85]. Ces différents essais sont illustrés à partir de [6], à la Fig. 1.27.

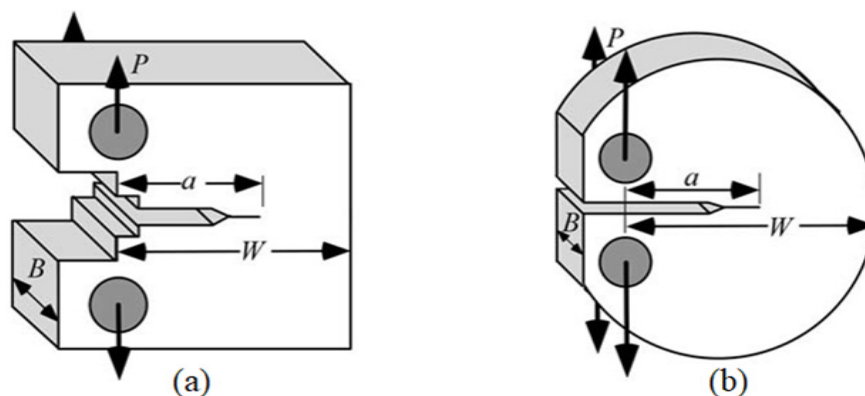


FIGURE 1.27: Géométries courantes des éprouvettes d'essai : (a) éprouvette CT , (b) éprouvette DCT , (c) éprouvette SE(B) et (d) éprouvette DCB figures extraites de [6].

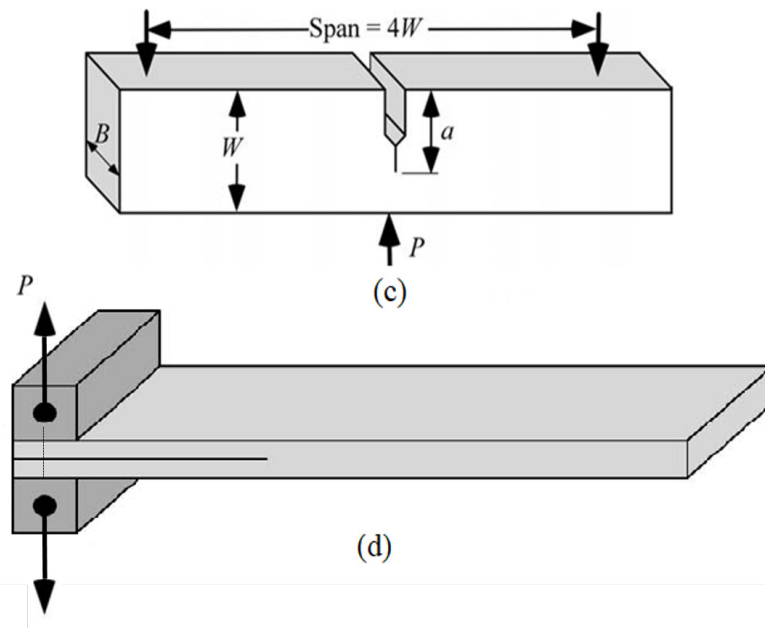


FIGURE 1.27: Géométries courantes des éprouvettes d'essai : (a) éprouvette CT , (b) éprouvette DCT , (c) éprouvette SE(B) et (d) éprouvette DCB figures extraites de [6] (cont.).

### 1.3.3.3.2 Utilisation de l'essai Brésilien

Bien que l'essai Brésilien ne fasse pas partie des tests classiquement recommandés pour déterminer le  $K_{Ic}$ , un certain nombre d'études utilisent une variante de cet essai le "Modified Ring test" (MR) [38, 44, 86, 87, 11, 88, 30, 89]. Il s'agit de la version avec des méplats du cylindre utilisée dans l'essai Brésilien, que nous avons proposée précédemment pour les comprimés pharmaceutiques (cf. section 1.2.2.1), à laquelle un trou au centre de l'échantillon a été ajouté. Afin d'estimer  $K_{Ic}$  à partir de cet essai, il est nécessaire d'une part de connaître l'évolution de la contrainte appliquée à l'échantillon durant l'essai, et d'autre part de calculer numériquement la variation de  $K_I$  durant ce dernier. Des représentations schématiques de l'évolution temporelle de la contrainte appliquée durant l'essai et de la variation de  $K_I$  associée sont fournies à la Fig. 1.28.

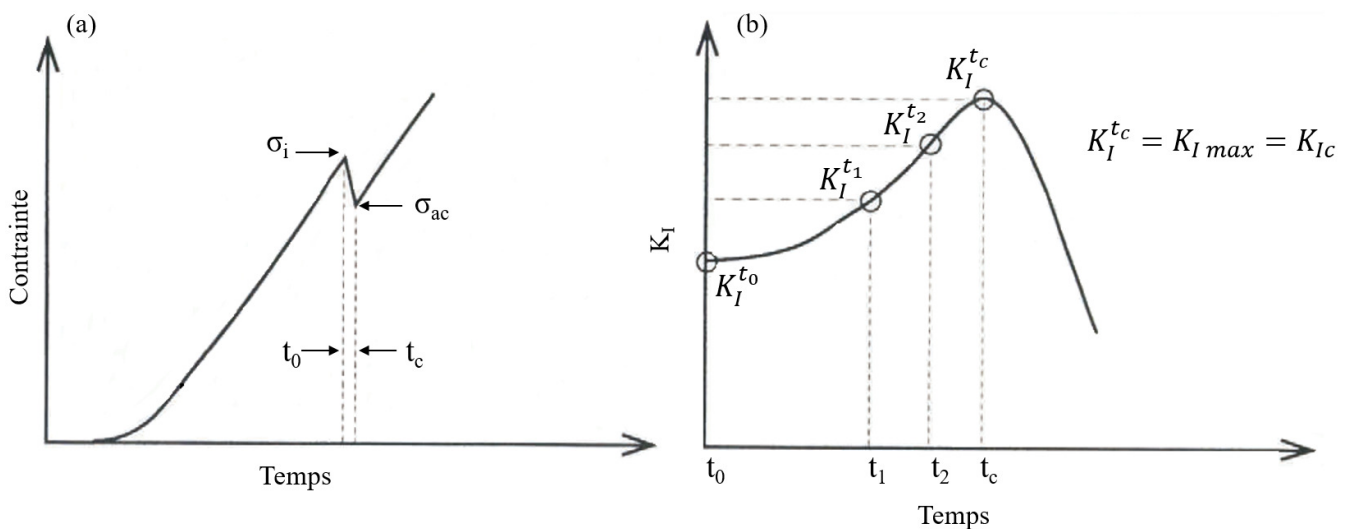


FIGURE 1.28: Représentation schématique : (a) courbe typique de l'évolution temporelle de la contrainte appliquée durant un essai MR et (b) variation du facteur d'intensité des contraintes en mode I durant un essai MR [11].

Selon ces différentes études [38, 44, 86, 87, 11, 88, 30, 89], les fissures s'amorcent près du trou au pic d'effort (ou de contrainte), i.e. à  $t_0$  (cf. Fig. 1.28-a), puis se propagent de manière instable jusqu'à  $t_c$  (propagation "quasi-instantanée"). À mesure que les fissures se propagent,  $K_I$  croît avec l'augmentation de la longueur de fissure entre  $t_0$  et  $t_c$  (cf. Fig. 1.28-b). Après  $t_c$ , l'interaction entre les fissures et le champ de contraintes de compression normales à la fissure près des surfaces de chargement entraîne une diminution de  $K_I$  avec l'augmentation de la longueur de la fissure (cf. Fig. 1.28-b). Par la suite, une charge sans cesse croissante est nécessaire pour propager les fissures (cf. Fig. 1.28-a). Le maximum dans la courbe  $K_I(t)$  (i.e.  $K_{I\ max}$ ) définit la ténacité ( $K_{Ic}$ ) du matériau, car c'est cette valeur de  $K_I$  qui marque la transition entre la croissance instable et stable des fissures [11, 88, 89].

$K_{Ic}$  coïncide avec un minimum de la courbe  $\sigma(t)$ , i.e.  $\sigma_{ac}$  qui se produit lorsque les fissures atteignent la longueur critique  $a_c$ . Pour des longueurs de fissures supérieures ou égales à  $a_c$ , la zone de progression de la fissure est assurée d'être petite comparée à la longueur de fissure en raison de l'influence du champ de contraintes de compression normales à la fissure près des surfaces de chargement [88]. Étant donné que la contrainte minimale ( $\sigma_{ac}$ ) se produit à une longueur de fissure critique, l'utilisation du test MR élimine le besoin de mesurer la longueur des fissures en laboratoire pour déterminer la ténacité des matériaux [11, 88]. On prend simplement la valeur minimale du chargement obtenue expérimentalement, on applique cette charge (i.e.  $\sigma_{ac}$ ) à un échantillon dans une simulation numérique et on calcule  $K_I$  en fonction de la longueur de la fissure, correspondant à la géométrie et au chargement de l'échantillon. Le pic de la courbe résultante représente la ténacité du matériau testé [38, 44, 86, 87, 11, 88, 30, 89].

### 1.3.4 Caractérisation de la résistance à la propagation

Les aspects dynamiques en mécanique de la rupture font partie du formalisme de la Mécanique de la Rupture Dynamique (M.R.D.), cas particulier de la M.E.L.R.. Le premier objectif de la M.R.D. est l'étude de fissures sujettes à un chargement dynamique (i.e. évoluant de manière très rapide au cours du temps), comme dans le cas par exemple de l'impact à très haute vitesse. Le deuxième cas concerne cette fois la propagation dynamique de fissures (typiquement quelques centaines de  $m.s^{-1}$ ) sous une sollicitation quasi-statique [90]. C'est ce dernier cas qui est présenté ici. On s'intéressera donc plus particulièrement aux résultats de la littérature ainsi que leurs implications directes pour des matériaux ou structures assujettis à ce type de mécanisme. Plus de détails pourront être trouvés dans les ouvrages de références : *Fracture Mechanics* de T.L. Anderson [6] et *Dynamic Fracture Mechanics* de L.B. Freund [91].

#### 1.3.4.1 Propagation dynamique

Comme énoncé en fin de section (1.3.3.1.1.2), l'approche basée sur l'idée que toute l'énergie serait restituée au matériau sous forme de création de surface lors de la propagation d'une fissure n'est pas toujours vérifiée. En effet, l'avancée de la fissure provoque des champs de déformations proches du front de fissure qui, même lorsqu'ils sont infimes, induisent une énergie cinétique. On doit à Mott [92] l'introduction d'un terme représentant l'énergie cinétique dans la relation de Griffith [68] de la manière suivante :

$$G - 2\gamma_s = \frac{dT}{da} \quad (1.24)$$

Où  $T$  représente la densité d'énergie cinétique et  $a$  la longueur caractéristique de la fissure. En se plaçant dans un domaine de rayon  $\xi$  autour du front de fissure, on peut définir  $T$  comme suit :

$$T = \frac{1}{2}\rho v^2 \int_{\xi} \left[ \left( \frac{\delta u_x}{\delta a} \right)^2 + \left( \frac{\delta u_y}{\delta a} \right)^2 \right] dx dy \quad (1.25)$$

Avec  $u_x$  et  $u_y$  qui correspondent aux champs de déplacements dans le matériau,  $v$  la vitesse de propagation et  $\rho$  la masse volumique. L'intérêt principal de cette formule est qu'elle permet de remonter directement à la part d'énergie cinétique générée par une fissure, à partir des champs de déplacements près du front de fissure, permettant ainsi de quantifier les effets inertiels. Dans la pratique, des techniques telles que la corrélation d'images peuvent en théorie permettre de quantifier ces effets. Cependant, compte tenu de la rapidité du phénomène, des moyens de mesure sophistiqués (caméra rapide) seront néanmoins nécessaires pour obtenir des résultats avec une précision suffisante.

Vient ensuite la question de l'effet de la vitesse de propagation de la fissure. En effet Yoffe [93] a montré que pour une fissure se propageant en mode I à vitesse constante dans un milieu élastique et isotrope, l'état de contrainte proche du front de fissure dépend de la vitesse de fissuration. Par la suite, Roberts et Wells [94] ont été les premiers à proposer une limite de cette vitesse en fonction des caractéristiques mécaniques du matériau. Ils se placent dans le cas d'une plaque semi-infinie chargée des deux côtés et présentant une fissure de longueur  $a$  en son centre. Selon [94] la vitesse de fissuration admet une vitesse limite  $\dot{a}$  qui peut être approchée par :

$$\dot{a} \approx 0.38c_L \sqrt{1 - \frac{a}{a_c}} \quad (1.26)$$

Où  $c_L$  représente la célérité des ondes longitudinales dans le matériau et  $a_c$  la longueur de fissure critique.  $c_L$  et  $a_c$  sont définies telles que :

$$c_L = \sqrt{\frac{E}{\rho}} \quad \text{et} \quad a_c = \frac{2\gamma_s E}{\pi\sigma^2} \quad (1.27)$$

D'autres travaux ont montré l'influence sur la vitesse d'une augmentation de l'énergie élastique ou d'une diminution de l'énergie de rupture (jusqu'à tendre vers 0). Stroh [95] a par exemple montré que pour une énergie de rupture tendant vers 0, la vitesse de propagation tend elle vers la vitesse de propagation d'une perturbation sur une surface libre. Or, les ondes les plus rapides se propageant sur une surface libre sont les ondes de Rayleigh ( $c_R$ ) [96]. Pour un matériau isotrope donné de masse volumique  $\rho$ , de module de cisaillement  $\mu$  et de coefficient de Poisson  $\nu$ ,  $c_R$  est donné avec une précision de  $\pm 0.6\%$  par [97] :

$$c_R = (0.878 + 0.2\nu - 0.05(\nu + 0.25)^3) \sqrt{\frac{\mu}{\rho}} \quad (1.28)$$

Par la suite Broberg [98, 99], Atkinson et Eshelby [100] et Freund [12] ont mené des études plus poussées avec notamment la prise en compte du changement de volume, du module et des ondes de cisaillement. Vérifiant ainsi la limite théorique de la vitesse des ondes de Rayleigh, un résultat approché peut s'exprimer de la manière suivante :

$$\frac{G_{Id}}{G_{I0}} = \left( 1 - \frac{\dot{a}}{c_R} \right) \quad (1.29)$$

On peut donc définir un facteur de correction dynamique, comme étant le rapport de  $G_{Id}/G_{I0}$ , avec  $G_{Id}$  le taux de restitution d'énergie en régime dynamique et  $G_{I0}$  le taux de restitution d'énergie critique en régime quasi-statique. Il permet, à partir de la vitesse de fissuration, d'estimer les effets inertiels induits par la propagation dynamique d'une fissure [98]. Il est représenté sur la Fig. 1.29 en intégrant la correction apportée par le coefficient de Poisson du matériau [12].

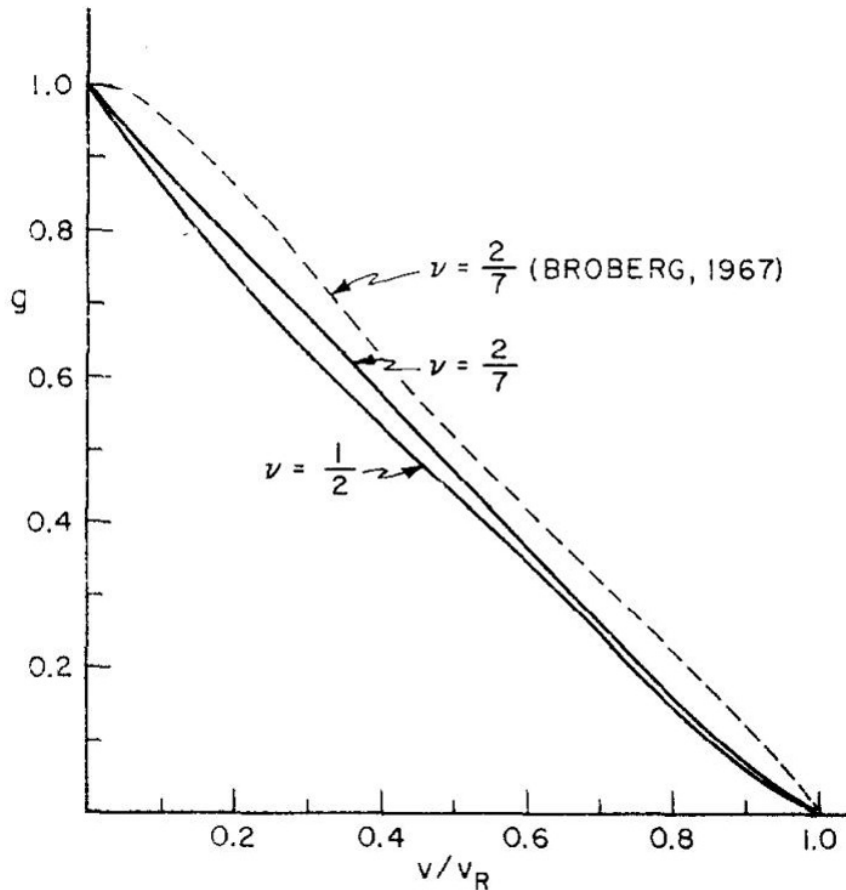


FIGURE 1.29: Évolution du facteur de correction dynamique sur plaque semi-infinie en fonction de la vitesse de fissuration normalisée par rapport à la vitesse des ondes de Rayleigh dans le matériau [12].

Il est possible en dynamique, comme en régime quasi-statique, d'exprimer l'état de contraintes proche du sommet de fissure. On définit alors  $K_D$ , le facteur d'intensité des contraintes dynamique. On le définit comme suit :

$$\sigma_{i,j} = \frac{K_D}{\sqrt{2\pi r}} f_{i,j}(\theta, r, \dot{a}, E, \nu) \quad (1.30)$$

À partir de cette relation, on peut montrer que la direction de la contrainte principale maximale est dépendante de la vitesse de fissuration. L'état de contrainte en front de fissure est donc bien dépendant de la vitesse de propagation de la fissure. Le critère de rupture en contrainte tangentielle maximale prédit ainsi un branchement de la fissure autour de  $0.87c_R$ . Cependant, dans la pratique, le branchement de la fissure intervient plutôt vers  $0.6c_R$  et cette valeur est admise comme limite usuelle. Cette limite autour de  $0.6c_R$  a été confirmée par Yavari et Khezzadeh [101] en comparant les vitesses de propagation maximales de plusieurs études.



### 1.3.4.2 Caractérisation expérimentale

Si l'on souhaite étudier la propagation en s'affranchissant de l'amorçage, l'essai SBS (Strip Band Specimen) est particulièrement adapté. Il a été mis en œuvre récemment avec succès [102, 103, 13] et il est illustré à la Fig. 1.30. Il consiste à venir pré-contraindre une plaque puis à venir amorcer artificiellement une fissure pour étudier sa propagation. Cet essai nous donne l'énergie apportée à la structure lors de la propagation instantanée de la fissure ainsi que la position de la pointe de fissure en fonction du temps. Cette dernière information permet de calculer une vitesse moyenne de propagation de la fissure pour estimer les effets inertiels. Le taux de restitution d'énergie critique en régime dynamique peut ensuite être déduit. Il correspond au taux de restitution d'énergie critique en régime quasi-statique auquel est retranchée la part due aux effets inertiels.

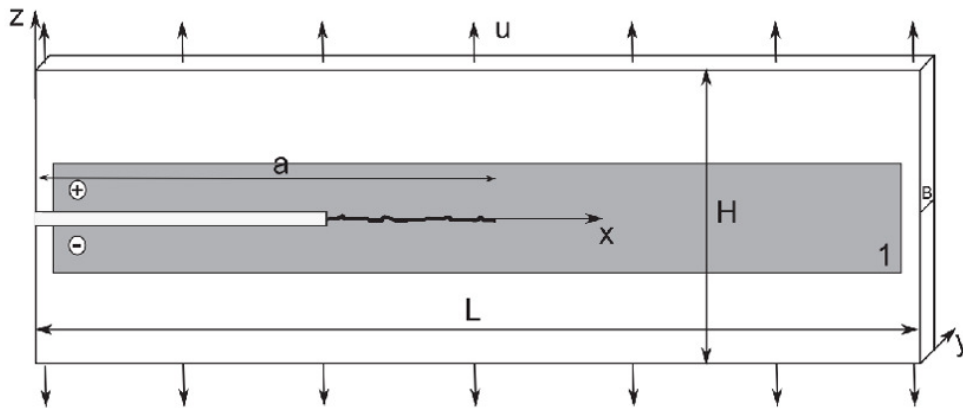


FIGURE 1.30: Éprouvette SBS chargée par un déplacement imposé pour une ouverture en mode I. La partie grisée représente un revêtement conducteur permettant de suivre l'avancée de la fissure [13].

Il n'est cependant pas forcément possible de réaliser un tel test sur tous types de matériaux. En effet, il serait extrêmement difficile de le mettre en place sur des comprimés pharmaceutiques par exemple. Par conséquent il est possible de se servir des essais utilisés pour l'amorçage afin de réaliser des essais "structure" ayant pour objectif de quantifier l'énergie cinétique produite par la propagation rapide de la fissure.

## 1.3.5 Application de la M.E.L.R. aux comprimés pharmaceutiques

### 1.3.5.1 Contexte

Depuis l'introduction dans le domaine pharmaceutique par Hiestand [21] de certaines notions issues de la mécanique de la rupture, quelques études ont été menées afin de caractériser, à partir de la M.E.L.R., le comportement à rupture des matériaux (i.e. poudre et comprimé) pharmaceutiques et notamment leurs "fragilités" [104, 105, 106, 18, 59, 107, 108, 109, 110, 15, 59, 111, 112]. Ces différentes études, bien qu'utilisant toutes des notions de la M.E.L.R. afin de déterminer la résistance d'un matériau à la propagation d'une fissure, ont néanmoins des objectifs distincts. En effet, certaines d'entre elles ont pour but de caractériser le comportement des poudres lors de la phase de compression en matrice, c'est-à-dire leur propension à se fragmenter par exemple [104, 105, 107, 108, 109, 110, 112], alors que d'autres ont eu pour but de caractériser le comportement à rupture des comprimés (anisotropie, taille des défauts, propension au clivage)[106, 15, 59, 111]. Quel que soit leurs objectifs, la quasi-totalité de ces études ont cherché à déterminer le facteur d'intensité des contraintes critique du matériau en mode I [104, 105, 106, 18, 59, 107, 108, 109, 110], II [15, 59] voire III [111]. Roberts et Rowe [112] ont eux proposé d'utiliser l'énergie de rupture d'un cristal comme valeur de l'énergie de rupture du comprimé formé à partir de ces cristaux.

### 1.3.5.2 Essais expérimentaux utilisés

Pour la détermination de  $K_{Ic}$  la plupart des études utilisent des essais de flexion trois ou quatre points sur barreau simplement entaillé "Single Edge notched Bend" (SE(B)) [105, 106, 18, 108, 109], illustrés à la Fig. 1.31. Roberts and Rowe [104] ont utilisé un comprimé pré-fissuré soumis soit à un essai de traction directe ("edge opening") soit à une compression diamétrale. Les deux configurations sont illustrées Fig. 1.32. Dans leurs études, leur pré-fissure a été obtenue à l'aide d'une lame de scalpel appliquée sur la tranche du comprimé. Mashadi et Newton [110] ont eux utilisés un essai de double-torsion représenté Fig. 1.33.

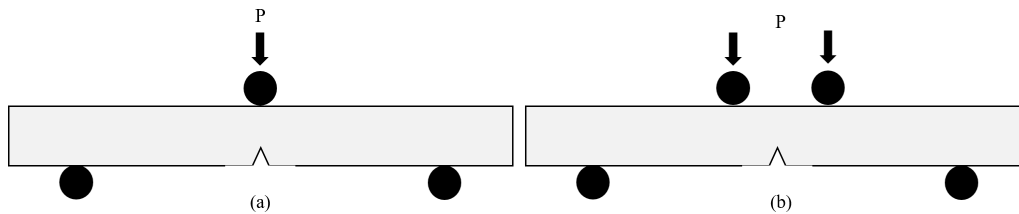


FIGURE 1.31: Éprouvette SE(B) soumise à un essai de flexion : (a) trois points et (b) quatre points

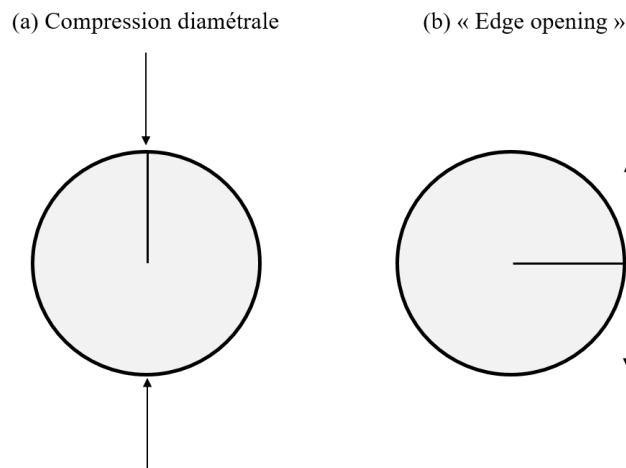


FIGURE 1.32: Les deux tests utilisés pour la rupture des comprimés fissurés au bord : (a) compression diamétrale et (b) "edge opening".

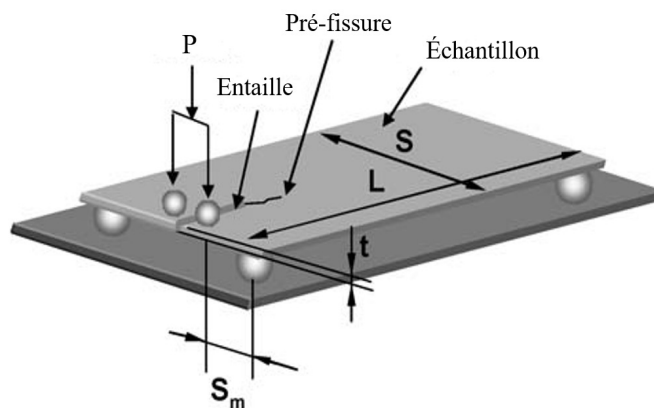


FIGURE 1.33: Vue schématique de l'éprouvette d'essai de double-torsion et de l'agencement du chargement [14].

Pour déterminer  $K_{IIc}$ , Podczek [15, 59] a utilisé un barreau doublement entaillé (double-edge-notched beam) soumis à un essai de flexion quatre points ( Fig. 1.34). En ce qui concerne la détermination de  $K_{IIIc}$ , le même auteur utilise un essai de flexion de plaque anti-clastique "Anti-Clastic Plate Bending" (ACPB) représenté Fig. 1.35 [111].

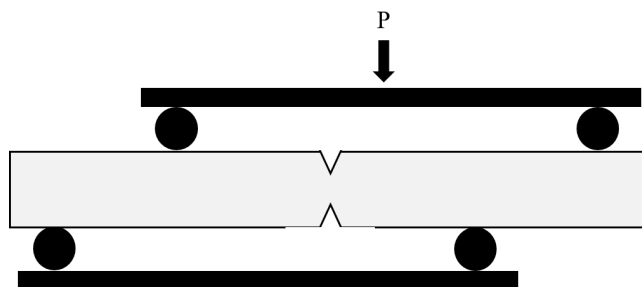


FIGURE 1.34: Mesure de  $K_{IIc}$  sur barreau doublement entaillés en flexion quatre points

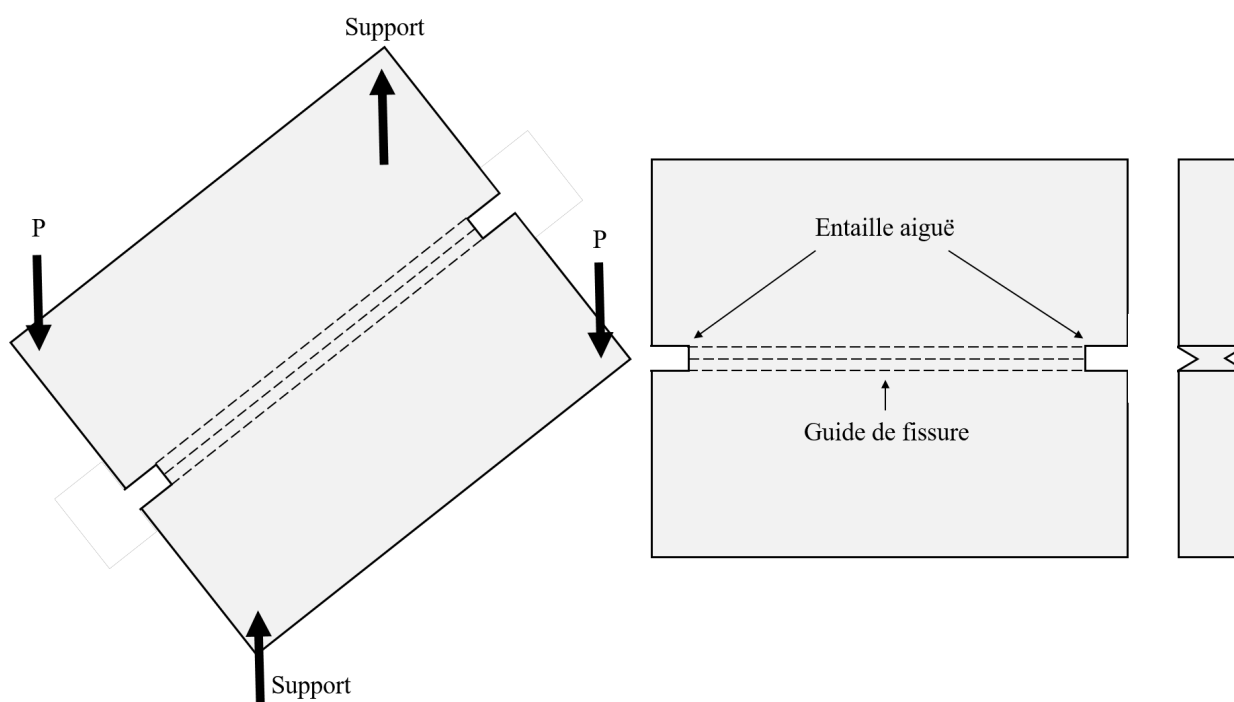


FIGURE 1.35: Mesure de  $K_{IIIc}$  avec un essai ACPB

### 1.3.5.3 Résultats et discussions

Ces études bien que menées sur des matériaux différents en utilisant des essais de caractérisation eux aussi différents, permettent néanmoins d'obtenir un ordre de grandeur de la ténacité dans le cas des comprimés pharmaceutiques. Les valeurs de  $K_{Ic}$  obtenues à partir de ces différentes études sont comprises entre 0,05 et 2,979  $MPa \cdot \sqrt{m}$ . Dans leurs études Podczek et al. [111, 106, 15] ont utilisé les deux mêmes produits, i.e. l'acide acétylsalicylique (ASS) et le lactose monohydraté (LM), pour estimer leurs  $K_c$  dans les trois modes de propagation des fissures. Leurs résultats sont reportés dans le Tab. 1.1. Ceux-ci montrent que pour les deux produits on a  $K_{IIIc} > K_{IIc} > K_{Ic}$ . ils en concluent donc que cela confirme la nature très fragile des deux produits, car la rupture en traction domine dans la plupart des situations.

Produits	$K_{Ic} (MPa.\sqrt{m})$	$K_{IIc} (MPa.\sqrt{m})$	$K_{IIIc} (MPa.\sqrt{m})$
ASS	$0,366 \pm 0,012$	$0,895 \pm 0,085$	$> 15,1 \pm 0,8$
LM	$0,493 \pm 0,032$	$0,771 \pm 0,127$	$102 \pm 14$

TABLE 1.1: Facteurs d'intensité de contrainte critique obtenus en utilisant différents modes de chargements pour l'ASS et LM [15].

Les différentes valeurs de  $K_{Ic}$  indiquées ici ont quasiment toutes été obtenues à zéro porosité après extrapolation des données concernant l'évolution de  $K_{Ic}$  en fonction du niveau de porosité. Une telle approche peut être discutée, surtout lorsqu'il s'agit de caractériser la ténacité d'un matériau, étant donnée l'importance des défauts dans les mécanismes de rupture. De plus, le choix de la méthode utilisée pour l'extrapolation à zéro porosité (régression linéaire, exponentielle, ...) ne fait pas consensus [109, 15, 104]. En ce qui concerne l'approche consistant à prendre comme valeur de ténacité du comprimé l'énergie de rupture d'un monocristal, elle semble inadaptée, car la fissure se propage généralement à l'interface des grains (i.e. sans rompre les grains). Pour finir, l'utilisation de certaines formes d'échantillons telles que des poutres ou des plaques n'est pas vraiment représentative du comprimé pharmaceutique. Ces modifications peuvent entraîner des répartitions de densité au sein des matériaux différentes de celles présentes dans le comprimé cylindrique qui est la forme classiquement utilisée dans l'industrie [104].

Enfin, toutes ces études se sont intéressées à la rupture des comprimés pharmaceutiques sans dissocier l'amorçage de la propagation de la fissure. De plus à aucun moment elles n'ont pris en compte les possibles effets inertiels induits par la propagation de la fissure. En effet comme discuté précédemment, la rupture brutale d'une structure peut entraîner une propagation dynamique de la fissure, entraînant une forte dissipation d'énergie sous la forme d'énergie cinétique. Si ces effets ne sont pas pris en compte, ils peuvent mener à une forte sur-estimation des propriétés du matériau en ce qui concerne sa résistance à la propagation d'une fissure.

## 1.4 Conclusion

Cette première partie a permis d'exposer les différentes thématiques dans lesquelles s'inscrit ce projet de recherche. Le comprimé pharmaceutique, qui est au cœur de ce travail de thèse, a été introduit. Son procédé de mise en forme ainsi que les problématiques industrielles qui en découlent, notamment en ce qui concerne les problèmes de clivage, ont été présentés. Les méthodes classiquement utilisées dans le domaine pharmaceutique pour caractériser la résistance mécanique des comprimés ont été décrites. Ces méthodes ont montré leurs limites pour la caractérisation de la rupture du comprimé pharmaceutique. Une première approche visant à prendre en compte l'hétérogénéité des comprimés pour expliquer leur rupture (via le BFI dans [21]) a été introduite et sera reprise dans la suite de ce travail. En effet, bien que souvent décriée (ou mal utilisée) dans la littérature pharmaceutique, cette approche présente néanmoins un intérêt certain. Il sera donc question dans les parties suivantes de généraliser cette approche et de la mettre en regard avec la micro-structure des matériaux.

Cette approche introduisant un certain nombre de concepts issus de la mécanique de la rupture, les différents formalismes de cette dernière ainsi que leurs paramètres associés ont été présentés. Les comprimés pharmaceutiques ayant généralement tendance à présenter des ruptures de type fragile ou quasi-fragile, une attention particulière a été portée à la définition de ce type de rupture. Des essais de rupture en mode I (ce dernier étant le plus critique pour le matériau) doivent être mis en place afin d'estimer l'énergie de rupture (i.e. le taux de restitution d'énergie). Bien qu'un certain nombre d'études traitant de ces sujets soient présentes

dans la littérature pharmaceutique, les types d'essais réalisés ainsi que la forme des comprimés utilisés dans ces études ne font pas consensus. Ceci nécessite une remise à plat de ce sujet pour le cas particulier des comprimés pharmaceutiques. Les approches proposées par Hiestand (i.e. BFI) et celles basée sur la mesure de  $K_{Ic}$  sont finalement assez différentes. On propose donc dans ce travail d'approfondir les deux approches pour caractériser la rupture des comprimés. En outre, les matériaux utilisés étant potentiellement sujets à la rupture dynamique, il faut donc quantifier les effets inertiels générés par la rupture. La littérature nous propose plusieurs méthodes expérimentales qui ont avec succès permis une estimation du taux de restitution d'énergie en régime dynamique. Dans le prochain chapitre, nous allons commencer par présenter les matériaux utilisés et la caractérisation de leur comportement en compression suivant les méthodes présentées plus haut. Il s'agira ensuite de ré-évaluer l'approche d'Hiestand pour la caractérisation du comportement à rupture des comprimés.

# Chapitre 2

## Approche de la rupture par un critère en contrainte : sensibilité à la concentration de contraintes

### Sommaire

---

<b>2.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>44</b>
<b>2.2</b>	<b>Étude expérimentale préliminaire</b>	<b>45</b>
2.2.1	Matériel	45
2.2.1.1	Présentation des poudres utilisées	45
2.2.1.2	Analyse granulométrique des poudres	47
2.2.1.2.1	Principe théorique	47
2.2.1.2.2	Application aux différentes poudres	48
2.2.1.3	Poinçons et machine d'essai	49
2.2.2	Caractérisation des poudres en compression	49
2.2.2.1	Compressibilité	49
2.2.2.2	Comprimabilité	51
2.2.3	Rapport Flexion trois points sur test Brésilien	52
2.2.4	Effet de taille	53
2.2.4.1	Influence du diamètre	53
2.2.4.2	Influence de l'épaisseur	54
2.2.4.3	Conservation du ratio diamètre sur épaisseur	55
2.2.4.4	Influence de la taille des échantillons sur le rapport flexion trois points sur test Brésilien	56
2.2.5	Propension au clivage des différents produits utilisés	58
<b>2.3</b>	<b>Article 1</b>	<b>59</b>
<b>2.4</b>	<b>Conclusion</b>	<b>76</b>

---

### 2.1 Introduction

Ce chapitre présente une première démarche visant à caractériser les différentes poudres mises en jeu dans cette étude, que se soit par une analyse granulométrique ou par une étude de leur comportement lors de la compression en matrice. Il sera aussi question ici, d'étudier la rupture des comprimés pharmaceutiques par le biais des deux principaux essais de caractérisation mécanique des comprimés, à savoir l'essai Brésilien (avec méplats) et l'essai de flexion trois points. Compte tenu du nombre important d'études portant sur la

caractérisation mécanique des comprimés pharmaceutiques utilisant des dimensions d'échantillons différentes, il est important de se poser la question de la présence d'un potentiel effet de la taille des échantillons sur les résultats présentés. Enfin une dernière partie sera consacrée à l'étude de la rupture des comprimés pharmaceutiques soumis à une concentration de contraintes induite par l'insertion d'un défaut de taille calibrée. Cette approche a été introduite dans le domaine pharmaceutique par Hiestand et al. [21]. Le but était de caractériser la tendance d'un comprimé au clivage. Ils ont donc classé les matériaux en fonction de leur propension à relaxer les contraintes sur les sites de concentration de contraintes (i.e. à ne pas propager les fissures). Cependant, leur approche pour la définition du "Brittle Fracture Index" (BFI) ne fait pas consensus dans le domaine pharmaceutique [113], d'où la nécessité d'une étude plus approfondie sur le sujet.

## 2.2 Étude expérimentale préliminaire

On s'intéresse ici aux différentes poudres mises en jeu dans notre étude, notamment en ce qui concerne leur aspect (forme des grains) et granulométrie respectifs. Dans la continuité, on s'attachera à déterminer les propriétés essentielles des poudres mises en forme par compression en matrice, à savoir leur compressibilité et leur comprimabilité. Pour rappels, ces propriétés caractérisent respectivement, l'aptitude d'un milieu à se densifier sous l'effet d'une contrainte mécanique et l'aptitude de ce dernier à former un comprimé de cohésion suffisante par densification. Il est aussi intéressant de mettre en lumière la différence entre les résultats obtenus lors du test de compression diamétrale et ceux obtenus par flexion trois points, dans le cas particulier des produits mis en jeu dans cette étude.

### 2.2.1 Matériel

#### 2.2.1.1 Présentation des poudres utilisées

Comme énoncé précédemment les poudres utilisées pour former les comprimés sont constituées d'une multitude de produits. Dans un but de simplification, seuls des produits purs ont été utilisés dans cette étude. De plus, afin d'éviter tout potentiel problème lié à la toxicité des poudres, seuls des excipients ont été choisis. Il s'agit d'excipients classiques du domaine pharmaceutique, qui se classeraient dans la catégorie des diluants. Ils ont été choisis car ils présentaient apparemment des ruptures de type fragile. Ces produits sont listés ci-dessous :

- Hydrogénophosphate de calcium anhydre (ACP) (*Anhydrous Emcompress*<sup>®</sup>, JRS Pharma, Germany).
- Hydrogénophosphate de calcium dihydraté (DCP) (*Di – cafos*<sup>®</sup> D160, Budenheim KG, Germany).
- Lactose monohydraté (MLac) (*Excipress*<sup>TM</sup> GR150, armor pharma, France) .
- Lactose anhydre (ALac) (*DuraLac*<sup>®</sup> H, Meggle, Germany) .
- Mannitol (SDMan) (*Pearlitol*<sup>®</sup> 200SD, Roquette, France).
- Lactose monohydraté atomisé (SDLac) (*SuperTab*<sup>®</sup> 14SD, DFE pharma, Germany) .

Ces produits se différencient d'une part par leur nature chimique, la formule associée à chaque produit est indiquée Tab. 2.1 et d'autre part par leur procédé d'obtention. En effet l'ACP, le DCP, le MLac et le ALac sont obtenus par granulation, tandis que le SDMan et le SDLac sont eux obtenus par atomisation. Il est à noter que le MLac et le SDLac sont chimiquement identiques, seul leur procédé d'obtention les distingue, leur conférant des propriétés mécaniques distinctes comme nous le verrons par la suite. Pour réaliser les expériences de compression, les produits précédents ont été mélangés avec 1 % (p/p) de stéarate de magnésium (Cooper, France) afin de minimiser les frictions dans la matrice. Le mélange a été effectué à 49 tr/min pendant 5 min à l'aide d'un mélangeur à turbula (type T2C, Willy A Bachofen, Suisse).

Produits	Formules chimiques
Hydrogénophosphate de calcium anhydre	$CaHPO_4$
Hydrogénophosphate de calcium dihydraté	$CaHPO_4 \cdot (H_2O)_2$
Lactose monohydraté	$C_{12}H_{22}O_{11} \cdot (H_2O)$
Lactose anhydre	$C_{12}H_{22}O_{11}$
Mannitol	$C_6H_{14}O_6$

TABLE 2.1: Formule chimique associée aux différents produits

Les caractéristiques des grains varient en fonction des poudres utilisées. On peut observer, à partir des clichés des poudres obtenues par microscopie électronique à balayage (MEB) présentés à la Fig. 2.1, des variations de taille des grains en fonction des produits. En effet une simple observation visuelle des différentes poudres à un même grossissement semble montrer une variation de la taille des grains d'un produit à un autre. De plus il semblerait, comme on pourrait s'y attendre, que la distribution de la taille de ces grains soit différente d'une poudre à une autre. Le SDMan, l'ACP ou le DCP semblent présenter une variation de taille des grains plus faible que pour le SDLac, le MLac et l'ALac. Afin de quantifier ces différences une analyse de la granulométrie des poudres est présentée par la suite.

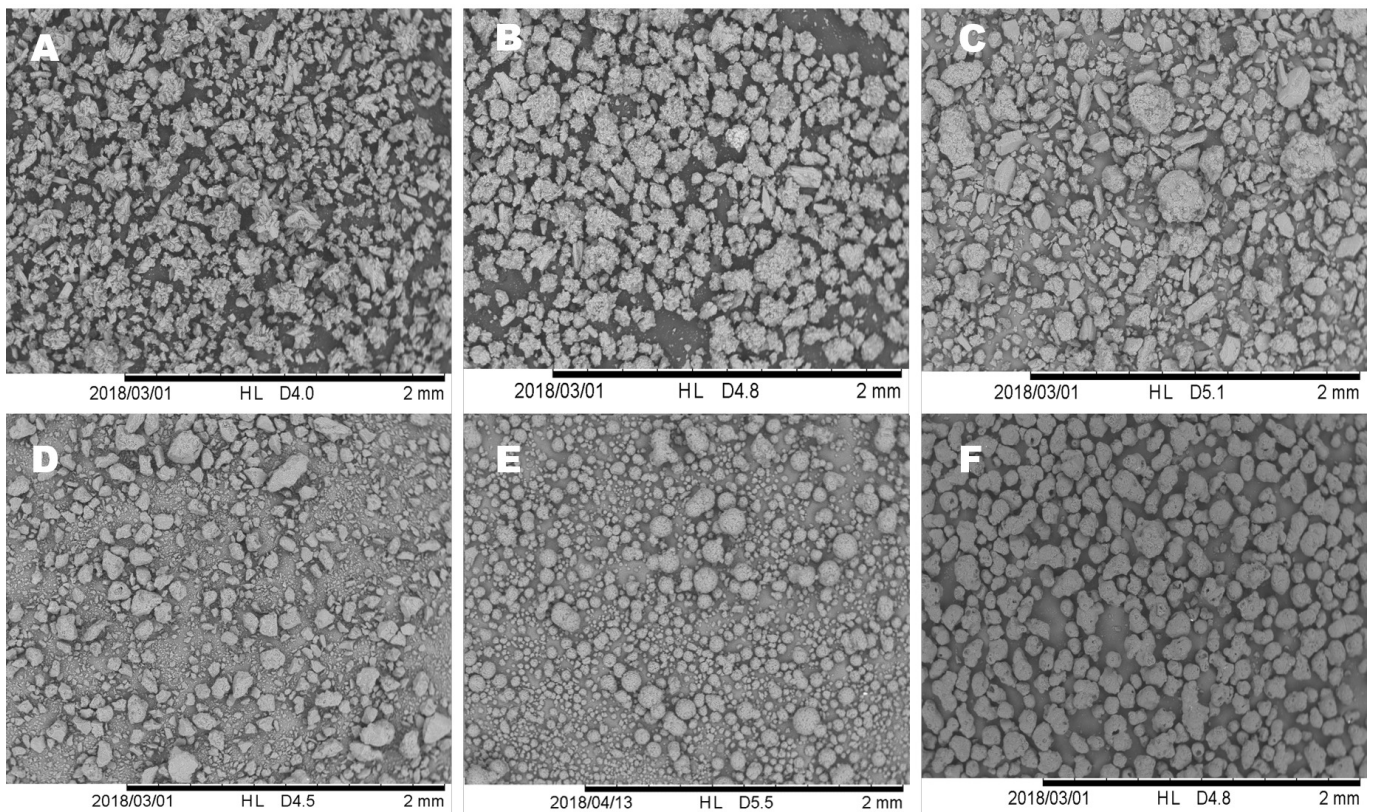


FIGURE 2.1: Photographies des poudres utilisées obtenues par microscopie électronique à balayage grossissement (x50) : A, ACP ; B, DCP ; C, MLac ; D, ALac ; E, SDLac et F, SDMan.



Outre la variation de leur taille, la géométrie des grains varie aussi énormément pour les différentes poudres. Ces différences sont illustrées Fig. 2.2. Les produits comme l'ACP ou le DCP présentent des formes très complexes, comparées au ALac et au MLac par exemple. En effet, l'ACP et le DCP sont des agrégats polycristallins, alors que l'ALac et le MLac sont souvent des cristaux isolés. En ce qui concerne le SDMan et le SDLac leur forme "sphérique" est caractéristique des poudres obtenues par atomisation.

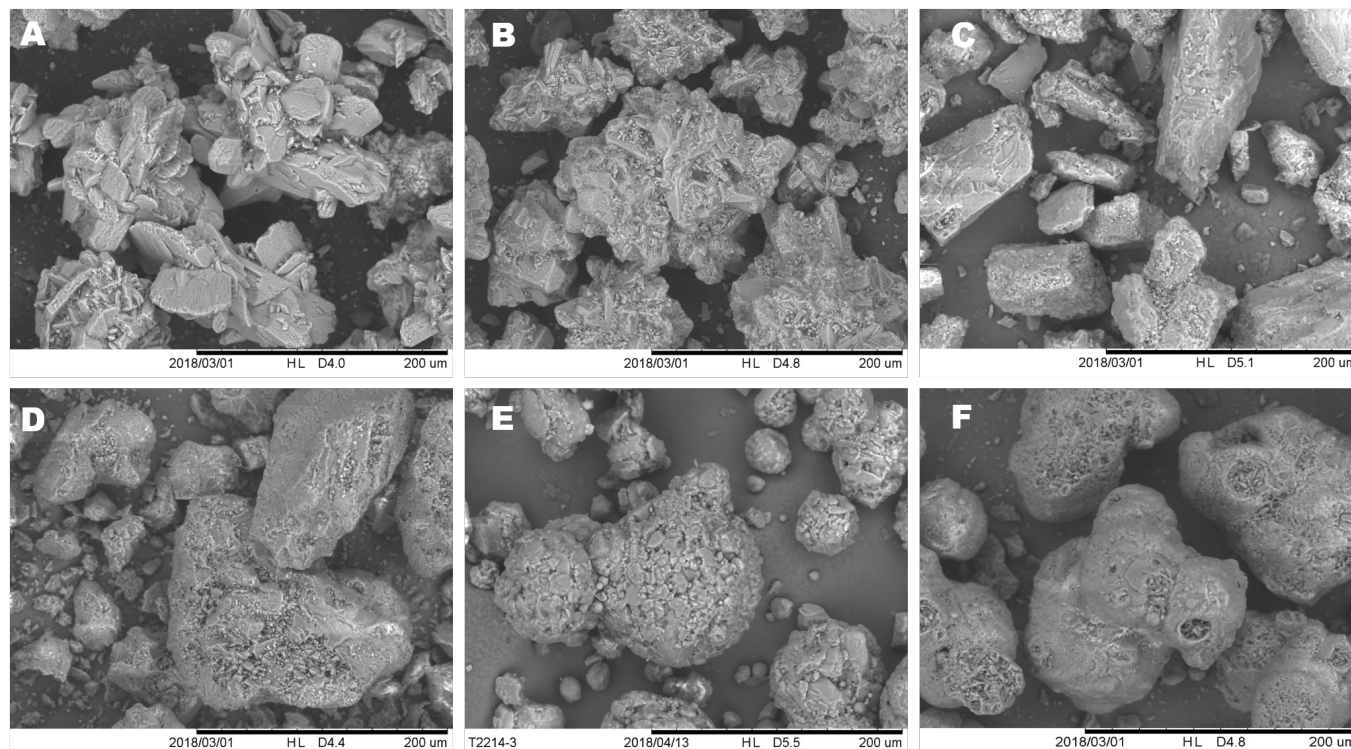


FIGURE 2.2: Photographies des poudres utilisées obtenues par microscopie électronique à balayage grossissement (x500) : A, ACP ; B, DCP ; C, MLac ; D, ALac ; E, SDLac et F, SDMan.

## 2.2.1.2 Analyse granulométrique des poudres

### 2.2.1.2.1 Principe théorique

La granulométrie laser est une technique basée sur la diffraction de la lumière en s'appuyant sur la théorie de Fraunhofer [114]. Lors de l'application de cette théorie on considère que les particules :

- sont sphériques et non-poreuses ;
- ont un diamètre supérieur à la longueur d'onde ;
- sont suffisamment éloignées les unes des autres et sont animées d'un mouvement aléatoire ;
- diffractent la lumière avec la même efficacité quelle que soit leur taille.

Lorsqu'un faisceau laser éclaire une particule, on peut observer des franges de diffraction concentriques, alternativement claires et sombres. Selon la théorie de Fraunhofer [114], l'intensité du rayonnement diffracté est une fonction du rayon des particules. L'angle de diffraction, défini par le premier point d'annulation, est d'autant plus grand que les particules sont petites.

La théorie ci-dessus est cependant limitée, elle ne s'applique qu'à des particules de taille supérieure à la longueur d'onde, généralement cette théorie constitue une bonne approximation pour des particules de diamètre supérieur à environ 20  $\mu\text{m}$ . Dans le cas où le diamètre des particules est inférieur à la longueur

d'onde, la théorie de Fraunhofer cesse d'être valable et on utilise la théorie de Mie [115, 116]. Dans le cadre de cette théorie, on suppose que le faisceau laser est non seulement diffracté par les particules, mais qu'il est également réfléchi et diffusé. La lumière va se propager jusqu'à ce qu'il y ait une variation dans l'indice de réfraction du milieu de propagation. Cette variation d'indice va créer une réfraction du faisceau monochromatique, le laser arrivera sur le détecteur en ayant subi plusieurs variations de sa direction de propagation. Par conséquent, la théorie de Mie nécessite une connaissance des propriétés optiques des particules et du milieu de dispersion.

### 2.2.1.2.2 Application aux différentes poudres

Les distributions granulométriques présentées à la Fig. 2.3, ont été obtenues à l'aide d'un granulomètre laser (Mastersizer 2000, Malvern Panalytical, Royaume-Uni). On utilise, compte tenu de la taille des grains de poudre, l'approximation de Fraunhofer pour déterminer la taille de ces grains. Les résultats présentés à la Fig. 2.3, confirment les premières observations visuelles effectuées à partir des clichés MEB (cf. Fig. 2.1). En effet au regard des résultats présentés ici, le MLac et l'ALac présentent clairement les distributions de taille de grain les plus larges. À l'inverse, le SDMan et le DCP possèdent les répartitions les plus étroites. À noter que pour les produits utilisés la taille moyenne des grains est supérieure à la centaine de  $\mu\text{m}$ .

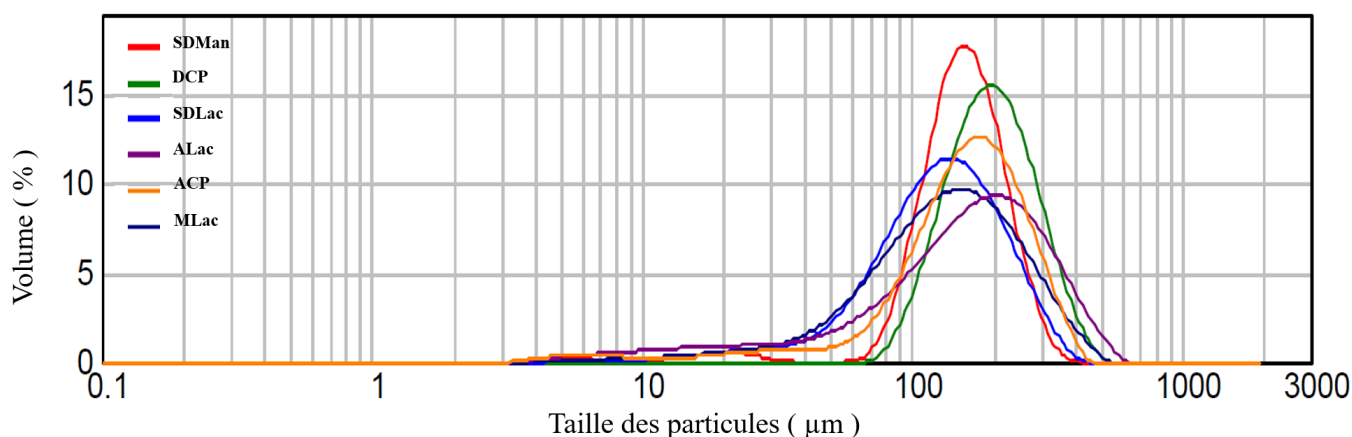


FIGURE 2.3: Distributions granulométriques des poudres utilisées

Les différentes caractéristiques de ces distributions granulométriques telles que la taille moyenne en volume ( $D_v$ ) des particules, leurs fractions cumulées à 10, 50 et 90 % ainsi que le Span sont indiqués Tab. 2.2. Le  $D(v; 0,9)$  représente la fraction cumulée à 90 %. A titre d'exemple un  $D(v; 0,9) = 76 \mu\text{m}$  signifie que 90 % du volume total est occupé par des particules d'une taille inférieure à  $76 \mu\text{m}$ . Cet indicateur est utilisé pour suivre la teneur des particules de grandes tailles. Le  $D(v; 0,5)$  représente la fraction cumulée à 50 %. Il correspond aussi à la taille médiane. Le  $D(v; 0,1)$  représente la fraction cumulée à 10 %. Cet indicateur est utilisé pour suivre la teneur en particules fines. Le Span, défini comme suit :  $(D(v; 0,9) - D(v; 0,1)) / D(v; 0,5)$ , donne une indication sur la largeur de la distribution granulométrique, plus il est faible et plus la distribution de la taille des grains est étroite.

Outre les renseignements concernant l'homogénéité des distributions granulométriques présentés à la Fig. 2.3, les résultats présentés au Tab. 2.2, montrent que le SDMan, le SDLac et le MLac possèdent les tailles moyennes de particules ( $D_v$ ) les plus faibles respectivement de 156, 140 et  $153 \mu\text{m}$  alors que le DCP possède la valeur plus élevée à savoir  $209 \mu\text{m}$ .

Produits	D <sub>v</sub> (μm)	D(v; 0,1) (μm)	D(v; 0,5) (μm)	D(v; 0,9) (μm)	Span (-)
SDMan	156	98	155	235	0,89
DCP	209	120	196	316	1,0
SDLac	140	52	129	241	1,5
ALac	181	37	165	342	1,9
ACP	174	76	167	287	1,3
MLac	153	52	136	281	1,7

TABLE 2.2: Analyse de la distribution granulométrique des poudres

### 2.2.1.3 Poinçons et machine d'essai

Dans cette étude deux séries différentes de poinçons euro B à surface plane ont été utilisées (ACM, France). Les deux ensembles permettent de produire des comprimés cylindriques de diamètre 11 et 16 mm avec des méplats de 30°. Les dimensions de ces poinçons sont représentées à la Fig. 2.4. Il est à noter que l'angle des méplats (ici de 30°) représente l'angle permettant de déterminer les dimensions des méplats comme indiqué à la Fig. 2.4.

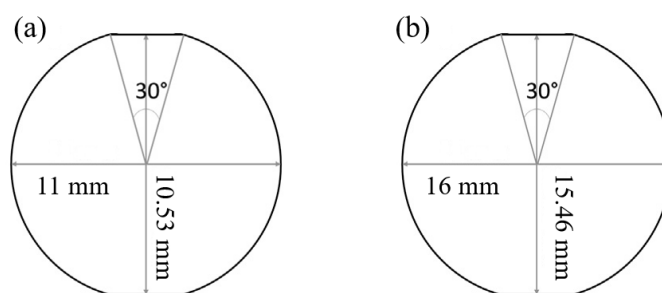


FIGURE 2.4: Projection de la surface active des poinçons pour la géométrie contenant des méplats (a) 11 mm et (b) 16 mm .

Les tests de compression diamétrale et de flexion trois points ont été réalisés à l'aide d'un analyseur de texture TA.HDplus (Stable microsystems, Royaume-uni). Une vitesse de sollicitation constante de  $0,1 \text{ m.s}^{-1}$  a été imposée. La fréquence d'acquisition a été fixée à 500 Hz. Pour chacune des configurations (type d'essai et géométrie de l'échantillon) testées, 10 comprimés isoparamétriques ont été utilisés.

## 2.2.2 Caractérisation des poudres en compression

### 2.2.2.1 Compressibilité

La première propriété d'intérêt des poudres présentées ici est leur compressibilité. Il est en effet important de connaître le niveau de porosité des comprimés formés à partir de ces poudres et l'évolution de cette dernière en fonction du niveau de pression appliqué lors de la mise en forme. Le niveau de porosité des comprimés est déterminé d'après la méthodologie présentée section 1.1.3.1. Ces résultats sont illustrés Fig. 2.5. Les masses volumiques particulières ( $\rho_{particulaire}$ ) des poudres mesurées à l'aide de la pycnométrie à hélium sont données au Tab. 2.3.

Produits	$\rho_{particulaire}$ (g.cm <sup>3</sup> )
ACP	$2,787 \pm 7e-4$
DCP	$2,288 \pm 2e-4$
ALac	$1,563 \pm 1e-4$
MLac	$1,532 \pm 2e-4$
SDMan	$1,464 \pm 2e-4$
SDLac	$1,539 \pm 2e-4$

TABLE 2.3: Masses volumiques particulières des poudres intervenant dans le calcul du niveau de porosité d'un comprimé.

Tout d'abord, on peut noter à partir de la Fig. 2.5, que comme attendu le niveau de porosité du comprimé décroît avec l'augmentation de la pression pour chaque produit [117, 118, 119]. Par ailleurs, cette décroissance n'est pas linéaire mais semble plutôt de type exponentiel, ce qui est en accord avec les résultats que l'on peut tirer de la littérature [117, 119]. Ce résultat laisse entendre qu'à partir d'une certaine valeur de la pression appliquée, le niveau de porosité du comprimé va atteindre une valeur limite.

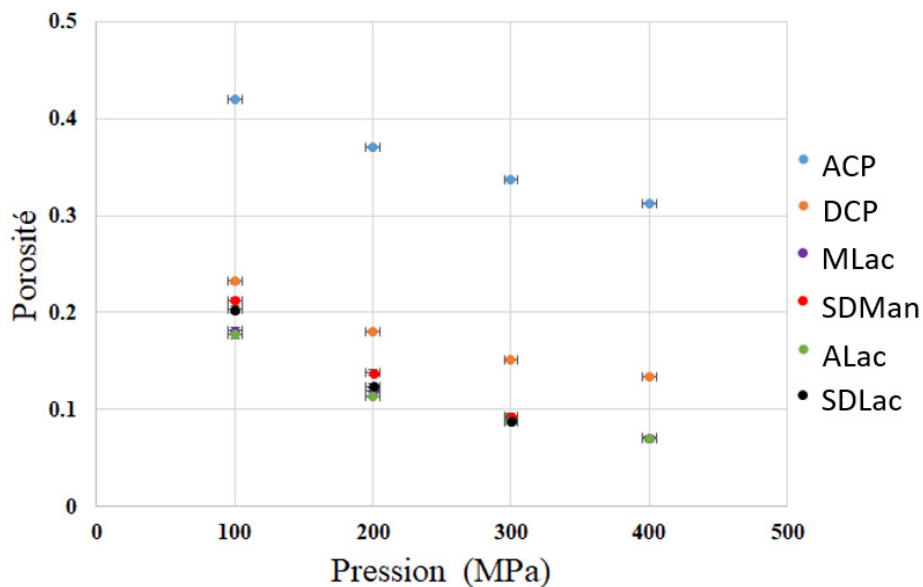


FIGURE 2.5: Évolution du niveau de porosité de nos comprimés en fonction de la pression de compression.

On peut aussi noter que l'ACP présente un niveau de porosité bien supérieur aux autres produits, en effet même pour une pression de 400 MPa, son niveau de porosité reste supérieur à 0,3, ce qui est d'ailleurs supérieur à n'importe lequel des autres niveaux de porosité même à 100 MPa. Le DCP quant à lui présente une décroissance plus faible que les quatre autres produits restants, lui permettant néanmoins d'atteindre une porosité de l'ordre de 0,13 à 400 MPa. En ce qui concerne les autres produits (i.e. MLac, ALac, SDMan et SDLac) la décroissance de leur porosité semble relativement équivalente. Il est intéressant de souligner que pour chaque produit (à l'exception de l'ACP), il a été possible d'atteindre un niveau de porosité équivalent compris entre 0,11 et 0,13, ce qui sera utile pour comparer les produits à niveau de porosité équivalente. On peut remarquer que dans le cas du SDMan et du SDLac, le niveau de pression maximum appliqué est de 300 MPa, ce choix sera explicité plus en détails dans la section suivante.

### 2.2.2.2 Comprimabilité

Comme énoncé en introduction, la deuxième propriété étudiée est la comprimabilité de nos poudres. Elle caractérise la résistance mécanique (i.e. la contrainte à rupture mesurée lors d'un test Brésilien) des comprimés. Pour rappel, on utilisera les termes compactabilité ou tabletabilité, si l'on caractérise l'évolution de la contrainte de rupture du matériau en fonction respectivement de la porosité ou de la pression de compression. Les résultats concernant l'évolution de la tabletabilité et de la compactabilité pour les poudres utilisées sont illustrés respectivement Fig. 2.6 et Fig. 2.7.

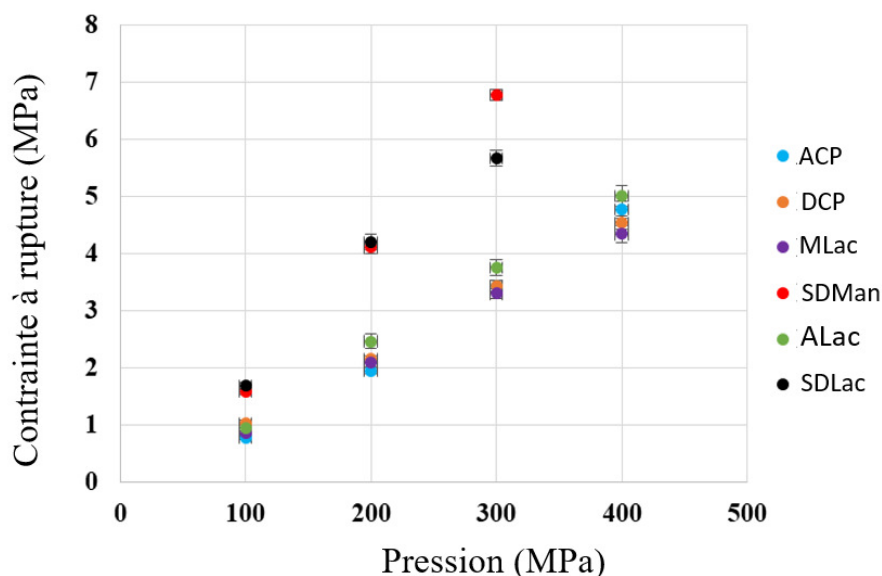


FIGURE 2.6: Évolution de la tabletabilité des poudres.

Tout d'abord, pour ce qui est de la tabletabilité (Fig. 2.6), on remarque que comme attendu la contrainte à rupture augmente avec la pression de compression et ce qu'importe le produit. De plus, cette évolution est linéaire. En analysant la Fig. 2.6 on distingue deux groupes de produits. En effet, le SDMan et le SDLac ont une augmentation de la contrainte à rupture en fonction de la pression plus rapide que les autres produits qui par ailleurs ont des évolutions relativement proches. Les résultats du SDMan et du SDLac expliquent en partie pourquoi une pression maximale de 300 MPa a été utilisée. En effet, à 400 MPa la force nécessaire pour rompre ces comprimés aurait été plus élevée que la valeur maximale admise par notre capteur d'effort (500 N). De plus, les faciès de rupture auraient pu différer de ce qui est attendu dans le cas d'un essai Brésilien.

En ce qui concerne la compactabilité (Fig. 2.7), on remarque que la contrainte à rupture augmente bien avec la diminution du niveau de porosité (équivalent à une augmentation de la pression). Cependant, cette évolution n'est plus linéaire mais exponentielle, comme on pouvait l'attendre d'après l'allure de la compressibilité. En analysant la Fig. 2.7, on peut constater que les deux groupes de produits précédemment identifiés pour la tabletabilité (cf. Fig. 2.6), ne le sont plus au regard de la compactabilité. En effet, on distingue maintenant deux voire trois groupes distincts ne regroupant plus les mêmes produits que précédemment. L'ACP se retrouve désormais seul compte tenu de son haut niveau de porosité par rapport aux autres produits. Vient ensuite un second groupe composé du SDMan du SDLac et du DCP. Finalement un troisième groupe composé du MLac et de l'ALac peut être identifié.

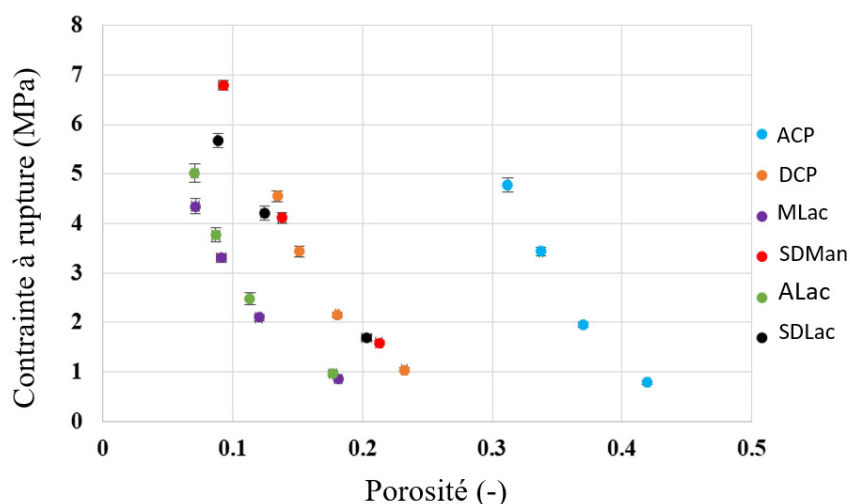


FIGURE 2.7: Évolution de la compactabilité de nos poudres.

Les résultats présentés ici illustrent bien la différence entre la compactabilité et la tabletabilité, même si ces deux grandeurs sont caractérisées par la contrainte à rupture en traction du matériau. On pourrait s'attendre à ce que la compactabilité soit plus caractéristique du matériau, étant donné qu'elle dépend de la porosité de ce dernier, alors que la tabletabilité dépend de la pression de compression, qui est un paramètre du procédé. Cependant, il a été montré que pour prédire la compressibilité de mélanges complexes de poudres pharmaceutiques, la tabletabilité était une propriété clé [120].

### 2.2.3 Rapport Flexion trois points sur test Brésilien

On s'intéresse ici à la comparaison des résultats obtenus lors d'un essai de flexion trois points et de l'essai Brésilien, et plus particulièrement en ce qui concerne la valeur de la contrainte à rupture provenant de ces deux essais. En effet, comme énoncé section 1.2.3, on retrouve généralement dans la littérature pharmaceutique que la contrainte de rupture en traction lors d'un essai de flexion trois points est deux à trois fois supérieure à celle obtenue pour un essai Brésilien. Les valeurs du ratio  $\frac{\langle \sigma_{flexion} \rangle}{\langle \sigma_{brésilien} \rangle}$  pour les six produits utilisés dans l'étude à un point de pression donné sont fournis Tab. 2.4. Ces points de pression (exception faite de l'ACP) nous permettent de comparer les produits à des niveaux de porosité proches (i.e. compris entre 0,11 et 0,13).

Produits	Pression MPa	$\frac{\langle \sigma_{flexion} \rangle}{\langle \sigma_{brésilien} \rangle}$ (-)	Écart-type (-)
ACP	400	1,7	0,077
DCP	400	1,7	0,11
ALac	200	1,4	0,15
MLac	200	1,9	0,18
SDMan	200	1,8	0,10
SDLac	200	1,5	0,12

TABLE 2.4: Rapport des contraintes à rupture obtenues par flexion trois points et par l'essai Brésilien

Comme attendu la valeur moyenne de la contrainte de rupture en traction obtenue lors d'un essai de flexion

trois point ( $\sigma_{flexion}$ ) est supérieure à celle obtenue par un essai Brésilien ( $\sigma_{brésilien}$ ). Cependant, les valeurs obtenues pour le ratio sont plus faibles que celles fournies dans la littérature (valeurs comprises entre 1.4 et 1.9). Ceci s'explique par le fait que dans notre étude les valeurs de  $\sigma_{brésilien}$  concernent des échantillons utilisant la géométrie aplatie (i.e. avec des méplats de  $30^\circ$ ), alors que celles fournies dans la littérature concernent la géométrie classique de l'essai Brésilien. L'introduction de méplats a pour effet d'augmenter la valeur de  $\sigma_{brésilien}$ , en évitant un amorçage précoce de la rupture dans une zone proche des points de chargements. Il en résulte donc une diminution de la valeur du ratio  $\frac{\langle \sigma_{flexion} \rangle}{\langle \sigma_{brésilien} \rangle}$ .

On retrouve donc bien, dans le cas particulier des produits utilisés dans cette étude, les tendances concernant les valeurs de  $\sigma_{brésilien}$  et  $\sigma_{flexion}$  évoquées dans la littérature pharmaceutique. Ces résultats illustrent bien le fait que prendre la contrainte de rupture en traction comme paramètre pour caractériser la résistance mécanique des comprimés n'est certainement pas la meilleure solution, les résultats étant fortement dépendants de l'essai utilisé.

## 2.2.4 Effet de taille

On ne s'intéresse plus ici aux divergences des résultats obtenus lors des deux essais classiquement utilisés pour la caractérisation de la résistance mécanique des comprimés, mais plutôt à l'influence de la géométrie de l'échantillon sur ces résultats.

Pour ce faire, quatre géométries ont été utilisées, deux diamètres (11 et 16 mm) ainsi que deux épaisseurs (2,5 et 3,64 mm). Ces quatre géométries ont été soumises à la fois à un essai de flexion trois points et à un essai Brésilien. Deux produits tests (l'ACP et le MLac) à trois points de pression différents (100, 150 et 200 MPa) ont été utilisés dans cette étude. Pour chaque couple de paramètres (produit, pression, type d'essai, épaisseur et diamètre) 10 comprimés isoparamétriques ont été testés. Une première partie de l'étude se focalise sur l'influence du diamètre de l'échantillon à épaisseur fixe (cf. Fig. 2.8). Une autre partie se concentre elle sur l'influence de l'épaisseur de l'échantillon cette fois à diamètre fixe (cf. Fig. 2.9). Enfin, il est important de noter que deux configurations permettent de comparer les résultats en conservant le ratio diamètre sur épaisseur, il s'agit des configurations 11-2.5 et 16-3.64 (nomenclature de la forme diamètre-épaisseur). Ces résultats sont représentés Fig. 2.10.

### 2.2.4.1 Influence du diamètre

Comme énoncé précédemment, la Fig. 2.8 a pour but de mettre en évidence l'influence du diamètre de l'échantillon sur la contrainte à rupture (que ce soit pour un essai de flexion ou un test Brésilien). Elle permet de comparer les résultats obtenus en faisant varier le diamètre de l'échantillon pour les deux produits aux deux épaisseurs testées dans cette étude (à trois points de pression).

Tout d'abord, on observe Fig. 2.8 que quels que soient le produit, le point de pression ou l'épaisseur choisis, le diamètre de l'échantillon ne semble pas avoir d'influence significative sur les résultats obtenus par le test Brésilien. En effet les différences les plus marquantes semblent plutôt provenir d'une dispersion plus ou moins importante des densités des échantillons que d'une variation de la contrainte à rupture. Néanmoins, pour le MLac ces observations sont à nuancer, il semble tout de même y avoir un léger effet du diamètre (de l'ordre de quelques %) sur la contrainte à rupture lors d'un essai Brésilien. Ce léger effet semble en accord avec les théories de Weibull [74]. Pour rappel dans l'approche probabiliste de la rupture des matériaux au comportement fragile proposée par Weibull, plus le volume de l'échantillon est élevé, plus il est probable de rencontrer un défaut important pouvant initier une rupture fragile sous une faible contrainte. Par conséquent plus le diamètre du comprimé est grand et plus la contrainte à rupture devrait être faible.

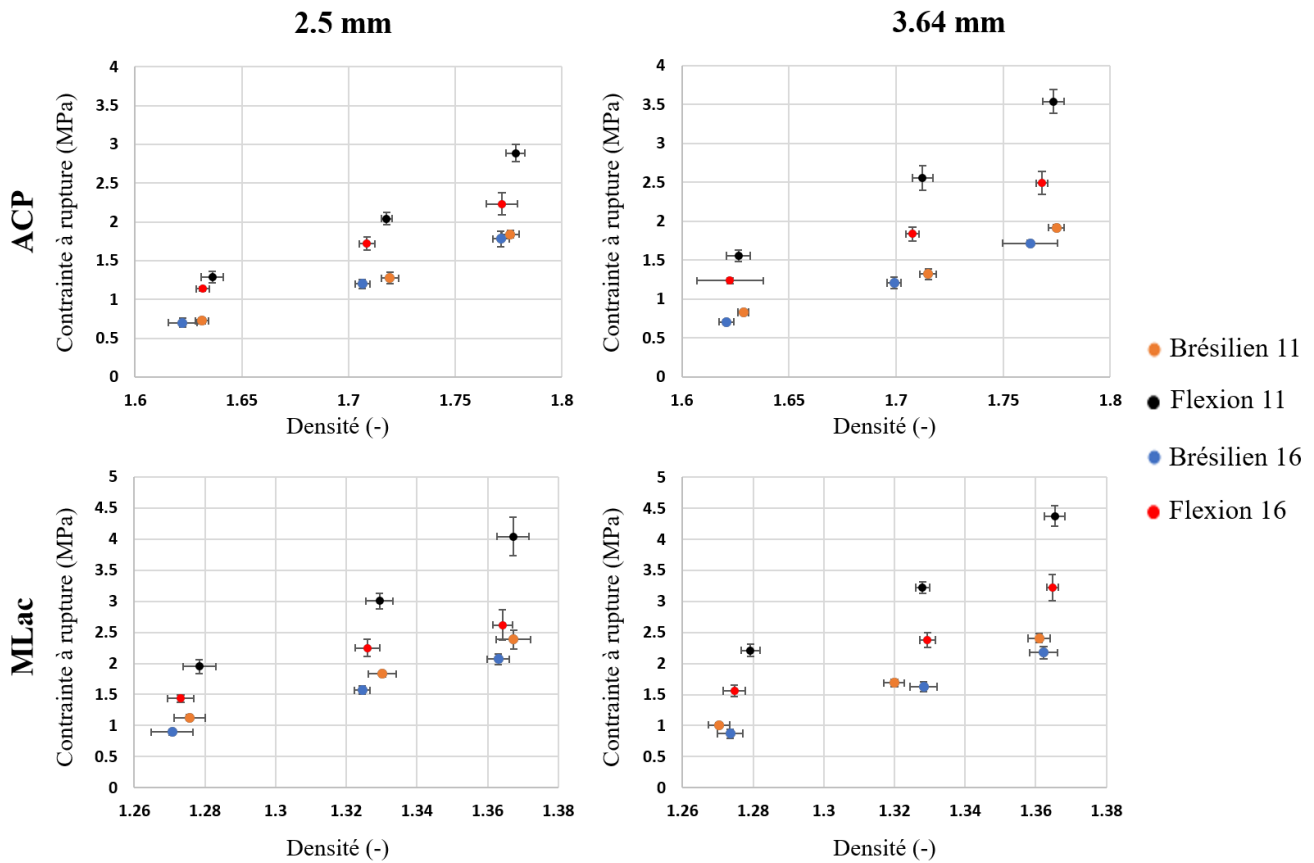


FIGURE 2.8: Influence du diamètre de l'échantillon.

En ce qui concerne les résultats obtenus par flexion, on observe cette fois un effet plus marqué du diamètre (pouvant atteindre les 20%) sur la contrainte à rupture quel que soit le produit considéré. Ces variations semblent toujours en accord avec les théories de Weibull.

#### 2.2.4.2 Influence de l'épaisseur

On s'intéresse maintenant à l'effet de l'épaisseur sur la contrainte à rupture, résultats illustrés Fig. 2.9, en reprenant la même méthodologie que précédemment avec cette fois le diamètre de l'échantillon qui est fixé. On observe ici, comme précédemment avec les diamètres, que lors d'un essai Brésilien l'épaisseur de l'échantillon ne semble avoir aucune influence sur la contrainte de rupture, et ce quels que soient le produit, le diamètre ou le point de pression choisi.

En ce qui concerne les résultats obtenus par flexion, on observe de nettes différences entre l'influence du diamètre et celle de l'épaisseur sur la contrainte. En effet, l'épaisseur semble avoir un impact beaucoup moins élevé sur la contrainte, hormis dans le cas de l'ACP avec un diamètre de 11 mm. Cependant, cette fois la valeur de la contrainte ne varie pas en accord avec les théories de Weibull. On observe ainsi une augmentation de la contrainte à rupture avec l'épaisseur, ce qui est contraire aux résultats prédits par une approche de type Weibull. Cette observation est valable quels que soient le produit, le diamètre et le point de pression considérés.



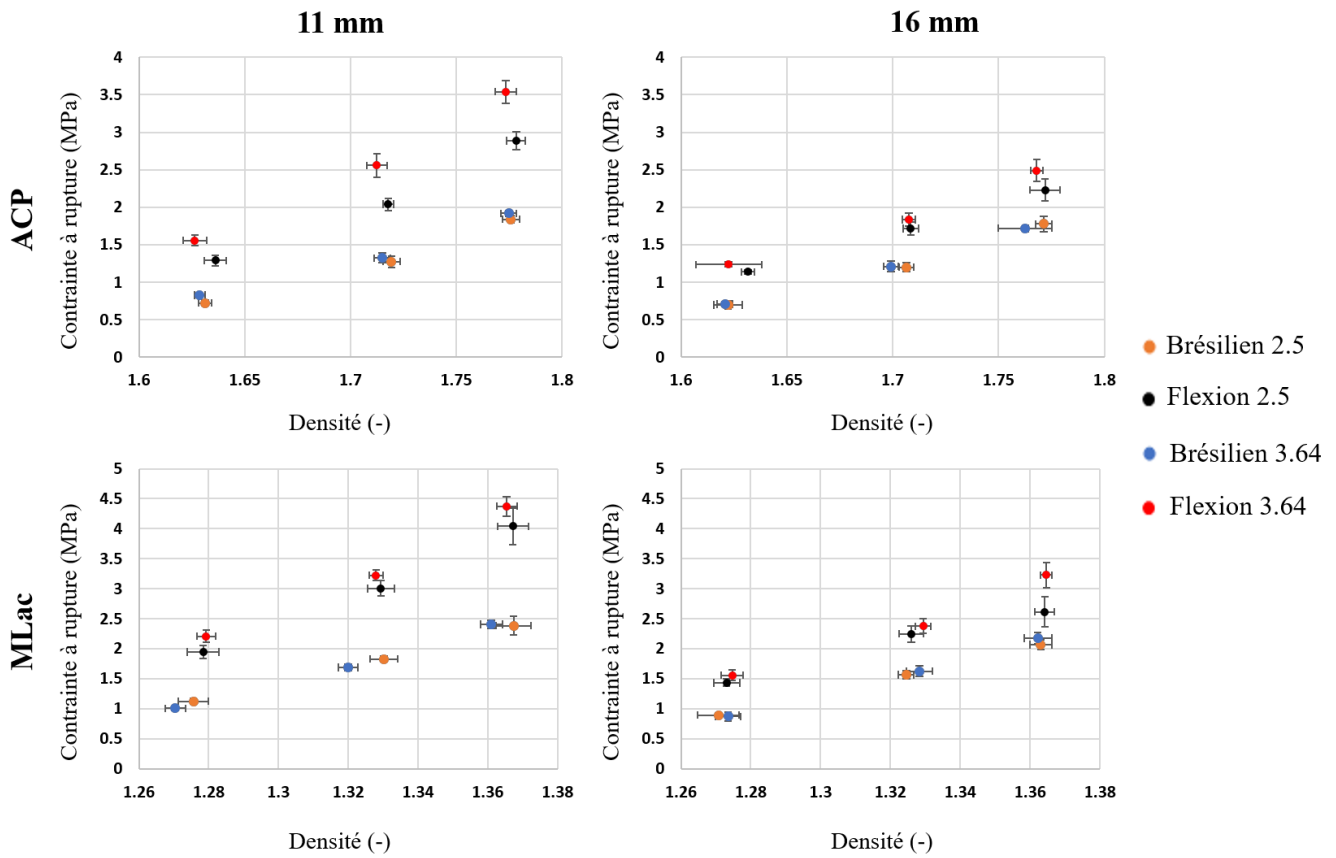


FIGURE 2.9: Influence de l'épaisseur de l'échantillon.

### 2.2.4.3 Conservation du ratio diamètre sur épaisseur

On se place maintenant dans le cas particulier permettant de conserver le ratio diamètre sur épaisseur (pour rappel les deux géométries sont : 11-2.5 et 16-3.64), représenté Fig. 2.10.

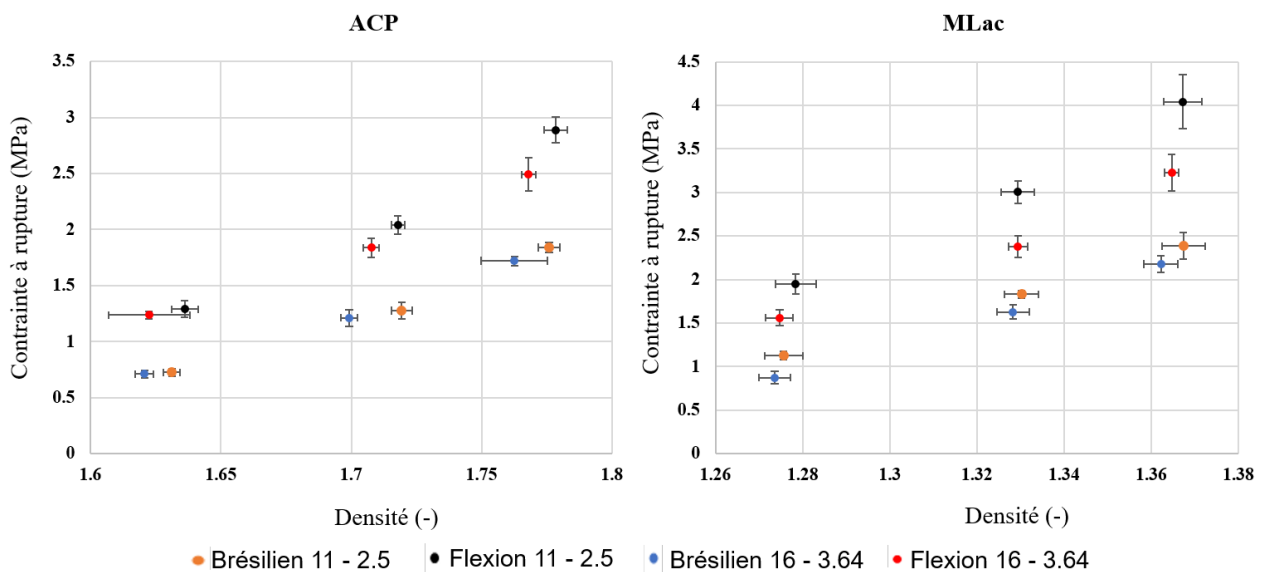


FIGURE 2.10: Cas particulier des géométries permettant de conserver le ratio diamètre sur épaisseur.

On peut tout d'abord noter que dans le cas de l'ACP aucun effet de taille significatif ne semble être présent lorsque l'on réalise un test Brésilien. En effet les différences les plus marquantes semblent plutôt provenir d'une dispersion plus ou moins importante des densités des échantillons que d'une variation de la contrainte à rupture. Cependant pour ce qui est des résultats obtenus par flexion, il semble y avoir un effet des dimensions sur les résultats, de plus cet effet semble s'accroître avec l'augmentation de la densité du matériau. Pour ce qui est du MLac, on observe un léger effet de taille sur les résultats obtenus lors du test Brésilien. Avec une contrainte à rupture plus élevée lorsque l'on se place dans la configuration 11-2.5 par rapport à la 16-3.64. Des résultats similaires sont aussi à observer lorsque l'on réalise un essai de flexion trois points, cependant pour ces essais la variation des résultats semble plus importante.

#### 2.2.4.4 Influence de la taille des échantillons sur le rapport flexion trois points sur test Brésilien

Les différents résultats présentés dans cette section semblent indiquer qu'aucun effet de taille significatif n'est présent lorsque l'on réalise un test Brésilien sur un comprimé contenant des méplats. Ces résultats sont regroupés sur la Fig. 2.11. On y constate effectivement que dans le cas de l'ACP aucun effet de taille sur la contrainte à rupture n'est présent. En ce qui concerne le MLac, (Fig. 2.8) il semble néanmoins qu'il y ait un effet du diamètre des échantillons sur cette dernière, bien que compte tenu de la dispersion des mesures expérimentales cet effet semble relativement faible.

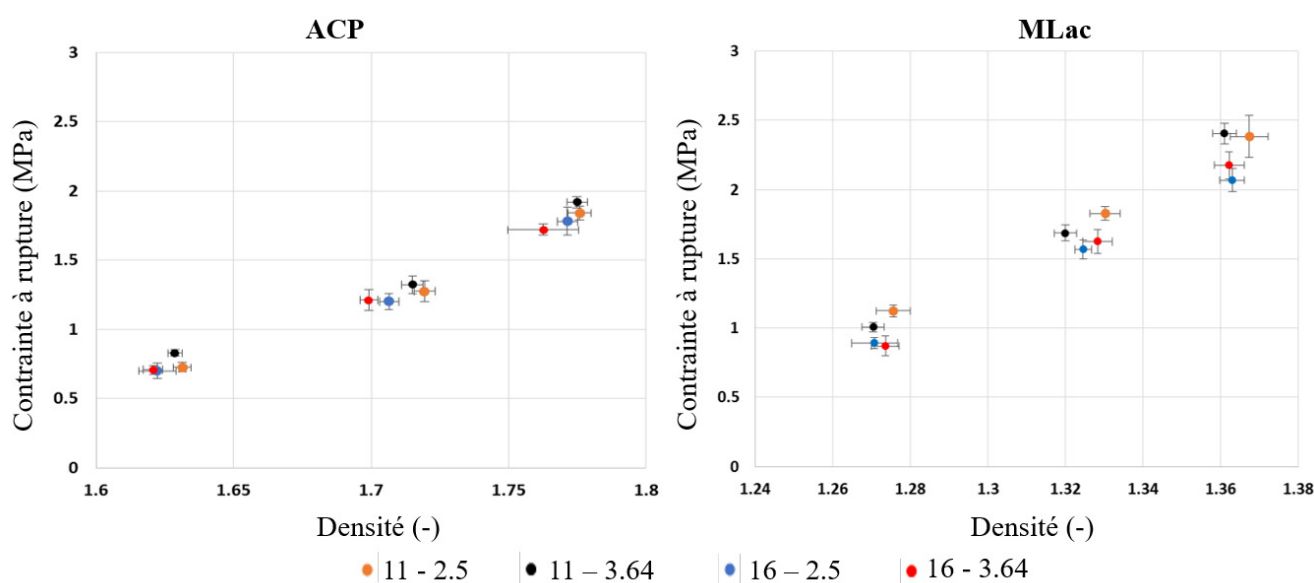


FIGURE 2.11: Effet de la taille des échantillons sur la contrainte à rupture obtenue à partir de l'essai Brésilien.

Si l'on réalise cette fois un essai de flexion sur les mêmes produits dans les mêmes configurations ( Fig. 2.12), on constate que la conclusion précédente ne semble plus valide. En effet la géométrie des échantillons a une influence non négligeable sur les contraintes à rupture obtenues lors de ce test. De plus, cet effet semble s'accroître avec l'augmentation de la densité du matériau (i.e. de la pression de compression) et cet effet ne peut pas toujours être expliqué par une approche de type Weibull comme on pourrait s'y attendre.

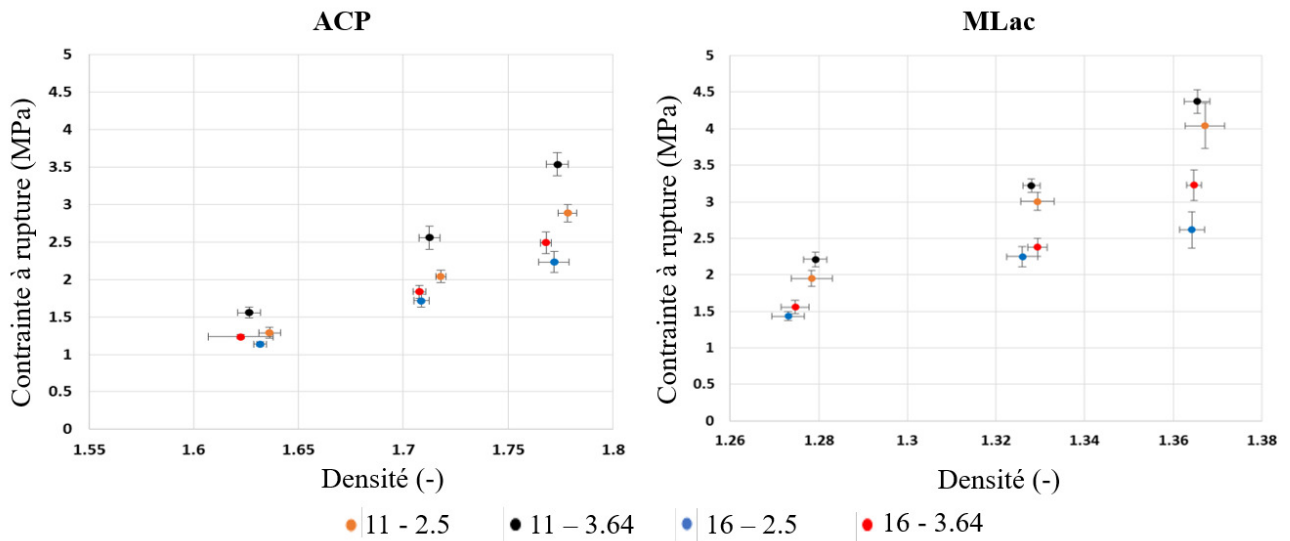


FIGURE 2.12: Effet de la taille des échantillons sur la contrainte à rupture obtenue à partir d'un essai de flexion trois points.

Les résultats présentés sur les Fig. 2.11 & 2.12 ont des effets sur le rapport des contraintes à rupture obtenues par flexion trois points et par l'essai Brésilien ( $\langle \sigma_{flexion} \rangle / \langle \sigma_{brésilien} \rangle$ ), qui a été introduit dans la section précédente. En effet, comme on peut le voir dans le Tab. 2.5, ce rapport dépend de la géométrie des échantillons. Par contre il est le même pour ACP et MLac. À noter que les résultats présentés dans ce tableau, ont été obtenus pour les deux produits à une pression de compression de 200 MPa.

Produits	Diamètre mm	Épaisseur mm	$\frac{\langle \sigma_{flexion} \rangle}{\langle \sigma_{brésilien} \rangle}$ (-)	Écart-type (-)
ACP	11	2,5	1,6	0,075
	11	3,64	1,8	0,088
	16	2,5	1,3	0,11
	16	3,64	1,5	0,093
MLac	11	2,5	1,7	0,17
	11	3,64	1,8	0,088
	16	2,5	1,3	0,13
	16	3,64	1,5	0,12

TABLE 2.5: Influence de la taille des échantillons sur le rapport des contraintes à rupture obtenues par flexion trois points et par l'essai Brésilien pour le MLac et l'ACP à une pression de compression de 200 MPa.

Ces résultats tendent à confirmer que l'essai de flexion trois points n'est pas le plus adapté pour caractériser le comportement à rupture des comprimés pharmaceutiques. Ils illustrent aussi le fait que prendre un critère de rupture en contrainte maximale (tel que la contrainte de rupture en traction) comme paramètre pour caractériser la résistance mécanique des comprimés n'est certainement pas la meilleure solution. Les résultats sont fortement dépendants de l'essai utilisé ainsi que de la taille des échantillons sur lesquels on réalise les essais. De plus, un tel type de critère de rupture ne prend pas du tout en compte la possible hétérogénéité du matériau considéré.

### 2.2.5 Propension au clivage des différents produits utilisés

La compréhension des mécanismes intervenants dans la problématique de clivage des comprimés lors de leur mise en forme par compression est l'un des enjeux clés de ce travail de recherche. Nous avons donc procédé à une analyse de la propension au décalottage de chacun des produits utilisés dans notre étude (i.e. ACP, DCP, MLac, ALac, SDMan et SDLac).

Pour réaliser cette étude, nous nous sommes placés dans des conditions favorables au décalottage. Nous avons utilisé des comprimés biconvexes possédant une faible épaisseur (2 mm au niveau de la bande du comprimé) et un rayon de courbure élevé (11 mm). Ils sont obtenus par le biais de poinçons spécifiques (11.28R11), la géométrie des comprimés obtenus est représentée à la Fig. 2.13. Le décalottage augmentant généralement avec la pression de compression, nous nous sommes placés à une pression de 200 MPa. Enfin, nous avons joué sur la cinématique de compression qui est un des facteurs majeurs du décalottage.

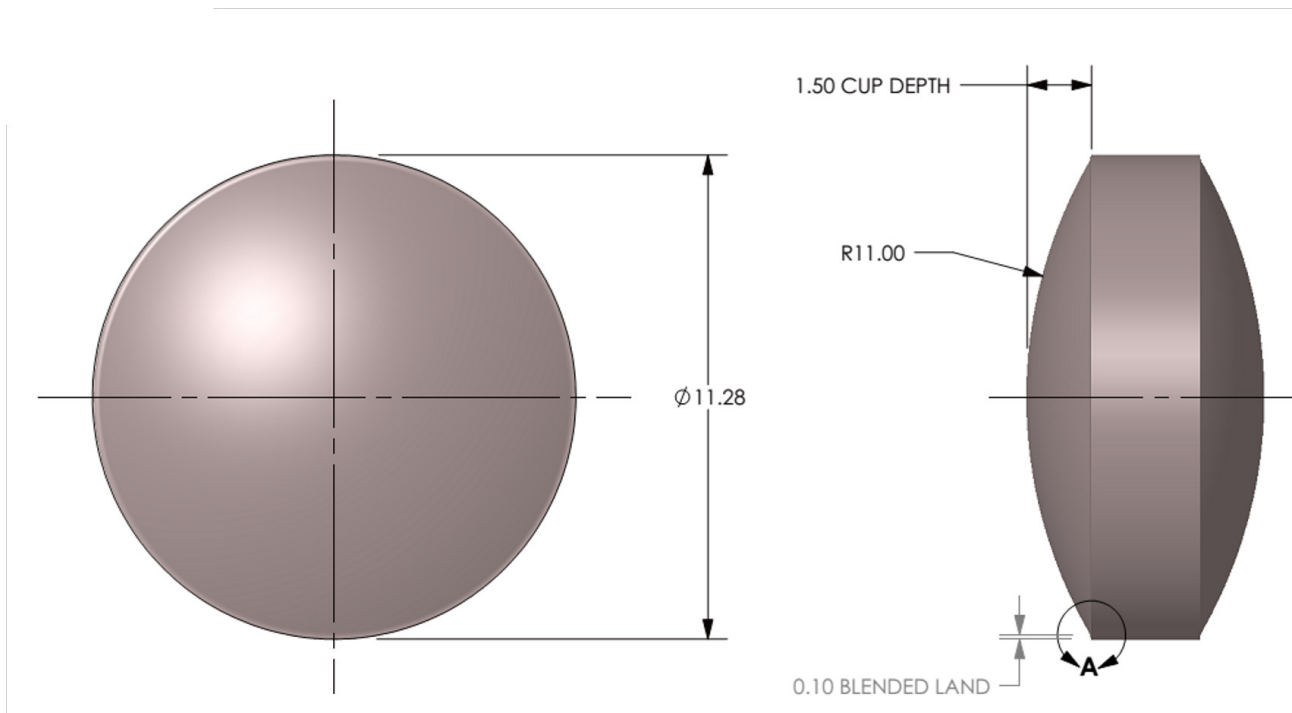


FIGURE 2.13: Dimension des comprimés biconvexes 11.28R11.

Pour des faibles vitesses de compression (10 comprimés/min) aucun phénomène de décalottage n'a été observé. Par contre en utilisant la vitesse maximale du simulateur de compression (50 comprimés/min sur STYLCAM), du décalottage est apparu pour MLac et ALac. Dans le cas des autres produits aucun défaut n'a été détecté. Ces résultats montrent que parmi les produits choisis dans cette étude, MLac et ALac possèdent une certaine propension au décalottage. Ceci sera important pour la suite de notre étude. Il est intéressant de remarquer que les études de compressibilité et de comprimabilité présentées précédemment ne permettent pas d'anticiper la propension au décalottage. De nouveaux outils sont donc nécessaires.

## 2.3 Article 1

Les approches classiques présentées précédemment ne tiennent pas compte du caractère hétérogène des comprimés pharmaceutiques. Or, on sait que le comportement à la rupture d'un matériau est régi par ses défauts intrinsèques (pores par exemple) et extrinsèques (rayures par exemple). La présence de ces défauts va induire des sur-contraintes locales dans leur voisinage. La présence de ces sur-contraintes va conduire à une rupture de la structure à une force inférieure à celle qui serait nécessaire pour rompre la même structure "sans défaut" [68, 121]. Comme il est parfois difficile de quantifier correctement les défauts d'une structure, la pratique courante consiste à insérer un défaut de taille contrôlée [122]. Hiestand et al. [21] ont été les premiers à proposer d'insérer un trou circulaire dans un comprimé pharmaceutique de forme cubique. Leur étude avait pour but d'étudier la rupture des comprimés, lorsque ces derniers sont soumis à une concentration de contraintes et ce afin d'expliquer la propension de certains matériaux au décalottage.

L'approche développée par Hiestand (i.e. le BFI) est basée sur le facteur de concentration de contraintes (SCF) obtenu au bord du trou inséré dans le comprimé (voir section 1.2.4 pour plus de détails). Cependant, un certain nombre de résultats contradictoires sur la valeur du SCF dans le cas d'un comprimé cylindrique troué soumis à un test Brésilien sont présents dans la littérature pharmaceutique [123, 113]. D'autre part, la seule exigence concernant la taille du trou mentionnée dans les travaux précédemment cités, est que la taille du trou soit suffisamment petite par rapport à la dimension du comprimé [21]. Aucune influence de la taille du trou n'est attendue si la taille de ce dernier est petite au regard de la dimension du comprimé. Ceci a conduit à la présence d'un certain nombre d'études publiées de la littérature pharmaceutique utilisant différentes valeurs du ratio entre le rayon du trou et le rayon du comprimé [123, 113, 124]. Ceci est en contradiction avec ce que l'on peut trouver dans la littérature provenant d'autres domaines qui montre que la taille du trou a bien une influence sur la force nécessaire pour rompre l'échantillon [64]. Cette brève revue de la littérature pharmaceutique sur la rupture des comprimés avec un trou, montre clairement qu'une clarification supplémentaire est nécessaire.

L'objectif de l'article suivant consiste donc à mettre en évidence l'influence de la taille du trou sur le comportement à rupture des comprimés pharmaceutiques de manière à définir un critère de rupture adapté. Il s'agit donc d'une généralisation de l'approche d'Hiestand et al. [21], à plusieurs tailles de défauts. Premièrement, une étude numérique et analytique approfondie du SCF dans le cas particulier de notre géométrie d'étude sera proposée. Ensuite, deux critères de rupture issus de la littérature des matériaux composites seront proposés pour caractériser la sensibilité du matériau à la concentration de contraintes (i.e. sa rupture plus ou moins précoce). Par ailleurs, une description générale de la méthode d'usinage des comprimés est donnée en annexe en fin de manuscrit.



## Breaking pharmaceutical tablets with a hole: Reevaluation of the stress concentration factor and influence of the hole size



B. Croquelois <sup>a</sup>, J. Girardot <sup>b</sup>, J.B. Kopp <sup>b</sup>, C. Cazautets <sup>b</sup>, P. Tchoreloff <sup>a</sup>, V. Mazel <sup>a</sup>,

<sup>a</sup> Univ. Bordeaux, CNRS, Bordeaux INP, Arts et Métiers ParisTech, I2M, UMR 5295, F-33000 Bordeaux, France

<sup>b</sup> Arts et Métiers ParisTech, Univ. Bordeaux, Bordeaux INP, I2M, UMR 5295, F-33000 Bordeaux, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 24 January 2017

Received in revised form 6

April 2017 Accepted 11

April 2017 Available online

13 April 2017

#### Keywords:

Tablet

Pharmaceutics

Brazilian disc

Failure

FEM

### ABSTRACT

Mechanical strength is an important property for pharmaceutical tablets. Its study using the theory of linear elastic fracture mechanics has been introduced in the pharmaceutical field through the Brittle Fracture Index (BFI). This index is based on the stress concentration factor (SCF) and contradictory results have been published in the pharmaceutical literature about the value of the SCF during the diametral compression of a disc with a hole. In this work, thanks to the use of numerical simulations (FEM) and analytical results, the value of the SCF was proved to be equal to 6. The result was also applicable for the case of the flattened disc geometry that was introduced in a previous work. The value of the SCF is found to be nearly independent of the hole size if the ratio between the hole and the tablet diameters was lower than 0.1. Nevertheless, experimental results presented in this paper show that the load needed to break a compact varies with the hole size. This influence is due to the change in the stress distribution around the hole when the hole size is changing. Criteria such as the average stress criterion, which takes into account the stress distribution, made it possible to explain the influence of the hole on the breaking load.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

The tablet is the most common pharmaceutical form. As any pharmaceutical product, it must fulfill a number of requirements. Among them, the mechanical strength plays an important role. This property assures the integrity of the tablet during all the processes from the ejection from the tablet press to the dispensation to the patient (coating, blistering, etc.). Moreover, the mechanical strength is also linked with classical issues like capping, lamination or chipping that arise during manufacturing of the tablet. A good quantification of the mechanical behavior of a tablet is thus of great importance from an industrial perspective.

The classical approach in the pharmaceutical field for the characterization of the mechanical strength of tablets is the use of breaking tests. The common practice is to use the diametral compression test to calculate the tensile strength. As the tablet is made from a compression of powders, the final material is a porous solid which intrinsically contains structural defaults. It is known that a structure can fail at loads that are far below the value that would be necessary to break the same structure without defect [1–3]. As it is sometimes difficult to correctly quantify the defects in a structure, the common practice is to insert a defect of controlled size [4]. In that case, continuous mechanics can be assumed as well as the Linear Elastic Fracture Mechanics (LEFM) formalism. It leads to the concepts of stress concentration factors and to fracture toughness [5]. In all the following text, the Stress Concentration Factor (SCF) due to a defect will be denoted  $K_t$  and will be calculated as:

$$k_t = \frac{\sigma_H}{\sigma_0} \quad (1)$$

Where  $\sigma_H$  is the maximum tensile stress near the hole and  $\sigma_0$  is the stress which would prevail in the structure if no defects were present.

This approach was introduced in the pharmaceutical field by Hiestand et al. [6]. The purpose was to characterize the tendency of a compact to laminate. According to Hiestand et al., some materials with a “high propensity for brittle fracture may undergo brittle fracture from points of very high stress concentration such as the die edge”. They classified the materials according to their propensity to relieve stress at sites of stress concentration (i.e. not to propagate cracks). This propensity can be estimated by inserting a well-defined defect in the structure of the compacts for which it is easy to calculate the stress concentration factor. They chose to insert a cylindrical hole, then they defined a Brittle Fracture Propensity or Brittle Fracture Index (BFI) for a product. This index was calculated by using the tensile strength of compacts with ( $\sigma_{T0}$ ) and without ( $\sigma_T$ ) a central hole using the following equation:

$$\text{BFI} = \frac{1}{2} \left( \frac{\sigma_T}{\sigma_{T0}} - 1 \right) \quad (2)$$

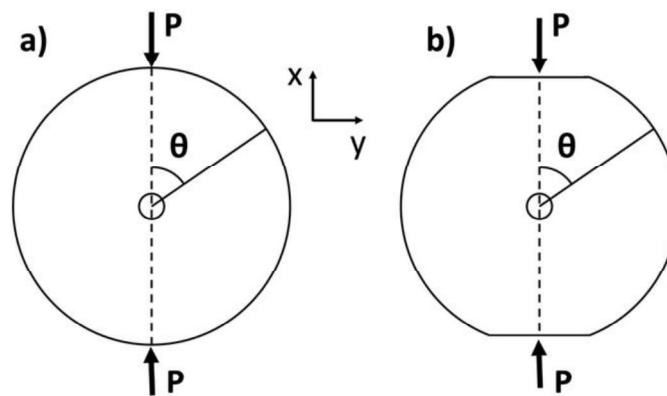
This equation is based on the assumption that the stress concentration factor around a hole is equal to 3, which is true for an infinite plate in tension [7]. It is also worth noting that  $\sigma_{T0}$  is an apparent tensile strength which is calculated with the same equation as  $\sigma_T$ .  $\sigma_{T0}$  is then not the real stress at the hole edge. For a perfectly

brittle material, the SCF should thus take a value of 3, as  $\sigma_{T0}$  is 1/3 of the real value of the stress near the hole. In this case the BFI should thus take the value of 1. In their work Hiestand et al. used holed square compacts.

The Hiestand's approach was later applied to round compacts by Roberts and Rowe [8]. They confirmed that differences on the BFI can be observed depending on the products and on its known mechanical behavior. They still considered that the SCF was 3 even in the case of round compacts submitted to diametral compression.

More recently, Podczek and Newton [9] published an article in which they criticized the two previous studies. They raised two main criticisms. First they stated: “The use of the same equation to derive the tensile strength of a compact with or without a central hole is fundamentally incorrect, as the stress distributions in the two systems are not the same”. To our point of view, this criticism misses the point of the BFI equation. In fact, Hiestand et al. included the stress concentration factor in the BFI, and assumed, as explained above, that  $\sigma_{T0}$  is only an apparent tensile strength and not the real value of the stress at the neighborhood of the hole. Using the real value of the tensile stress taking into account the SCF in the BFI is missing the point of the equation.

Their second criticism is based on the fact that, in the case of cylindrical tablets, there are analytical solutions proposed in the literature and that were not used by Roberts and Rowe. According to these solutions, the SCF for a cylindrical disc under compression is not 3. Podczek and Newton presented in their paper the results from Durelli and Lin [10]. Unfortunately, they inverted the values of the maximum compressive and tensile stresses near the hole. They considered that the maximum tensile stress is at  $\theta = 90^\circ$  (**Fig. 1a**) instead of  $\theta = 0^\circ$ . As a consequence, the stress concentration factor is found equal to 10, which is, as we will see later, incorrect.



**Fig. 1.** Schematic representation of the compression of tablets with a hole. P represents the applied load: (a) standard geometry; (b) flattened geometry.

This brief review of the pharmaceutical literature on the breaking of compacts with a hole clearly indicates that further clarification is need-ed. Furthermore, several studies indicate that the interpretation of the results of the Brazilian test are not always straightforward [11, 12]. In a previous study, we demonstrated that the use of cylindrical tablets did not make it possible to ensure a central failure during the diametral compression test



[13]. The use of a flattened geometry (**Fig. 1b**) was proposed to measure more accurately the tensile strength of tablets. As the tensile strength of a tablet without a hole is needed for the calculation of the BFI, it would be interesting to see if the flattened tablet geometry could be used in this kind of approach.

Finally, the only requirement for the hole size mentioned in the previously cited works, is that the dimension of the hole should be small enough compared to the dimension of the tablet [6]. No influence of the hole size is expected if the hole size is small enough. Several values of the ratio between the radius of the hole and the radius of the tablet can be found in the pharmaceutical literature, e.g. 0.067 [8], 0.088 [9] or 0.15 [14]. To our knowledge, only one article in the pharmaceutical field tried to compare BFI obtained with different hole sizes [15]. In this study, no influence of the hole size was found, but the values of the BFI were always very low (lower than 0.17). On the contrary, articles published in other fields indicate that the hole size always influences the load necessary to break a sample [16].

In this study, a reevaluation of the SCF in the case of cylindrical and flattened tablets was performed. It was based on the analytical results of the literature and on FEM simulations. For different products, the effect of the hole size was then further studied and discussed.

## 2. Material and methods

### 2.1. Powders

Two different powders were used to produce compacts: anhydrous calcium phosphate (aCP) (Anhydrous Emcompress®, JRS Pharma, Rosenberg, Germany) and spray-dried lactose monohydrate (SDLac) (Flowlac® 90, Meggle, Wasserburg, Germany). To perform the compaction experiments, the products were mixed with 1% (w/w) of magnesium stearate (Cooper, Melun, France) to minimize friction in the die. The blending was performed at 50 rpm for 5 min using a turbula mixer (Type T2C, Willy A Bachofen, Muttenz, Switzerland). These two products were chosen because they do not show significant plastic de-formation during the diametral compression test. Plastic deformation during the diametral compression can make the results difficult to interpret [12].

### 2.2. Compression

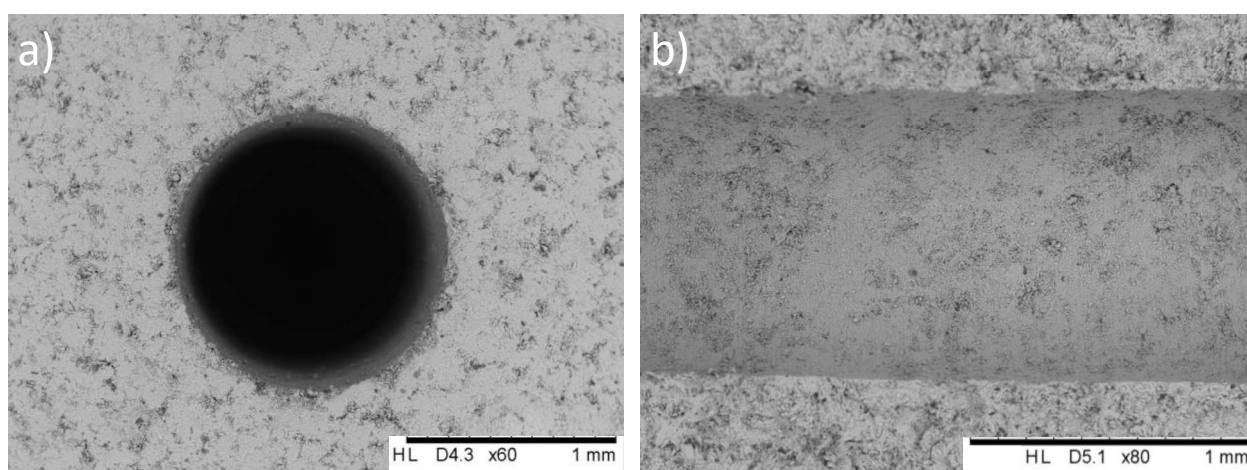
All the compacts were produced using a compaction simulator Styl'one® Evolution (Medelpharm, Bourgen-Bresse, France). This tableting press is a single station press. It is equipped with force sensors (accuracy 10 N) and the displacements of the punches are monitored with an accuracy of 0.01 mm. In our case symmetrical compaction was used. Two different sets of flat-faced euro B punches were used (ACM, Avilly-Saint-Leonard, France) as already described elsewhere [13]. The first set was round with a diameter of 11 mm. The second set was designed to produce flattened discs (**Fig. 1**). All the compacts were produced using the same compaction speed (total compression time of about 100 ms). One compression pressure was chosen for each product based on our experience on the products. For SDLac a pressure of 110 MPa was chosen. This

corresponds to tablets with a good cohesion but that are still breakable on our device. For aCP a pressure of 150 MPa was used. This pressure gives tablets with a lower cohesion than in the case of SDLac but it also avoids chipping problems at the ejection of the tablet. To avoid any effect due to the thickness (variation of density distribution, etc.), all the compacts manufactured had similar thicknesses around 3.0 mm. The tablet density was calculated using the weight and dimensions of the compacts. The relative densities of the tablets were 0.83 for SDLac and 0.61 for aCP.

### 2.3. Tablet machining

In the pharmaceutical field, two techniques were used to insert holes in the compacts, either using specially designed punches [6, 8, 9, 14] or making holes using a drill [15]. In the present study, the last method was used. A conventional lathe LM 450 (LEFEBVRE-MARTIN, Moulins, France) was used at a speed of 1600 rpm. Three drill diameters (0.5, 0.8 and 1 mm) were used to make the holes. The tablets were maintained using a specially designed polymeric holder obtained by 3D printing. Furthermore a polytetrafluoroethylene sheet was used to limit friction between the tablet and the piece holder. To avoid defects at the back of the tablet during machining holes, two tablets were placed together and only the upper one was finally used for the experiment.

After the machining process, the tablets were carefully observed under a Scanning Electron Microscope (SEM) TM3000 (Hitachi, Tokyo, Japan). Examples of SEM images are presented in **Fig. 2**. Observations did not highlight crack initiation neither around the hole nor on the internal surface of the hole. This technique was thus considered suitable for the present study.



**Fig. 2.** SEM photograph of a tablet after machining: (a) surface of the tablet and (b) hole internal surface after the breakage of the tablet.

## 2.4. Mechanical characterization

The diametral compression test was performed using a TA.HDplus texture analyzer (Stable Micro Systems, Surrey, United Kingdom). Compacts were compressed between two flat surfaces at a constant speed of  $0.1 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$  with an acquisition frequency of 500 Hz. For each tablet set, ten compacts were broken.

## 2.5. FEM simulation

For the simulation of the diametral compression, a 2D-Shell model was used and the compact was considered as an elastic material. The value of Young's modulus ( $\mathbf{E}$ ) and Poisson's ratio ( $\mathbf{\nu}$ ) for the simulation were chosen depending on the compact. Their determination for each set of tablets (SDLac at a relative density of 0.83 and aCP at a relative density of 0.61) was done as described elsewhere [17]. The values taken were  $\mathbf{E} = 4.4 \text{ GPa}$  and  $\mathbf{\nu} = 0.25$  for SDLac and  $\mathbf{E} = 3.7 \text{ GPa}$  and  $\mathbf{\nu} = 0.23$  for aCP. The deformation of the platens during the experiment was neglected and the platens were modeled as rigid analytic surfaces. The two opposite forces were obtained by moving the rigid analytic surfaces. The contact between the disc and the rigid analytic surfaces were managed by a penalty law. The numerical simulations were conducted over a quarter of the geometry for symmetry reasons to reduce computation time. In the simulations, the ratio between the inner and the outer radii ranged from 0.045 to 0.55. The same modeling procedure was applied to both geometries. The FEM modeling was performed using Abaqus® Standard software 6.13 (Dassault Systèmes, Vélizy-Villacoublay, France).

## 3. Results and discussion

### 3.1. Finite element analysis of the SCF during diametral compression

The stress concentration factor (SCF)  $K_t$ , as already defined in the Introduction, depends on the stress field in the structure, i.e. on the stress conditions and on the geometry. The aim of this part is thus to define, based on the literature and on FEM simulations, which value of  $K_t$  should be used for the diametral compression of a sample containing a cylindrical hole.

The case of the infinite plate submitted to uniform tension is already well known. If a small circular hole is positioned in the plane, the SCF will take the value of three. This was the value considered by Hiestand et al. [6]. In the same paper, the influence of another stress superimposed in the perpendicular direction was also discussed. It was shown that additional stress led to a slight increase of the SCF which can reach values up to 4 depending on the stress state.

As mentioned by Podczec and Newton [9], several articles give the solution of this problem in 2D plane stress [10, 18–20]. The distributions given by Batista and Usenik [18] were considered in the present study.

They calculated a SCF, for different values of the ratio between the radius of the hole and the radius of the disc using the following equation:

$$K'_t = \frac{\sigma_{\theta\theta}}{\left(\frac{2F}{\pi b}\right)} \quad (3)$$

Where  $\sigma_{\theta\theta}$  is the orthoradial stress,  $F$  is the applied force per unit of thickness and  $b$  is the disc radius. This equation differs from Eq. (1), because the equation for calculating the stress that prevails in the disc without the hole is [21]:

$$\sigma_0 = \frac{2F'}{\pi Dt} \quad (4)$$

Where  $F'$  is the applied load,  $t$  is the thickness of the disc and  $D$  its diameter. It can thus be found that:

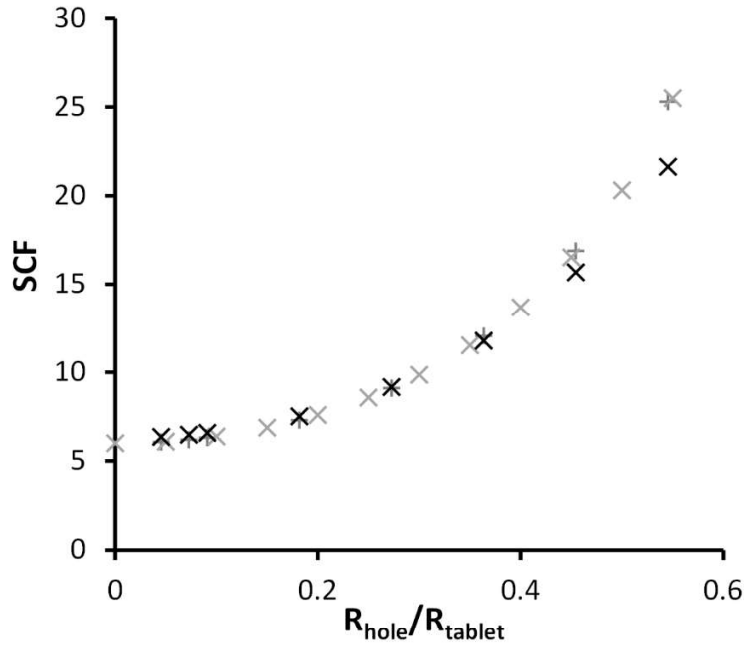
$$K'_t = \frac{K_t}{2} \quad (5)$$

Consequently, for all the comparisons, the results of Batista and Usenik [18] were multiplied by two to compare the values of  $K_t$  properly.

The comparison between the analytical results [18] and those obtained by FEM simulation can be found in Fig. 3. A very good agreement between the two methods was obtained. For small values ( $<0.1$ ) of the ratio between the inner and the outer radii, the SCF was approximately constant and equal to 6. When the ratio increased, the SCF then also increased which was due to the fact that the size of the hole was no longer negligible compared to the size of the tablet.

In a previous article [13] the use of a flattened tablet to measure the tensile strength was introduced. Numerical simulations on the flattened geometry were thus also performed to see the influence of the flat parts on the SCF. As it can be seen in **Fig. 3**, the introduction of flat parts in the disc had no significant effect on the SCF for a ratio between the inner and the outer radii between 0 and 0.4. This geometry is thus suitable to calculate the SCF.

As a conclusion for this part, the value which must be considered for the SCF in the case of the diametral compression of cylindrical tablets is 6. It is neither 3 as taken by Roberts and Rowe [8] nor 10 as given by Podzceck and Newton [9]. This value is nearly independent of the hole size if the hole is small enough compared to the dimension of the tablet. Considering the stresses calculated in **Fig. 3**, a ratio between the radius of the hole and the radius of the tablet below 0.1 can be taken as criterion. Moreover, this value of the SCF is also usable in the case of flattened tablets.



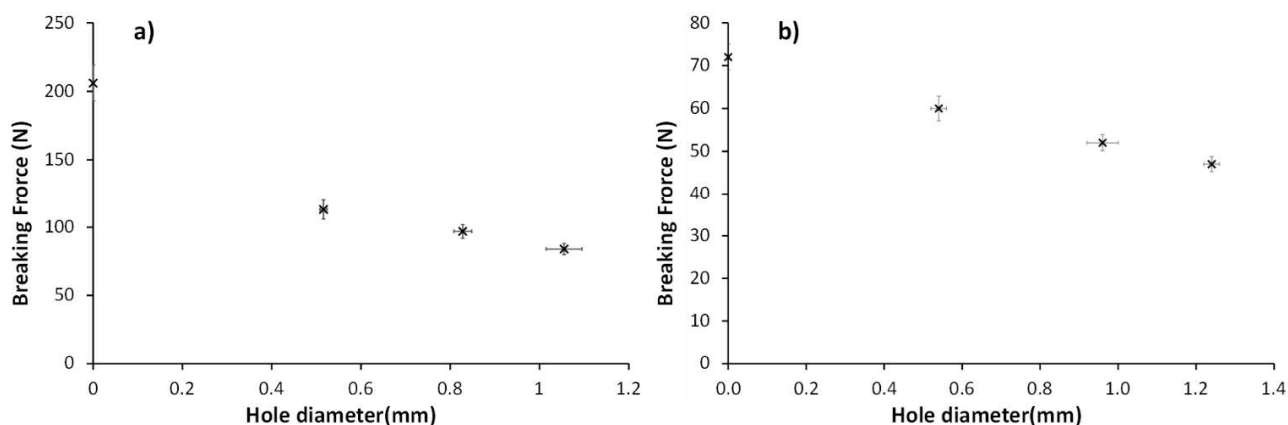
**Fig. 3.** SCF as a function of the ratio between the hole radius ( $R_{\text{hole}}$ ) and the tablet radius ( $R_{\text{tablet}}$ ): analytical results (x) and FEM results for the standard (+) and flattened (x) geometry.

### 3.2. Experimental results: Diametral compression of flattened disks with and without a hole

For small values of the ratio between the inner and the outer radii ( $<0.1$ ), the SCF is approximately the same, around a value of six. Hence the value of the maximum tensile stress at the edge of the hole will be the same whatever the hole size is. If we consider a failure criterion based on the maximum tensile stress (i.e. the tablet breaks when the maximum tensile stress reaches the tensile strength) the hole size should not influence the load necessary to break the compact.

The results of the breaking force as a function of the size of the hole for the two sets of compacts studied (SDLac and aCP) can be found in **Fig. 4**. For each plot, all the tablets used had the same size (diameter = 11 mm and thickness = 3 mm). It is thus possible to compare directly the forces needed to break the compact. Several comments can be made on these results.

Firstly, there was a good reproducibility of the breaking force values for the tablet with a hole. This is another important sign that using a drill to make the hole in the tablets was a good technique that did not damage the tablets.



**Fig. 4.** Breaking force in the diametral compression test, as a function of the hole size: (a) SDLac and (b) aCP. The upper axis represents the ratio between the hole radius ( $R_{\text{hole}}$ ) and the tablet radius ( $R_{\text{tablet}}$ ).

Secondly, the force necessary to break the compact with a hole was lower than the force needed to break the compact without a hole. As expected, the introduction of a defect in the structure had a weakening effect which is explained by the SCF. If this result can be considered as obvious, it is worth noting that in their study, Podzceck and Newton [9] strangely found for Lactose monohydrate, that the load to break a tablet with a hole was superior to the one to break an intact tablet. As a consequence, they obtained negative BFI values (see Tables 1 and 3 in their publication).

Thirdly, the force needed to break the compact was dependent on the hole size, even when the ratio between the hole radius and the tablet radius was lower than 0.1. As a consequence if the BFI is calculated according to Eq. (2), different values are found for each hole size (**Table 1**).

**Table 1**  
Values of the BFI for different hole sizes

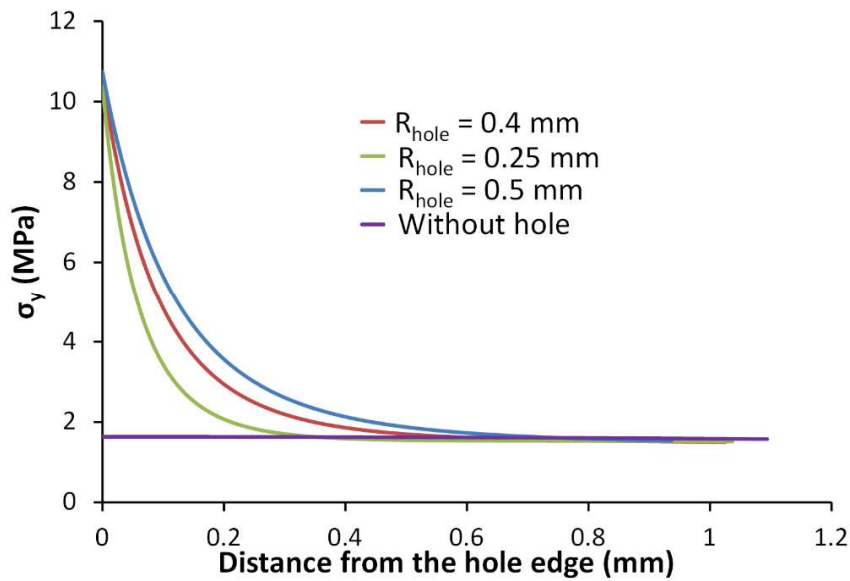
Drill diameter	BFI for aCP	BFI for SDLac
0.5	$0.10 \pm 0.01$	$0.41 \pm 0.04$
0.8	$0.19 \pm 0.01$	$0.56 \pm 0.05$
1	$0.27 \pm 0.02$	$0.72 \pm 0.06$

The value of the maximum tensile stress is thus not sufficient to predict the failure of the compact. This aspect is already well known in the literature outside the pharmaceutical field and is discussed in the following sections.

## 4. Discussion

### 4.1. Hole size effects on the stress distribution

As previously seen in **Fig. 3**, for small values ( $<0.1$ ) of the ratio between the inner and the outer radii, the SCF is approximately constant, around a value of six, and hence the value of the maximum orthoradial stress  $\sigma_{\theta\theta}^{max}$  on the edge of the hole does not depend on the hole size. Nevertheless, even if  $\sigma_{\theta\theta}^{max}$  is the same, the hole size has an impact on the stress distribution [16, 22, 23]. These stress distributions can be easily obtained using FEM simulation. They are presented, in the case of the flattened disc with a hole, in **Fig. 5**. The external diameter of the flattened disc was 11 mm and three hole diameters were studied: 0.5 mm, 0.8 mm and 1 mm. The applied force  $P$ , on the rigid analytic surface was set to 100 N (which is a typical value for this kind of experiments, see **Fig. 4**). As expected by the linear elastic theory, the values of Young's modulus and Poisson's ratio have no significant effect on these distributions [7]. The case of the flattened disc without a hole was also modeled. The results are presented in **Fig. 5**. Two comments can be made about these results.



**Fig. 5.** Numerical modeling (FEM) of the orthoradial stress along the loading diameter for various hole sizes.

First, sufficiently far from the hole, the stress state in the disc with a hole is the same as the stress state in the disc without a hole. The differences in distribution are only significant in the first 800  $\mu\text{m}$  from the hole edge. Secondly, although the SCF is the same at the edge of the hole for all hole sizes, the stress distribution width increases with the hole size. This difference in distribution is responsible for the influence of the hole size on the breaking load of the tablet. To take this effect into account, the failure criterion must not be only based on the value of the maximal stress but also on the stress distribution.

## 4.2. Failure criteria based on stress distribution

According to Whitney and Nuismer [16], “the concept of determining the strength of a brittle material from the maximum stress at a single point is questionable, especially when the maximum stress is highly localized”. They have therefore proposed two related approaches for predicting the strength of laminated composites containing discontinuities, which take into account the hole size effect on the stress distribution. In fact, if a larger volume of material is subjected to a high stress in the case of the plate containing the larger hole, the probability of having a large flaw in the highly stressed region is greater, resulting in a lower average strength for this plate [1, 16].

### 4.2.1. Point stress criterion

Based on these general considerations, Whitney and Nuismer proposed a first criterion that is classically called the point stress criterion [16]. They assumed that “failure occurs when the stress over some distance away from the discontinuity is equal to or greater than the strength of the unnotched material”. They further assumed that this characteristic distance,  $d_0$ , should be a material property independent of stress distribution. This dimension represents the distance over which the material must be critically stressed in order to find a sufficient flaw size to initiate failure. The so-called point-stress criterion is given by:

$$\sigma_{yy} = (\sigma_0, 0) = \sigma_0 \quad (6)$$

Where  $\sigma_{yy}(x, y)$  is the normal stress parallel to the y-axis (Fig. 1),  $\sigma_0$  is the unnotched plate strength and  $a$  is the hole radius. According to Timoshenko [7], the stress distribution around the hole in an infinite plate with the origin of an x-y axes system at the center of the hole is given by:

$$\frac{\sigma_{yy}}{\bar{\sigma}} = 1 + \frac{1}{2} \left( \frac{a}{x} \right)^2 + \frac{3}{2} \left( \frac{a}{x} \right)^4 \quad (7)$$

Where  $\bar{\sigma}$  is a uniform tensile stress applied parallel to the y axis at infinity and  $a$  and  $\sigma_{yy}$  are as defined above. Using this equation, the point stress criterion can be written as:

$$\frac{\sigma_N}{\sigma_0} = \frac{2}{(2 + \xi^2 + 3\xi^4)} \quad (8)$$

Where  $\sigma_N$  is the plate notched strength and

$$\xi = \frac{a}{a + d_0} \quad (9)$$



Eq. (7) is no more useable in the case of the flattened holed disc. The study of Battista and Usenik [18] showed also that, in the problem of the holed disc, the analytical solution is complex. The problem in the present study is also slightly different from the one of Battista and Usenik as the disc is flattened. So, instead of using theoretical equations, the stress distribution obtained by a finite element analysis was used. The distributions were fit to the equation:

$$f\left(\frac{a}{x}\right) = b_0 + b_1\left(\frac{a}{x}\right)^4 + b_2\left(\frac{a}{x}\right)^5 = \frac{\sigma_{yy}}{\bar{\sigma}} \quad (10)$$

With  $b_0 = 0.145$ ,  $b_1 = 0.28482$  and  $b_2 = 0.52228$ .

In the case of an unnotched plate, the stress in the plate has the same value as the applied stress. This is no longer true for the present geometry. Nevertheless, contrary to the case of the conventional disc, for the flattened disc, the load is applied on a flat surface with a known surface area. It is thus possible to calculate the applied stress  $\sigma_{\text{applied}}$ . This stress is linked with the maximal tensile stress in the tablet  $\sigma$  through the following relation:

$$\sigma = \gamma \sigma_{\text{applied}} \quad (11)$$

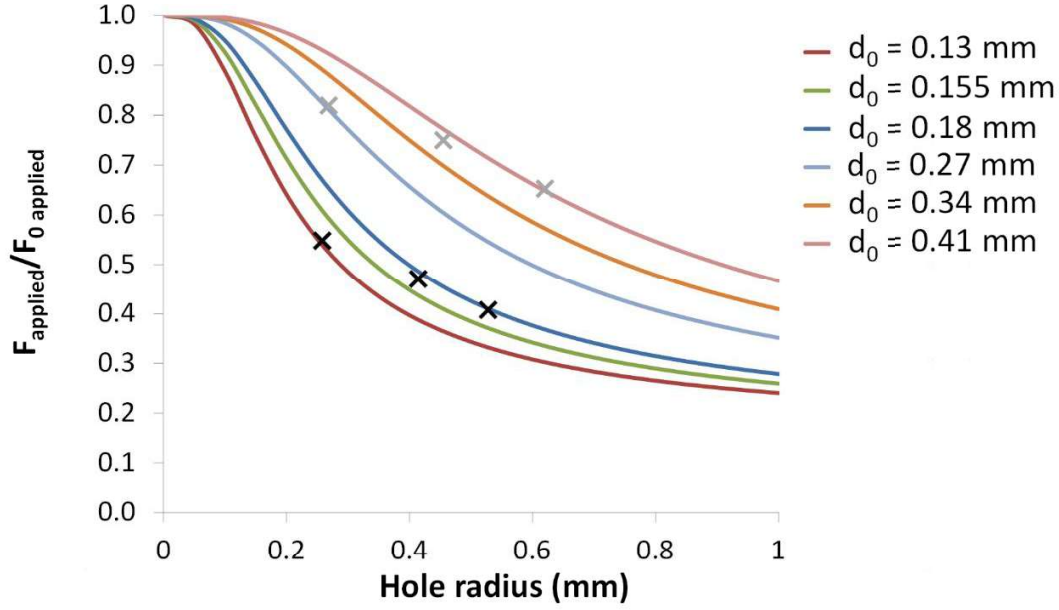
Where  $\gamma$  is a constant. This constant was calculated using the FEM simulations. In the case of the notched compact, this coefficient  $\gamma$  is close to 1, whatever the size of the hole and in the case of unnotched compacts the value was 0.145.

So Eq. (8) becomes:

$$\frac{\sigma_{\text{applied}}}{\sigma_{0 \text{ applied}}} = \frac{0.145}{f\left(\frac{a}{a + d_0}\right)} = \frac{F_{\text{applied}}}{F_{0 \text{ applied}}} \quad (12)$$

With  $F_{\text{applied}}$  the force to break the compact with a hole and  $F_{0 \text{ applied}}$  the force to break the tablet without a hole.

To apply the criterion, the methodology presented by Whitney and Nuismer [16] was used, i.e. drawing the force ratio from Eq. (12) as a function of the radius of the hole for different values of  $d_0$ . Comparison between theoretical results determined from Eq. (12) and experimental data for two products (SDLac and aCP) is shown in **Fig. 6** for several values of  $d_0$ . The obtained comparison is clearly similar to the results shown by Whitney and Nuismer in their study [16]. For SDLac,  $d_0 = 0.13$  mm is correct for the small hole data and  $d_0 = 0.18$  mm is better suited for the large hole data. Finally,  $d_0 = 0.155$  mm represents all hole sizes reasonably well. The same logic can be applied to aCP and a mean value of 0.34 mm gives a correct representation for all the hole sizes.



**Fig. 6.** Application of the point stress criterion. The graph represents the ratio between the force needed to break a compact with a hole and the force needed to break a compact without a hole as a function of the hole radius. Continuous lines are obtained according to Eq. (12) for several values of  $d_0$ . Marks represent the experimental values: (X) SDLac and (X) aCP.

#### 4.2.2. Average stress criterion

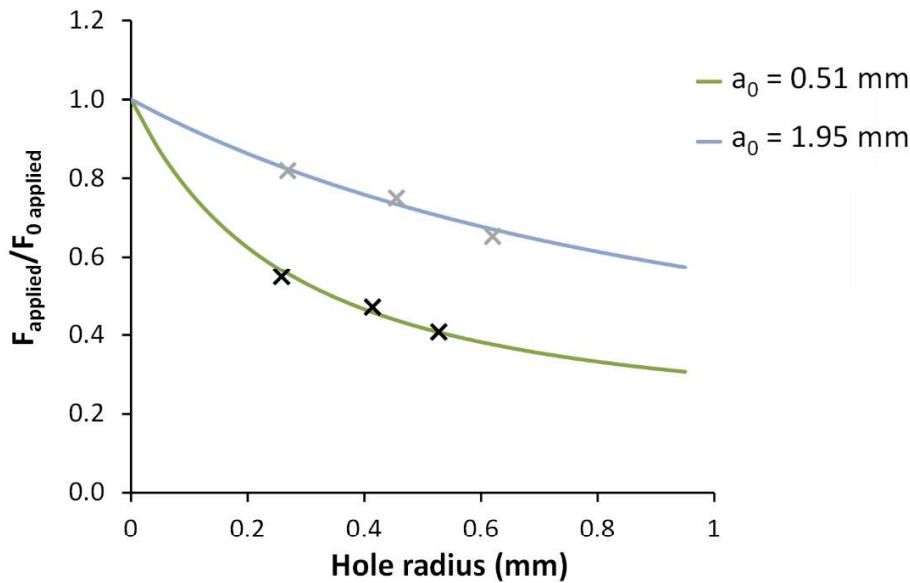
Nuismer et al. developed a second criterion called the average stress criterion [16, 22, 23]. In this approach, they assumed “that failure occurs when the average stress over some distance,  $a_0$ , equals the unnotched laminate strength” [16]. Again, the critical distance is assumed to be a material property independent of stress distribution. The physical argument for their approach is “in the assumed ability of the material to redistribute local stress concentrations”. Thus according to Whitney and Nuismer [16],  $a_0$  could be considered as a first order approximation to the distance ahead of the discontinuity across which failure has taken place. The so-called average-stress criterion takes the form:

$$\sigma_0 = \frac{1}{a_0} \int_a^{a+a_0} \sigma_{yy}(x, 0) dx \quad (13)$$

Considering Eqs. (10) and (13), Eq. (12) becomes:

$$\frac{\sigma_{\text{applied}}}{\sigma_0 \text{ applied}} = \frac{0.145}{\frac{1}{a_0} \int_a^{a+a_0} f\left(\frac{a}{x}\right) dx} = \frac{F_{\text{applied}}}{F_0 \text{ applied}} \quad (14)$$

To apply this criterion, the same kind of approach presented above for the point-stress criterion was used. **Fig. 7** shows the theoretical results as determined from Eq. (14) and the experimental results for both products. A value of  $a_0 = 0.51$  mm was suitable to explain the experimental values obtained for SDLac. For aCP,  $a_0 = 1.95$  mm was found. In each case, the experimental points for the different hole sizes nicely follow the curves. As found by Whitney and Nuismer in the original study [16], the average stress criterion is better suited than the point stress criterion to predict the influence of the hole size on the strength of pharmaceutical tablets.



**Fig. 7.** Application of the average stress criterion. The graph represents the ratio between the force needed to break a compact with a hole and the force needed to break a compact without a hole as a function of the hole radius. Continuous lines are obtained according to Eq. (14) for several values of  $a_0$ . Marks represent the experimental values: (X) SDLac and (X) aCP.

## 5. Conclusion

As explained in the Introduction, the use of pharmaceutical tablets with a hole was first introduced by Hiestand et al. to characterize the brittle propensity of tablets using the BFI [6]. The main drawback of the approach was the use of a stress concentration factor of 3, which is no longer valid in the case of a disc submitted to a diametral compression. Using the theoretical calculations from the literature along with numerical simulations, we saw that, if the ratio between the hole size and tablet size is lower than 0.1, the stress concentration factor was in fact equal to 6. This value was also true for the flattened disc geometry used in this study. The main consequence is that, using the classical equation of the BFI (Eq. (2)), the upper limit is no longer 1 but 2.5. Nevertheless, this does not change fundamentally the philosophy of the use of the BFI which could thus still be used to compare products either in its original formulation or corrected by a factor 2.5.

Nevertheless, the hole size has an influence on the stress needed to break the tablet, even if it is small and if the SCF is constant. This means that the stress value cannot be considered alone and that the stress distribution must be taken into account. It was demonstrated that the average stress criterion, which takes into account the stress distribution, was well suited to represent the weakening of the tablet when the hole size increased.

This size effect cannot be neglected and to be accurately compared, the results of strength of pharmaceutical tablets with a hole must be performed with constant hole size to tablet size ratios.

## References

- [1] A.A. Griffith, The phenomena of rupture and flow in solids, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. A* 221 (1921) 163–198.
- [2] G.R. Irwin, Analysis of stresses and strains near the end of a crack traversing a plate, *J. Appl. Mech.* 24 (1957) 361–364.
- [3] G.R. Irwin, A.A. Wells, A continuum-mechanics view of crack propagation, *Metall. Rev.* 10 (1965) 223–270.
- [4] R.W. Hertzberg, *Deformation and Fracture Mechanics of Engineering Materials*, John Wiley & Sons, New York, 1989.
- [5] T.L. Anderson, *Fracture Mechanics: Fundamentals and Applications*, second ed. Taylor & Francis, Boca Raton, 1994.
- [6] E.N. Hiestand, J.E. Wells, C.B. Peot, J.F. Ochs, Physical processes of tableting, *J. Pharm. Sci.* 66 (1977) 510–519.
- [7] S. Timoshenko, J.N. Goodier, *Theory of Elasticity*, McGraw-Hill, New York, 1969.
- [8] R.J. Roberts, R.C. Rowe, Brittle fracture propensity measurements on ‘tablet-sized’ cylindrical compacts, *J. Pharm. Pharmacol.* 38 (1986) 526–528.
- [9] F. Podczek, J.M. Newton, The implications of the determination of the mechanical strength of powder compacts containing a pre-formed hole, *Powder Technol.* 132 (2003) 10–15.
- [10] A.J. Durelli, Y.H. Lin, Stresses and displacements on the boundaries of circular rings diametrically loaded, *J. Appl. Mech.* 53 (1986) 213–219.
- [11] J. Hilden, M. Polizzi, A. Zettler, Note on the use of diametrical compression to determine tablet tensile strength, *J. Pharm. Sci.* (2017).
- [12] A. Procopio, A. Zavaliangos, J. Cunningham, Analysis of the diametrical compression test and the applicability to plastically deforming materials, *J. Mater. Sci.* 38 (2003) 3629–3639.
- [13] V. Mazel, S. Guerard, B. Croquelois, J.B. Kopp, J. Girardot, H. Diarra, V. Busignies, P. Tchoreloff, Reevaluation of the diametral compression test for tablets using the flattened disc geometry, *Int. J. Pharm.* 513 (2016) 669–677.
- [14] O.A. Itiola, N. Pilpel, Formulation effects on the mechanical properties of metronidazole tablets, *J. Pharm. Pharmacol.* 43 (1991) 145–147.
- [15] C. Imbert, P. Tchoreloff, B. Leclerc, G. Couarraze, Indices of tableting performance and application of percolation theory to powder compaction, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 44 (1997) 273–282.
- [16] J.M. Whitney, R.J. Nuismer, Stress fracture criteria for laminated composites containing stress concentrations, *J. Compos. Mater.* 8 (1974) 253–265.
- [17] V. Mazel, V. Busignies, H. Diarra, P. Tchoreloff, Measurements of elastic moduli of pharmaceutical compacts: a new methodology using double compaction on a compaction simulator, *J. Pharm. Sci.* 101 (2012) 2220–2228.
- [18] M. Batista, J. Usenik, Stresses in a circular ring under two forces acting along a diameter, *J. Strain Anal. Eng. Des.* 31 (1996) 75–78.
- [19] R.B. Chianese, R.J. Erdlac, The general solution to the distribution of stresses in a circular ring compressed by two forces acting along a diameter, *Q. J. Mech. Appl. Math.* 41 (1988) 239–247.

- [20] M. De-Lin, Elastic stress solution for a ring subjected to point-loaded compression, *Int. J. Press. Vessel. Pip.* 42 (1990) 185–191.
- [21] J.T. Fell, J.M. Newton, Determination of tablet strength by the diametral-compression test, *J. Pharm. Sci.* 59 (1970) 688–691.
- [22] R.J. Nuismer, J.D. Labor, Applications of the average stress failure criterion: part I — tension, *J. Compos. Mater.* 12 (1978) 238–249.
- [23] R.J. Nuismer, J.D. Labor, Applications of the average stress failure criterion: part II — compression, *J. Compos. Mater.* 13 (1979) 49–60.

## 2.4 Conclusion

Ce chapitre propose une première approche de la caractérisation du comportement à rupture des comprimés pharmaceutiques. Tout d'abord, il a été question de caractériser les poudres utilisées dans cette étude, notamment par le biais d'une analyse granulométrique de ces dernières. Dans la continuité, le comportement de ces poudres lors de leur mise en forme par compression en matrice a été caractérisé par la définition de la compressibilité et de la comprimabilité de ces dernières. Enfin les deux principaux essais de caractérisation mécanique des comprimés, à savoir l'essai Brésilien (avec méplats) et l'essai de flexion trois points ont été étudiés plus en détails notamment sur leur sensibilité à la taille des échantillons. Il ressort de cette étude expérimentale préliminaire que prendre un critère de rupture en contrainte maximale (telle que la contrainte de rupture en traction) n'est pas envisageable dans le cas des comprimés pharmaceutiques. En effet, les résultats sont fortement dépendants de l'essai réalisé voire de la taille des échantillons. De plus, un tel type de critère de rupture suppose une certaine homogénéité du matériau, ce qui, compte tenu du procédé de fabrication des comprimés est peu probable. Un autre problème de ce type d'approche est qu'il ne permet pas toujours de prédire l'apparition de certains des problèmes rencontrés (par exemple décalottage) lors de la mise en forme à l'échelle industrielle des comprimés. En effet, certaines de ces ruptures comme le décalottage peuvent être induites par des contraintes fortement concentrées [21, 25, 125], et il est bien connu que la prédiction de la rupture d'un solide sous contrainte concentrée est plus difficile que dans le cas de contraintes homogènes [64].

Pour pallier ces problèmes, il a été choisi de repartir de l'approche proposée par Hiestand et al. [21], ayant pour objectif d'étudier la rupture des comprimés lorsqu'ils sont soumis à une concentration de contraintes. Cependant l'approche présente certains problèmes lorsqu'elle est appliquée à des comprimés de forme cylindrique. En effet, il a été montré ici que la valeur du SCF est de 6 dans le cas de comprimés de cette forme contrairement à ce que l'on peut trouver dans la littérature pharmaceutique [123, 113]. De plus, l'indice développé par Hiestand et al. qui permet de juger de la "fragilité" d'un matériau, le BFI, se révèle être dépendant de la taille du trou inséré au centre du comprimé pour induire la concentration de contraintes. Il a donc été choisi d'introduire dans le domaine pharmaceutique un nouveau critère de rupture issu de la littérature des matériaux composites, l'average-stress [64, 126, 127]. Ce critère de rupture a montré ici sa bonne aptitude à prédire l'influence de la taille du trou sur la résistance des comprimés pharmaceutiques. Il serait maintenant question de voir si un tel type d'approche permet d'expliquer la propension à la rupture par décalottage observée sur nos matériaux. Pour cela, l'étude présentée ici sur deux produits à un point de pression va être étendue à l'ensemble des matériaux au chapitre suivant.

# Chapitre 3

## Application du critère average stress et lien avec la micro-structure

### Sommaire

---

<b>3.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>77</b>
<b>3.2</b>	<b>Analyse préliminaire du critère de rupture et de la micro-structure des comprimés</b>	<b>78</b>
3.2.1	Effet de taille	78
3.2.2	Imagerie par tomographie à rayons X	80
3.2.2.1	Principe	80
3.2.2.2	Analyse visuelle de la micro-structure	81
<b>3.3</b>	<b>Article 2</b>	<b>85</b>
<b>3.4</b>	<b>Conclusion</b>	<b>102</b>

---

### 3.1 Introduction

L'approche en contrainte développée dans le chapitre précédent a permis de montrer les limites de l'approche classique utilisée dans le domaine pharmaceutique pour la caractérisation de la résistance mécanique des comprimés pharmaceutiques, à savoir le critère de rupture en contrainte maximale. Elle a aussi permis d'étudier la sensibilité des matériaux à la concentration de contraintes et de définir un critère de rupture adapté. En effet, l'article 1 a permis de montrer que le critère de rupture "average stress" est adapté pour prédire l'influence de la taille du trou sur la résistance des comprimés pharmaceutiques. Pour rappel ce critère développé par Nuismer et al. [64, 126, 127] est basé sur la capacité supposée du matériau à relaxer les concentrations de contraintes locales. Ils ont donc supposé que cette rupture se produit lorsque la contrainte moyenne sur une certaine distance,  $a_0$ , est égale à la résistance du matériau non entaillé [64]. La distance critique  $a_0$  est supposée être une propriété matériau indépendante de la distribution des contraintes. Ainsi, selon Whitney et Nuismer [64],  $a_0$  pourrait être considéré comme une approximation du premier ordre de la distance se trouvant en avant de la discontinuité à travers laquelle la rupture a eu lieu. Par conséquent plus un matériau est sensible à l'insertion d'un défaut et plus la valeur de  $a_0$  sera faible.

Ce chapitre a pour objectif de généraliser l'approche développée dans l'article 1. Le critère average stress est appliqué aux différents produits testés lors de cette étude sous au moins trois pressions de compression différentes, pour vérifier l'applicabilité du critère sur un ensemble plus large d'échantillons. Faire varier la pression de compression revient à modifier la porosité du comprimé et donc sa micro-structure. Ainsi étudier l'influence de la pression de compression sur  $a_0$  revient à établir un premier lien entre la sensibilité à la concentration de contraintes et la micro-structure. Pour aller plus loin, la micro-tomographie à rayons X a été utilisée pour étudier la micro-structure du comprimé comme cela est communément fait dans la

littérature [128, 129, 130, 131]. Ceci nous a permis d'essayer de comprendre la relation entre la sensibilité à la concentration de contraintes et la taille des plus gros défauts dans le comprimé.

L'ensemble de ces résultats sera présenté dans l'article 2. Néanmoins, auparavant deux points vont être discutés. Tout d'abord, l'effet de la taille du comprimé sur la valeur de  $a_0$  sera présenté afin de choisir la taille adéquate pour notre étude. Dans un second temps nous présenterons un premier aperçu de la micro-structure des comprimés.

## 3.2 Analyse préliminaire du critère de rupture et de la micro-structure des comprimés

### 3.2.1 Effet de taille

Avant d'appliquer le critère "average-stress" à l'ensemble des produits, il est important de se poser la question de l'effet de la taille des échantillons sur le comportement à rupture des comprimés troués. Pour ce faire on se place dans les mêmes conditions (produits, diamètre et épaisseur des comprimés) que celles étudiées section 2.2.4. On se placera à une pression de compression constante de 200 MPa pour les deux produits utilisés (MLac et ACP). Trois tailles différentes de trous par catégorie seront utilisées. Des trous de 0,5; 0,8 et 1 mm de diamètre pour les comprimés de 11 mm de diamètre et des trous de 0,5; 1 et 1,5 mm de diamètre pour ceux de 16 mm. Ces différents diamètres de trous en fonction du diamètre des comprimés permettent de respecter la condition sur le ratio  $R_{trou}/R_{comprimé} < 0.1$  comme préconisé dans l'article 1, tout en restant à des ratios  $R_{trou}/R_{comprimé}$  comparables lorsque l'on change le diamètre du comprimé. Les résultats décrivant l'évolution du ratio  $F_{appliqué}/F_{0 appliqué}$ , en fonction du diamètre des trous pour les deux produits testés, sont illustrés Fig. 3.1. Pour rappel, la nomenclature de la légende reste identique à celle de la section 2.2.4, soit de la forme : diamètre - épaisseur des comprimés.

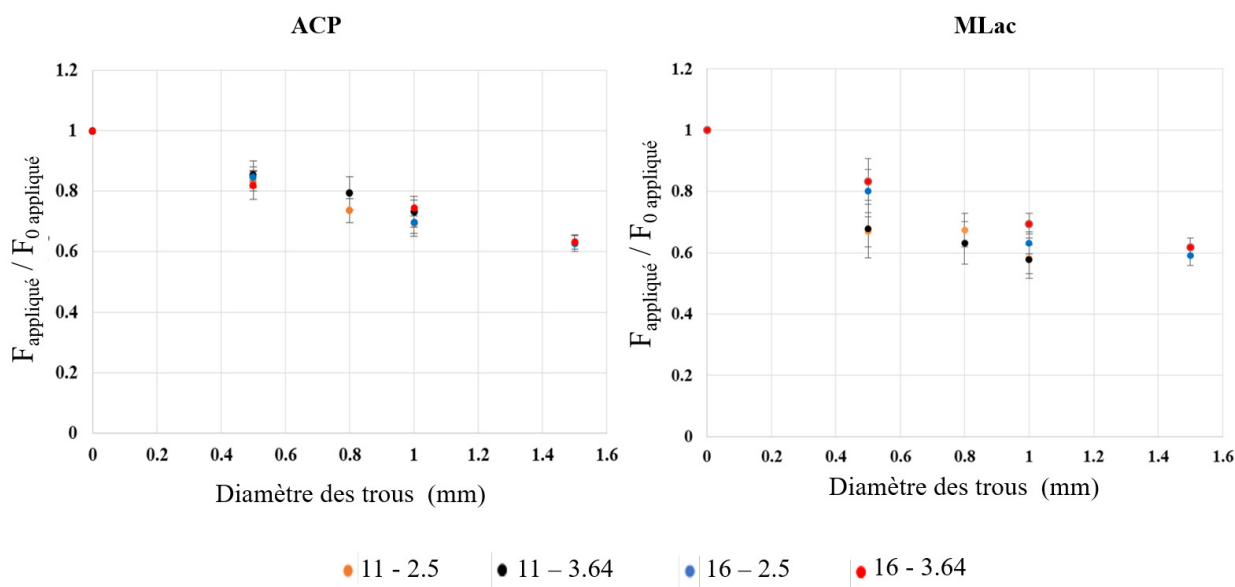


FIGURE 3.1: Effet de la taille des échantillons sur le rapport  $F_{appliqué}/F_{0 appliqué}$ .

Tout d'abord, si l'on regarde les résultats obtenus pour l'ACP, on note que pour les différentes tailles de trous, le rapport  $F_{appliqué}/F_{0 appliqué}$  ne semble que très peu affecté par la géométrie de l'échantillon. Si l'on prend les résultats obtenus cette fois ci pour le MLac, le rapport semble plus affecté par la taille des échantillons.



Les valeurs de  $a_0$  correspondant aux résultats illustrés Fig. 3.1, sont données Tab. 3.1. Dans le cas de l'ACP les variations de  $a_0$  d'une géométrie à l'autre sont dans l'ordre de grandeur de l'incertitude de la mesure ce qui confirme les résultats illustrés Fig. 3.1. Cela donne une idée sur la précision que l'on peut attendre sur  $a_0$  et donc sur ce que l'on pourra considérer comme un écart significatif entre deux produits. Dans le cas du MLac un effet de taille sur le diamètre du comprimé semble se dégager. Par contre l'épaisseur ne semble pas avoir d'effet significatif.

Diamètre (mm)	Épaisseur (mm)	ACP : $a_0$ (mm)	MLac : $a_0$ (mm)
11	2,5	$1,78 \pm 0,11$	$1,04 \pm 0,08$
11	3,64	$2,24 \pm 0,21$	$0,98 \pm 0,09$
16	2,5	$1,91 \pm 0,09$	$1,51 \pm 0,09$
16	3,64	$2,04 \pm 0,10$	$1,77 \pm 0,11$

TABLE 3.1: Évolution de la valeur de la distance caractéristique  $a_0$  en fonction de la taille des comprimés

Afin d'essayer de déterminer la provenance de cet effet de taille, il nous faut dissocier l'effet de taille sur les comprimés sans trou de celui sur les comprimés troués. Pour rappel l'effet de la taille des échantillons sur la contrainte à rupture des comprimés sans trou a déjà été étudié à la section 2.2.4. Les résultats concernant l'essai Brésilien ont été regroupés à la Fig. 2.11. Pour rappel, aucun effet de taille significatif sur la contrainte à rupture des comprimés sans trou n'avait été observé dans le cas de l'ACP. Pour ce qui est du MLac, il semblait y avoir un faible effet du diamètre des comprimés sur la contrainte à rupture.

Afin d'étudier la possible présence d'un effet de la taille sur la contrainte à rupture des échantillons contenant un trou, la contrainte apparente de rupture lors du test a été calculée à partir de l'Eq 1.3 (en tenant compte du facteur correctif dû aux méplats). Bien qu'elle n'ait pas de réel sens physique étant donné que la contrainte apparente n'est pas identique à celle au bord du trou, elle permet néanmoins de mettre en perspective les résultats précédents. Ces résultats sont illustrés Fig. 3.2.

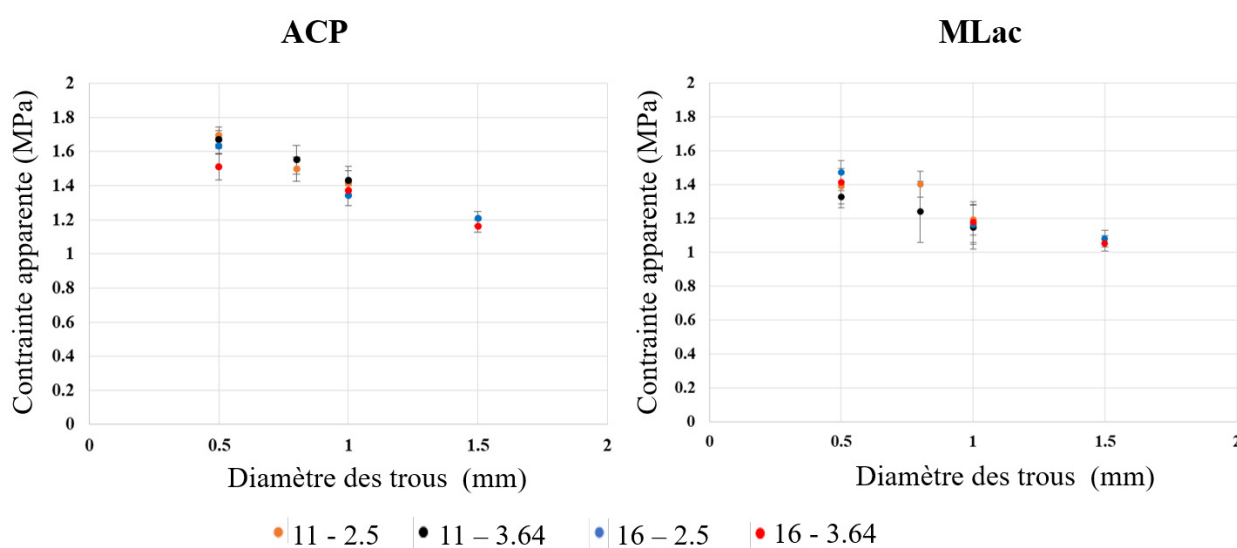


FIGURE 3.2: Calcul des contraintes de rupture apparentes pour les comprimés troués.

Lorsque l'on observe les résultats de la Fig. 3.2, on remarque que les modifications de la géométrie n'ont qu'un très faible effet sur la valeur de la contrainte de rupture apparente et ce pour les deux produits. On

remarque notamment pour MLac qu'il n'y a pas d'effet consistant du diamètre alors que cet effet était visible sur la rupture des comprimés sans trou (Fig. 2.11). Il semble donc que l'effet de taille sur le  $a_0$  soit dû au léger effet de taille observé sur la partie comprimé sans trou.

Seul le MLac semble présenter un effet de la taille des échantillons sur les valeurs de  $a_0$ . Il est à noter que nous verrons par la suite qu'il est le produit pour lequel ce critère s'applique le moins bien (ceci sera abordé plus en détail dans l'article 2). Ces résultats ne semblent pas indiquer un effet de taille majeur sur  $a_0$ , néanmoins, à la vue des résultats du MLac, il semble raisonnable dans ce qui suit d'utiliser des échantillons de taille comparable.

## 3.2.2 Imagerie par tomographie à rayons X

Avant de présenter l'article 2, nous allons décrire brièvement la technique de tomographie à rayons X puis nous présenterons une première analyse visuelle des différentes micro-structures obtenues, cette analyse n'ayant pas été incluse dans l'article 2 qui est centré sur l'analyse quantitative des défauts dans la structure.

### 3.2.2.1 Principe

La tomographie à rayons X est une méthode d'imagerie non-invasive, permettant d'obtenir une représentation en coupe (ou en 3D) de l'intérieur d'un objet. La méthode s'applique à la plupart des objets et des matériaux, du moment que les objets restent transportables et que leurs dimensions sont compatibles avec l'équipement utilisé. Les tomographes de "laboratoire" (voire Fig. 3.3-b) sont généralement constitués d'une source à rayons X, d'un détecteur et d'une platine de rotation sur laquelle on vient placer l'échantillon (voire Fig. 3.3-a et c), le tout enfermé dans une cabine de radioprotection. Une unité informatique est également nécessaire pour calculer les images tomographiques.

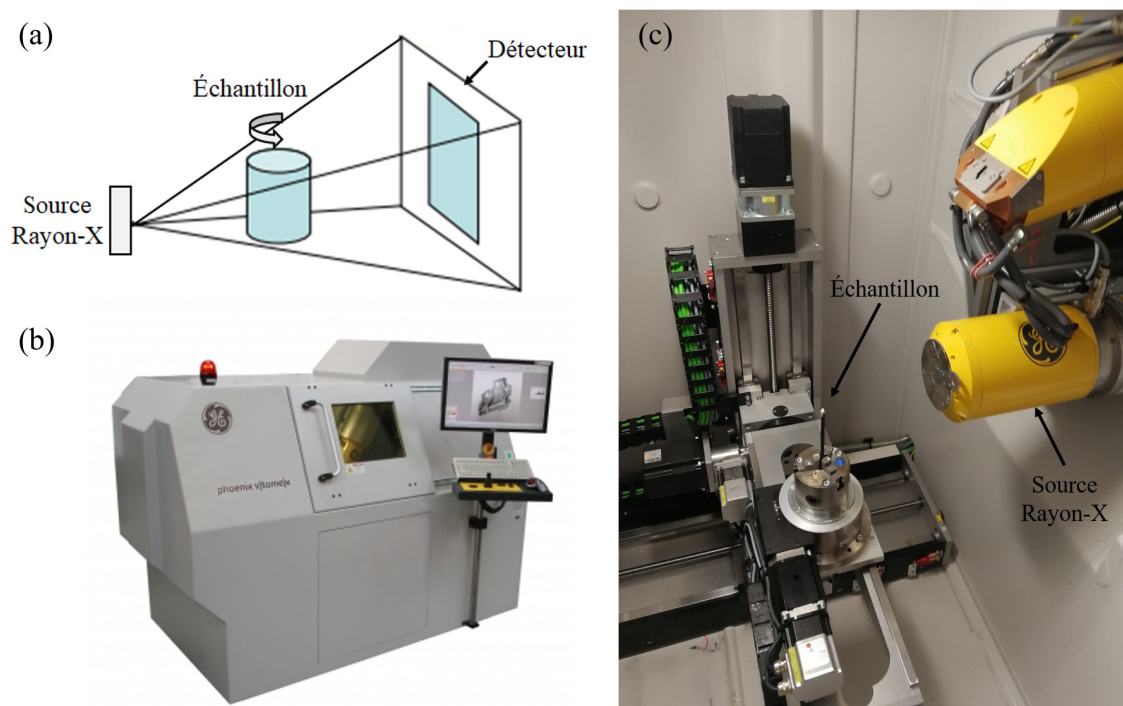


FIGURE 3.3: Tomographie à rayons X : (a) représentation schématique, (b) vue extérieure du phoenix vltomelx-s et (c) vue intérieure du phoenix vltomelx-s.

Le principe de la tomographie consiste à reconstruire des images en coupe d'un objet à partir de projections obtenues en le faisant tourner. Lors de l'acquisition, chaque point de l'image projetée contient les informations d'absorption des rayons X de l'échantillon. L'obtention des images finales est réalisée grâce à un calcul numérique opéré sur les mesures, et basé sur un algorithme mathématique d'inversion de données. Le processus tomographique revient à radiographier un objet sur 360°, puis à inverser ces radiographies pour reconstruire des images en coupe de l'objet. Grâce à un échantillonnage fin et régulier, on peut retrouver la structure interne de l'objet.

### 3.2.2.2 Analyse visuelle de la micro-structure

La tomographie à rayons X a permis d'accéder aux détails de la micro-structure en 3D des matériaux utilisés dans cette étude. Les images obtenues par tomographie fournies à la Fig. 3.4, représentent une coupe de la micro-structure interne des six produits utilisés à une pression de 100 MPa. Il faut noter que chaque image représente une sous-surface carrée d'environ 1,5 mm de côté obtenue à partir de l'image primaire après reconstruction des données brutes. La résolution spatiale sur les images est de l'ordre de 2,5  $\mu\text{m}$ .

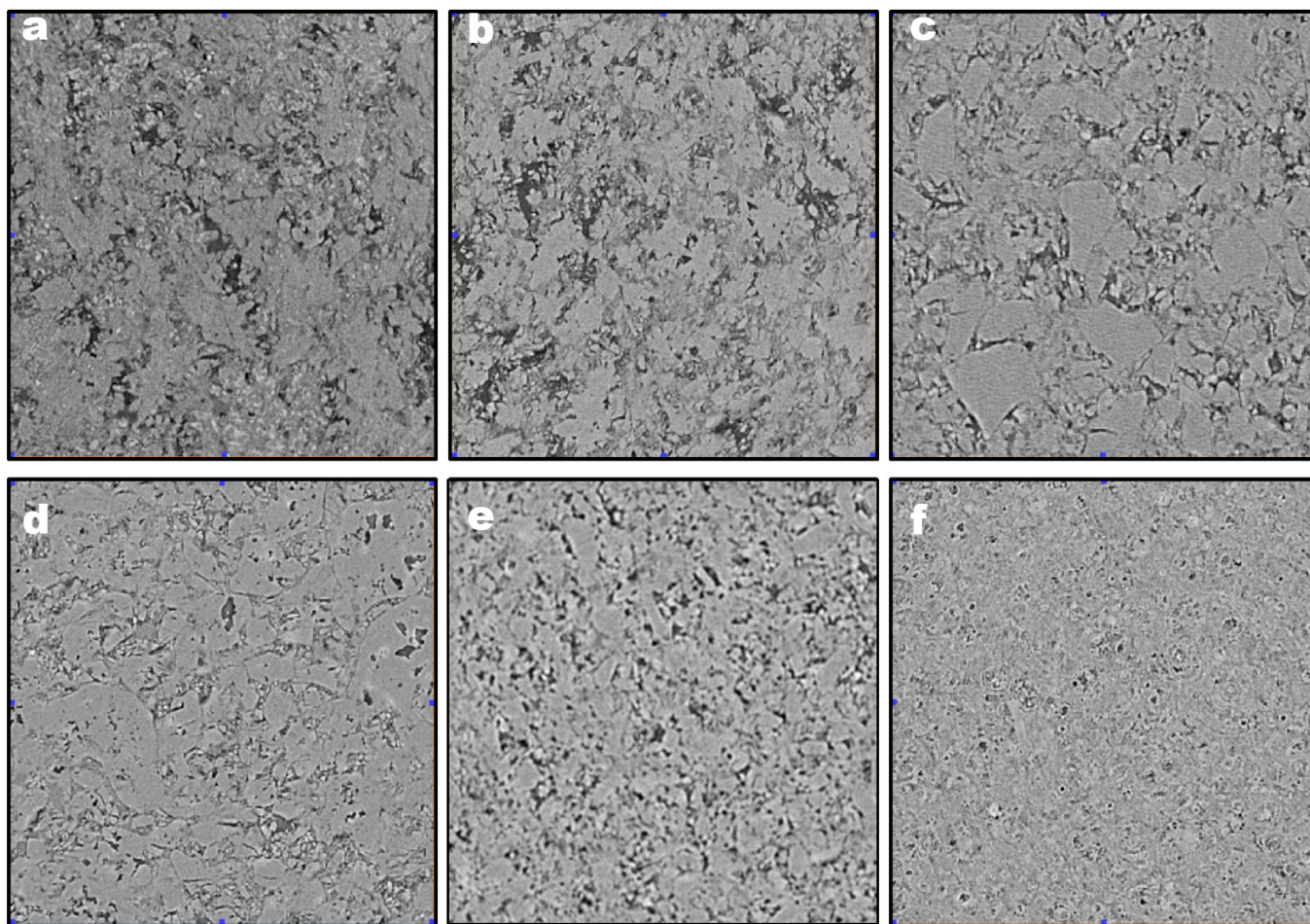
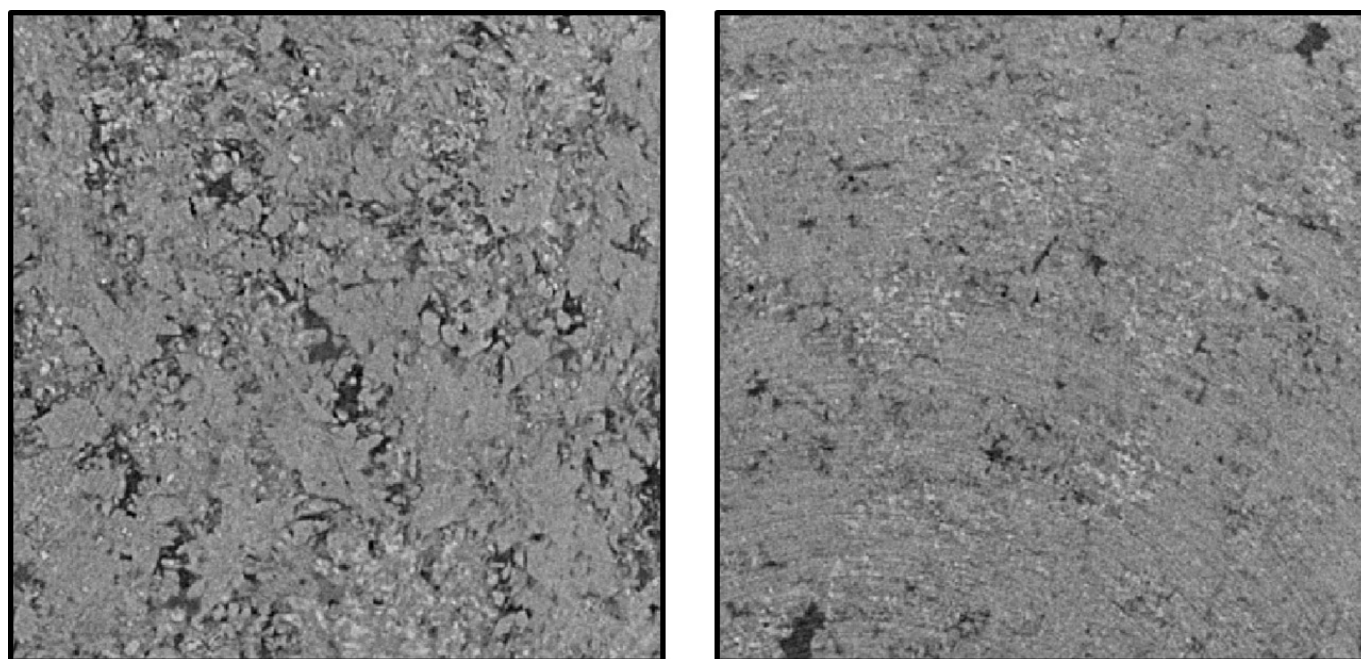


FIGURE 3.4: Micro-structure des différents matériaux (à 100 MPa) obtenue par tomographie à rayons X : a, ACP ; b, DCP ; c, MLac ; d, ALac ; e, SDLac et f, SDMan.

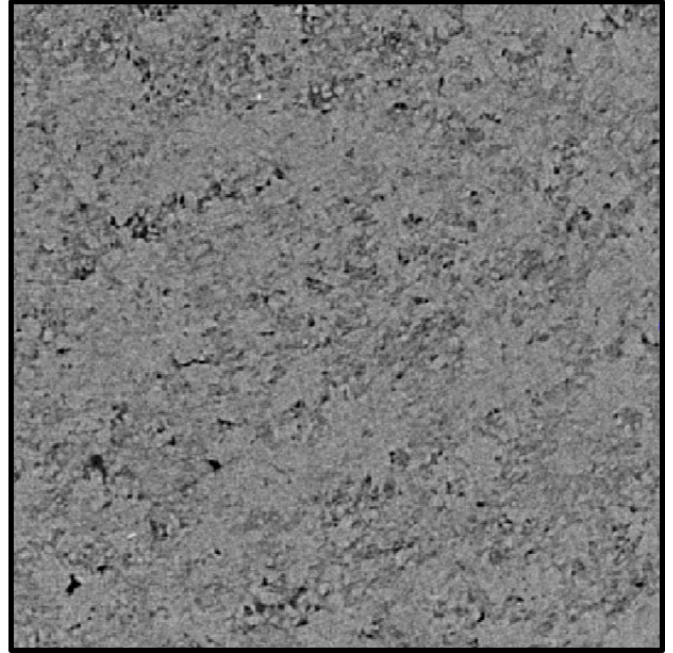
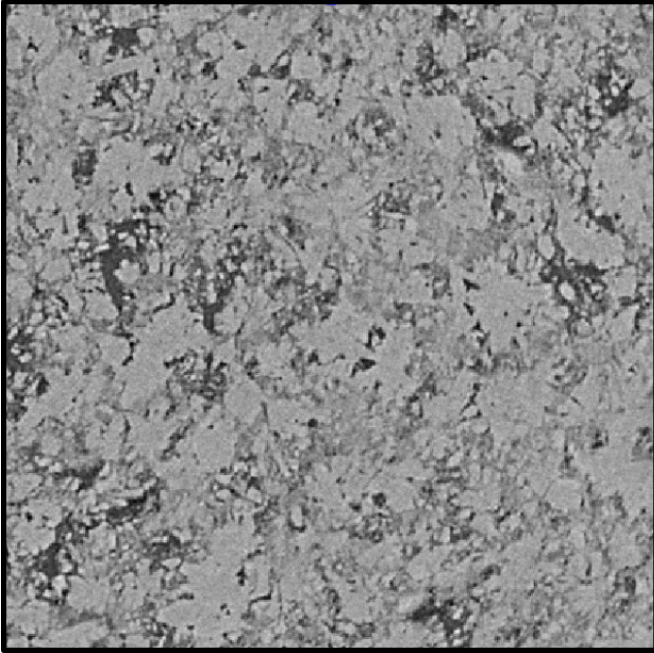
On observe clairement sur la Fig. 3.4 les différentes micro-structures obtenues d'un produit à un autre à la même pression de compression. En effet, si l'on prend par exemple des produits comme le MLac et l'ALac (Fig. 3.4-c et d), on observe la présence de cristaux de taille importante, à laquelle s'ajoute des "défauts" en bordure ou au coeur même de ces grains. Au contraire, si l'on prend le cas du SDMan (Fig. 3.4-f), on observe plutôt une structure de type milieu continu avec présence de cavités. La Fig. 3.4 montre donc comme attendu, la forte dépendance de la micro-structure au matériau considéré.

Chaque produit ayant été analysé à deux points de pression, la Fig. 3.5 permet d'observer clairement l'effet de la pression sur la micro-structure interne des matériaux. En effet, on constate visuellement que quel que soit le produit considéré, l'augmentation de la pression de compression entraîne une réduction du nombre des défauts voire de leur taille. Cette première observation est en accord avec le fait qu'une augmentation de la pression implique une densification (i.e. réduction du niveau de porosité) du matériau, comme évoqué à la Fig. 2.5. Par contre l'augmentation de la pression ne semble pas modifier de manière significative la "morphologie" de la structure interne des produits. En effet, si l'on reprend les exemples précédents des produits possédant une structure avec des cristaux de taille importante (le MLac et l'ALac) représentés sur la Fig. 3.5-c/d, on constate que cette structure est conservée, même si les cristaux sont plus difficiles à distinguer lorsque l'on augmente la pression de compression. Bien que ces images illustrent bien les différents types de micro-structures des matériaux et leur évolution avec la pression de compression, elles ne sont évidemment pas suffisantes pour expliquer la variation du comportement à rupture des différents matériaux. Une analyse plus fine de ces données est nécessaire, notamment par une analyse statistique de certaines caractéristiques des défauts intrinsèques des matériaux. Celle-ci sera présentée par la suite dans l'article 2.

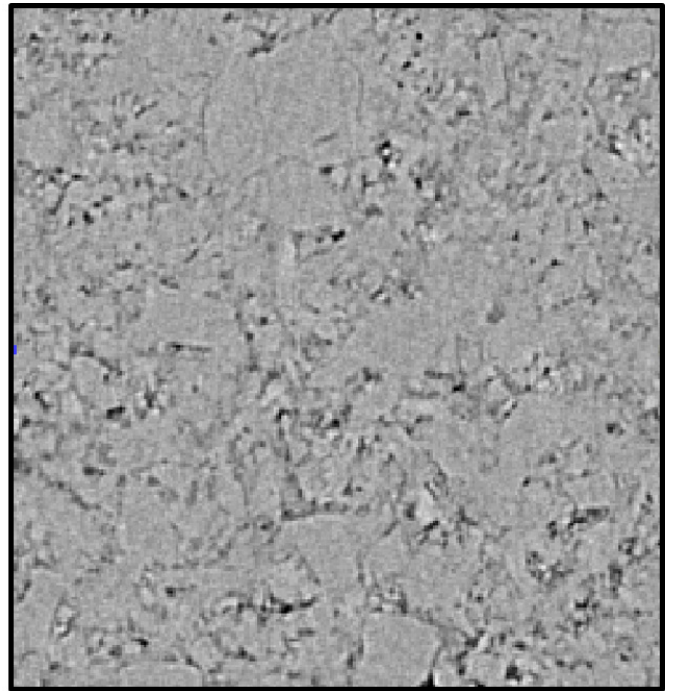
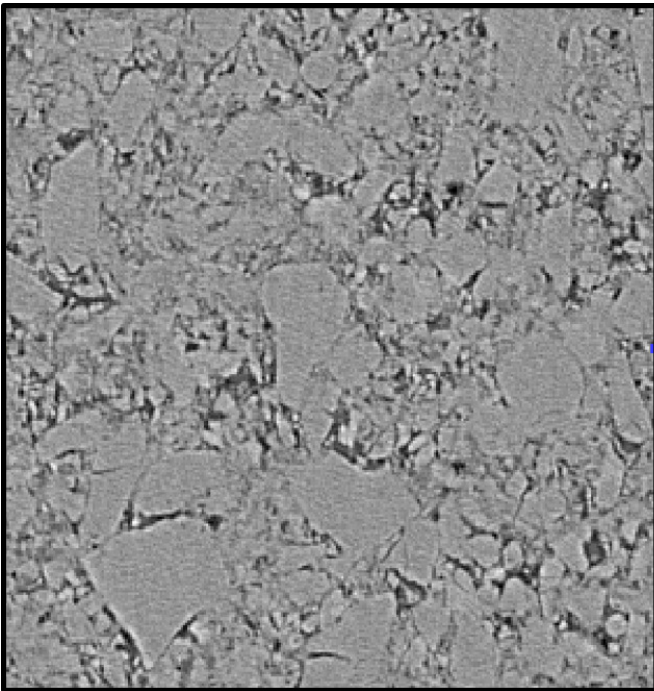


(a) ACP à 100 MPa (gauche) et 400 MPa (droite)

FIGURE 3.5: Évolution de la micro-structure des comprimés en fonction de la pression pour les différents produits.

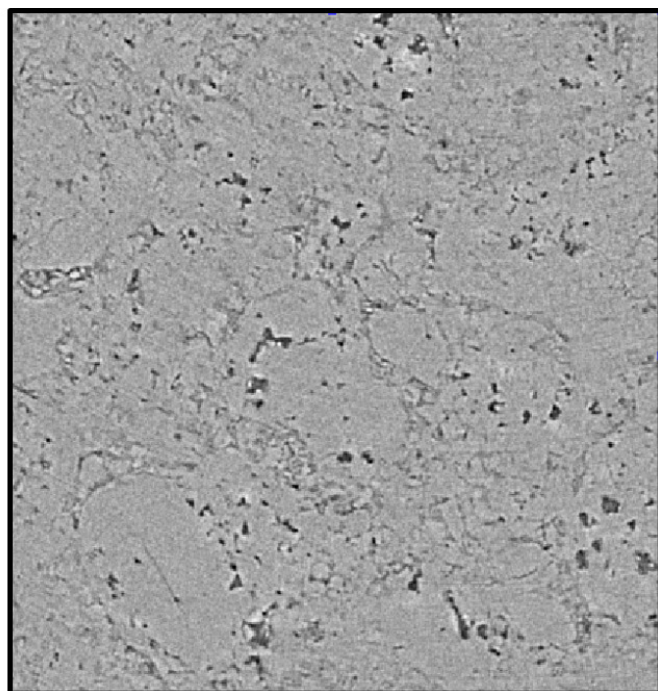
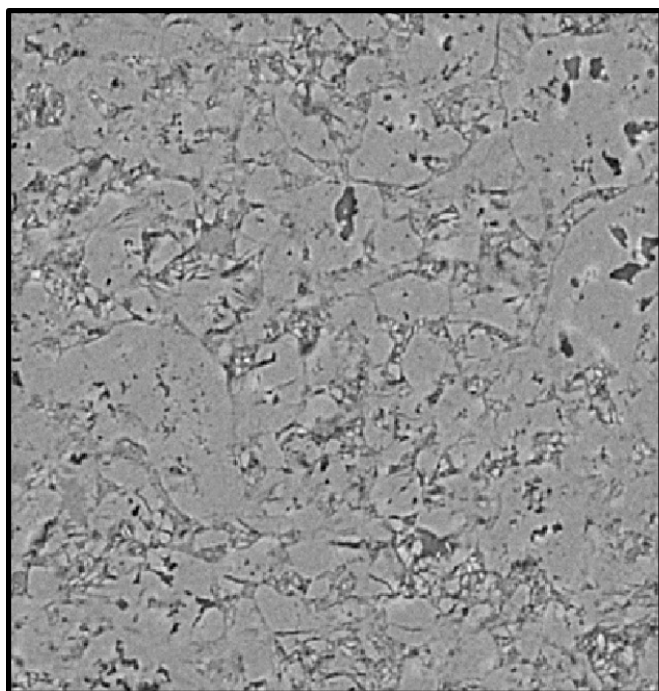


(b) DCP à 100 MPa (gauche) et 400 MPa (droite)

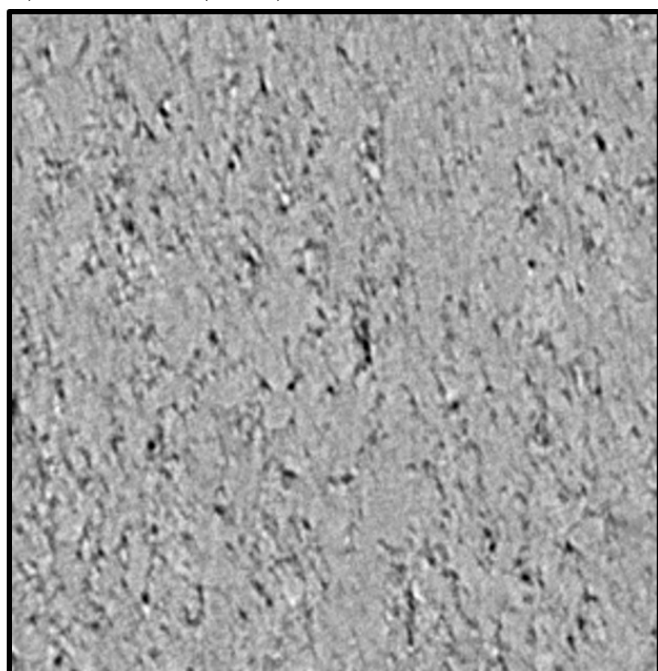
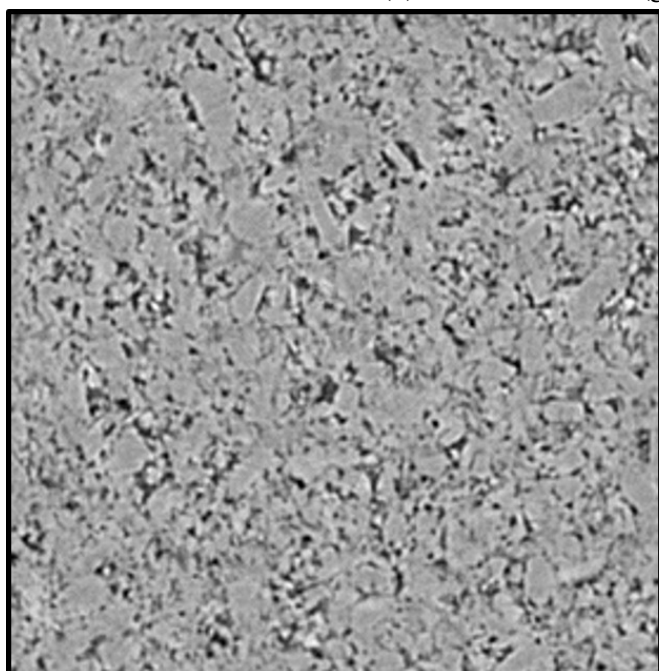


(c) MLac à 100 MPa (gauche) et 200 MPa (droite)

FIGURE 3.5: Évolution de la micro-structure des comprimés en fonction de la pression pour les différents produits.

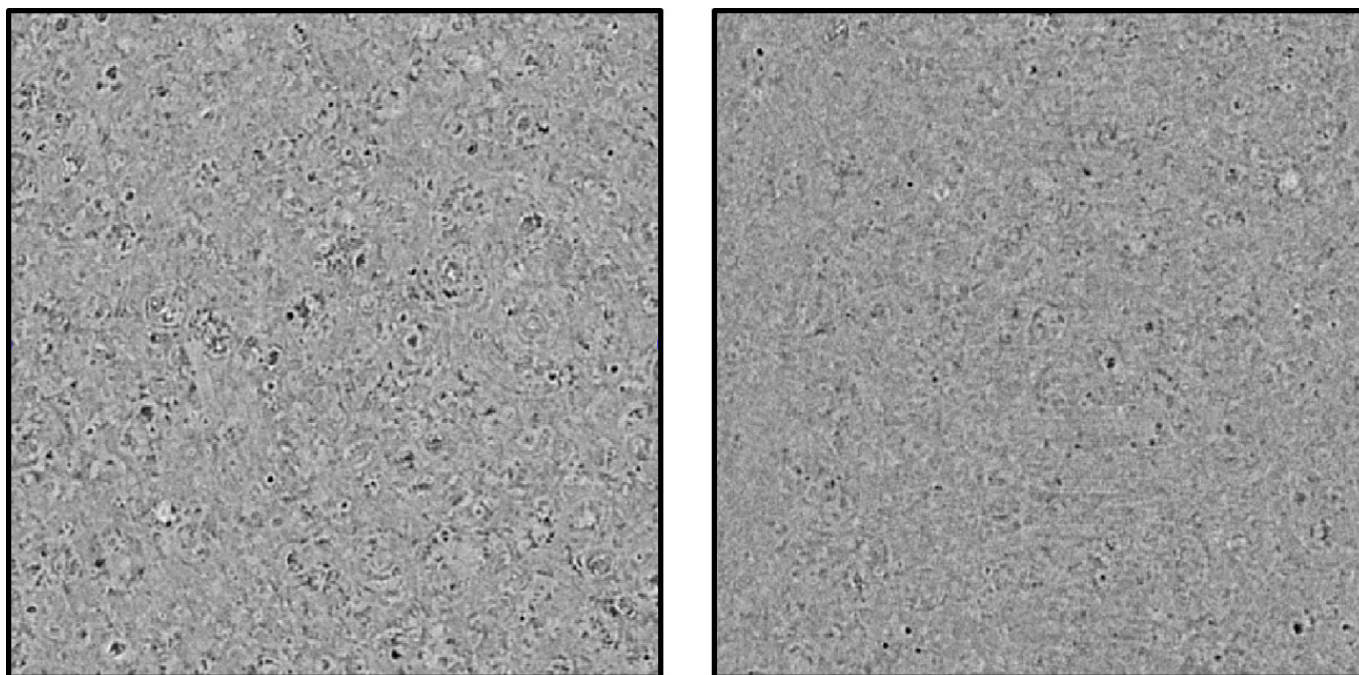


(d) ALac à 100 MPa (gauche) et 200 MPa (droite)



(e) SDLac à 100 MPa (gauche) et 200 MPa (droite)

FIGURE 3.5: Évolution de la micro-structure des comprimés en fonction de la pression pour les différents produits (cont.).



(f) SDMan à 100 MPa (gauche) et 200 MPa (droite)

FIGURE 3.5: Évolution de la micro-structure des comprimés en fonction de la pression pour les différents produits (cont.).

### 3.3 Article 2

Comme énoncé précédemment, le critère de rupture average stress a été proposé comme une généralisation de l'approche de Hiestand et a permis d'obtenir des premiers résultats encourageants (cf. article 1). L'objectif de l'article suivant est donc d'appliquer cette nouvelle approche sur une gamme de produits plus étendue, à différents points de pression. Ceci nous permettra d'étudier l'applicabilité générale du critère. Il sera aussi possible d'étudier l'influence de la pression de compression et donc du niveau de porosité des comprimés sur leur sensibilité à la concentration de contraintes. L'analyse de la micro-structure des matériaux par tomographie à rayons X, nous permettra d'étudier le lien entre la sensibilité d'un matériau à la concentration de contraintes et sa micro-structure. Un accent particulier a été mis dans cet article sur la taille des pores les plus gros de la structure qui sont susceptibles de jouer un rôle important dans le mécanisme de rupture [132, 133]. Il est à noter que l'un des produits présentés précédemment, l'ACP, a été exclu de l'étude ci-dessous car il possède des niveaux de porosité très différents des autres produits. Nous reviendrons sur ce point dans la conclusion du chapitre.



## Quantification of tablet sensitivity to a stress concentration: Generalization of Hiestand's approach and link with the microstructure



B. Croquelois <sup>a</sup>, J. Girardot <sup>b</sup>, J.B. Kopp <sup>b</sup>, P. Tchoreloff <sup>a</sup>, V. Mazel <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Univ. Bordeaux, CNRS, Arts et Metiers Institute of Technology, Bordeaux INP, INRAE, I2M Bordeaux, Talence F-33400, France

<sup>b</sup> Arts et Metiers Institute of Technology, Univ. Bordeaux, CNRS, Bordeaux INP, INRAE, I2M Bordeaux, Talence F-33400, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 25 February 2020

Received in revised form 27 April 2020

Accepted 1 May 2020

Available online 15 May 2020

#### Keywords:

Tableting

Capping

BFI

Brittle fracture propensity

Microstructure

X $\mu$ CT

### ABSTRACT

Sensitivity to a stress concentration is important for the development of pharmaceutical tablets as it is related to defects like capping. The Brittle Fracture Index (BFI) was introduced by Hiestand et al. to test this sensitivity. Recently, a more general index, based on the average stress criterion, was proposed as a generalized Hiestand approach. In this work, this new approach is tested on tablets obtained for several products and pressure levels, and results show the wide applicability of the new criterion.

Furthermore, X-ray micro-computed tomography was used to link the tablet microstructure and the sensitivity to a stress concentration. A strong correlation was found between the size of the largest pores in the structure and the value of  $a_0$  which quantify the sensitivity to a stress concentration in the generalized Hiestand approach. These results constitute the first attempt to link the brittle fracture propensity of tablets with their effective microstructure.

© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.



## 1. Introduction

Tableting is a common process for the production of pharmaceutical dosage forms. Manufacturing of tablets using die compaction have been used for more than a century. Nevertheless, despite an apparent simplicity, the process of compaction involves complicated mechanical phenomena, both reversible and non-reversible. The properties of the final tablets are the consequence of complex interactions between the powder properties (material parameters) and the process parameters. The characterization of the behavior of a formulation during compaction is generally performed by studying the evolution of the tablet porosity and mechanical strength (measured generally by diametral compression) as a function of the pressure used to make the tablet [1]. These characterizations are now summarized in the US Pharmacopeia under the terms compressibility, tableability and compactibility [2].

One of the main challenge for the manufacturing of pharmaceutical tablets is to avoid the occurrence of classical problems like capping or lamination during scale-up [3]. Unfortunately, the previously described characterizations are not always sufficient to predict the occurrence of these kinds of defects. The case of capping, which, in the case of biconvex tablet, corresponds to the breakage of at least one of the tablet cups, is particularly difficult to predict. From a mechanistic point of view, it is due to the development, during the unloading phase, of a high shear stress at the limit between the land and the cup of the tablet [4–7]. This stress is highly concentrated and it is well known that the prediction of the breakage of a solid under concentrated stress is more difficult than in the case of homogeneous stresses [7].

To overcome this problem, Hiestand et al. proposed the introduction of another parameter for the characterization of a formulation: the brittle fracture index (BFI) [4]. This index is calculated by comparing the tensile stress of a tablet with the apparent tensile strength of a tablet obtained under the same conditions but containing a hole at its center. The presence of the hole promotes the development of stress concentrations near the hole edge. By comparing the two values it becomes possible to study the sensitivity of a formulation concentrated stresses. Several examples of studies using this approach can be found in the literature [8–13]. It can be noted that the sensitivity to a stress concentration is sometimes called brittleness [14]. Nevertheless, other articles in the pharmaceutical literature refers also to brittleness with a slightly different meaning. For example, in some cases, a more brittle tablet is said to be more friable [15–18]. In other studies the brittleness of a tablet is directly linked with the stress intensity factor (resistance of a material to the propagation of a crack) [19]. The sensitivity to a stress concentration do not correspond to neither of these concepts. For this reason, the term brittleness will be avoided in the present paper.

If BFI is of interest, it is unfortunately dependent of the size of the hole introduced in the tablet. As a consequence, results published in the literature are difficult to compare one to another. For this reason, we recently proposed to introduce a new index, calculated using different hole sizes, in order to generalize Hiestand's approach [20]. Using the average stress criterion introduced by Whitney et al. [7], it was found possible to characterize the evolution of the strength of the tablet as a function of the hole size. A new parameter,  $a_0$ , which is a characteristic distance, could be used to replace the BFI and quantify the sensitivity of a product to a stress concentration. In our previous work, only two products compacted at one compaction pressure were studied to see the applicability of the criterion. In the present work, the criterion is applied to

tablets obtained for five different products under at least three different compaction pressures to verify the applicability of the criteria using a broader set of samples. Changing the compaction pressure would also make it possible to study the evolution of the sensitivity to a stress concentration as a function of the porosity of the tablet.

Then, the second objective of this study is to go further than only a descriptive index and to try to understand the relationship between the sensitivity to a stress concentration and the microstructure of the tablet. For this purpose, X-ray microcomputed-tomography (X $\mu$ CT) was used to study the tablet microstructure as commonly done in the literature [21–24]. A special focus was made on the size of the biggest pores in the structure that are susceptible to play an important role in the failure mechanism [25, 26].

## 2. Material and methods

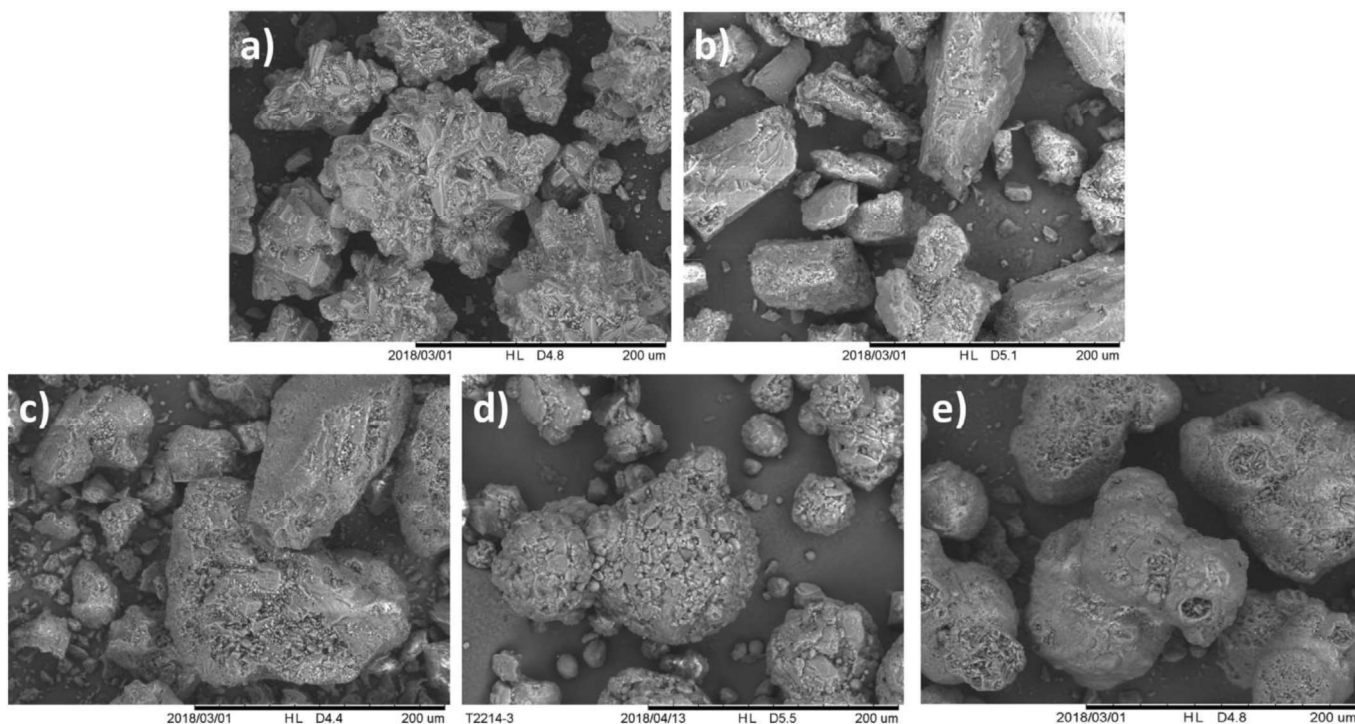
### 2.1. Powders

Five different powders were used to produce compacts: calcium phosphate dihydrate (DCP) (Dicafos D160, Chemische Fabrik Budenheim Budenheim, Germany), granulated  $\alpha$ -lactose monohydrate (MLac) (Excipress, Armor Pharma, France), anhydrous  $\beta$ -lactose (ALac) (Duralac, Meggle, Wasserburg, Germany), spray-dried lactose monohydrate (SDLac) (SuperTab 14SD, FSD) and spray-dried mannitol (SDMan) (Pearlitol, Roquette, Lastreme, France). **Table 1** and **Fig. 1** present the particle size distribution data and photographs obtained using scanning electron microscope for the different products. It is worth noting that tablets of these products present brittle failure when broken in diametral compression. To perform the compaction experiments, the products were mixed with 1% (w/w) of magnesium stearate (Cooper, Melun, France) to minimize friction in the die. The blending was performed at 49 rpm for 5 min using a turbula mixer (Type T2C, Willy A Bachofen, Muttenz, Switzerland).

**Table 1**

Parameters of the particle size distribution of the powders used in the present study. The analysis were performed by laser diffraction using a Mastersizer 2000 (Malvern, Malvern, UK). All parameters were measured on the volume distribution.

Product	Mean diameter ( $\mu\text{m}$ )	D <sub>10</sub> ( $\mu\text{m}$ )	D <sub>50</sub> ( $\mu\text{m}$ )	D <sub>90</sub> ( $\mu\text{m}$ )
DCP	209	120	196	316
ALac	181	37	165	342
MLac	153	52	136	281
SDMan	156	98	155	235
SDLac	140	52	129	241



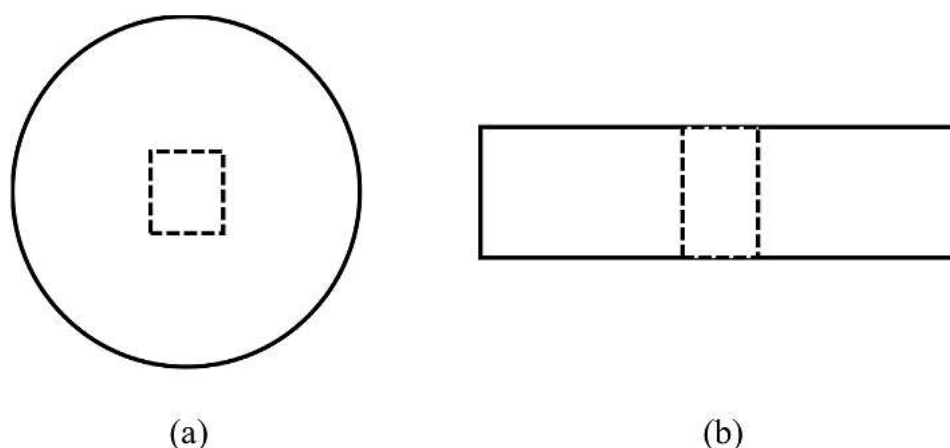
**Fig. 1.** Photographs of the powder obtained under scanning electron microscope. Pictures were taken using a Hitachi TM 3000 (Hitachi, Tokyo, Japan). (a) DCP, (b) MLac, (c) ALac, (d) SDLac, (e) SDMan.

## 2.2. Tablet compaction

All the compacts were produced using a compaction simulator Stylcam® (Medelpharm, Beynost, France). This tableting press is a single station press. It is equipped with force sensors (accuracy 10N) and the displacements of the punches are monitored with an accuracy of 0.01mm.

For the application of the generalized Hiestand's approach, a special set of flat faced Euro B tooling was used as described previously [20, 27]. These tooling made it possible to obtain a so-called flattened geometry. In the present study, tablets with a diameter of 11mm were used with a flat end of 30° [27]. All the compacts were obtained using the same compaction kinematic (total compression time of about 100 ms). Compression pressures of 100, 200, 300 and 400 MPa were used to produce the tablets. For SDLac and SDMan, tablets obtained under 400 MPa were too strong to be broken on the device described thereafter and were, as a consequence, not used. To avoid any effect due to the thickness, all the compacts manufactured had similar thicknesses around 3.0 mm. The density was calculated using the weight and dimensions of the compacts.

For X $\mu$ CT, tablets with a diameter of 8 mm and a thickness of 2 mm were produced under the same compaction conditions. Tablets were then cut using a sharp blade knife to obtain small cubes of about 2x2x2 mm<sup>3</sup>. The small cubes were taken from the center of the tablet as shown is **Fig. 2**.



**Fig. 2.** Localization of the sampling zone for X-ray tomography analysis: (a) top view; (b) side view.

### 2.3. Tablet machining

As described elsewhere [20], the holes in the tablets were inserted using a drill Micromot 50 E/EF (PROXXON S.A., Luxembourg). Three drill diameters (0.5, 0.8 and 1 mm) were used to make the holes. Machining speed was adapted for each product and each compaction pressure. The tablets were maintained using a specially designed polymeric holder obtained by 3D printing. Furthermore, a Polytetrafluoroethylene sheet was used to limit friction between the tablet and the piece holder. To avoid defects at the back of the tablet during the machining of the holes, two tablets were placed together and only the upper one was finally used for experiments.

### 2.4. Tablet mechanical characterization

The diametral compression test was performed using a TA.HDplus texture analyzer (Stable microsystems, Surrey, United Kingdom). Compacts were compressed between two flat surfaces at a constant speed of  $0.1 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$  with an acquisition frequency of 500 Hz. For each condition, ten compacts were broken.

### 2.5. X-ray tomography

Tablets were scanned using a lab-based system at PLACAMAT (UMS 3626, Pessac, France). The facility use was a GE VTomex-s with a xs-180-nf transmission source and a diamond target. The scan parameters (voltage and intensity) were adapted for each sample. The 1800 projections for a  $360^\circ$  rotation were recorded using a binning factor of 1 and an exposure time of 1 s (total scanning time of two hours). The final voxel size was about  $2.5 \text{ }\mu\text{m}$  for all the samples. Tomographic reconstructions were performed using phoenix-datos-x2 software with default parameters. Following image treatments were performed using the software Avizo V9

(Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA). A cube of about  $1.5 \times 1.5 \times 1.5 \text{ mm}^3$  was extracted from the data and submitted to further analyses. Details about the analyses will be given in the result part of the article.

### 3. Results and discussion

#### 3.1. Application of the average stress criterion as a generalized Hiestand's approach

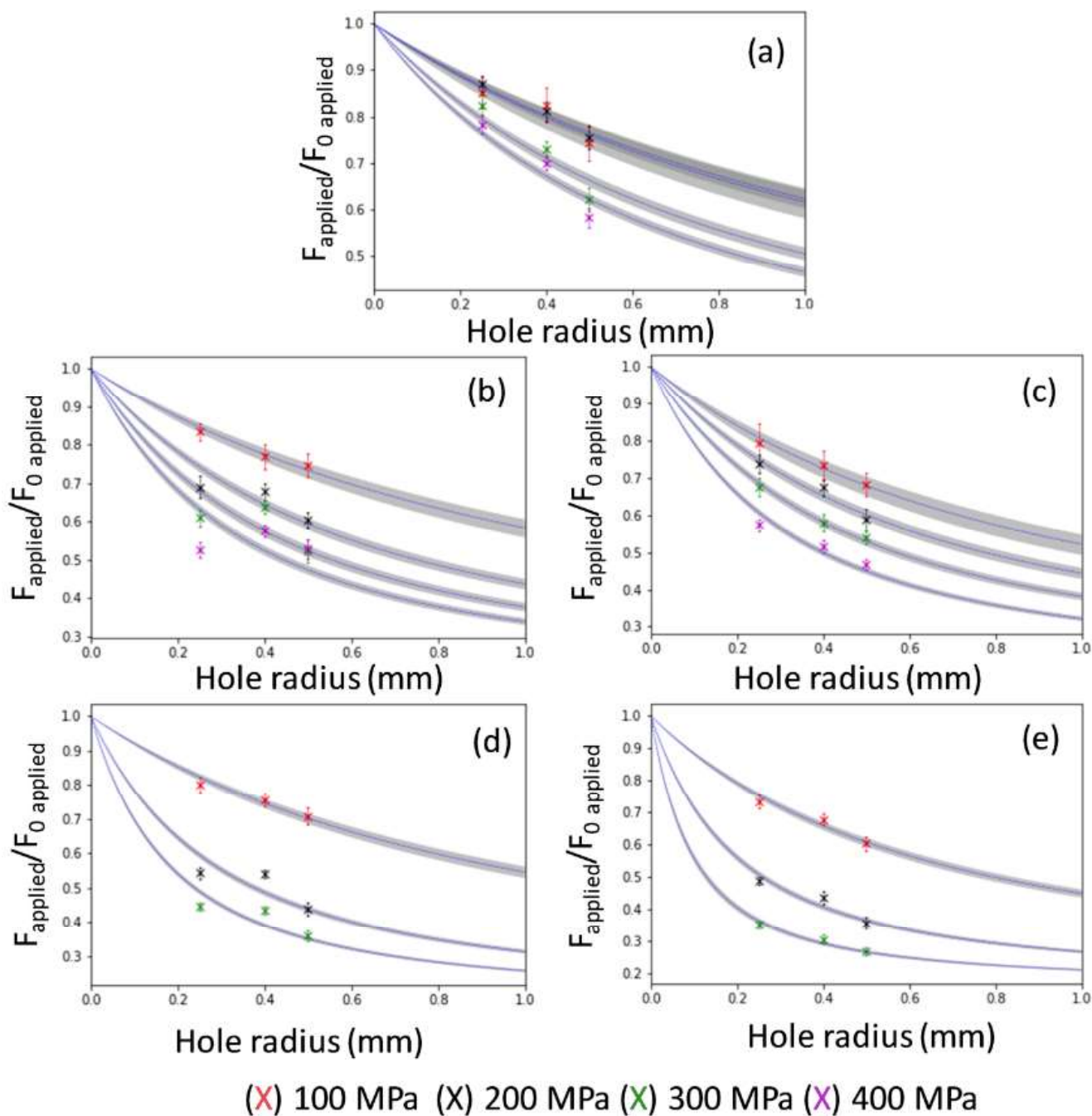
The five products were tested according to the methodology defined in our previous work [20]. For each product and each pressure point, tablets without hole and with holes of 0.5, 0.8 and 1 mm were broken and the breakage force was recorded. As all the tablets had the same size, analysis could be performed without transforming the forces into stresses. The ratio of the force needed to break the tablet with a hole to the force needed to break the tablet without a hole was then plotted as a function of the hole radius. Results can be found in **Fig. 3**. As expected, the ratio calculated is always below 1, which means that introducing a defect in the structure renders the structure weaker. Moreover, the ratio is decreasing with increasing hole size in nearly all the cases (except for MLac between 300 MPa and 400 MPa for which the trend was not so clear). These results confirms the results published previously [20]. It also confirms that the BFI defined by Hiestand et al. which is calculated using the ratio, is dependent on the hole size. This is true for all the products and for all the pressure points.

The other result is that, for each hole size, the ratio is decreasing with increasing compaction pressure, i.e. with decreasing tablet porosity in nearly all the cases (except for DCP at 100 and 200 MPa). This means that when the porosity decreases, the tablets becomes more sensitive to a stress concentration. Similar results can be found in the literature [4, 11]. These results emphasize the relation between tablet microstructure and sensitivity to a stress concentration. This aspect will be discussed in the last part of the article.

The average stress criterion previously discussed was then used to represent the evolution of the breakage force ratio as a function of the hole size. Results of the curve fitting with the equation of the average stress criterion [20] can be seen in **Fig. 3**. As the curve used to fit the data is non-linear, it is tedious to judge the quality of the fit using  $R^2$  [28]. As an alternative, the value of the residual standard deviation (Se) is reported in **Table 2** and was calculated as follow [29, 30]:

$$Se = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (y_i - \hat{y}_i)^2}{N - 1}}$$

With N the number of points used for the regression (3 in our case, for the 3 holes sizes),  $y_i$  the  $i^{\text{th}}$  experimental value and  $\hat{y}_i$  the  $i^{\text{th}}$  value predicted by the model. As it can be seen in most of the cases, the curve fits correctly the experimental data. For example, the agreement is very good for ALac and SDMan, and MLac gives the poorest agreement especially for the highest pressure.



**Fig. 3.** Application of the average stress criterion to the different products: (a) DCP, (b) MLac, (c) ALac, (d) SDLac and (e) SDMan.  $F_{\text{applied}}$  is the force needed to break the tablet with a hole and  $F_{0\text{ applied}}$  is the force needed to break the tablet without a hole.

As the criterion makes it possible to correctly represent the evolution of the force ratio as a function of the hole size, the  $a_0$  parameter was extracted for each tablet set. Results can be found in **Table 2**. In accordance with the previous discussion,  $a_0$  values decreased (i.e. the sensitivity to a stress concentration increased) with

increasing compaction pressure (except for DCP at 100 and 200 MPa as previously). This parameter can also be used to compare the products one to the other. For example, if we compare the tablets obtained under 200 MPa for each product, DCP has the highest  $a_0$ , i.e. is the less sensitive to a stress concentration, whereas the lowest value of  $a_0$  is obtained for SDMan. In a similar way we can see that MLac and ALac have a similar behavior regarding the stress concentration (except at the lowest pressure where ALac is a more sensitive).

The results presented previously show that the average stress criterion can be used as a generalized Hiestand's approach to characterize the sensitivity of a tablet to a stress concentration. It would now be interesting to understand this sensitivity. From a fundamental point of view, the sensitivity to a stress concentration should be related to the tablet microstructure. The pores that are present in the microstructure play the role of defects and are responsible of stress concentrations. If a structure has a lot of pores, it means that it has a lot of defects. We can thus anticipate that it will be less sensitive to the introduction of a hole in terms of strength (because it is already weakened by the presence of the pores). This explains why, when the pressure increases,  $a_0$  decreases. When the pressure increases, the porosity of the tablets decreases (**Table 2**) which means that the concentration of defects in the structure decreases. As a consequence, the tablet becomes more sensitive to a defect introduction and  $a_0$  decreases, as it can be observed in **Table 2**.

**Table 2**  
Value of  $a_0$  parameter and porosity for each product and each pressure point. Se is the residual standard deviation.

Product	Pressure (MPa)	$a_0$ (mm)	Se	Porosity (%)
DCP	100	$2.44 \pm 0.35$	$2.4 \cdot 10^{-2}$	23.2
	200	$2.55 \pm 0.22$	$1.3 \cdot 10^{-2}$	18.1
	300	$1.51 \pm 0.1$	$3.8 \cdot 10^{-2}$	15.1
	400	$1.26 \pm 0.06$	$3.7 \cdot 10^{-2}$	13.4
ALac	100	$1.63 \pm 0.2$	$1.4 \cdot 10^{-2}$	17.7
	200	$1.15 \pm 0.08$	$2.0 \cdot 10^{-2}$	11.3
	300	$0.85 \pm 0.047$	$1.1 \cdot 10^{-2}$	8.7
	400	$0.59 \pm 0.025$	$3.0 \cdot 10^{-2}$	7.1
MLac	100	$2.14 \pm 0.22$	$1.2 \cdot 10^{-2}$	18.1
	200	$1.18 \pm 0.08$	$4.4 \cdot 10^{-2}$	12
	300	$0.82 \pm 0.05$	$6.7 \cdot 10^{-2}$	9.1
	400	$0.7 \pm 0.038$	$7.1 \cdot 10^{-2}$	7.1
SDMan	100	$1.18 \pm 0.07$	$2.0 \cdot 10^{-2}$	21.3
	200	$0.38 \pm 0.018$	$2.6 \cdot 10^{-2}$	13.8
	300	$0.19 \pm 0.011$	$1.2 \cdot 10^{-2}$	9.3
SDLac	100	$1.82 \pm 0.13$	$1.7 \cdot 10^{-2}$	20.3
	200	$0.56 \pm 0.024$	$5.2 \cdot 10^{-2}$	12.4
	300	$0.36 \pm 0.013$	$4.4 \cdot 10^{-2}$	8.9

This interpretation gives a first link between the tablet microstructure and its propensity to brittle fracture. Nevertheless, global porosity is only a macroscopic description of the microstructure in terms of global defect concentration. It does not give any information of the actual geometry of the pores for example. When comparing the same product at different porosity level, it can be supposed that the pores in the structure would be comparable in terms of geometry. Nevertheless, when comparing two different products, even if they have the same porosity level, it does not mean that the pore structure is the same in terms of pore size for example. To illustrate this fact, **Table 3** present an extraction of **Table 2** with all the tablets having a porosity level around 12.5% (11.3 to 13.8%). As it can be seen, very different  $a_0$  values are obtained for the different products, and no correlation can be found with the porosity variation. Porosity is thus not a sufficient parameter to explain the sensitivity to a stress concentration of a tablet.

**Table 3**

Value of  $a_0$  and  $\langle D \rangle_{10}$  for product having an overall porosity around 12.5%.  $\langle D \rangle_{10}$  is the mean diameter of the 10 largest pores in the structure as found by X $\mu$ CT.

Product	Pressure (MPa)	$a_0$ (mm)	Porosity (%)	$\langle D \rangle_{10}$ ( $\mu\text{m}$ )
DCP	400	$1.26 \pm 0.06$	13.4	$47.4 \pm 0.87$
ALac	200	$1.15 \pm 0.08$	11.3	$31.2 \pm 0.5$
MLac	200	$1.18 \pm 0.08$	12	$32.8 \pm 0.9$
SDMan	200	$0.38 \pm 0.018$	13.8	$19.9 \pm 0.5$
SDLac	200	$0.56 \pm 0.024$	12.4	$23.9 \pm 0.65$

To understand the difference between the products at least two factors can be considered. First it could be related with microscopic interaction between the grains. This interaction being different from one product to another, it could explain the different sensitivity to a stress concentration. The second factor could be related with the pore structure itself. For example, the pore size varies from one product to another, even if the global porosity is the same. Pores of different sizes represent very different kinds of defects in the structure and might have different influence in terms of sensitivity to a stress concentration [25]. To further explore the influence of pore structure on the mechanical behavior of the tablet, X $\mu$ CT was used in the following part.

### 3.2. Analysis of the pore structure using X $\mu$ CT and link with the sensitivity to stress concentration

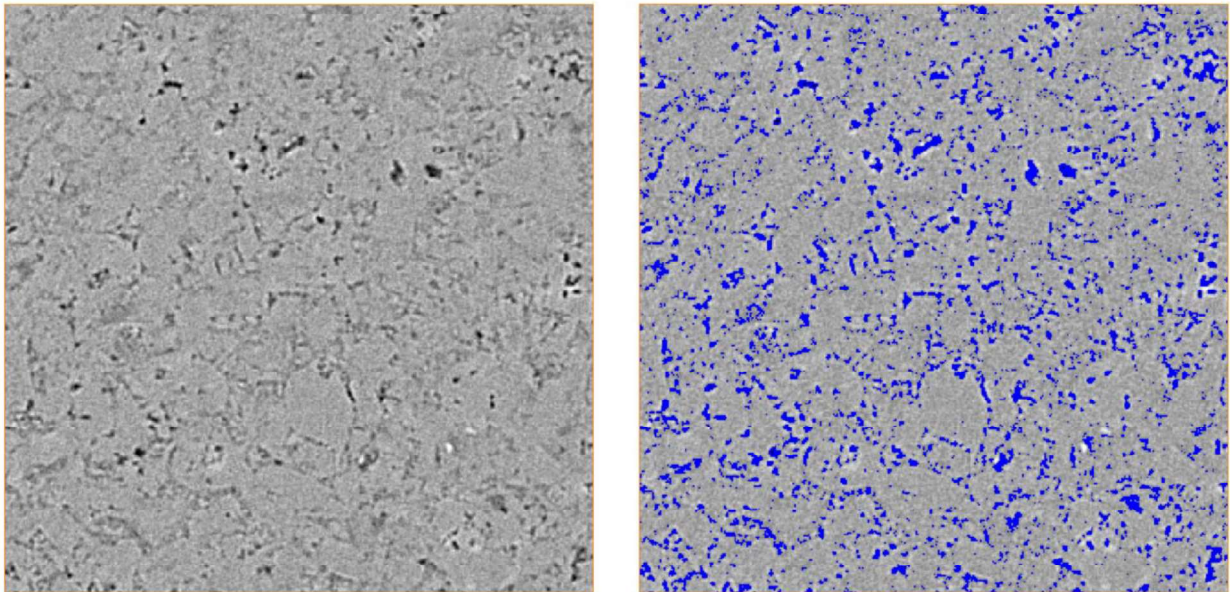
The purpose of this part was to further explore the influence of the pore structure on the sensitivity to stress concentration. For the characterization of the pore structure we focused our attention on the size of the pores, and more exactly on the size of the biggest pores in the structure. The reason for that is the following. In terms of defects, it is well known the large defects have more influence on the actual strength of a structure than



small defects [25, 26]. This was, for example, seen on the results shown above, where larger hole diameters promote a larger decrease of the force needed to break the tablet. It can thus be supposed that if a tablet contains large pores, it is already weakened by these pores and as a consequence, it should be less sensitive to the introduction of the central hole. We can thus suppose that a tablet with larger pores will have a larger value of  $a_0$  than a tablet that has smaller pores (supposing that the global porosity is constant). The aim of this part was to test this hypothesis.

### 3.2.1. X $\mu$ CT analysis protocol of the tablet

A procedure was thus defined in order to have an estimation of the dimensions of the largest pores in the structure. The first step was to isolate the porosity in the X $\mu$ CT images. This required the use of a threshold in terms of grayscale that will separate the solid from the pores. In the present study, the threshold was chosen in order to have, in the numerical analysis of the X $\mu$ CT images, a total porosity equal to the global porosity measured on the analyzed tablets as presented in **Table 2**. A typical example of the pore localization using this procedure can be found in **Fig. 4**. It is important to note that, in our case, only the biggest pores will be taken into consideration. These pores are those which are the less influenced by the thresholding procedure.



**Fig. 4.** Example of X $\mu$ CT image before (left) and after (right) thresholding. Blue pixels on the right picture represent the pore structure that will be analyzed afterward.

Afterwards, automatic procedures of the Avizo software were used to analyze the obtained pores in terms of size. First a complete 3D analysis was intended. Nevertheless, analysis showed a large connectivity of the pore structure (i.e. more of 60% of the pores was considered to be one single pore) and this did not make it

possible to isolate easily the different pores in the structure. So instead of a real 3D analysis, a 2D + 1 analysis was performed (i.e. a 2D analysis of images positioned along the third direction). For each slice of the X $\mu$ CT results (each analysis contained approximately 600 slices), a 2D analysis of the pores was performed. For each pore an equivalent diameter was calculated which corresponds to the diameter of the disc that would have the same surface as the pore. This diameter was taken as the characteristic size of the pores. Other parameters like the form factor were also calculated. Nevertheless, no significant results could be found with those parameters as no differences were obtained from one product to another. As a consequence, only the pore size will be discussed in the present work.

### 3.2.2. *Link between microstructure and sensitivity to a stress concentration*

Once the pore sizes were extracted for all the slices of the X $\mu$ CT results, a frequency distribution was drawn using for one sample all the pores of all the slices. Results shown below will focus on the big pores of the distribution. 10 different samples were analyzed using this procedure. Two pressure points were chosen for each product. The first was 100 MPa for all the samples and the second was the pressure point that gave a global porosity around 12.5% for the tablet, i.e. 200 MPa for all the products except for DCP for which the pressure was 400 MPa (cf. **Table 3**).

First, the evolution of the pore size distribution as a function of the applied pressure was monitored for each product. Results can be seen in **Fig. 5**. In each case, the pore size distribution is shifted to lower sizes when the pressure increases and for each case, the size of the largest defects decreases with increasing pressure. This result was expected and can be used as a validation of the data treatment methodology used in this work. Moreover, in the previous section of the article, we showed that increasing the pressure increased the sensitivity to stress concentration for each product. This could be explained by the fact that the pore size in the structure are smaller when the pressure increases. Of course the global porosity is also different and the defects concentration could also play a role in the sensitivity to stress concentration.

To separate the effect of global porosity and pore size, tablets with approximately the same porosity were compared. The case of the tablets presented in **Table 3** was considered. Pore size distribution for all the 5 tablets can be found in **Fig. 6**. It is interesting to note that, as expected, even if these tablets have a similar global porosity, the pore size distribution differs from one product to another. This confirms that global porosity is not a sufficient descriptor of the tablet microstructure. But the most interesting point is that there is a correlation between the pore size distribution and the sensitivity to defects. If we compare the values of  $a_0$  given in **Table 3** to the position of the pore size distribution, we can see that the lower  $a_0$ , the smaller the size of the biggest pores. To better visualize this fact, the mean diameter of the 10 largest defects in the structure (noted  $\langle D \rangle_{10}$ ) was calculated for each tablet and is reported in **Table 3** along with  $a_0$  values (the value of 10 was chosen arbitrarily for the sake of the demonstration). Evolution of  $a_0$  as a function of  $\langle D \rangle_{10}$  was then drawn on **Fig. 7**. Again, we can see that the lower  $a_0$ , the lower the mean diameter of the largest pores.

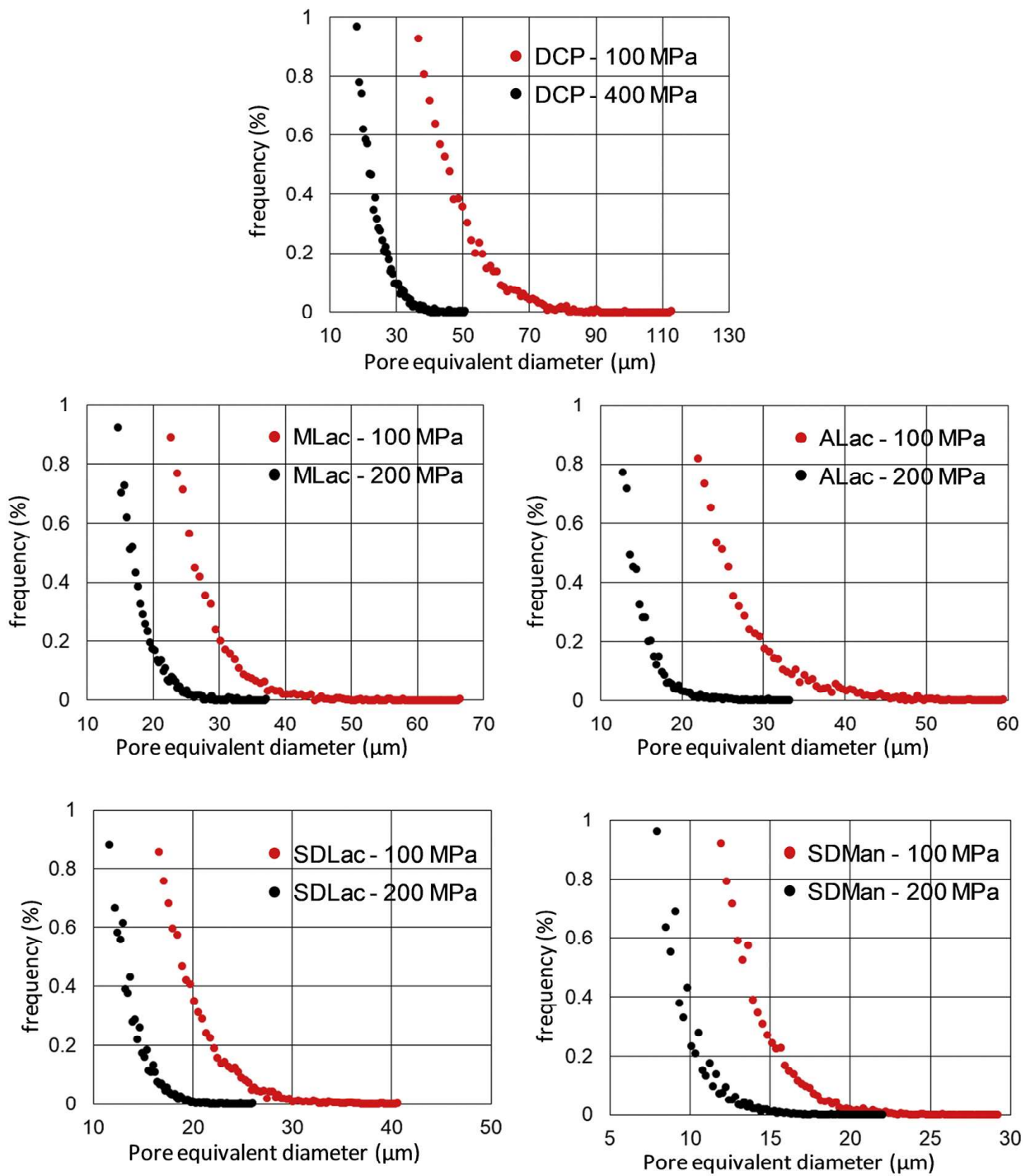


Fig. 5. Evolution of the pore size distribution with increasing pressure.

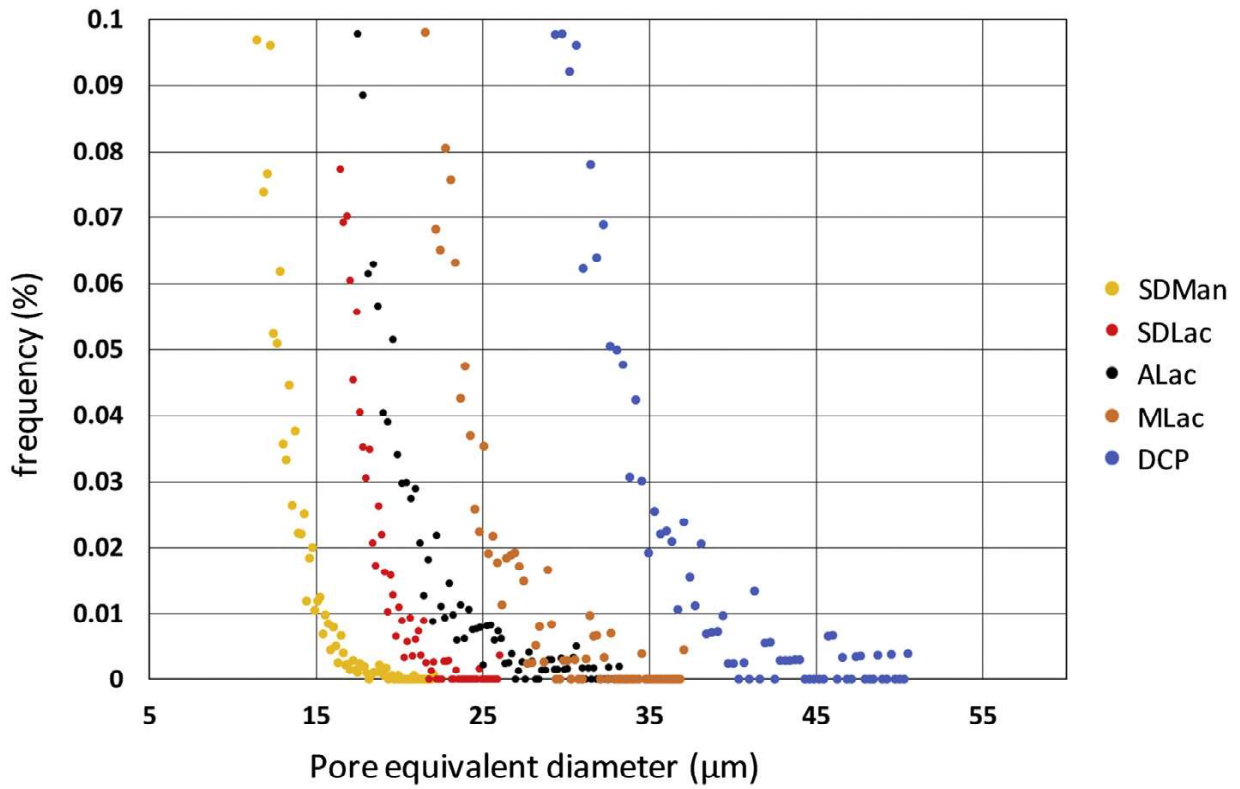


Fig. 6. Pore size distribution for tablets with an global porosity around 12.5%.

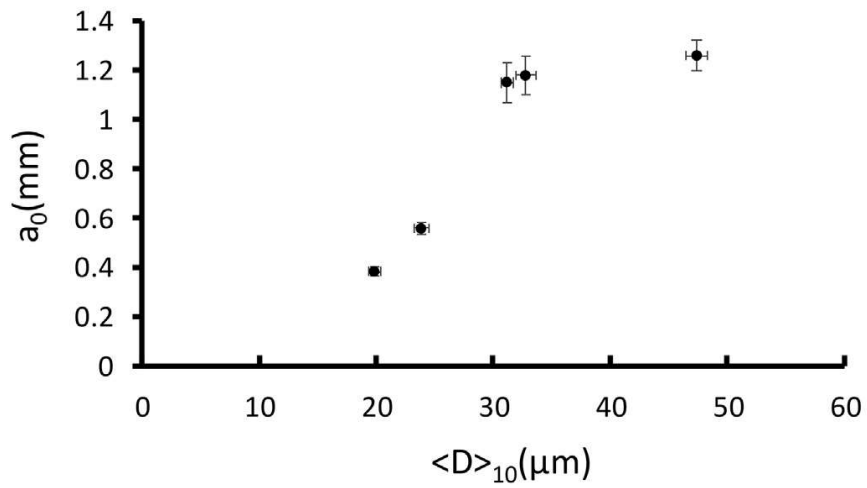


Fig. 7. Evolution of  $a_0$  as a function of the mean diameter of the 10 biggest defects in the structure.

These results show the strong correlation between the pore size and the sensitivity to a stress concentration for the products considered in this studies. This sensitivity is directly related to the microstructure itself, which is dependent on the deformation behavior of the products under compression. This correlation does of course not mean that the microstructure is the only parameter influencing the sensitivity to defects. Some material related properties (i.e. surface energy) might also play a significant role and were not included in the present study.

Moreover, it is worth noting here that the products studied in the present work present a brittle fracture behavior during diametral compression. For other more ductile products (e.g. microcrystalline cellulose), some other effects may take place (large plastic deformation ahead the crack tip, etc.) that might render the correlation more complicated. Present results might thus not be directly applicable to this kind of tablets. Nevertheless, these results represent a first effort of explaining, from a more fundamental point of view, the sensitivity of a tablet to the presence of defects.

#### **4. Conclusion**

In this work, 5 different pharmaceutical excipients were studied in terms of sensitivity to a stress concentration. The average criterion method, developed in a precedent work, was successfully applied to tablets of the different excipients made under several pressure points. Because it takes into account the size of the hole placed in the tablet, this criterion can be considered as a generalization of Hiestand's approach to characterize the sensitivity of a tablet to stress concentration.

Moreover, using X $\mu$ CT, the microstructure of the tablets was studied. A special attention was paid to the size of the largest pores in the structure. Analysis of the pore size distribution for the different products showed a direct correlation between the size of the larger pores and the sensitivity to a stress concentration: the largest the defects, the lower the sensitivity. These results show the importance of the microstructure to explain the sensitivity to stress concentration and, as a consequence to understand the capping tendency of formulations. This study constitutes a first step in the fundamental understanding of the sensitivity to stress concentration of pharmaceutical tablets.

#### **Declaration of Competing Interest**

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

#### **Acknowledgment**

The authors acknowledge the support of the French Agence Nationale de la Recherche (ANR), under grant ANR-17-CE08-0015 (project CliCoPha).

The authors want to thank Jérôme Malvestio for his help on the X $\mu$ CT analysis.

## References

- [1] G. Alderborn, *Tablets and compaction*, Aulton's Pharm. Des. Manuf. Med, Churchill Livingstone, London, 2001.
- [2] U.S. Pharmacopeia, *b1062N Tablet Compression Characterization*, 2018.
- [3] S.C. Gad, *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*, John Wiley & Sons, 2008.
- [4] E.N. Hiestand, J.E. Wells, C.B. Peot, J.F. Ochs, Physical processes of tableting, *J. Pharm. Sci.* 66 (1977) 510–519.
- [5] V. Mazel, H. Diarra, V. Busignies, P. Tchoreloff, Evolution of the Die-Wall pressure during the compression of biconvex tablets: experimental results and comparison with FEM simulation, *J. Pharm. Sci.* 104 (2015) 4339–4344.
- [6] C.-Y. Wu, B. Hancock, A. Mills, A. Bentham, S. Best, J. Elliott, Numerical and experimental investigation of capping mechanisms during pharmaceutical tablet compaction, *Powder Technol.* 181 (2008) 121–129.
- [7] J.M. Whitney, R.J. Nuismer, Stress fracture criteria for laminated composites containing stress concentrations, *J. Compos. Mater.* 8 (1974) 253–265.
- [8] C. Imbert, P. Tchoreloff, B. Leclerc, G. Couarraze, Indices of tableting performance and application of percolation theory to powder compaction, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 44 (1997) 273–282.
- [9] O.A. Itiola, N. Pilpel, Tableting characteristics of metronidazole formulations, *Int. J. Pharm.* 31 (1986) 99–105.
- [10] S. Majuru, D.E. Wurster, The effect of composition on the tableting indices of binary powder mixtures, *Pharm. Dev. Technol.* 2 (1997) 313–321.
- [11] R.S. Okor, F.E. Eichie, C.N. Ngwa, Correlation between tablet mechanical strength and brittle fracture tendency, *Pharm. Pharmacol. Commun.* 4 (1998) 511–513.
- [12] R.J. Roberts, R.C. Rowe, Brittle fracture propensity measurements on ‘tablet-sized’ cylindrical compacts, *J. Pharm. Pharmacol.* 38 (1986) 526–528.
- [13] M.D. Schulze, J.W. McGinity, Indices of tableting performance for acrylic resin polymers with plastic and brittle drugs, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 19 (1993) 1393–1411.
- [14] H.E.N. Hiestand, D.P. Smith, Indices of tableting performance, *Powder Technol.* 38 (1984) 145–159, [https://doi.org/10.1016/0032-5910\(84\)80043-1](https://doi.org/10.1016/0032-5910(84)80043-1).
- [15] X. Gong, C.C. Sun, A new tablet brittleness index, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 93 (2015) 260–266, <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.04.007>.
- [16] X. Gong, S.-Y. Chang, F. Osei-Yeboah, S. Paul, S.R. Perumalla, L. Shi, W.-J. Sun, Q. Zhou, C.C. Sun, Dependence of tablet brittleness on tensile strength and porosity, *Int. J. Pharm.* 493 (2015) 208–213, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.07.050>.
- [17] S. Paul, C.C. Sun, Lubrication with magnesium stearate increases tablet brittleness, *Powder Technol.* 309 (2017) 126–132, <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2016.12.012>.
- [18] J.M. Sonnergaard, A new brittleness index for compacted tablets, *J. Pharm. Sci.* 102 (2013) 4347–4352, <https://doi.org/10.1002/jps.23741>.
- [19] P. York, F. Bassam, R.C. Rowe, R.J. Roberts, Fracture-mechanics of microcrystalline cellulose powders, *Int. J. Pharm.* 66 (1990) 143–148.
- [20] B. Croquelois, J. Girardot, J.B. Kopp, C. Cazautets, P. Tchoreloff, V. Mazel, Breaking pharmaceutical tablets with a hole: reevaluation of the stress concentration factor and influence of the hole size, *Powder Technol.* 317 (2017) 126–132.
- [21] V. Busignies, B. Leclerc, P. Porion, P. Evesque, G. Couarraze, P. Tchoreloff, Quantitative measurements of localized density variations in cylindrical tablets using X-ray microtomography, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 64 (2006) 38–50.

- [22] D. Markl, A. Strobel, R. Schlossnikl, J. Bøtker, P. Bawuah, C. Ridgway, J. Rantanen, T. Rades, P. Gane, K.-E. Peiponen, J.A. Zeitler, Characterisation of pore structures of pharmaceutical tablets: a review, *Int. J. Pharm.* 538 (2018) 188–214.
- [23] D. Markl, P. Wang, C. Ridgway, A.-P. Karttunen, M. Chakraborty, P. Bawuah, P. Pääkkönen, P. Gane, J. Ketolainen, K.-E. Peiponen, J.A. Zeitler, Characterization of the pore structure of functionalized calciumcarbonate tablets by terahertz time-domain spectroscopy and X-ray computed microtomography, *J. Pharm. Sci.* 106 (2017) 1586–1595.
- [24] A.M. Miguélez-Morán, C.-Y. Wu, H. Dong, J.P.K. Seville, Characterisation of density distributions in roller-compacted ribbons using micro-indentation and X-ray micro-computed tomography, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 72 (2009) 173–182.
- [25] K. Kendall, A.J. Howard, J.D. Birchall, P.L. Pratt, B.A. Proctor, S.A. Jefferis, P.B. Hirsch, J.D. Birchall, D.D. Double, A. Kelly, G.K. Moir, C.D. Pomeroy, The relation between porosity, microstructure and strength, and the approach to advanced cement-based materials, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. Math. Phys. Sci.* 310 (1983) 139–153.
- [26] V.D. Krstic, Effect of microstructure on fracture of brittle materials: unified approach, *Theor. Appl. Fract. Mech.* 45 (2006) 212–226.
- [27] V. Mazel, S. Guerard, B. Croquelois, J.-B. Kopp, J. Girardot, H. Diarra, V. Busignies, P. Tchoreloff, Reevaluation of the diametral compression test for tablets using the flattened disc geometry, *Int. J. Pharm.* 513 (2016) 669–677.
- [28] A.-N. Spiess, N. Neumeyer, An evaluation of R<sup>2</sup> as an inadequate measure for nonlinear models in pharmacological and biochemical research: a Monte Carlo approach, *BMC Pharmacol.* 10 (2010) 6.
- [29] T.O. Kva Lseth, Note on the R<sup>2</sup>measure of goodness of fit for nonlinear models, *Bull. Psychon. Soc.* 21 (1983) 79–80, <https://doi.org/10.3758/BF03329960>.
- [30] H.S. Bennett, J.J. Filliben, A systematic approach for multidimensional, closed-form analytic modeling: effective intrinsic carrier concentrations in Ga<sub>1-x</sub>Al<sub>x</sub>As Heterostructures, *J. Res. Natl. Inst. Stand. Technol.* 107 (2002) 69–81, <https://doi.org/10.6028/jres.107.008>.

### 3.4 Conclusion

Les résultats présentés dans ce chapitre confirment la large gamme d'application du critère de rupture average stress pour étudier la sensibilité des matériaux à la concentration de contraintes. L'étude a notamment montré une augmentation de la sensibilité du matériau (i.e. diminution de la valeur de  $a_0$ ) avec la diminution de sa porosité (i.e. augmentation de la pression de compression). Cependant, il a été montré que si l'on souhaite comparer les valeurs de  $a_0$  pour les différents matériaux, il faut aller plus loin dans la caractérisation des micro-structures. En effet, un paramètre comme le niveau de porosité global d'un comprimé ne permet pas d'expliquer à lui seul pourquoi certains matériaux sont plus sensibles que d'autres à l'insertion d'un défaut et donc à la concentration de contraintes.

Par conséquent une campagne de caractérisation expérimentale de la micro-structure par tomographie à rayons X a été réalisée pour les différents matériaux à deux points de pression distincts. Il ressort de cette étude que même à des niveaux de porosité proches, les différents matériaux présentent des micro-structures complètement différentes. On s'est concentré ici sur une des caractéristiques principales de ces micro-structures et plus particulièrement du réseau poreux, à savoir la taille de leurs pores. Cette campagne nous a permis de mettre en lumière la corrélation entre les valeurs de la distance caractéristique ( $a_0$ ) prédite par l'average stress et la taille des plus gros pores présents au sein des matériaux. En effet la variation de la taille des pores en fonction du matériau ou de la pression de compression à laquelle il a été obtenu, nous permet d'expliquer la variation de la valeur de  $a_0$  d'un produit à un autre ou au sein de ce même matériau en fonction de la pression. Plus un matériau possède des pores de taille importante et moins il sera sensible à l'insertion d'un nouveau. Ce qui se traduirait selon Hiestand et al. [21] par une meilleure capacité des matériaux possédant des pores de taille importante en leur sein à relaxer les sur-contraintes locales.

Comme nous l'avons dit en introduction l'ACP a été exclu de l'étude précédente car ses comprimés possèdent des porosités très différentes de ceux réalisés à partir des autres produits. Ceci ne permettait pas de le comparer avec les autres produits pour un niveau de porosité global équivalent. Néanmoins les tendances présentées dans l'article sont tout à fait applicables à l'ACP. En effet il possède un  $a_0$  grand ce qui est cohérent avec son fort niveau de porosité. L'étude en micro-tomographie s'est par ailleurs révélée complexe pour ce produit du fait de son absorption importante.

Hiestand et al. avaient introduit le BFI dans le but de prédire la tendance au décalottage des produits. L'approche du  $a_0$  peut être considérée comme une généralisation de l'approche du BFI. Il est donc intéressant de regarder s'il y a une corrélation entre la valeur de  $a_0$  et la tendance au décalottage du produit. Comme présenté précédemment (cf. section 2.2.5), les produits présentant le plus de propension au décalottage sont MLac et ALac. Or, dans l'étude précédente, ils présentent une valeur de  $a_0$  intermédiaire. Nous n'avons donc à ce stade pas de corrélation directe entre  $a_0$  et la tendance au décalottage. Ceci ne remet pas totalement en cause l'utilisation du BFI ou de  $a_0$  mais suggère qu'elle doit être couplée à l'étude d'autres caractéristiques du comprimé. Par exemple, il faut sans doute aussi tenir compte de la cohésion intrinsèque de chacun des produits. Dans les exemples de notre étude, les composés possédant le  $a_0$  le plus petit (SDLac et SDMan) sont aussi ceux qui ont la cohésion la plus forte, ce qui leur permet peut-être d'éviter le décalottage. ALac, MLac, ACP et DCP présentent quant à eux une tabletabilité équivalente (cf. section 2.2.2.2), mais ALac et MLac possèdent un  $a_0$  plus petit. Ceci explique peut-être qu'ils soient plus sensibles au décalottage que ACP et DCP. Ce point reste à approfondir et d'autres paramètres tels que la RDP sont peut-être aussi à prendre en compte.



L'approche proposée jusqu'à présent était une approche suivant des critères de rupture en contrainte qui caractérisaient uniquement la partie amorçage de la rupture. Une description complète des mécanismes de rupture incluse aussi l'étude de la propagation des fissures comme indiquée plus haut dans la partie bibliographique. Cela nécessite d'envisager une autre approche de la rupture des comprimés basée sur l'utilisation la M.E.L.R. et ceci est l'objet du dernier chapitre de ce manuscrit.

# Chapitre 4

## Application de la M.E.L.R. au comprimé pharmaceutique

### Sommaire

---

<b>4.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>104</b>
<b>4.2</b>	<b>Étude expérimentale des vitesses de propagation des fissures lors d'un essai Brésilien sur comprimé pharmaceutique</b>	<b>105</b>
4.2.1	Protocole expérimental	105
4.2.2	Résultats et discussion	107
4.2.2.1	Étude préliminaire de la rupture à partir des différents capteurs	107
4.2.2.1.1	Analyse du signal d'effort	107
4.2.2.1.2	Prise en compte du déplacement transverse	112
4.2.2.2	Calcul des vitesses de propagation à partir des images vidéo	113
4.2.2.2.1	Traitement des images vidéo	113
4.2.2.2.2	Calcul des vitesses de propagation à partir des données spatio-temporelles de la fissure	114
<b>4.3</b>	<b>Article 3</b>	<b>116</b>
<b>4.4</b>	<b>Conclusion</b>	<b>133</b>

---

### 4.1 Introduction

Comme nous venons de l'indiquer, si l'on souhaite analyser plus rigoureusement la rupture d'un matériau, il faut recourir aux concepts et au formalisme de la mécanique de la rupture. Pour rappel, la mécanique de la rupture a pour objectif principal de quantifier la résistance d'un matériau à la propagation d'une fissure (i.e. sa ténacité et/ou résilience). Il est donc tout à fait logique de trouver un certain nombre d'études ayant pour objectif d'estimer la ténacité de comprimé pharmaceutique. Pour rappel, les caractéristiques de ces différentes études sont évoquées plus en détails à la section 1.3.5. Malgré le nombre d'études traitant de ce sujet dans le domaine pharmaceutique, les géométries d'essais utilisées ne sont pas forcément les mieux adaptées au cas particulier des comprimés pharmaceutiques (cf. section 1.3.5).

Ce chapitre a pour objectif de caractériser le plus finement possible le comportement à rupture des comprimés pharmaceutiques soumis à un essai Brésilien par le biais de la M.E.L.R.. En effet, bien qu'il n'ait pas été utilisé à cet effet dans la littérature pharmaceutique, l'essai Brésilien a servi à calculer  $K_{Ic}$  dans d'autres domaines [38, 44, 86, 87, 11, 88, 30, 89], notamment sous le nom de Modified Ring test (MR). Ce chapitre

porte donc sur l'utilisation du test MR pour quantifier les grandeurs liées à la rupture que sont le facteur d'intensité des contraintes critique ou le taux de restitution d'énergie critique. Par la suite, nous privilégierons une approche énergétique.

Lors d'une précédente étude visant à déterminer la zone d'amorçage des fissures en fonction de la géométrie des échantillons, il a été constaté que les fissures pouvaient atteindre des vitesses de propagation très élevées (plusieurs centaines de  $m.s^{-1}$ ) [5]. Or, les différentes études précédemment citées, bien qu'elles permettent de déterminer de manière relativement simple des facteurs d'intensité des contraintes, ne tiennent à aucun moment compte des possibles effets inertiels induits par la propagation de la fissure (cf. section 1.3.3.2). En effet, comme discuté en section 1.3.4, l'avancée de la fissure provoque des champs de déformations proches du front de fissure qui, même lorsqu'ils sont infimes, représentent une énergie cinétique. Plus la vitesse de propagation de la fissure est élevée et plus ces effets seront importants [93, 134, 135]. À des vitesses de propagation de l'ordre de plusieurs centaines de  $m.s^{-1}$ , si les effets inertiels ne sont pas pris en compte, ils peuvent mener à une forte sur-estimation des propriétés du matériau en ce qui concerne sa résistance à la propagation d'une fissure. La simulation numérique est généralement recommandée pour évaluer les effets inertiels [102, 13] et ainsi estimer soit le facteur d'intensité des contraintes dynamique  $K_{Id}$ , ou le taux de restitution d'énergie dynamique  $G_{Id}$ .

Dans ce chapitre nous allons d'abord étudier la vitesse de propagation des fissures lors du test Brésilien pour les différents matériaux considérés. Nous présenterons ensuite, dans l'article 3, la méthodologie que l'on peut utiliser lorsque les effets inertiels ne sont plus négligeables.

## 4.2 Étude expérimentale des vitesses de propagation des fissures lors d'un essai Brésilien sur comprimé pharmaceutique

### 4.2.1 Protocole expérimental

Si l'on veut être capable de calculer la vitesse de propagation des fissures durant un essai (ici un essai Brésilien), il faut être en mesure d'accéder aux données spatio-temporelles de la pointe de fissure  $a(t)$  durant la propagation de cette dernière. Compte tenu de la rapidité attendue du mécanisme observé, il a été choisi d'utiliser une caméra haute vitesse, ici une FASTCAM SA5 (photron, USA). Elle possède une résolution de 1024 x 1024 pixels pour des fréquences d'acquisitions allant jusqu'à 7  $kHz$  et une fréquence d'acquisition maximale de l'ordre de 1  $MHz$ .

Au cours de cette étude, la fréquence d'acquisition est comprise entre 465 000 et 525 000 images par seconde. Une telle fréquence d'acquisition implique de réduire la résolution spatiale de la fenêtre d'enregistrement qui passe de 1024 x 1024 pixels à 320 x 24 pixels dans notre expérience. Pour améliorer la visualisation de la fissure, de l'encre verte a été appliquée sur la surface du comprimé, cette couleur étant celle associée à la meilleure réponse spectrale de la caméra. La taille de la fenêtre d'enregistrement est représentée en tirets rouges sur la Fig. 4.1. Elle est centrée sur une moitié de l'échantillon. La taille des trous utilisés dans cette étude a été fixée à 0,5  $mm$ .

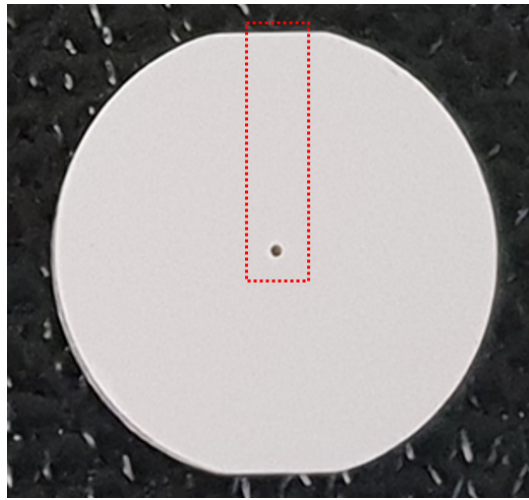


FIGURE 4.1: Illustration de la position de la fenêtre d'enregistrement sur l'échantillon.

Outre l'utilisation d'une caméra haute vitesse, différents types de capteurs ont aussi été utilisés lors de la campagne expérimentale. L'ensemble du dispositif expérimental (exception faite des lampes froides) est représenté sur la Fig. 4.2. On note sur la Fig. 4.2 la présence d'un capteur d'effort piézoélectrique 9011A (Kistler, Germany) de  $16\text{ kN}$ . En plus du capteur d'effort, deux capteurs de déplacement laser haute vitesse et haute précision LK-H082 (Keyence, Japan) ont été utilisés dans le cas du ALac. Ces derniers possèdent une fréquence d'échantillonnage de  $392\text{ kHz}$  et une précision inférieure au micromètre. Ces capteurs laser sont pointés sur la tranche du comprimé, permettant ainsi de mesurer le déplacement transverse  $\delta_T$  de l'échantillon en cours d'essai et donc son ouverture lors de la fissuration. Enfin, bien qu'elles ne soient pas représentées sur le schéma présenté à la Fig. 4.2, deux lampes froides Dedocool (Dedolight, USA) d'une puissance de  $250\text{ W}$ , ont aussi été utilisées pour répondre aux exigences de l'étude vidéo à grande vitesse concernant l'éclairage.

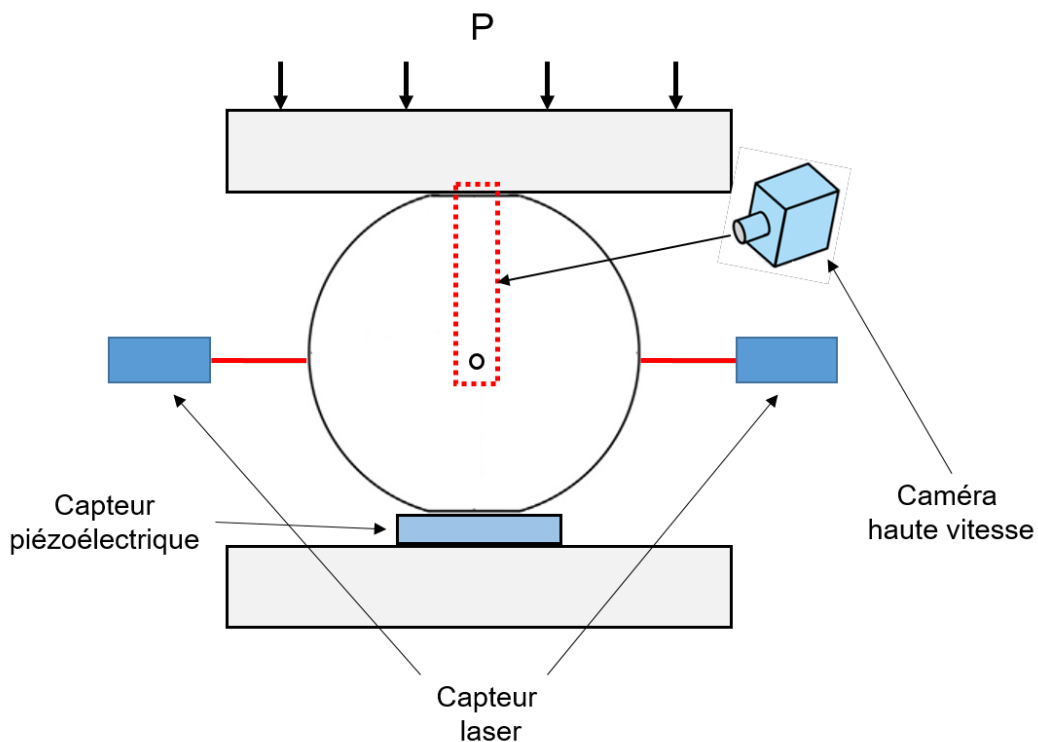


FIGURE 4.2: Vue schématique du montage expérimental.

Ce montage a été installé sur une machine d'essai de compression classique Zwick Z250 (Zwick / Roell, Germany). Le déplacement longitudinal  $\delta_L$  a été mesuré à l'aide du transformateur différentiel linéaire variable (LVDT) interne de la machine d'essai. La vitesse de sollicitation  $\dot{\delta}$  a été fixée à  $0,05 \text{ m.s}^{-1}$ . L'ensemble des essais a été réalisé à température ambiante. Toutes ces mesures ont été synchronisées afin d'accéder à tout moment à l'évolution de  $\delta_L$ ,  $\delta_T$  et de la longueur de fissure ( $a$ ) en fonction de la charge  $P$ . Cet essai a été appliqué aux six matériaux introduits dans le cadre de ce travail de thèse (i.e. : ALac, MLac, SDMan, SDLac, ACP et DCP) à un point de compression de  $200 \text{ MPa}$ . L'ensemble des échantillons possède une géométrie identique : comprimé de  $16 \text{ mm}$  de diamètre avec des méplats de  $30^\circ$ , une épaisseur de  $3,5 \text{ mm}$  et un trou de  $0,5 \text{ mm}$  au centre. Pour information le trou de  $0,5 \text{ mm}$  a été inséré par usinage selon la méthodologie présentée en annexe (cf. Annexe : Usinage des comprimés).

## 4.2.2 Résultats et discussion

### 4.2.2.1 Étude préliminaire de la rupture à partir des différents capteurs

#### 4.2.2.1.1 Analyse du signal d'effort

Lors de la rupture, le signal d'effort présente une chute significative. Une étude plus poussée de cette chute d'effort devrait donc nous fournir des informations sur la propagation de la fissure. Les évolutions typiques de la force  $P(t)$  obtenues lors d'un essai Brésilien sur des comprimés troués contenant des méplats sont présentées à la Fig. 4.3 pour les différents matériaux utilisés dans cette étude. On constate tout d'abord à partir de la Fig. 4.3 que la force augmente dans un premier temps de manière non-linéaire puis linéairement jusqu'à rupture. Cette non-linéarité au début de la courbe  $P(t)$  pourrait s'expliquer par une mise en place de l'échantillon en début d'essai (aucune pré-charge n'est utilisée). On note également la présence d'une reprise d'effort après la "première" rupture de l'échantillon. Ceci a déjà été observé dans d'autres études [38, 44, 86, 87, 11, 88, 30, 89] et ce type de courbe est caractéristique de la géométrie MR. En effet, la première fissuration ne provoque pas la ruine complète de la structure, l'échantillon restant en place du fait des frottements entre les plateaux et les méplats. Une fissuration secondaire est généralement nécessaire pour provoquer la rupture totale de l'échantillon et donc le retour de la force à 0. On ne s'intéressera ici qu'à la première chute d'effort.

On peut voir sur la Fig. 4.3 que la forme des chutes d'effort n'est pas identique d'un matériau à l'autre. En observant de plus près ces dernières, au moins deux types de comportements à rupture semblent émerger. Une première famille comprenant l'ACP, le DCP et le MLac (Fig. 4.3-a,b & c) semble présenter une chute moins brutale, avec la présence d'un adoucissement marqué au début de la chute d'effort. Cet adoucissement en début de chute d'effort pourrait s'expliquer par le développement de la FPZ (cf. 1.3.3.1.2) et notamment par la création de micro-fissures en amont de l'apparition de la fissure principale. La seconde famille regroupant quant à elle le SDLac, le SDMan et l'ALac (Fig. 4.3-d,e & f), semble présenter un adoucissement plus limité ainsi qu'une rupture plus brutale, i.e. une durée de chute d'effort plus faible. En outre, on observe aussi pour cette dernière famille de produits un phénomène d'oscillations sur le signal d'effort juste après la chute d'effort. Ces oscillations pourraient être dues à la propagation d'ondes résultantes d'une rupture dynamique des échantillons considérés.

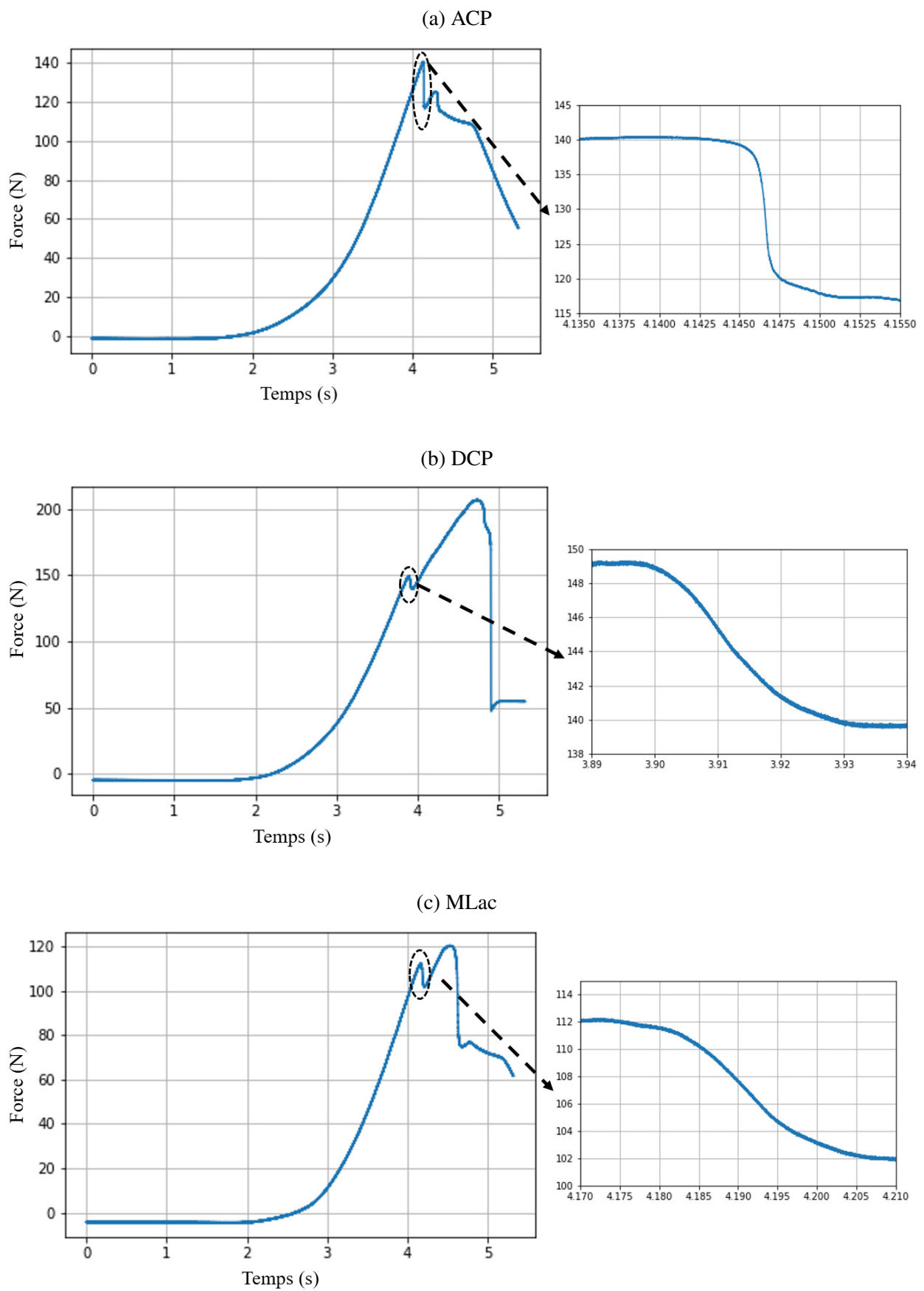


FIGURE 4.3: Courbes typiques  $P(t)$  et chutes d'effort associées obtenues pour les différents matériaux lors d'un essai Brésilien.

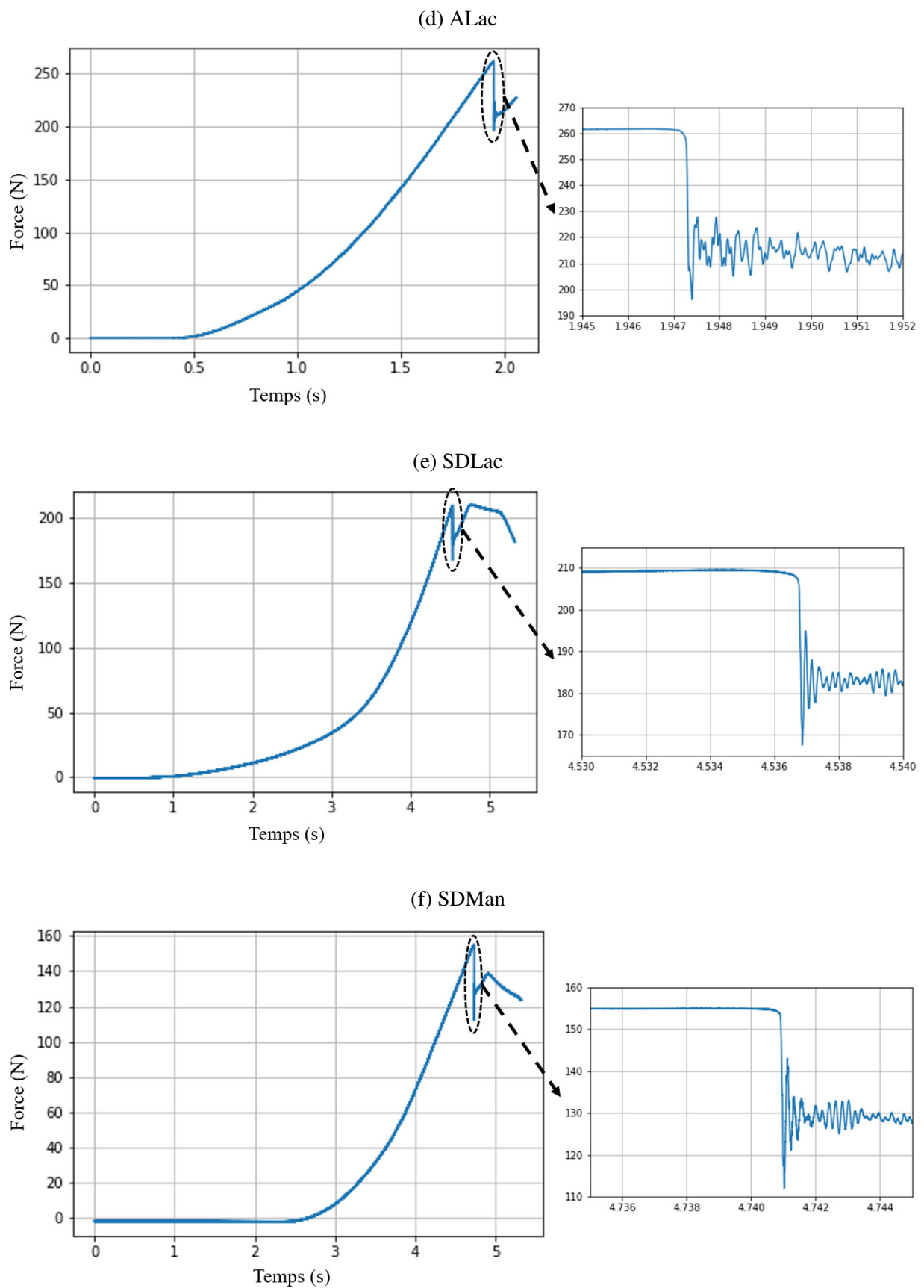


FIGURE 4.3: Courbes typiques  $P(t)$  et chutes d'effort associées obtenues pour les différents matériaux lors d'un essai Brésilien (cont.).

La rupture de l'échantillon peut donc être séparée en une partie d'adoucissement correspondant au développement de la FPZ et une partie de chute d'effort qui correspond à la propagation de la fissure. Ceci confirme le caractère quasi-fragile des comprimés pharmaceutiques. Les résultats présentés à la Fig. 4.3, semblent clairement indiquer des différences de comportement à rupture suivant les produits, notamment en termes de durée. Pour mieux comparer les différents produits, la Fig. 4.4 superpose les différents signaux d'effort observés précédemment en les adimensionnant par la force à rupture  $P_{rupture}$ . Cette représentation confirme les différences importantes entre les produits. La période d'adoucissement est beaucoup plus courte pour le SDLac, le SDMan et l'ALac que pour les autres produits. De plus leur chute d'effort ne dure que quelques  $\mu s$  alors qu'elle est de plusieurs ms pour l'ACP, le DCP et le MLac.

La chute d'effort correspond à une évolution quasi-linéaire de la force en fonction du temps. Pour caractériser la rapidité de cette chute d'effort il est possible de calculer le coefficient directeur de la partie linéaire de la courbe (notée  $C_{dir}$ ) par une régression linéaire. Ces résultats sont présentés dans le Tab. 4.1.

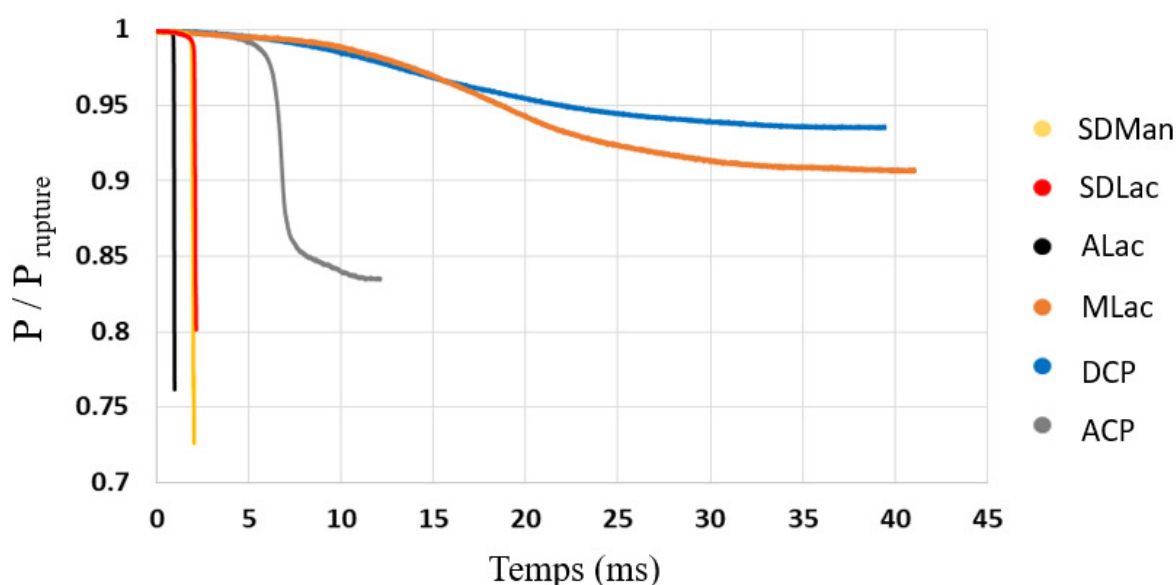


FIGURE 4.4: Comparaison des différentes chutes d'effort obtenues suivant les produits.

Les différentes valeurs de  $C_{dir}$  permettent de donner une première comparaison quantitative des différentes chutes d'effort observées. Pour des produits comme le DCP ou le MLac,  $C_{dir}$  est de l'ordre de quelques dixièmes de N/ms alors qu'il peut atteindre quelques centaines de N/ms pour le SDMan ou le SDLac, voire même le millier de N/ms pour l'ALac. Ceci correspond à une variation de presque quatre ordres de grandeur en fonction des produits, ce qui laisse penser que certains matériaux pourraient présenter une rupture dynamique.

Les résultats présentés au Tab. 4.1 ont clairement montré que suivant le produit considéré la rupture se déroule dans des intervalles de temps très différents. Une autre approche pourrait consister à essayer d'estimer la vitesse de propagation de la fissure en fonction de la durée de cette chute d'effort. Pour cela, on suppose que la fissure se propage durant la partie linéaire de la chute d'effort (i.e. celle sur laquelle on a estimé le  $C_{dir}$ ), étant donné que l'on assume que lors de la phase d'adoucissement, on observe un développement de la FPZ et non une propagation de la fissure. Ainsi si l'on couple à cette durée de chute d'effort  $\langle \Delta_t \rangle$  des mesures post-mortem de la longueur des fissures obtenues à l'aide d'un MEB sur des échantillons soumis à un essai Brésilien, on est en mesure de calculer une vitesse moyenne apparente de propagation des fissures pour les différents produits. Ces résultats sont reportés dans le Tab. 4.2.



Produits	$N^{\circ}$ échantillon	$C_{dir}$ (N/ms)	$R^2$ (-)
ACP	1	-24,5	0,993
	2	-6,53	0,996
DCP	1	-0,74	0,935
	2	-0,42	0,992
MLac	1	-1,25	0,989
	2	-0,54	0,996
ALac	1	-1250	0,992
	2	-1240	0,996
	3	-1520	0,993
	4	-1000	0,993
	5	-979	0,992
	6	-1178	0,994
SDMan	1	-393	0,964
	2	-419	0,957
	3	-438	0,910
	4	-432	0,897
SDLac	1	-403	0,977
	2	-227	0,995
	3	-108	0,998
	4	-363	0,981

TABLE 4.1: Évolution de la rapidité de la chute d'effort en fonction des produits.

Il va de soi que de telles mesures ne nous permettent pas de calculer la vitesse réelle de propagation des fissures. Cependant, elle devrait nous permettre de définir la vitesse minimale à laquelle les fissures doivent se propager dans les différents matériaux. Les résultats présentés dans le Tab. 4.2 montrent que pour des produits comme le DCP, le MLac et l'ACP la vitesse minimale moyenne de propagation des fissures  $\langle \dot{a} \rangle_{app}$  est comprise entre 0,3 et 6,5 m/s. Le SDMan, le SDLac et l'ALac possèdent quant à eux des  $\langle \dot{a} \rangle_{app}$  compris entre 67 et 182 m/s, ce qui laisse entrevoir que ces trois produits ont de grandes chances d'être soumis à une rupture dynamique (RCP : Rapid Crack Propagation) lors d'un essai Brésilien. En effet comme on peut le voir dans le Tab. 4.2, ces trois produits possèdent des ratios  $\langle \dot{a} \rangle_{app} / c_R$  proches de la limite des 10%, à partir de laquelle la propagation de la fissure est considérée comme dynamique. Si l'on souhaite donc quantifier les effets inertiels induits par la propagation de la fissure, la seule étude de la chute d'effort n'est évidemment pas suffisante. Bien qu'elle permette de confirmer la présence de RCP dans certains matériaux, elle ne permet pas réellement de calculer la vitesse de propagation des fissures. Ces résultats confirment donc comme attendu la nécessité d'avoir recours à une caméra haute vitesse si l'on souhaite être en mesure d'obtenir de telles informations (i.e.  $\dot{a}$ ).

Produits	$\langle a \rangle$ (mm)	$\langle \Delta_t \rangle$ (ms)	$\langle \dot{a} \rangle_{app}$ (m/s)	$\langle \dot{a} \rangle_{app} / c_R$ (-)
ACP	6,53	1,0	$6.5 \pm 8.3e-1$	$6.9e-3 \pm 1.2e-3$
DCP	6,04	18,5	$3.3e-1 \pm 8.4e-2$	$1.2e-4 \pm 4.2e-5$
MLac	6,80	11,5	$5.9e-1 \pm 1.3e-1$	$4.6e-4 \pm 7.5e-5$
ALac	6,90	$3.8e-2$	$182 \pm 25$	$1.3e-1 \pm 2.4e-2$
SDMan	7,11	$1.1e-1$	$67 \pm 8,0$	$5.2e-2 \pm 8.5e-3$
SDLac	6,60	$9.3e-2$	$71 \pm 9,2$	$6.1e-2 \pm 1.1e-2$

TABLE 4.2: Vitesse moyenne apparente de propagation des fissures selon les produits.

#### 4.2.2.1.2 Prise en compte du déplacement transverse

Avant de s'intéresser au calcul de la vitesse de propagation des fissures à partir de l'analyse des images vidéo, il reste un point évoqué dans le protocole expérimental qui n'a pas encore été abordé ici. Il s'agit de l'utilisation des capteurs de déplacement laser haut vitesse utilisés pour mesurer le déplacement transverse  $\delta_T$  de l'échantillon en cours d'essai. Comme indiqué précédemment ces derniers n'ont été utilisés que dans le cas du ALac et ce afin de voir s'il était possible d'obtenir des informations complémentaires quant à la rupture dynamique de ce matériau avec un tel type de mesure. Une évolution typique de la force  $P(t)$  et du déplacement transverse  $\delta_T(t)$ , est présentée à la Fig. 4.5.

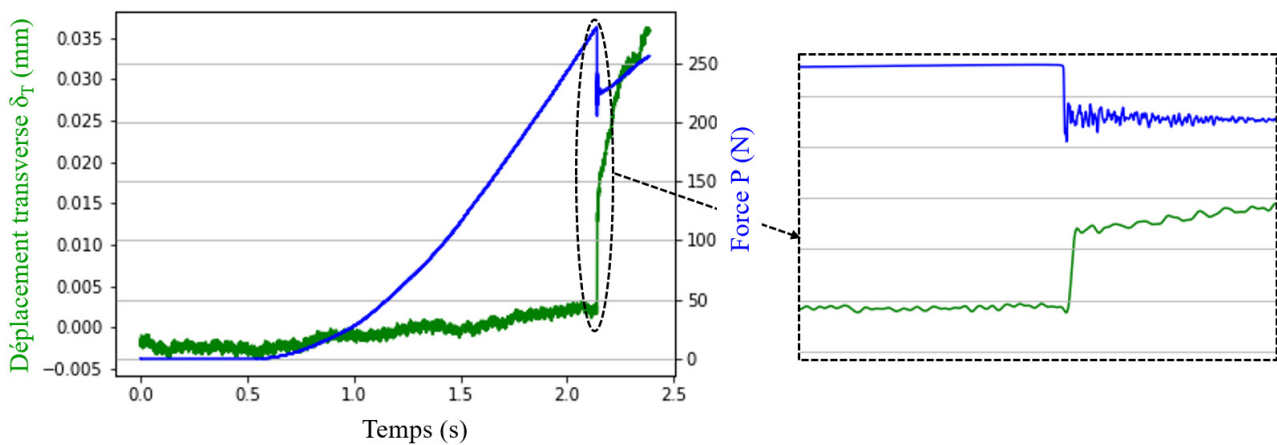


FIGURE 4.5: Courbes typiques  $P(t)$  et  $\delta_T(t)$  obtenues pour l'ALac lors d'un test brésilien.

On constate sur la Fig. 4.5, qu'au moment où la rupture se produit, c'est-à-dire lors de la chute d'effort, on observe un saut du signal de  $\delta_T$ . Avant le pic de rupture,  $\delta_T$  augmente lentement pendant le chargement de l'échantillon. On peut donc en déduire que ce changement soudain sur le signal de  $\delta_T$  est dû à l'ouverture du comprimé consécutivement au passage de la fissure. La valeur moyenne mesurée (sur les 6 échantillons) de ce saut est de  $\langle \Delta\delta_T \rangle \approx 26 \pm 6 \mu m$ . Outre la valeur de ce saut, il peut aussi être intéressant d'étudier sa "soudaineté", en effet, un saut "brutal" devrait s'expliquer par la rapidité de propagation de la fissure. La vitesse d'ouverture moyenne du comprimé peut être estimée à l'aide des courbes  $\delta_T(t)$ . Sa valeur moyenne est de  $\langle \Delta\dot{\delta}_T \rangle \approx 1.5 \pm 0.4 m.s^{-1}$ . La soudaineté à laquelle le déplacement transverse a changé (voir Fig. 4.5), corrélée à la vitesse à laquelle la force a chuté (cf. Tab. 4.1) confirme la forte possibilité que l'ALac soit soumis au RCP. Bien que ce type de mesure soit intéressant d'un point de vue phénoménologique (i.e. validation de la RCP), il ne fournit pas plus d'information que l'étude du signal d'effort sur la vitesse de propagation des fissures.

## 4.2.2.2 Calcul des vitesses de propagation à partir des images vidéo

### 4.2.2.2.1 Traitement des images vidéo

Afin d'estimer la vitesse réelle de propagation de la fissure, il est nécessaire d'être en mesure de suivre la position du sommet de fissure en cours de propagation. Comme expliqué en début de chapitre, il a été choisi ici d'utiliser une caméra vidéo haute vitesse. Un exemple d'images brutes obtenues lors de la propagation d'une fissure dans un comprimé pharmaceutique à l'aide de la caméra haute vitesse (fréquence d'acquisition :  $4,65 \cdot 10^5 \text{ Hz}$ ) est donné à la Fig. 4.6. Sur cette dernière seuls deux instants de la propagation sont représentés. La première image correspond à l'instant  $t_0$  précédant le début de la propagation de la fissure. La dernière, quant à elle, représente la fin de la propagation, lorsque la fissure est le plus visible, car le comprimé commence à s'ouvrir.

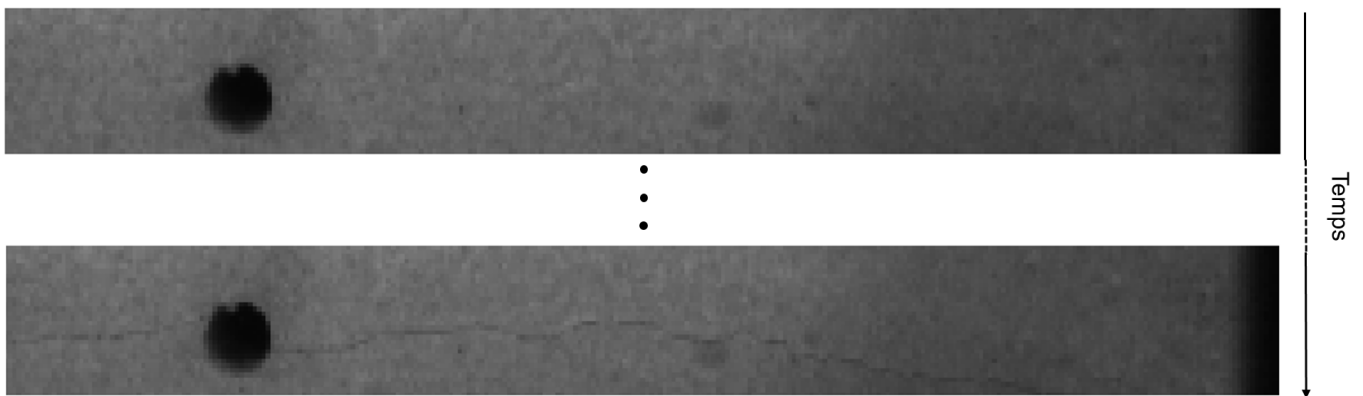


FIGURE 4.6: Images brutes typiques obtenues à l'aide de la caméra haute vitesse à une fréquence d'acquisition de  $4,65 \cdot 10^5 \text{ Hz}$ .

On constate que, comme annoncé en début de chapitre, la résolution de l'image est faible (Fig. 4.6). Par conséquent si l'on souhaite suivre l'avancée de la fissure photo par photo, quelques étapes préliminaires de traitement de l'image seront nécessaires. La première étape va consister à découper l'image brute pour ne garder que ce qui concerne le comprimé. En effet, comme on peut le voir sur la Fig. 4.2, notre fenêtre d'enregistrement comprend entre autre une partie du plateau de chargement supérieur. Une fois cette étape terminée on peut donc réajuster les niveaux de gris de notre image, pour en augmenter le contraste. La dernière étape va consister en un redimensionnement de la taille de notre image (en conservant son ratio hauteur/largeur), via une interpolation fréquentielle de type "zero-padding", ce qui nous permet de sensiblement améliorer sa résolution (en  $px/mm$ ). Une fois cette succession d'étapes effectuée, on obtient le résultat illustré à la Fig. 4.7.

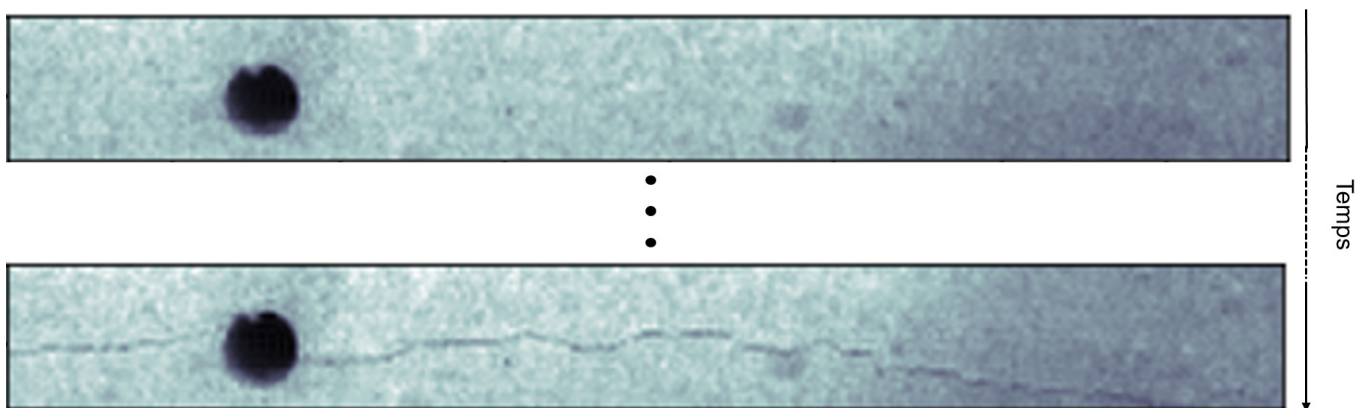


FIGURE 4.7: Résultat du post-traitement des images.

#### 4.2.2.2 Calcul des vitesses de propagation à partir des données spatio-temporelles de la fissure

Une fois les différents traitements d'images effectués, il faut maintenant localiser la pointe de la fissure en cours de propagation (voir la Fig. 4.8). Pour améliorer la localisation du fond de fissure, des lignes noires droites ont été tracées (voir la Fig. 4.8). On peut observer sur la Fig. 4.8 que la fissure s'amorce et se propage à une vitesse très élevée, car deux images ne sont séparées que par environ 2 microsecondes. Le temps  $t_0 = 0 \mu\text{s}$  est choisi comme point de référence où la fissure commence à se propager dans un régime dynamique. Au temps  $t_3 = 6,45 \mu\text{s}$ , le comprimé est presque complètement fissuré. Il est intéressant de reporter ces points sur la courbe d'effort. Sur la Fig. 4.9, le point A correspond au temps  $t_0$  et le point B au temps  $t_3$ . Le point A se situe à la fin de la phase d'adoucissement, c'est-à-dire à la fin du développement de la FPZ, comme on pouvait s'y attendre. On note par ailleurs que le point B se situe avant la fin de la chute d'effort. La vitesse de propagation de la fissure sera donc supérieure à celle estimée précédemment à l'aide du signal de force. Cette première analyse rapide de la Fig. 4.8, confirme donc définitivement la présence de RCP dans au moins l'un des produits testés (ici le ALac).

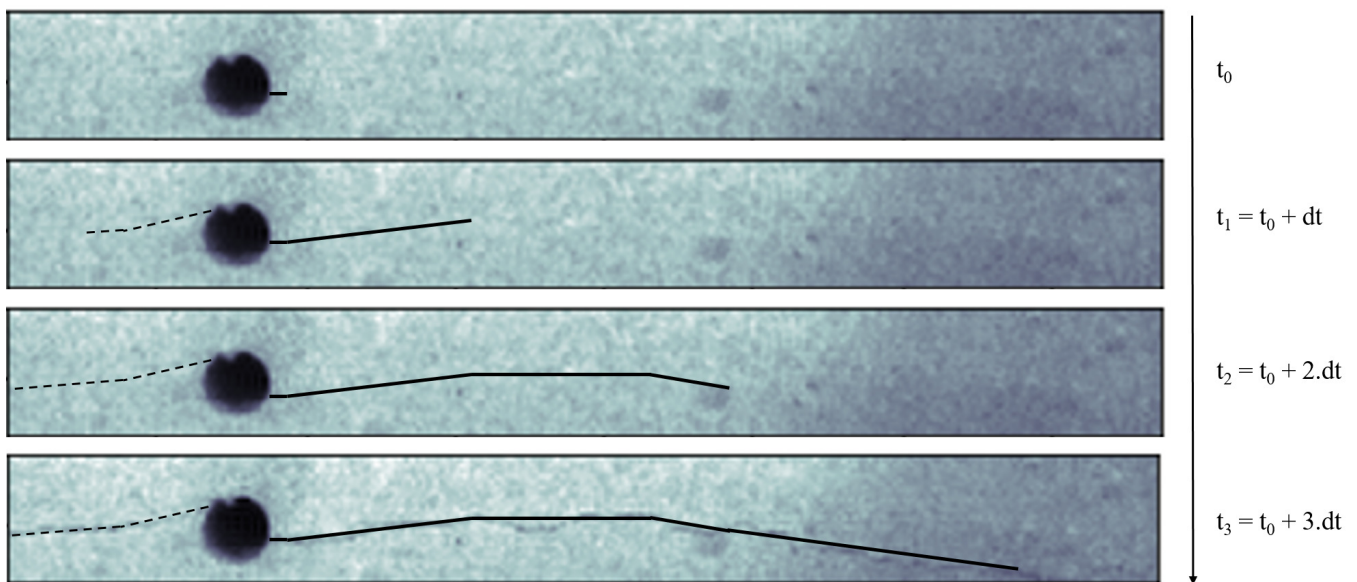


FIGURE 4.8: Images typiques de la propagation rapide d'une fissure dans un comprimé pharmaceutique à une fréquence d'acquisition de  $4,65 \cdot 10^5 \text{ Hz}$ , exemple du ALac.

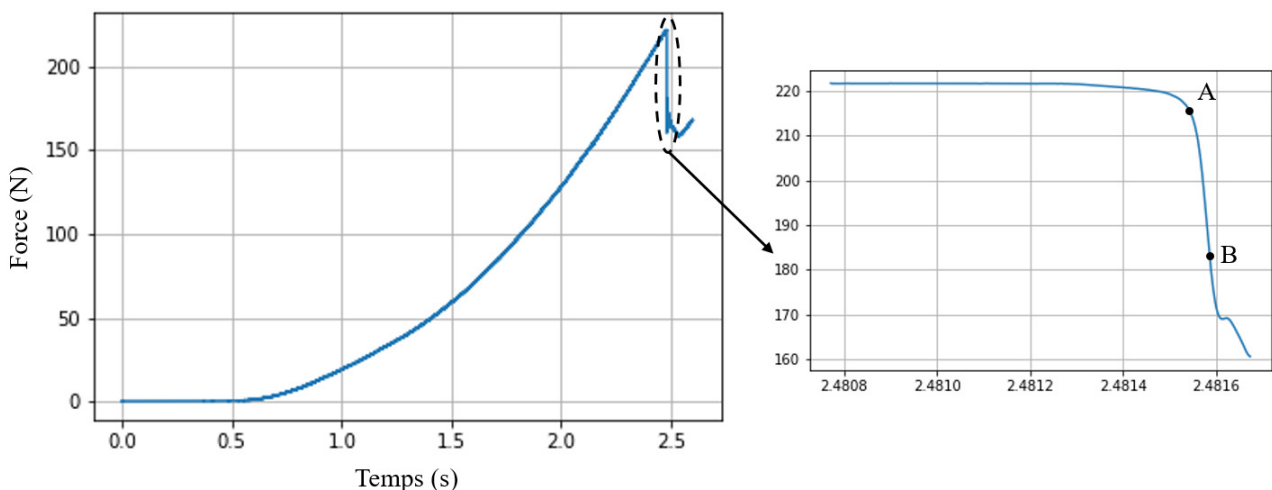


FIGURE 4.9: Localisation de la propagation de la fissure sur la courbe d'effort, exemple du ALac.

Compte tenu de la complexité de cette mesure (haute fréquence d'acquisition et faible résolution spatiale), il n'a pas été possible d'enregistrer la propagation des fissures pour l'ensemble des produits. En effet, pour certains produits (MLac, ACP et DCP) la trop faible résolution des images couplée à de plus faibles vitesses de propagation ont rendu impossible la mesure. Par conséquent, seuls Alac, SDMan et SDLac, ont permis le calcul de la vitesse de propagation des fissures. Là encore seules quelques propagations de fissures ont été enregistrées avec succès.

Ce type d'enregistrement nous permet donc de suivre la position du sommet de fissure (cf. Fig. 4.8) au cours du test brésilien. Celle-ci est représentée pour les différents échantillons testés sur la Fig. 4.10. Comme on peut le constater, la position du fond de fissure en fonction du temps peut être modélisée par une fonction linéaire. On utilise donc une régression linéaire basée sur la méthode des moindres carrés pour calculer la vitesse. À noter que le SDLac et le SDMan ont été mesurés à des fréquences d'acquisition de  $5,25 \cdot 10^5 \text{ Hz}$  contre  $4,65 \cdot 10^5 \text{ Hz}$  pour le ALac. Ceci explique le décalage sur l'axe des x.

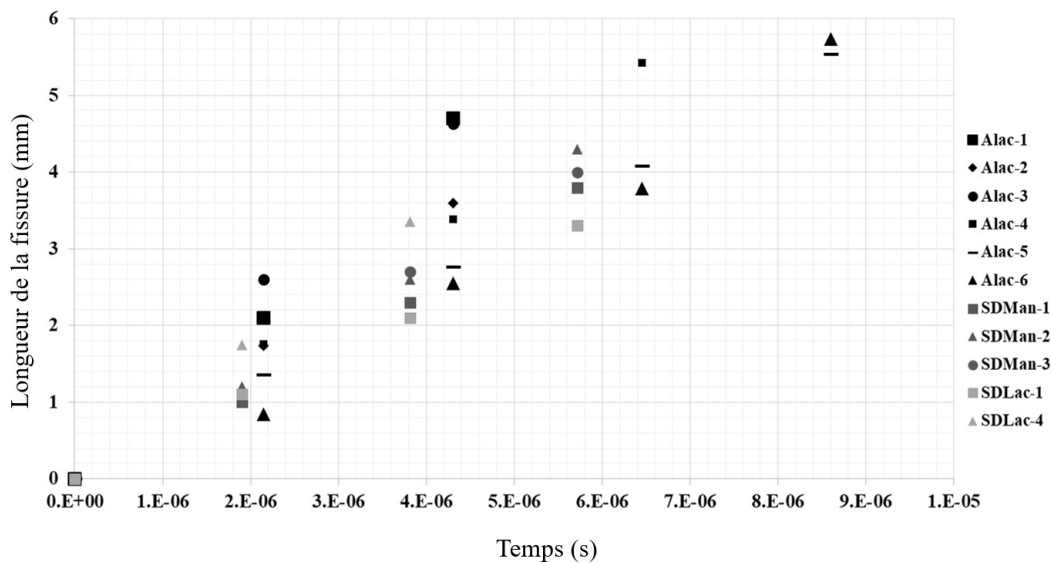


FIGURE 4.10: Position de la pointe des fissures en fonction du temps pour les différents échantillons testés.

Les vitesses de propagation des fissures  $\dot{a}$ , leurs valeurs relatives à  $c_R$  et le carré du coefficient de corrélation linéaire  $R^2$  pour les échantillons testés, sont donnés dans le Tab. 4.3. Pour chaque produit la valeur de  $c_R$  a été estimée à partir de l'Eq. (1.28). Les modules d'Young et les coefficients de Poisson utilisés ont été estimés en cours de compression à partir d'une technique développée au laboratoire [136]. De plus, le comprimé n'est pas un matériau homogène et n'est pas forcément isotrope. Les valeurs de  $c_R$  sont donc entachées d'une certaine incertitude.

Les résultats montrent d'abord que la fissure se propage à une vitesse relativement constante au sein d'un même échantillon. Pour le ALac les valeurs de  $\dot{a}$  varient de  $640 \text{ ms}^{-1}$  ( $\approx 0.44c_R$ ) à  $1090 \text{ ms}^{-1}$  ( $\approx 0.75c_R$ ) avec  $c_R \approx 1452 \text{ ms}^{-1}$ . Pour le SDMan les valeurs sont comprises entre  $638 \text{ ms}^{-1}$  ( $\approx 0.49c_R$ ) et  $724 \text{ ms}^{-1}$  ( $\approx 0.56c_R$ ) pour un  $c_R \approx 1295 \text{ ms}^{-1}$ . En ce qui concerne le SDLac on obtient des valeurs de  $\dot{a}$  comprises entre  $570 \text{ ms}^{-1}$  ( $\approx 0.49c_R$ ) et  $887 \text{ ms}^{-1}$  ( $\approx 0.76c_R$ ) avec  $c_R \approx 1162 \text{ ms}^{-1}$ . Il est à noter que l'incertitude sur la valeur de  $\dot{a}$  a été obtenue par propagation des incertitudes suivant la formule utilisant les différentielles totales exactes des différentes grandeurs ( $a$  et  $t$ ). Pour ce calcul, l'incertitude absolue sur la mesure de la longueur de la fissure a été estimée entre 0,3 et 0,4 mm suivant les produits. Pour ce qui est de l'incertitude absolue sur la mesure temporelle, il a été choisi de prendre comme valeur celle du temps d'obturation de notre caméra, qui a été fixé à environ 2  $\mu\text{s}$ . L'incertitude induite par la régression linéaire est considérée comme négligeable.

Les résultats présentés dans le Tab. 4.3 confirment clairement la présence de RCP durant l'essai Brésilien pour ces trois produits (ALac, SDMan et SDLac), avec des fissures se propageant à plusieurs centaines de m/s. On observe cependant une forte variation de la valeur de  $\dot{a}$  au sein d'un même matériau. Ceci provient peut-être de la variabilité de la micro-structure d'un comprimé à l'autre. En effet,  $\dot{a}$  est dépendant de la micro-structure du matériau. Une telle variation des résultats au sein d'un produit a pour conséquence que l'on ne voit pas de réelle différence sur la vitesse de propagation des fissures d'un matériau à un autre. Enfin, on peut voir que ces vitesses sont nettement supérieures à celles que l'on avait estimées à l'aide de la chute d'effort comme on pouvait s'y attendre. Cela illustre bien la nécessité de mettre en place un dispositif expérimental adapté au suivi de fissure (i.e. utilisation d'une caméra rapide) si l'on ne souhaite pas sous-estimer la vitesse de propagation des fissures et donc les effets inertiels.

Produits	$N^{\circ}$ échantillon	$\langle \dot{a} \rangle_S$ (m/s)	$R^2$ (-)	$\langle \dot{a} \rangle_S / c_R$ (-)
ALac	1	$1090 \pm 308$	0.9962	$0.75 \pm 0.23$
	2	$830 \pm 244$	0.9997	$0.57 \pm 0.18$
	3	$1080 \pm 304$	0.995	$0.74 \pm 0.23$
	4	$840 \pm 163$	0.9978	$0.58 \pm 0.13$
	5	$640 \pm 98$	0.9998	$0.44 \pm 0.08$
	6	$670 \pm 101$	0.9854	$0.46 \pm 0.08$
SDMan	1	$638 \pm 146$	0.9893	$0.49 \pm 0.14$
	2	$724 \pm 156$	0.9919	$0.56 \pm 0.15$
	3	$694 \pm 161$	0.9942	$0.54 \pm 0.15$
SDLac	1	$570 \pm 123$	0.9988	$0.49 \pm 0.13$
	4	$887 \pm 259$	0.9992	$0.76 \pm 0.26$

TABLE 4.3: Vitesses de propagation des fissures pour les différents échantillons testés.

Les différents résultats présentés dans cette section ont confirmé la présence de RCP lors d'un essai Brésilien pour au moins trois produits. De telles vitesses de propagation vont obligatoirement engendrer des effets inertiels non-négligeables.

### 4.3 Article 3

L'étude expérimentale précédente a permis de confirmer la présence d'un régime dynamique de propagation sous chargement quasi-statique lors d'essais Brésiliens réalisés sur des comprimés pharmaceutiques. Cette rupture est caractérisée par des mécanismes de propagation rapide de fissure (RCP) de l'ordre de plusieurs centaines de m/s qui vont générer des effets inertiels qui varient en fonction de la vitesse de propagation de la fissure [93, 134, 135] et de la géométrie de l'échantillon [137]. L'approche MR telle qu'elle est présentée dans littérature ne tient pas compte de la possibilité d'effets inertiels [38, 44, 86, 87, 11, 88, 30, 89]. Il ne peut donc être appliqué directement dans le cas de RCP. Il devient nécessaire d'estimer ces effets inertiels, ce qui est effectué généralement à l'aide de la simulation numérique [138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 97, 147]. C'est cette approche qui est présentée dans l'article 3.

# Dynamic fracture analysis in Brazilian test : application to pharmaceutical tablets

B. Croquelois <sup>a</sup>, J.B. Kopp <sup>b</sup>, J. Girardot <sup>b</sup>, P. Tchoreloff <sup>a</sup>, V. Mazel <sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Univ. of Bordeaux, CNRS, Arts et Metiers Institute of Technology, Bordeaux INP, INRAE, I2M Bordeaux, F – 33400 Talence, France*

<sup>b</sup> *Arts et Metiers Institute of Technology, Univ. of Bordeaux, CNRS, Bordeaux INP, INRAE, I2M Bordeaux, F – 33400 Talence, France*

*Preprint to be submitted*

## Abstract

In this paper, the flattened disk Brazilian test was used to evaluate the critical fracture parameter of a pharmaceutical tablet made of compressed anhydrous lactose powder. Following previous works, the energy release rate function was built thanks to experimental tests and numerical simulations. During the experimental tests, a high speed camera was used to capture the crack tip location during the dynamic propagation and Rapid Crack Propagation (RCP) mechanisms were observed. A numerical analysis was thus used to evaluate the dynamic correction factor needed to take into account the inertia effects due to the crack tip velocity. The results were then compared to those obtained with the classical analytic relation related to a crack propagation in a semi-infinite plate. After giving a range of fracture energy for the material, the necessity to take into account inertia effects in the estimate of the fracture energy of the material was finally discussed in the case of the Brazilian test.

## Keywords

Rapid crack propagation, Dynamic energy release rate, Dynamic fracture, Pharmaceutical tablet, Brazilian test, inertia effect

## 1 Introduction

The compaction of powders is widely used in the pharmaceutical industry because tablets have proven to be a very effective and economic mean of drug delivery [1]. The tablet is, in terms of volume, by far the most frequently adopted pharmaceutical dosage form [1, 2]. For pharmaceutical tablets, mechanical strength is an important property. Indeed, tablets must possess a minimum mechanical strength to sustain potential loadings encountered during processing and handling [1, 3]. Moreover, the mechanical strength is also linked with classical issues that arise during the manufacturing of tablets like capping or lamination. These mechanisms induce crack initiation and propagation which are responsible for the collapse of the tablet. A good quantification of the mechanical behavior of a tablet is thus of great importance from an industrial perspective [4].

The classical approach in the pharmaceutical field for the characterization of the mechanical strength is to measure the tensile strength using the diametral compression test (also known as *Brazilian test*) or the three or four-point bending test. The Brazilian test makes it possible to measure relatively easily the tensile strength of the material in an indirect manner. It was first developed for concrete and rocks [5, 6] and more recently for composites, ice [7, 8] and other brittle materials for which direct tensile tests are difficult to perform. For the same reason, it was introduced, in the late 1960's for the characterization of pharmaceutical tablets [9, 10]. As the cylindrical shape is relatively easy to obtain when performing die compression, the Brazilian test is well suited for tablets. It presents nevertheless some disadvantages in his classical form with this kind of material [11, 12, 13]. Indeed, the localization of the crack initiation at the center of the specimen is theoretically expected with this sample geometry, but it was shown that it depends strongly on the microstructure of the material and the contact conditions between the compression platens and the sample [11]. The introduction of flat ends in the cylindrical sample (flattened brazilian disc) helps to ensure a crack initiation near the center of the specimen [11, 14]. Hiestand et al. [15] proposed moreover to insert a circular hole of controlled size at the center of the tablet. This artificial defects helps to take into account the complex microstructure of pharmaceutical tablets. By this way, the crack initiation is located at the hole edge.

If tensile strength is an interesting parameter for a routine characterization of tablets, a more in depth study of the fracture behavior of pharmaceutical tablets would require the determination of true fracture parameters like fracture toughness or critical energy release rate in mode I named  $K_{Ic}$  and  $G_{Ic}$ . These two equivalent material parameters are associated to the Linear Elastic Fracture Mechanics (LEFM) formalism and depend strongly on the sample geometry [16], the material fracture behaviour [17] and also the crack velocity [18].

In the pharmaceutical literature, many studies aimed to determine either the fracture toughness or the critical energy release rate in mode I of tablets [19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]. Most of these studies used a Single Edged Notch Beam Geometry (SENB). In this case, an analytical solution exists which makes it possible to measure  $K_{Ic}$ . Nevertheless, beams do not represent a classical form for pharmaceutical tablets, and in most of the studies, they are obtained using compression devices that are very far from those used in production in terms of compression kinematics (compaction speed, one-sided vs double sided compaction, etc.). It is well-known that compaction kinematics play an important role in the final tablet properties [1]. Moreover, it is complicated to generate correctly the pre-crack on the beams due to the great brittleness of the materials. It would thus be of interest to find another geometry that makes it possible to measure the fracture parameters of tablets.

In the literature, several studies have proposed to use the flattened Brazilian disc geometry to determine the fracture toughness of the materials especially for rocks. Some of these studies use samples with a central hole, and the test is then called the modified ring test [28, 29]. In other cases, no macroscopic defects are inserted in the structure [14, 30]. Nevertheless, in both cases the methodology to extract the fracture toughness is the same. Contrary to the case of the SENB, the methodology for the flattened Brazilian disc do not use the initiation of the propagation to determine the fracture parameters. In fact, during this test fracture initiation promotes a drop in the force experienced by the sample during the test but does not lead to the complete collapse of the structure. It is possible to show that, after an initial propagation that might be unstable, the crack stops, due to loading conditions before reaching the end of the sample, and that the propagation becomes stable [14, 29]. When calculating the stress intensity factor as a function of the crack length, a maximum is reached which corresponds to  $K_{Ic}$  and this maximum correspond in the test to the transition between the unstable and the stable regime. A complete description of the methodology can be found elsewhere [29]. One of the aim of this paper is to study the applicability of this methodology to pharmaceutical tablets.

Nevertheless, there is a fundamental limitation in the previous methodology. During the crack propagation, the fracture propagates in an "unstable" regime. During this regime, Rapid Crack



Propagation (RCP) could occur. RCP refers to a case where the crack propagates dynamically i.e. quicker than approximately 10 % of the Rayleigh wave speed of the material, named  $c_R$ . For a given isotropic material with a density  $\rho$ , a shear modulus  $\mu$  and a Poisson's ratio  $\nu$ , an estimation of  $c_R$  is given with an accuracy of  $\pm 0.6\%$  by [31] as :

$$c_R \approx (0.878 + 0.2\nu - 0.05(\nu + 0.25)^3) \sqrt{\frac{\mu}{\rho}}. \quad (1)$$

RCP is known to generate inertia effects which vary as a function of the crack velocity [32, 17, 33] and the sample geometry [34]. In the approach proposed in the literature for the modified ring test, the numerical calculation is performed in static mode. If RCP is present during the test, the static numerical modelling would thus not be appropriate to calculate fracture toughness or critical energy release rate in mode I. A dynamic correction factor as a multiplicative for the fracture toughness, named  $k$ , should be set as a function of the crack tip velocity  $\dot{a}$  [35, 36, 37]. This factor is obtained by evaluating inertia effects during a RCP.

Numerical simulations are recommended to evaluate inertia effects and to estimate either the dynamic stress intensity factor  $K_{Id}$  or the dynamic energy release rate  $G_{Id}$ . Two ways are classically investigated: the application phase simulation, where the crack propagates automatically, and the generation phase simulation, where the crack propagates manually [38]. The first one is most commonly used to predict the crack path which could induced the collapse of a structure. The Finite Element Method (FEM) mostly used involves several techniques: element erosion [39], adaptive meshing [40], cohesive zones [41] or Extended FEM (XFEM) [42, 43]. The generation phase simulation can be used to analyze experimental data. It was validated with the FEM and the discrete element method (DEM) for the dynamic propagation of crack in plate structures [44, 45, 46] or more recently in FEM for pipe structure [31, 18].

In this paper, the modified ring test will be used to evaluate the critical fracture parameter of tablets made of anhydrous lactose which is a classical pharmaceutical excipient. In the first part, experiments are performed to prove the presence of RCP during the test and to characterize it. Then, a dynamic analysis is used to evaluate the dynamic correction due to inertia effects. Finally the results of this numerical approach are compared to those obtained with the classic analytic relation from Broberg *et al.* [47] related to a crack propagation in a semi-infinite plate :  $k_{Broberg} = 1 - \dot{a}/c_R$ .

## 2 Material

### 2.1 Powder and compaction

The powder used to produce compacts in this study was an anhydrous lactose (ALac) (*DuraLac H*, Meggle, Wasseburg, Germany). An image of the powder grains can be found in Fig. 1-A. To perform the compaction experiments, the product was mixed with 1 % (w/w) of magnesium stearate (Cooper, Melun, France) to minimize the frictions in the die. The blending was performed at 49 rpm for 5 min using a turbula mixer (Type T2C, Willy A Bachofen, Muttenz, Switzerland).

All the compacts were produced using a compaction simulator *Styl'one Evolution* (Medelpharm, Beynost, France). This tableting press is a single station press. It is equipped with force sensors (accuracy 10 N) and the displacements of the punches are monitored with an accuracy of 0.01 mm. One set of flat-faced euro B punches was used (ACM, Avilly-Saint-Leonard, France) as already described elsewhere [4]. This set was made of punches especially designed to obtain flattened discs. The projection of the active surface of the punches can be found in Fig. 2-A. All the compacts were obtained using the same compaction kinematic (total compression time of about 100 ms). One

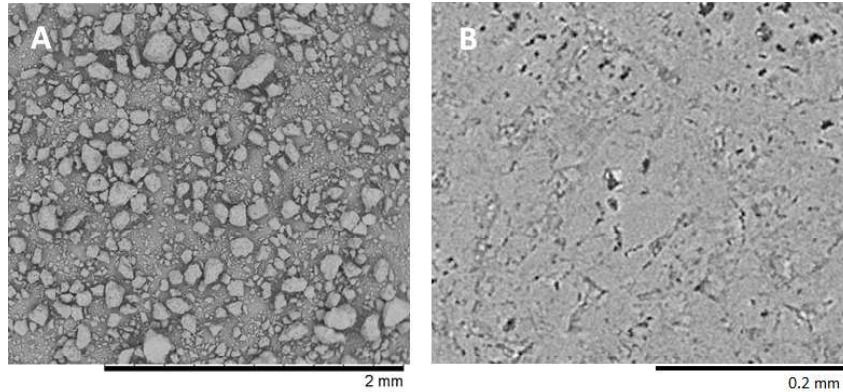


Figure 1: A: Photograph of the powder taken by scanning electron microscopy (SEM), B: X-ray tomography of a tablet after compression

compression pressure of 200 MPa was chosen for the selected product in order to obtain sufficiently strong tablets to perform the test. To avoid any size effect, all the compacts were manufactured with the same thickness (around 3.5 mm). The density was calculated using the weight and dimensions of the compacts. The tablet microstructure was captured with the help of X-ray microtomography (Fig. 1-B). It is highlighted that the tablet is an heterogeneous solid with pores. The pore geometry is directly correlated to the manufacturing process (compression pressure, material,...) [48, 49].

## 2.2 Tablet machining

It is known that the fracture behaviour of the material is governed by his intrinsic (pores for example) and extrinsic (scratches for example) defects. To limit the influence of these defects on the estimate of a fracture parameter, an artificial one was machined. A 0.5 mm diameter hole was introduced at the center of the tablet (see in Fig. 2-B). This controlled size defect ensures a crack initiation at the center of the tablet. The stored strain energy can be significantly different depending on the size of the hole, which potentially affects the crack velocity. The objective of the hole is to locate the initiation by limiting the initiation-propagation instability with the smallest possible stored strain energy. A hole size sufficient to localize and therefore slightly larger in size than the intrinsic defects of the material was therefore chosen. Propagation, not initiation, is then studied.

In the pharmaceutical field, two techniques are used to insert holes in the compacts: using specially designed punches[15, 50, 51, 52] or machining holes using a drill [53, 54]. In the present study the last method which was already successfully applied in the case of pharmaceutical tablets was used. It was observed that this process does not damage the sample near the hole[53].

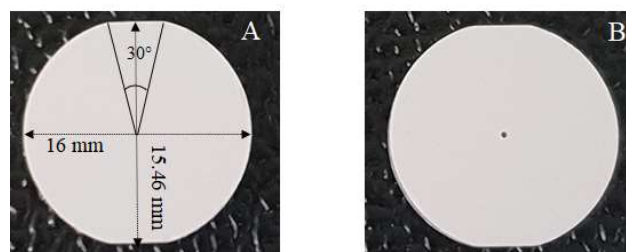


Figure 2: A: Projection of the active surface of the punches for the flattened geometry, B: Flattened Brazilian disk with a hole

### 3 Experimental method

The Brazilian test was performed with the help of a specific experimental set-up presented in Fig. 3. This set-up equipped a classical compression testing machine Zwick / Roell Z250. The longitudinal displacement  $\delta_L$  was measured using the internal Linear Variable Differential Transformer (LVDT) of the testing machine. The solicitation speed  $\dot{\delta}$  was set to  $0.05 \text{ m s}^{-1}$ . Fast laser sensors Keyence LK-H082 were also used at a sampling rate of 392 kHz to measure the transverse displacement  $\delta_T$  of the tablet during the RCP (see in Fig. 3-B). The applied force was measured using a 16 kN piezoelectric sensor Kistler 9011A.

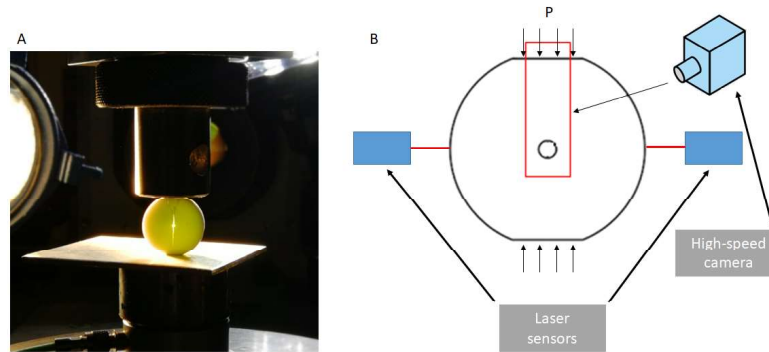


Figure 3: schematic view of the experimental set-up

A high-speed camera Photron FASTCAM SA5 was used to measure the spatio-temporal data  $a(t)$  of the crack tip during the crack propagation. The frame rate was set to 465 000 images per second. The frame was centered on half of the tablet. It measured  $320 \times 32$  pixels. To enhance the visualization of the crack, green ink was applied on the surface. This color corresponds to the best spectral response of the camera. All these measurements were synchronized in order to access at any time the evolution of the load  $P$  as a function of  $\delta_L$ ,  $\delta_T$  and  $a$ .

### 4 Experimental results

Dynamic fracture of pharmaceutical tablets was successfully recorded for six samples using the experimental set-up introduced in section 3. The entire test was performed at room temperature. A typical evolution of the force  $P(t)$  and transverse displacement  $\delta_T(t)$  obtained during crack propagation in a Brazilian test are presented in Fig. 4. It is observed that the load increases first non-linearly and then linearly. This non-linearity at the beginning of the  $P(t)$  curve can be explained by the positioning of the sample.

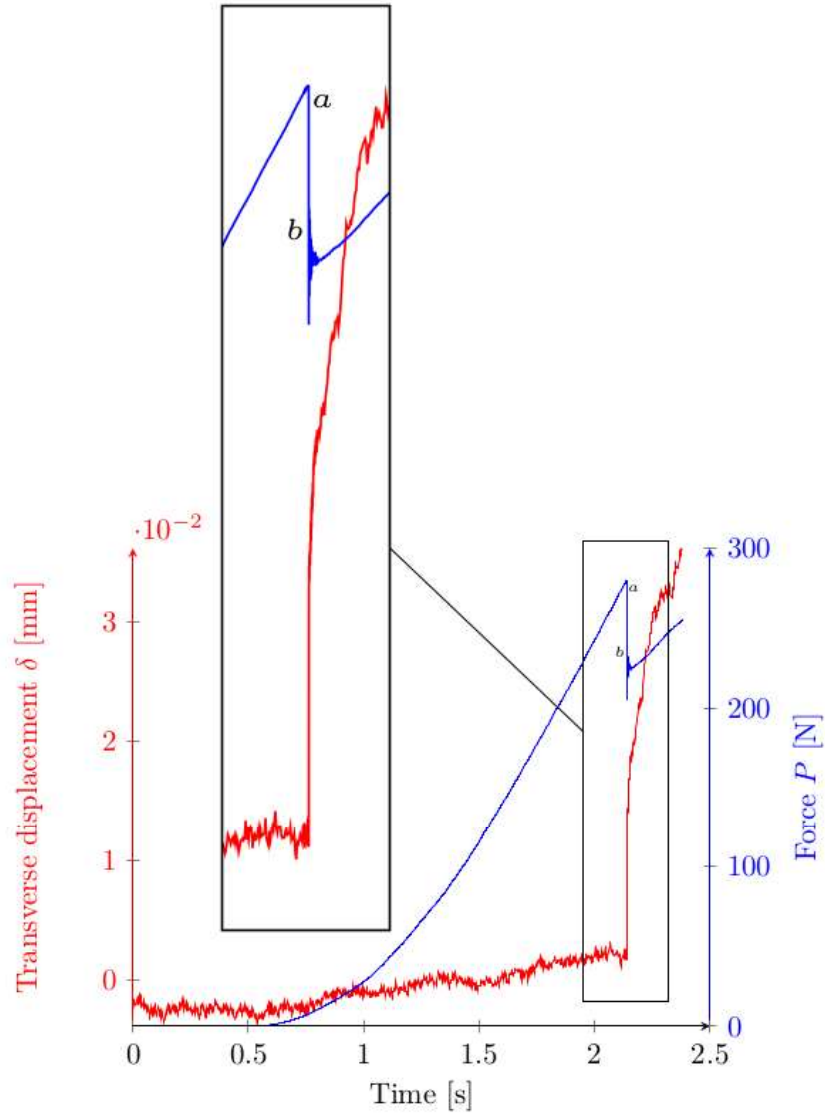


Figure 4: Typical curves  $P(t)$  and  $\delta_T(t)$  obtained during RCP in a Brazilian test.

Fracture occurs when the force signal shows a significant drop (about 0.3 times  $P_{max}$ ). At the same time a change in the  $\delta_T$  signal is observed thanks to the high-speed laser sensors. Before this,  $\delta_T$  increases slowly during the loading of the sample. The average measured value (over the 6 samples) of this change between A and B (see in Fig. 4-right) is about  $\langle \Delta\delta_T \rangle \approx 26 \pm 6 \mu m$ . The mean opening speed of the compact can be estimated using the  $\delta_T(t)$  curves. Its mean value is about  $\langle \Delta\dot{\delta}_T \rangle \approx 1.5 \pm 0.4 m.s^{-1}$ . The suddenness at which the force and the transverse displacement changed (see in Fig. 4), indicates a possible rapid propagation of the crack.

The RCP mechanism was confirmed with the recording of the crack propagation during the test (see in Fig. 5). This measurement is complex due to the high frame rate and the low spatial resolution. That is why only a few crack propagations were successfully recorded. To improve the localization of the crack tip, straight black lines were drawn (see in Fig. 5). It can be observed in Fig. 5 that the crack initiates and propagates with a very high velocity, as two pictures are only separated by 2 microseconds. The time  $t_0 = 0 \mu s$  is chosen as a reference point where the crack begins to propagate in a dynamic state (a point in the  $P(t)$  curve in Fig. 4). At time  $t_2 = 4.71 \mu s$  the tablet is almost

completely fractured ( $b$  point in the  $P(t)$  curve in Fig. 4).

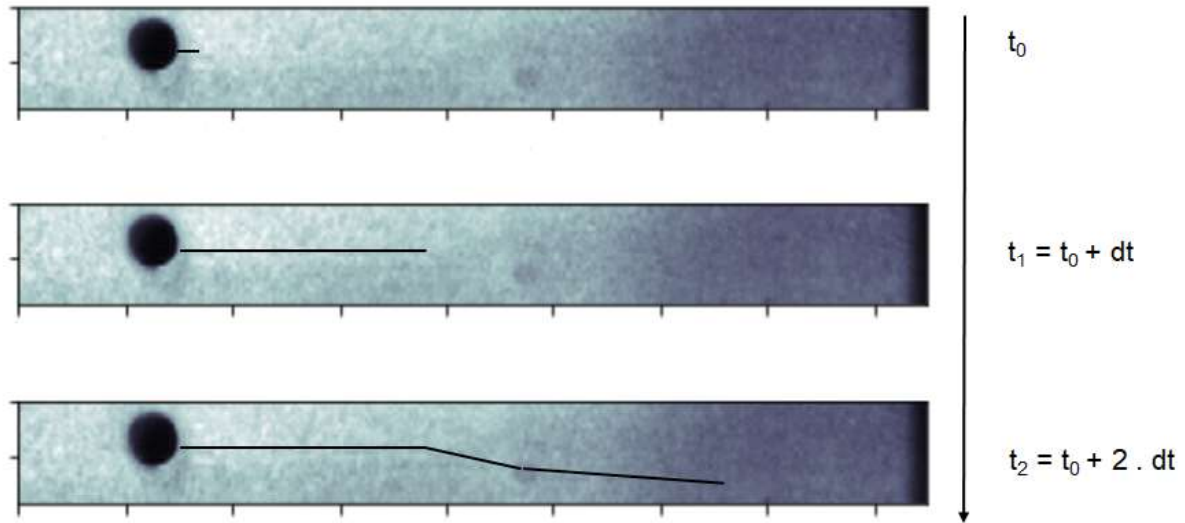


Figure 5: Typical images of high speed camera with a  $4.65 \cdot 10^5$  images per second sampling rate during rapid crack propagation in pharmaceutical tablet.

This type of recording allows us to follow the crack tip position over time while performing the Brazilian test. The crack tip position over time for the six tested samples is represented in Fig. 6. The evolution of the crack tip as a function of time can be modeled with a linear function. The linear regression is performed using the least squares method.

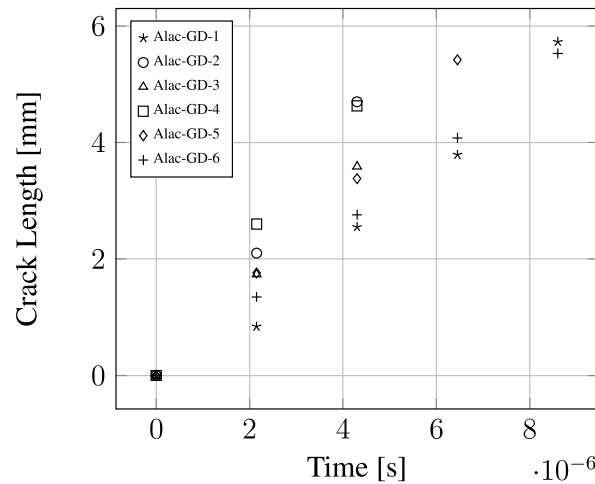


Figure 6: Crack tip position over time for the six tested samples

The crack propagation velocities as well as their values relative to  $c_R$  and the square of the linear correlation coefficient  $R^2$  for the tested samples are given in Tab. 1. The result shows first that the crack propagates for each sample at a relatively constant velocity. The calculated values of  $\dot{a}$  ranged from  $640 \text{ m.s}^{-1}$  ( $\approx 0.45c_R$ ) to  $1090 \text{ m.s}^{-1}$  ( $\approx 0.70c_R$ ) with  $c_R \approx 1452 \text{ m.s}^{-1}$ . It means that the propagation is almost stable in dynamic regime (between the points  $a$  and  $b$ ). At  $b$  point, a crack arrest is observed near the limit of the specimen. As the crack propagates very fast compared to the loading rate, the boundary conditions are considered to be fixed between  $a$  and  $b$ . On the contrary after the point  $b$ , the specimen is stressed again. This induces an increase of the force  $F$  applied on the specimen.

Sample	$\langle \dot{a} \rangle_S$ (m/s)	$R^2$ (-)	$\langle \dot{a} \rangle_S / c_R$ (-)
ALac-GD-1	$1090 \pm 308$	0.9962	$0.7 \pm 0.23$
ALac-GD-2	$830 \pm 244$	0.9997	$0.6 \pm 0.18$
ALac-GD-3	$1080 \pm 304$	0.995	$0.7 \pm 0.23$
ALac-GD-4	$840 \pm 163$	0.9978	$0.6 \pm 0.12$
ALac-GD-5	$640 \pm 98$	0.9998	$0.45 \pm 0.08$
ALac-GD-6	$670 \pm 101$	0.9854	$0.45 \pm 0.08$

Table 1: Crack propagation velocities for the six tested samples

## 5 Numerical method

FEM was used to estimate the dynamic energy release rate ( $G_{Id}$ ) during a RCP in pharmaceutical tablets induced by the Brazilian test. The numerical procedure consists in predicting the structure behaviour during RCP and analyzing experimental data to estimate a material parameter: the dynamic fracture energy  $G_{ID}$ . The dynamic fracture mechanism was computed thanks to a generation phase simulation and a well known node release technique was implemented [18, 31, 46]. With this method the fracture criteria is the crack tip velocity  $\dot{a}$  measured experimentally. The model was validated using the analytical solution of Broberg [47], for a crack propagation in a semi-infinite plate in mode I at different crack velocities (from 0.01 to  $1c_R$ ). The numerical model helps to estimate the dynamic correction factor  $k = \frac{G_{Id}}{G_{Iqs}}$  by taking into account inertia effects induced by the RCP.

### 5.1 Model and boundary conditions

For the simulation of the diametral compression, the compact was considered as an isotropic elastic material. The value of the Young modulus and the Poisson ratio ( $E = 8.4$  GPa and  $\nu = 0.24$ ) were determined according to [4]. Using the symmetries of the system, only one eighth of the compact was modeled. The 3D finite element mesh used 8-nodes brick elements, as can be seen in figure 7. This particular element mesh already proved its good reliability to simulate dynamic fracture [31]. In this study, 35 elements are regularly spaced along the crack path (along the Y direction in figure 8) and 5 elements in the thickness.

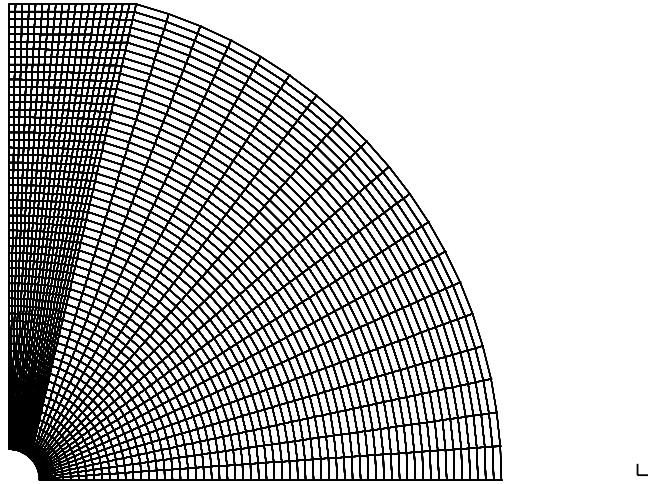


Figure 7: 2D Mesh used for the simulation.

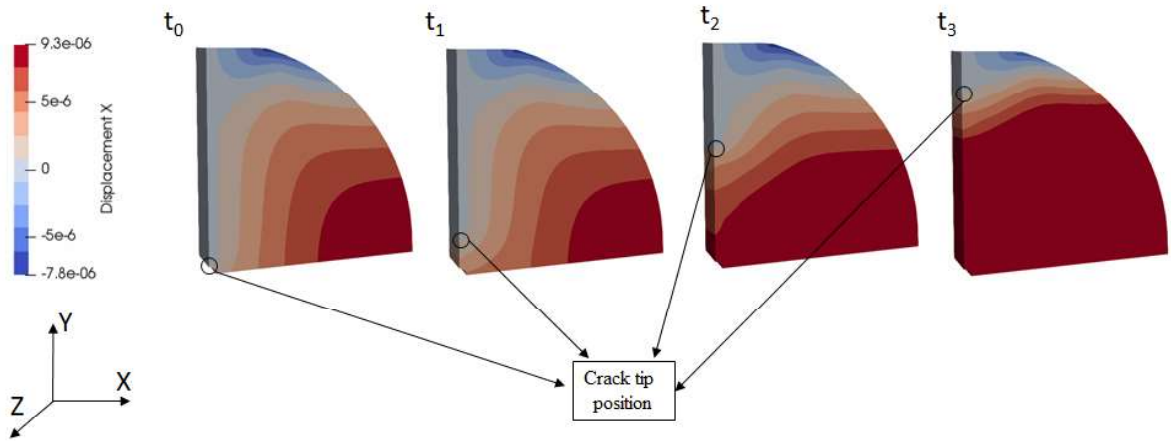


Figure 8: Node release technique resulting displacement field along the X axis for  $\dot{a} = 0.6c_R$

The loading condition used in this study was to pre-stress the tablet with imposed displacement at the flat ends. The value of this displacement was set to obtain a force on the tablet equal to the experimental mean value of force when fracture occurred. After a first static solving of the problem, the displacement at the flat ends was fixed. Then an explicit dynamic solver was used to propagate the node opening along the vertical symmetry plane (see figure 8). The node release velocity (in % of  $c_R$ ) was imposed constant. Fig. 8 represents the displacement field (along the X direction) induced by the dynamic crack propagation at  $0.6c_R$ .

## 5.2 Energy balance during the crack propagation

An efficient method to estimate the energy release rate especially during a dynamic regime of crack propagation, is to perform an energy balance on the whole structure [35, 31, 55]. This global method does not require to use a specific meshing near the crack tip to take into account the singularity. A differential calculation is made between two crack tip locations  $a$  and  $a + \Delta a$  which correspond to two successive sets of nodes of the finite element mesh along the crack path. It allows to subtract the error induced by the non treatment of the singularity in the estimation of  $G_{Id}$ .  $G_{Id}$  is computed assuming a classic Griffith energy balance accounting for inertia effects such as:

$$G_{Id} = \frac{W_{ext.} - \Delta E_{ela.} - \Delta E_{kin.} - \Delta E_{dis.}}{2B\Delta a}, \quad (2)$$

where  $W_{ext.}$  represents the work of the external forces (which is zero in our simulation),  $E_{kin.}$  is the kinetic energy,  $E_{ela.}$  is the elastic strain energy, and  $E_{dis.}$  is the viscous dissipated energy. The last dissipating term is introduced as a numerical damping in order to stabilize the oscillations due to the "sudden" opening of the nodes. Whereas this dissipation is not representative of the LEFM, the total dissipated energy was considered as negligible compared to the other energies as seen in figure 9 where the resulting energy balance for two crack tip velocities  $0.01c_R$  and  $0.4c_R$  is shown.

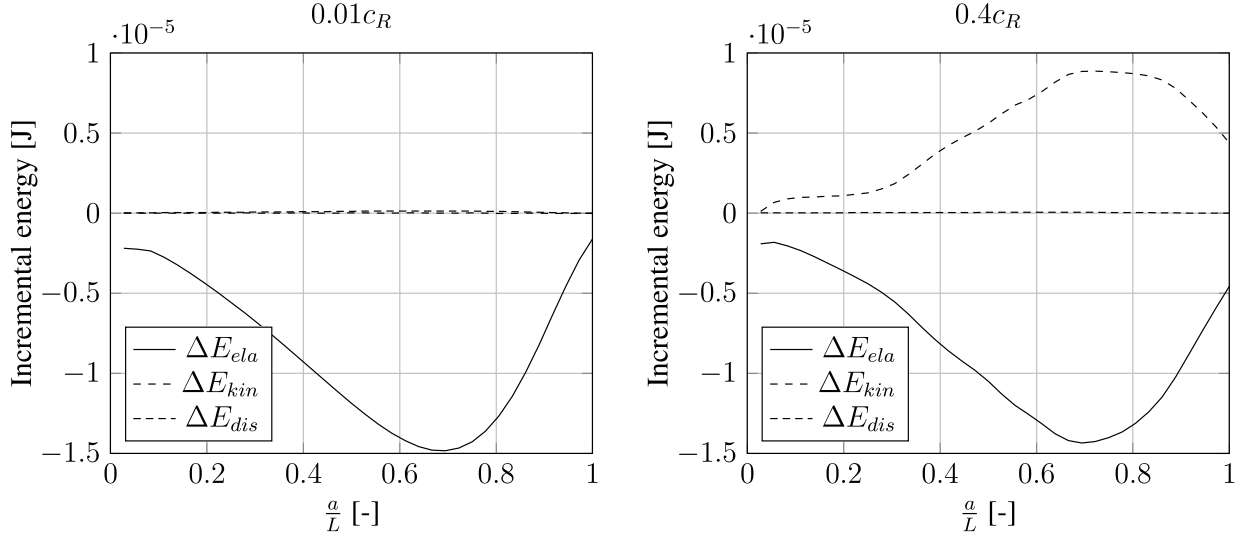


Figure 9: Energy balance during crack propagation for  $\dot{a}/c_R = 0.01$  and  $\dot{a}/c_R = 0.4$ .

Fig. 9-left shows the evolution of the energetic increments  $\Delta E_{ela.}$ ,  $\Delta E_{kin.}$  and  $\Delta E_{dis.}$  as a function of the crack length for a crack speed lower than the upper limit of the quasi-static (QS) case, i.e.  $0.01c_R$ . It is observed that the elastic energy increases with the crack length until reaching a maximum value between 60% and 80% of the total crack length ( $L$ ). After that maximum, the elastic energy decreases significantly due to edge effects. One can also notice that  $\Delta E_{kin.}$  and  $\Delta E_{dis.}$  are negligible compared to  $\Delta E_{ela.}$ . During a dynamic regime of propagation (at  $0.4c_R$ ) it is observed that the evolution of  $\Delta E_{ela.}$  remains comparable (see in Fig. 9-right). On the contrary  $\Delta E_{kin.}$  can no longer be neglected. A significant part of the total energy stored in the structure is gone into the bulk as waves and not available for fracture (i.e. inertia effects). As expected  $\Delta E_{dis}$  remains negligible during a RCP.

## 6 Numerical results

The resulting ratio  $G_{Id}/G_{Iqs}$  obtained using the energy balance for several different crack tip velocities (i.e. 0.01, 0.1, 0.2, 0.3, 0.45, 0.55, 0.6 and 0.7 times  $c_R$ ) is shown in Fig. 10. Note that the values corresponding to 0.45, 0.55, 0.6 and 0.7 times  $c_R$ , correspond to the values measured experimentally. It is observed that, for all the crack velocities, the energy release rate increases with the crack length until reaching a maximum value between 50% and 70% of the total crack length (depending of the crack speed) and then decreases significantly. It is clear that a quasi-constant dynamic regime of propagation can not be reached on the full length of the tablet. These curves are similar to those presented in the literature for the modified ring test fractured in quasi-static [29].  $G_{Iqs}$  was thus estimated using the maximum of the energy release rate curve for a crack velocity of  $0.01c_R$  [29, 30]. The result gave a value of  $6 \text{ J m}^{-2}$ . It can also be observed that the ratio between  $G_{Id}$  and  $G_{Iqs}$  decreases significantly



with the increase of the crack speed due to inertia effects. As a consequence, when RCP is present, the methodology presented in the literature that considers only the value obtained in a quasi-static simulation is not applicable and a dynamic correction factor is needed.

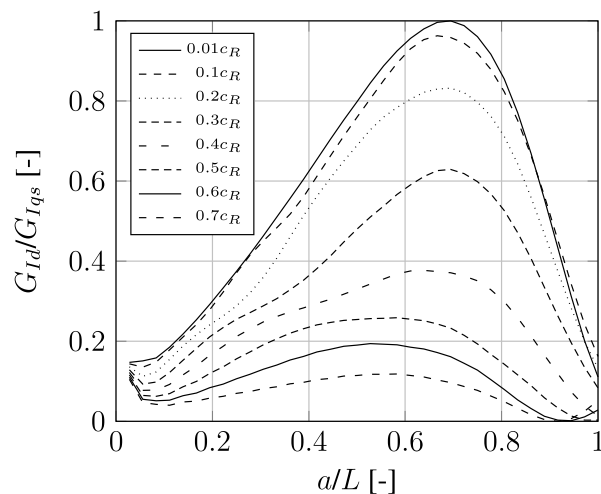


Figure 10: Evolution of  $G_{Id}$  according to  $a/L$ , with  $a$  the crack length and  $L$  the total crack length.

The evolution of the dynamic correction factors as a function of the crack tip velocity is presented in Fig. 11. It is highlighted that the evolution of the dynamic correction factor does not follow at all a quasi-linear decrease (in  $1 - \dot{a}/c_R$ ) as it is generally recommended [47]. As it can be seen in Fig. 11, the dynamic correction factor is significantly lower than the recommended value between  $0.4$  and  $0.8c_R$ . For example, at  $0.6c_R$ , 80% of the available energy is consumed by inertia effects. It means that only 20% of the available energy is dissipated by the crack propagation. The "classical" dynamic correction factor would give 40% instead of 20%.

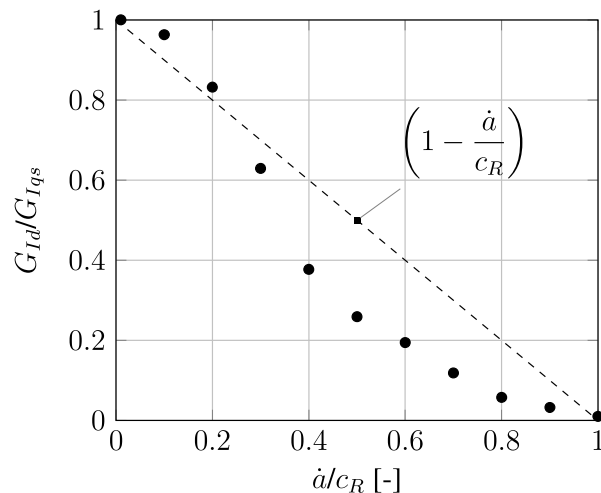


Figure 11: "Dynamic correction factor" vs. crack velocity for a crack opening in a flattened Brazilian disk with a hole.

## 7 Estimate of the fracture energy $G_{ID}$

$G_{Iqs}$  for this anhydrous lactose is equal to  $6 \text{ Jm}^2$  and this numerically measured value is comparable to  $K_{IC}$  values described in the literature [56] (a well known correlation between  $K_I$  and  $G_I$  in plain strain

conditions was considered as :  $G_I = (1 - \nu^2) \frac{K_I}{E}$ ). Nevertheless if inertia effects are not considered, the fracture energy of the material is overestimated. The dynamic correction factor  $k$  has to be used to estimate the fracture energy of the material  $G_{ID}$  as follow:

$$G_{ID} = kG_{Iqs} \quad (Eq. 3)$$

The table 2 shows the values of the fracture energy  $G_{ID}$ . If  $k_{Bro}$  is considered a value of 3.3  $Jm^{-2}$  is found whereas if  $k_{num}$  used, the value drops to 1.9  $Jm^{-2}$  (in this case, the crack velocity was measured at  $0.45c_R$ ). The difference between these two values is about 42 %. This highlights the necessity (1) to take into account inertia effects in the estimate of a fracture parameter ( $K$  or  $G$ ) with the Brazilian test applied to pharmaceutical tablets and (2) to use a rigorous numerical procedure to precisely estimate the dynamic correction factor  $k$ .

$\frac{\dot{a}}{c_R}$	$k_{Bro} (-)$	$G_{ID} (Jm^{-2})$ with $k_{Bro}$	$k_{num} (-)$	$G_{ID} (Jm^{-2})$ with $k_{num}$
0.45	0.55	3.3	0.31	1.9

Table 2: Estimate of  $G_{ID}$  depending on which value of  $k$  is used.  $k_{num}$  is the dynamic correction factor value estimated with the numerical procedure.  $k_{Bro} = 1 - \frac{\dot{a}}{c_R}$  is the "classical" dynamic correction factor value which is recommended.

## 8 Conclusion

The modified ring test was applied to a pharmaceutical tablet in order to determine its critical energy release rate in mode I. An experimental set-up was developed to study the fracture of the tablet and the crack path history  $a(t)$  was measured with the help of a high speed camera. This set-up made it possible to detect the presence of a RCP mechanism with a crack velocity  $\dot{a}$  that appeared to be relatively constant within the same sample . As a consequence, the classical approach that neglect the inertia effects was no more applicable for the determination of the critical energy release rate.

Numerical simulation were used to take into account the inertia effect induced by RCP in the analysis of the experimental results. The generation phase simulation was implemented in a numerical procedure with the FEM. The energy release rate function  $G_{Id}$  was estimated regarding the specimen geometry, boundary and loading conditions, and the crack velocity. It was observed that the dynamic energy release rate increases with the crack length until reaching a maximum value between 50% and 70% of the total crack length (depending of the crack speed). As expected and due to loading conditions, a constant dynamic regime of propagation can not be reached. It was highlighted that the dynamic correction factor decreases significantly with the increase of the crack speed due to inertia effects.

It was also observed that the dynamic correction factor obtained for the Brazilian test decreases more sharply than the recommended classical value  $k_{th} \approx 1 - \frac{\dot{a}}{c_R}$ . The dynamic correction factor was significantly lower than the recommended value between 0.4 and  $0.8c_R$ . These differences between  $k_{th}$  and  $k_{num}$  induce a significant over-estimation of the fracture energy  $G_{ID}$  for the case of Brazilian test. It is therefore highlighted that a rigorous numerical estimate of the dynamic correction factor is necessary to provide a good quantification of the fracture energy.

## 9 Acknowledgment

The authors acknowledge the support of the French Agence Nationale de la Recherche (ANR), under grant ANR-17-CE08-0015 (project CliCoPha).

## References

- [1] M. E. Aulton and K. M. G. Taylor, *Aulton's Pharmaceutics : The Design and Manufacture of Medicines*. CHURCHILL LIVINGSTONE ELSEVIER, 4th ed., 2013.
- [2] C.-Y. Wu, S. M. Best, A. C. Bentham, B. C. Hancock, and W. Bonfield, "A simple predictive model for the tensile strength of binary tablets," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 25, pp. 331–336, June 2005.
- [3] X. Gong and C. C. Sun, "A new tablet brittleness index," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 93, pp. 260–266, June 2015.
- [4] V. Mazel, V. Busignies, H. Diarra, and P. Tchoreloff, "Measurements of elastic moduli of pharmaceutical compacts: A new methodology using double compaction on a compaction simulator," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 101, pp. 2220–2228, June 2012.
- [5] F. L. L. B. Carneiro, "A new method to determine the tensile strength of concrete," in *Proceedings of the 5th meeting of the Brazilian Association for Technical Rules (in Portuguese)*, pp. 126–129, 1943.
- [6] E. M. R. Fairbairn and F. J. Ulm, "A tribute to Fernando L. L. B. Carneiro (1913–2001) engineer and scientist who invented the Brazilian test," *Materials and Structures*, vol. 35, pp. 195–196, Apr. 2002.
- [7] A. Brückner-Foit, T. Fett, D. Munz, and K. Schirmer, "Discrimination of multiaxiality criteria with the Brazilian disc test," *Journal of the European Ceramic Society*, vol. 17, pp. 689–696, Jan. 1997.
- [8] M. P. Fischer, R. B. Alley, and T. Engelder, "Fracture toughness of ice and firn determined from the modified ring test," *Journal of Glaciology*, vol. 41, no. 138, pp. 383–394, 1995.
- [9] J. T. Fell and J. M. Newton, "The tensile strength of lactose tablets," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 20, pp. 657–659, Aug. 1968.
- [10] J. T. Fell and J. M. Newton, "Determination of tablet strength by the diametral-compression test," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 59, pp. 688–691, May 1970.
- [11] V. Mazel, S. Guerard, B. Croquelois, J. B. Kopp, J. Girardot, H. Diarra, V. Busignies, and P. Tchoreloff, "Reevaluation of the diametral compression test for tablets using the flattened disc geometry," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 513, pp. 669–677, Nov. 2016.
- [12] C. Fairhurst, "On the validity of the 'Brazilian' test for brittle materials," *International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences & Geomechanics Abstracts*, vol. 1, pp. 535–546, Oct. 1964.
- [13] D. Li and L. N. Y. Wong, "The Brazilian Disc Test for Rock Mechanics Applications: Review and New Insights," *Rock Mechanics and Rock Engineering*, vol. 46, pp. 269–287, Mar. 2013.
- [14] Q.-Z. Wang and L. Xing, "Determination of fracture toughness KIC by using the flattened Brazilian disk specimen for rocks," *Engineering Fracture Mechanics*, vol. 64, pp. 193–201, Sept. 1999.

- [15] E. N. Hiestand, J. E. Wells, C. B. Peot, and J. F. Ochs, "Physical processes of tableting," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 66, pp. 510–519, Apr. 1977.
- [16] X.-K. Zhu and J. A. Joyce, "Review of fracture toughness (G, K, J, CTOD, CTOA) testing and standardization," *Engineering Fracture Mechanics*, vol. 85, pp. 1–46, May 2012.
- [17] J. B. Ferrer, C. Fond, K. Arakawa, K. Takahashi, P. Béguelin, and H. H. Kausch, "The influence of crack acceleration on the dynamic stress intensity factor during rapid crack propagation," p. 6, 1998.
- [18] J.-B. Kopp, C. Fond, and G. Hochstetter, "Rapid crack propagation in PA11: An application to pipe structure," *Engineering Fracture Mechanics*, vol. 202, pp. 445–457, Oct. 2018.
- [19] R. J. Roberts and R. C. Rowe, "Determination of the critical stress intensity factor (KIC) of microcrystalline cellulose using radially edge-cracked tablets," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 52, pp. 213–219, June 1989.
- [20] R. J. Roberts, R. C. Rowe, and P. York, "The measurement of the critical stress intensity factor (KIC) of pharmaceutical powders using three point single edge notched beam (SENB) testing," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 91, pp. 173–182, Apr. 1993.
- [21] F. Podczeck, "Investigations into the fracture mechanics of acetylsalicylic acid and lactose monohydrate," *Journal of Materials Science*, vol. 36, pp. 4687–4693, Oct. 2001.
- [22] V. Busignies, *Recherche de lois de mélange sur des propriétés mécaniques de systèmes granulaires compactés*. phd, Université Paris XI - Faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry, 2005.
- [23] F. Podczeck, "Investigations into the mechanical strength anisotropy of Sorbitol Instant compacts made by uniaxial compression," *Advanced Powder Technology*, vol. 18, pp. 361–379, July 2007.
- [24] B. Pettersson, F. Podczeck, and J. M. Newton, "Fracture Mechanics of Model Granulation Systems," *Pharmacy and Pharmacology Communications*, vol. 3, no. 7, pp. 329–331, 1997.
- [25] P. York, F. Bassam, R. C. Rowe, and R. J. Roberts, "Fracture mechanics of microcrystalline cellulose powders," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 66, pp. 143–148, Dec. 1990.
- [26] A. B. Mashadi and J. M. Newton, "The characterization of the mechanical properties of microcrystalline cellulose: a fracture mechanics approach," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 39, no. 12, pp. 961–965, 1987.
- [27] A. B. Mashadi and J. M. Newton, "Determination of the Critical Stress Intensity Factor (KIC) of Compacted Pharmaceutical Powders by the Double Torsion Method," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 40, no. 9, pp. 597–600, 1988.
- [28] L. Tutluoglu and C. Keles, "Effects of geometric factors on mode I fracture toughness for modified ring tests," *International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences*, vol. 51, pp. 149–161, Apr. 2012.
- [29] M. Thiercelin and J. C. Roegiers, "FRACTURE TOUGHNESS DETERMINATION WITH THE MODIFIED RING TEST," in *Proceedings of the International Symposium on Engineering in Complex Rock Formations* (L. Chengxiang and Y. Ling, eds.), pp. 284–290, Pergamon, Jan. 1988.
- [30] Q. Z. Wang, X. M. Jia, S. Q. Kou, Z. X. Zhang, and P. A. Lindqvist, "The flattened Brazilian disc specimen used for testing elastic modulus, tensile strength and fracture toughness of brittle rocks: analytical and numerical results," *International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences*, vol. 41, pp. 245–253, Feb. 2004.

- [31] J.-B. Kopp, J. Lin, J. Schmittbuhl, and C. Fond, “Longitudinal dynamic fracture of polymer pipes,” *European Journal of Environmental and Civil Engineering*, vol. 18, pp. 1097–1105, Nov. 2014.
- [32] E. H. Yoffe, “The moving griffith crack,” *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, vol. 42, pp. 739–750, July 1951.
- [33] P. Beguelin, C. Fond, and H. Kausch, “The Influence of Inertial Effects on the Fracture of Rapidly Loaded Compact Tension Specimens Part A: Loading and Fracture Initiation,” *International Journal of Fracture*, vol. 89, pp. 85–102, Jan. 1998.
- [34] J. F. Kalthoff, “On the measurement of dynamic fracture toughnesses — a review of recent work,” *International Journal of Fracture*, vol. 27, pp. 277–298, 1985.
- [35] C. Fond and R. Schirrer, “Dynamic fracture surface energy values and branching instabilities during rapid crack propagation in rubber toughened PMMA,” *Comptes Rendus de l’Académie des Sciences - Series IIB - Mechanics*, vol. 329, pp. 195–200, Mar. 2001.
- [36] C. Fond and R. Schirrer, “Influence of crack speed on fracture energy in amorphous and rubber toughened amorphous polymers,” *Plastics, Rubber and Composites*, vol. 30, pp. 116–124, Mar. 2001.
- [37] J.-B. Kopp, J. Schmittbuhl, O. Noel, J. Lin, and C. Fond, “Fluctuations of the dynamic fracture energy values related to the amount of created fracture surface,” *Engineering Fracture Mechanics*, vol. 126, pp. 178–189, Aug. 2014.
- [38] T. Nishioka, “Computational dynamic fracture mechanics,” *International Journal of Fracture*, vol. 86, pp. 127–159, July 1997.
- [39] J.-H. Song, H. Wang, and T. Belytschko, “A comparative study on finite element methods for dynamic fracture,” *Computational Mechanics*, vol. 42, pp. 239–250, July 2008.
- [40] D. V. Swenson and A. R. Ingraffea, “Modeling mixed-mode dynamic crack propagation using finite elements: Theory and applications,” *Computational Mechanics*, vol. 3, pp. 381–397, Sept. 1988.
- [41] F. Zhou, J.-F. Molinari, and T. Shioya, “A rate-dependent cohesive model for simulating dynamic crack propagation in brittle materials,” *Engineering Fracture Mechanics*, vol. 72, pp. 1383–1410, June 2005.
- [42] J. Réthoré, A. Gravouil, and A. Combescure, “Prise en compte de discontinuités en espace et en temps par la méthode des éléments finis étendus,” *European Journal of Computational Mechanics*, vol. 16, pp. 827–843, Jan. 2007.
- [43] A. Combescure, A. Gravouil, D. Grégoire, and J. Réthoré, “X-FEM a good candidate for energy conservation in simulation of brittle dynamic crack propagation,” *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, vol. 197, pp. 309–318, Jan. 2008.
- [44] A. S. Kobayashi, S. Mall, Y. Urabe, and A. F. Emery, “A Numerical Dynamic Fracture Analyses of Three Wedge-Loaded DCB Specimens,” Tech. Rep. TR-29, WASHINGTON UNIV SEATTLE DEPT OF MECHANICAL ENGINEERING, Oct. 1977.
- [45] G. Yagawa, Y. Sakai, and Y. Ando, “Analysis of a Rapidly Propagating Crack Using Finite Elements,” *Fast Fracture and Crack Arrest*, Jan. 1977.
- [46] A. Coré, J. B. Kopp, J. Girardot, and P. Viot, “Study of the dynamic fracture of hollow spheres under compression using the Discrete Element Method,” *Procedia Structural Integrity*, vol. 13, pp. 1378–1383, Jan. 2018.

- [47] K. B. Broberg, "The propagation of a brittle crack," *Arkiv Fysik*, vol. 18, pp. 159–192, 1960.
- [48] S. Westermarck, A. M. Juppo, L. Kervinen, and J. Yliruusi, "Microcrystalline cellulose and its microstructure in pharmaceutical processing," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 48, pp. 199–206, Nov. 1999.
- [49] C. C. Sun, "Microstructure of Tablet—Pharmaceutical Significance, Assessment, and Engineering," *Pharmaceutical Research*, vol. 34, pp. 918–928, May 2017.
- [50] R. J. Roberts and R. C. Rowe, "Brittle fracture propensity measurements on 'tablet-sized' cylindrical compacts," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 38, no. 7, pp. 526–528, 1986.
- [51] F. Podczeczek and J. M. Newton, "The implications of the determination of the mechanical strength of powder compacts containing a pre-formed hole," *Powder Technology*, vol. 132, pp. 10–15, May 2003.
- [52] O. A. Itiola and N. Pilpel, "Formulation effects on the mechanical properties of metronidazole tablets," *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 43, pp. 145–147, Mar. 1991.
- [53] B. Croquelois, J. Girardot, J. B. Kopp, C. Cazautets, P. Tchoreloff, and V. Mazel, "Breaking pharmaceutical tablets with a hole: Reevaluation of the stress concentration factor and influence of the hole size," *Powder Technology*, vol. 317, pp. 126–132, July 2017.
- [54] C. Imbert, P. Tchoreloff, B. Leclerc, and G. Couarraze, "Indices of tableting performance and application of percolation theory to powder compaction," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 44, pp. 273–282, Nov. 1997.
- [55] A. Coré, J.-B. Kopp, J. Girardot, and P. Viot, "Dynamic energy release rate evaluation of rapid crack propagation in discrete element analysis," *International Journal of Fracture*, vol. 214, pp. 17–28, Nov. 2018.
- [56] V. Busignies, P. Tchoreloff, B. Leclerc, C. Hersen, G. Keller, and G. Couarraze, "Compaction of crystallographic forms of pharmaceutical granular lactoses. ii. compacts mechanical properties," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 58, no. 3, pp. 577 – 586, 2004.

## 4.4 Conclusion

L'approche mise en place dans ce chapitre a permis d'aborder la rupture des comprimés pharmaceutiques soumis à un essai Brésilien du point de vue de M.E.L.R.. Les premiers résultats, notamment en ce qui concerne l'analyse des chutes d'effort, ont montré que suivant le produit, la rupture se déroule dans des intervalles de temps très différents, allant de quelques dizaines de  $\mu\text{s}$  à plusieurs ms. Les mesures des positions de la pointe de fissure et le calcul des vitesses de propagation ont finalement confirmé que certains des matériaux utilisés dans cette étude sont sujets à la rupture dynamique. Par conséquent le taux de restitution d'énergie critique quasi-statique, ou son équivalent le facteur d'intensité des contraintes critique quasi-statique ne pouvait servir de valeur de référence pour ces matériaux.

Afin d'estimer le taux de restitution d'énergie dynamique, des calculs numériques (FEM) ont été nécessaires, notamment pour prendre en compte les effets inertiels induits par la RCP dans l'analyse des résultats expérimentaux. Ce type de simulation ("generation phase simulation") permet d'estimer le taux de restitution d'énergie dynamique  $G_{Id}$  en fonction de la géométrie de l'échantillon, des conditions aux limites et de chargement, et de la vitesse de propagation de la fissure. Il a été souligné que le facteur de correction dynamique diminue considérablement avec l'augmentation de la vitesse de propagation de la fissure du fait de l'augmentation des effets inertiels avec cette dernière. En outre, il a été montré que le facteur de correction dynamique obtenu pour le test Brésilien diminue de manière plus brutale que la valeur classique recommandée. Cela peut par conséquent conduire à une surestimation significative de l'énergie de rupture pour le cas du test Brésilien. Enfin, comme attendu et en raison des conditions de chargement propres à l'essai Brésilien, un régime de propagation dynamique constant ne peut pas être atteint, rendant ainsi extrêmement difficile de dissocier la réponse du matériau de celle de la structure lors de l'essai.

Les données présentées dans ce chapitre montrent les limites de l'utilisation du test Brésilien pour la détermination du taux de restitution d'énergie critique du matériau dans le cas des comprimés pharmaceutiques. Il conviendrait donc de se tourner vers un autre type de test. Dans le cadre de cette thèse nous avons commencé la mise en place d'un essai DCT (Disk-shaped Compact Tension) appliqué au comprimé pharmaceutique. Par manque de temps nous n'avons pas pu arriver au terme de son exploitation. Néanmoins des résultats préliminaires seront présentés dans la partie conclusion et perspectives.

# Conclusion générale et perspectives

## Conclusion générale

Dans le cadre de ce travail de thèse, différentes expériences ont été menées afin de décrire et comprendre les mécanismes d'endommagement et de rupture des comprimés pharmaceutiques. Ceci s'inscrit dans un cadre plus général dont l'objectif est de prévoir la rupture d'un comprimé en fonction de la sollicitation qu'il subit, et ce afin de pouvoir anticiper les problèmes de clivage lors de la mise en forme des comprimés. Cette étude peut être découpée en deux axes, le premier étant l'étude de la rupture à partir de critères en contrainte, notamment dans le cas de rupture induite par des concentrations de contraintes. Le second axe d'étude passe quant à lui par l'étude de la propagation des fissures lors de la rupture des comprimés par l'utilisation de critères énergétiques à partir de l'application du formalisme de la mécanique élastique linéaire de la rupture.

Les approches classiques recommandées dans la littérature pharmaceutique pour caractériser la rupture des comprimés (comprimabilité) présentent un certain nombre de limites notamment lorsque l'on essaye d'appréhender les problèmes de clivage. En effet, ces approches étudient la rupture des comprimés soumis à des contraintes relativement homogènes, or le clivage est causé par une contrainte fortement concentrée et il est bien connu que la prédiction de la rupture d'un solide sous contrainte concentrée est plus difficile que dans le cas de contraintes homogènes. Ceci est d'autant plus vrai dans le cas des comprimés pharmaceutiques qui sont des solides hétérogènes et poreux.

Il a donc été décidé dans un premier temps, à partir de l'approche développée par Hiestand et al., d'étudier la rupture des comprimés lorsqu'ils sont soumis à une concentration de contraintes induite par l'insertion d'un défaut de taille calibrée au sein du matériau. Après une réévaluation du facteur de concentration des contraintes dans le cas particulier de notre géométrie et la mise en place d'un critère de rupture adapté, l'average stress, il a été possible d'étudier la sensibilité des différents matériaux à la concentration de contraintes. Il a été montré que la sensibilité d'un matériau croît avec la diminution de son niveau de porosité. Cependant la porosité à elle seule ne permet pas d'expliquer les différences de sensibilité entre les matériaux. En effet, même à un niveau de porosité équivalent, on observe des différences de valeur de  $a_0$  d'un matériau à l'autre. Une campagne de caractérisation de la micro-structure des différents matériaux a donc été réalisée par micro-tomographie à rayons X, afin de comprendre les différences de sensibilité entre les matériaux. Cette campagne a permis de confirmer que même à des niveaux de porosité proches, les matériaux présentent des micro-structures complètement différentes. Il a en outre été possible de trouver une corrélation entre les valeurs de la distance caractéristique ( $a_0$ ) prédite par l'average stress et la taille des plus gros pores présents au sein des matériaux. Plus un matériau possède des pores de taille importante et moins il sera sensible à l'insertion d'une concentration de contraintes. Néanmoins, malgré une meilleure compréhension du lien entre la micro-structure d'un matériau et sa sensibilité à la concentration de contraintes, il n'y a pas de corrélation directe entre cette sensibilité et la propension au clivage.



La seconde partie de ce travail a permis d'étudier les mécanismes de rupture des comprimés pharmaceutiques par le formalisme de la mécanique élastique linéaire de la rupture. L'essai Brésilien a donc été utilisé non plus pour déterminer la résistance mécanique des matériaux ou leur sensibilité à la concentration de contraintes, mais pour caractériser la résistance du matériau à la fissuration par une approche énergétique de la rupture. Cette approche s'inspire du Modified Ring test (MR) présenté dans la littérature. L'approche MR est basée sur une approche quasi-statique de la propagation de fissures. Or, des résultats préliminaires suggéraient la possibilité de propagation de fissures en régime dynamique.

Dans un premier temps, une campagne expérimentale a permis de mesurer les vitesses de fissuration dans les différents matériaux notamment grâce à l'utilisation d'une caméra rapide. L'estimation de ces vitesses a permis de confirmer la présence pour certains matériaux d'un mécanisme de propagation rapide des fissures (entre 600 et 1000 m/s suivant les matériaux sujets à ce mécanisme), caractéristique d'une propagation dynamique. Un tel type de propagation va engendrer l'apparition d'effets inertiels, qui, s'ils ne sont pas pris en compte vont conduire à une surestimation de l'énergie de rupture du matériau. Une simulation de "débourrage" numérique a été mise en place en FEM afin d'estimer les effets inertiels lors de la rupture à partir des vitesses de propagation obtenues expérimentalement au travers de la définition d'un facteur de correction dynamique. Ce dernier diminue plus fortement que la valeur classique recommandée ( $k_{th} \approx 1 - \frac{\dot{a}}{c_R}$ ). Il est donc mis en évidence qu'une estimation numérique rigoureuse du facteur de correction dynamique est nécessaire pour fournir une bonne quantification de l'énergie de rupture. Cependant, comme attendu et en raison des conditions de chargement propres à l'essai Brésilien, un régime de propagation dynamique constant ne peut pas être atteint. Cela rend ainsi extrêmement difficile de dissocier la réponse du matériau de celle de la structure lors de l'essai, ce qui illustre la nécessité d'aller vers un essai plus adapté à l'étude de la rupture.

## Perspectives

De nombreuses perspectives peuvent être envisagées aux différentes échelles d'études. La pluridisciplinarité de ce travail de recherche (matériau granulaire, influence des paramètres du procédé, rupture dynamique) et le temps limité n'ont pas permis d'approfondir tous les aspects. Nous proposons donc quelques pistes qui pourraient mener à une caractérisation plus fine des mécanismes de rupture des comprimés pharmaceutiques.

À l'heure actuelle le critère de rupture average stress est en mesure de fournir un certain nombre d'informations sur le lien entre la micro-structure des matériaux et leur sensibilité à la concentration de contraintes. Mais ce dernier ne permet toujours pas à lui seul d'expliquer le phénomène de clivage. On sait cependant que ce phénomène est grandement influencé par la cinématique de compression ou par la présence d'une étape de pré-compression lors de mise en forme des comprimés. Ces aspects n'ayant pas été pris en compte dans notre étude, il serait intéressant d'étudier l'influence de ces paramètres sur la sensibilité des matériaux à la concentration de contraintes et leur impact sur la micro-structure des matériaux.

Une autre piste de recherche, concernerait cette fois l'étude des surfaces de rupture des différents matériaux et notamment de leur rugosité. En effet, dans notre étude, la quantité de surface créée durant la propagation a été approximée sous la forme d'une surface plane définie comme l'épaisseur de l'échantillon multipliée par la longueur de la fissure. Or, plusieurs études ont montré qu'une telle approximation pouvait mener à sous-estimer considérablement l'énergie de rupture [13, 80, 148, 149, 150]. L'étude des rugosités des surfaces de rupture des différents matériaux pourrait jouer un rôle important dans les mesures futures d'énergie de rupture.

Pour finir, compte tenu des limites de l'essai Brésilien, il est proposé de recourir à une géométrie d'essai plus appropriée issue de la mécanique de la rupture [6] : le « Disk-shaped Compact Tension test » (DCT). Cet essai est utilisé de manière assez courante dans la littérature pour la caractérisation à rupture de divers matériaux allant des bétons (ou autres roches) aux matériaux céramiques [84, 151, 83, 85, 152]. Il s'agit d'un essai asservi en ouverture de la fissure pour limiter les propagations rapides de fissures (i.e. "instabilité"). Il permet d'étudier la résistance à l'amorçage (ou propagation lente) de la fissure. On présentera ici une partie des résultats préliminaires obtenus pour cet essai dont une représentation schématique est fournie à la Fig. P.1-a.

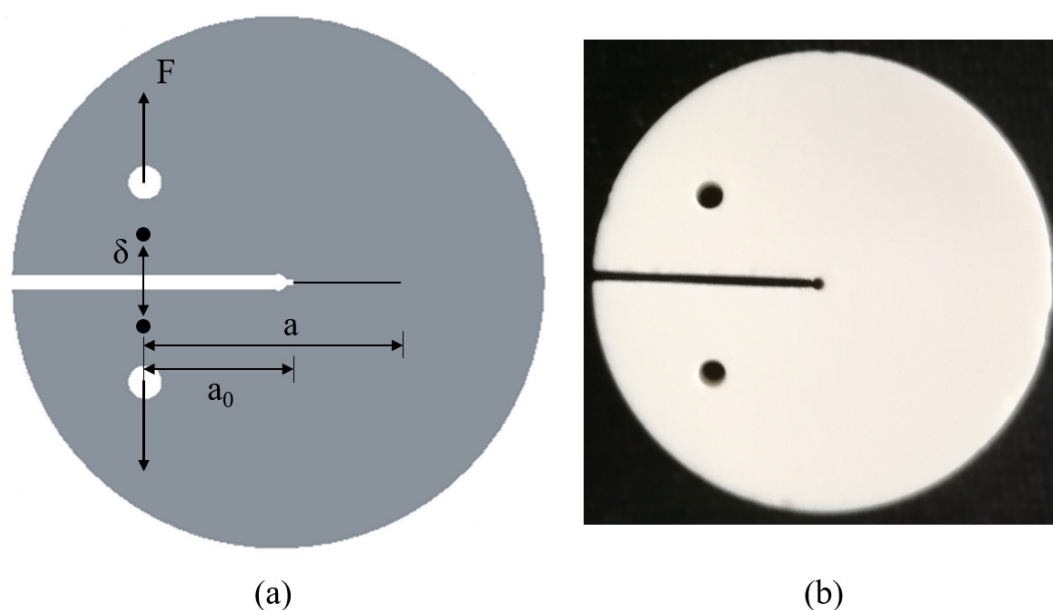


FIGURE P.1: Essai DCT : (a) représentation schématique et (b) Comprimé usiné.

Compte tenu de la restriction imposée au diamètre des comprimés, due en partie aux limitations des machines de compression, il ne nous a pas été possible de suivre les recommandations de la norme ASTM (E 399 – 90) en termes de dimensions des échantillons. Il a cependant été possible d'adapter cet essai aux comprimés pharmaceutiques et de réaliser les différents usinages nécessaires à la préparation de l'échantillon (cf. Fig. P.1-b). L'application de cet essai aux comprimés pharmaceutiques a nécessité le développement d'un dispositif expérimental illustré à la Fig. P.2-a. Comme on peut le voir, la partie haute du dispositif est reliée à la machine de traction/compression par un câble en acier "extra-souple" (7x19 torons) de 3 mm de diamètre, permettant ainsi la rotation de l'échantillon jusqu'à sa position optimale lors de la mise en tension. Un système d'écrou / contre écrou assure un serrage optimal ainsi qu'une bonne mise en place du dispositif. La partie basse du dispositif est, quant à elle, encastrée au bâti de la machine pour éviter toute rotation indésirable de l'échantillon lors des phases de décharge. Lors des essais, un capteur d'effort de 100 N a été utilisé. Pour la mesure du déplacement ( $\delta$ ), un système d'extensométrie numérique a été mis en place, à l'aide de deux caméras (une pour chaque face), la valeur du déplacement retenue par la suite étant la moyenne de ces deux mesures. Afin d'éviter toute surestimation de l'énergie de rupture au cours de l'essai due à la possible présence d'énergie "plastique" (i.e. déformation irréversible), il est proposé de réaliser des cycles de charge-décharge asservies en déplacement, dans le but d'être en mesure de contrôler la propagation de la fissure. Une illustration des cycles de charge-décharge sur la courbe  $F(\delta)$  est donnée à la Fig. P.2-b.

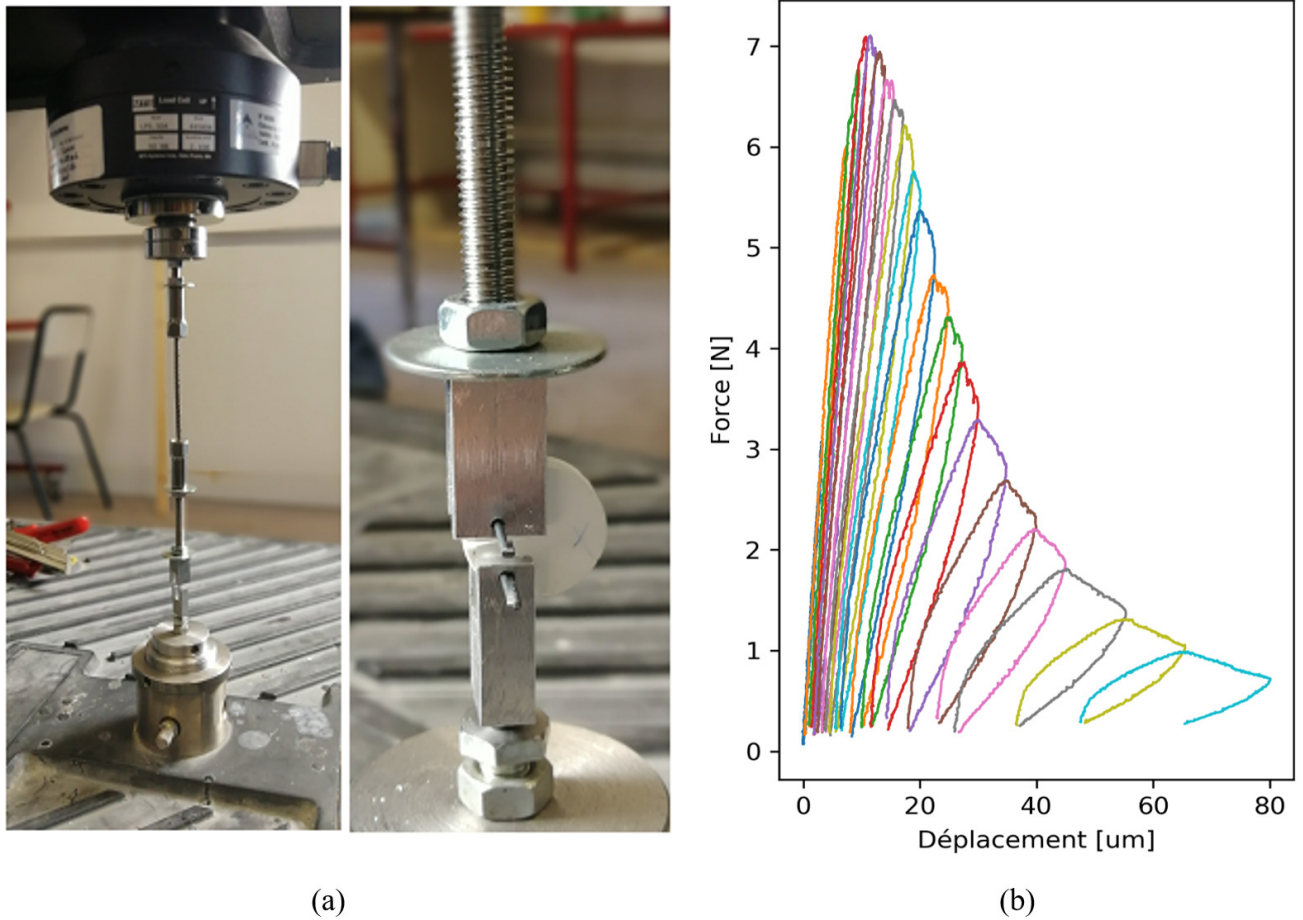


FIGURE P.2: Essai DCT : (a) dispositif expérimental et (b) courbe typique  $F(\delta)$ .

L'augmentation de la souplesse (ou la chute de raideur) observée sur les cycles de charge-décharge de la courbe  $F(\delta)$ , peut-être attribuée à la propagation d'une fissure équivalente en accord avec la M.E.L.R. [81, 153, 154, 80, 155, 156, 73]. À partir d'une analyse par éléments finis, il est en effet possible de corréler l'augmentation de souplesse à la propagation d'une fissure. La fonction de souplesse  $\lambda(a)$  peut ensuite être calculée en propageant numériquement une fissure dans le comprimé. Connaissant l'énergie de rupture consommée lors des différents cycles et la longueur de la fissure équivalente propagée entre deux cycles successifs, il est alors possible d'obtenir les courbes-R des matériaux testés. Les résultats préliminaires indiquent qu'après une partie croissante (due au développement de la FPZ) les courbes-R tendent bien vers une valeur plateau (i.e. régime de propagation auto-similaire), nous permettant ainsi de définir une valeur critique du taux de restitution d'énergie en mode I  $G_{Ic}$ . L'analyse des résultats sur les différents produits est toujours en cours mais elle semble indiquer que l'essai DCT est adapté à la mesure du taux de restitution d'énergie critique d'un comprimé pharmaceutique.

# Annexes

## Usinage des comprimés

Dans le domaine pharmaceutique, deux techniques sont classiquement utilisées pour insérer des trous dans les comprimés. La première consiste à utiliser des poinçons spécialement conçus dans ce but [21, 123, 113, 124]. La seconde consiste quant à elle à usiner les comprimés à l'aide d'une perceuse [157]. C'est cette dernière méthode qui a été choisie lors de cette étude. On s'intéressera donc ici à détailler les paramètres d'usinage des comprimés ainsi que le protocole mis en place dans cette étude.

Avant d'aborder les points liés au perçage des comprimés, il faut se pencher sur la question du maintien du comprimé en cours d'usinage. Dans cette optique un support polymère obtenu par impression 3D, a été spécialement conçu pour assurer le maintien des comprimés. Ce support est représenté à la Fig. A.1. En plus de garantir le maintien sans endommagement du comprimé au cours de l'usinage, ce support permet de garantir un positionnement plan du comprimé par rapport à la perceuse. Le trou figurant dans la région centrale de la partie inférieure (cf. Fig. A.1-a) permet l'évacuation d'une partie de la poudre extraite lors de l'usinage. Comme on peut le voir sur la Fig. A.1-b, la partie supérieure du support comporte elle aussi un trou de taille inférieure à l'autre en son centre. Ce dernier a pour objectif de laisser passer le foret tout en s'assurant du positionnement du trou au centre du comprimé.

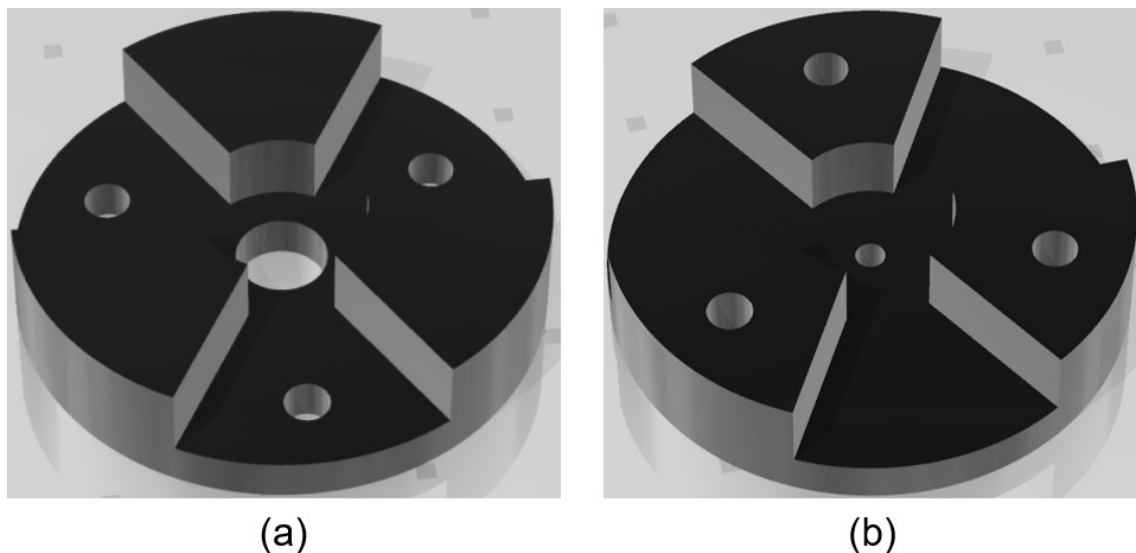


FIGURE A.1: Support d'usinage : (a) partie inférieure et (b) partie supérieure.

Afin de réaliser l'usinage des comprimés, deux perceuses différentes possédant des vitesses de rotation complémentaires ont été utilisées dans cette étude. Il s'agit d'une BFW 40/E (PROXXON S.A., Luxembourg) et d'une Micromot 50 E/EF (PROXXON S.A., Luxembourg). La première possède une vitesse de rotation allant de 900 à 6000 r/min, alors que la seconde en possède une allant de 5000 à 20000 r/min. Ces perceuses

sont montées sur un support de perçage/fraisage BFB 2000 (PROXXON S.A., Luxembourg) possédant une tête inclinable à 90°. Une table micrométrique croisée KT 150 (PROXXON S.A., Luxembourg) a été fixée sur ce support de perçage, permettant ainsi un placement précis de l'échantillon sous la perceuse.

Les paramètres d'usinage des comprimés, à savoir la vitesse de rotation et la vitesse de coupe associées aux différents couples produits / diamètre des forets sont fournis respectivement dans les Tab. A.1 & A.2.

Produits	$D_f = 0.5$ mm	$D_f = 0.8$ mm	$D_f = 1$ mm	$D_f = 1.5$ mm
SDMan	16000	10000	5000	-
SDLac	16000	12000	5000	-
ALac	16000	12000	4000	-
MLac	16000	10000	6000	2000
ACP	16000	10000	6000	2000
DCP	16000	10000	6000	-

TABLE A.1: Vitesse de rotation en r/min pour les différents produits en fonction du diamètre des forets ( $D_f$ ).

Produits	$D_f = 0.5$ mm	$D_f = 0.8$ mm	$D_f = 1$ mm	$D_f = 1.5$ mm
SDMan	25,1	25,1	15,7	-
SDLac	25,1	30,1	15,7	-
ALac	25,1	30,1	12,6	-
MLac	25,1	25,1	18,8	9,4
ACP	25,1	25,1	18,8	9,4
DCP	25,1	25,1	18,8	-

TABLE A.2: Vitesse de coupe en m/min pour les différents produits en fonction du diamètre des forets ( $D_f$ ).

Les valeurs de la vitesse de rotation (ou de coupe) présentées dans les Tab. A.1 & A.2, ont été optimisées pour minimiser l'endommagement des comprimés lors de l'usinage. Afin de s'assurer de ce dernier point les comprimés ont été observés au microscope électronique à balayage. Ces résultats sont détaillés dans "l'Article 1" présenté au chapitre 2. Enfin, pour éviter les défauts à l'arrière du comprimé lors de l'usinage des trous, du fait de la faible quantité de matière en aval du foret lors de la fin du perçage, deux comprimés ont été superposés dans le support et seul le comprimé supérieur a été utilisé lors de cette étude.

# Bibliographie

- [1] USP, “<1062> Tablet Compression Characterization USP41,” Tech. Rep. USP41, The United States Pharmacopeial Convention, 2017.
- [2] M. E. Aulton and K. M. G. Taylor, *Aulton’s Pharmaceutics : The Design and Manufacture of Medicines*. CHURCHILL LIVINGSTONE ELSEVIER, 4th ed., 2013.
- [3] V. Mazel, *Etude de la compression pharmaceutique à l’aide d’une approche de mécanique des milieux continus*. Habilitation à diriger des recherches, Université de Bordeaux, Dec. 2018.
- [4] S. Garner, E. Ruiz, J. Strong, and A. Zavaliangos, “Mechanisms of crack formation in die compacted powders during unloading and ejection : An experimental and modeling comparison between standard straight and tapered dies,” *Powder Technology*, vol. 264, pp. 114–127, Sept. 2014.
- [5] V. Mazel, S. Guerard, B. Croquelois, J. B. Kopp, J. Girardot, H. Diarra, V. Busignies, and P. Tchoreloff, “Reevaluation of the diametral compression test for tablets using the flattened disc geometry,” *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 513, pp. 669–677, Nov. 2016.
- [6] T. L. Anderson, *Fracture Mechanics : Fundamentals and Applications*. Taylor and Francis, 3rd ed., 2005.
- [7] Z. P. Bažant, “Mechanics of fracture and progressive cracking in concrete structures,” in *Fracture mechanics of concrete : Structural application and numerical calculation* (G. C. Sih and A. DiTommaso, eds.), Engineering Application of Fracture Mechanics, pp. 1–94, Dordrecht : Springer Netherlands, 1985.
- [8] A. Coré, *Etude du comportement Mecanique de sphere creuses composites sous sollicitations dynamiques : Application a un bouclier de choc a l’oiseau*. phd, Arts et Metier Paris-Tech, 2016.
- [9] Z. P. Bažant and M. T. Kazemi, “Size Effect in Fracture of Ceramics and Its Use To Determine Fracture Energy and Effective Process Zone Length,” *Journal of the American Ceramic Society*, vol. 73, pp. 1841–1853, Jan. 1990.
- [10] J. R. Rice, “A Path Independent Integral and the Approximate Analysis of Strain Concentration by Notches and Cracks,” *Journal of Applied Mechanics*, vol. 35, no. 2, pp. 379–386, 1967.
- [11] M. P. Fischer, R. B. Alley, and T. Engelder, “Fracture toughness of ice and firn determined from the modified ring test,” *Journal of Glaciology*, vol. 41, no. 138, pp. 383–394, 1995.
- [12] L. B. Freund, “Crack propagation in an elastic solid subjected to general loading—I. Constant rate of extension,” *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, vol. 20, pp. 129–140, June 1972.
- [13] J.-B. Kopp, J. Schmittbuhl, O. Noel, J. Lin, and C. Fond, “Fluctuations of the dynamic fracture energy values related to the amount of created fracture surface,” *Engineering Fracture Mechanics*, vol. 126, pp. 178–189, Aug. 2014.
- [14] A. Shyam and E. Lara-Curzio, “The double-torsion testing technique for determination of fracture toughness and slow crack growth behavior of materials : A review,” *Journal of Materials Science*, vol. 41, pp. 4093–4104, July 2006.
- [15] F. Podczeczek, “The determination of the critical stress intensity factor in mode II loading and the shear fracture strength of pharmaceutical powder specimens,” *Journal of Materials Science*, vol. 37, pp. 3595–3598, Sept. 2002.

- [16] K. Van der Voort Maarschalk, K. Zuurman, H. Vromans, G. K. Bolhuis, and C. F. Lerk, "Stress relaxation of compacts produced from viscoelastic materials," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 151, pp. 27–34, May 1997.
- [17] V. Mazel, V. Busignies, H. Diarra, and P. Tchoreloff, "On the Links Between Elastic Constants and Effective Elastic Behavior of Pharmaceutical Compacts : Importance of Poisson's Ratio and Use of Bulk Modulus," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 102, pp. 4009–4014, Nov. 2013.
- [18] V. Busignies, *Recherche de lois de mélange sur des propriétés mécaniques de systèmes granulaires compactés*. phd, Université Paris XI - Faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry, 2005.
- [19] W. M. Long and J. R. Alderton, "The displacement of gas from powders during compaction," *Powder Metallurgy*, vol. 3, no. 6, pp. 52–72, 1960.
- [20] Y. Funakoshi, "Some observation on the capping properties detected in the tablet making compaction process," *J. Soc. Mat. Sci.*, vol. 24, pp. 673–676, 1975.
- [21] E. N. Hiestand, J. E. Wells, C. B. Peot, and J. F. Ochs, "Physical processes of tableting," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 66, pp. 510–519, Apr. 1977.
- [22] A. Ritter and H. Sucker, "Studies of variables that affect tablet capping," *Pharm Tech*, pp. 57–62, 1980.
- [23] S. C. Gad, *Pharmaceutical Manufacturing Handbook : Production and Processes*. John Wiley & Sons, Mar. 2008. Google-Books-ID : 4c0Hp3AOi8UC.
- [24] V. Mazel, V. Busignies, H. Diarra, and P. Tchoreloff, "Lamination of pharmaceutical tablets due to air entrapment : Direct visualization and influence of the compact thickness," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 478, pp. 702–704, Jan. 2015.
- [25] V. Mazel, H. Diarra, V. Busignies, and P. Tchoreloff, "Evolution of the Die-Wall Pressure during the Compression of Biconvex Tablets : Experimental Results and Comparison with FEM Simulation," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 104, no. 12, pp. 4339–4344, 2015.
- [26] V. Mazel, H. Diarra, J. Malvestio, and P. Tchoreloff, "Lamination of biconvex tablets : Numerical and experimental study," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 542, pp. 66–71, May 2018.
- [27] G. R. Klinzing and G. M. Troup, "Modeling the Air Pressure Increase Within a Powder Bed During Compression—A Step Toward Understanding Tablet Defects," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 108, pp. 1991–2001, June 2019.
- [28] F. L. L. B. Carneiro, "A new method to determine the tensile strength of concrete," in *Proceedings of the 5th meeting of the Brazilian Association for Technical Rules (in Portuguese)*, pp. 126–129, 1943.
- [29] E. M. R. Fairbairn and F. J. Ulm, "A tribute to Fernando L. L. B. Carneiro (1913–2001) engineer and scientist who invented the Brazilian test," *Materials and Structures*, vol. 35, pp. 195–196, Apr. 2002.
- [30] C. Liu, M. Lovato, M. Stout, and Y. Huang, "Measurement of the fracture toughness of a fiber-reinforced composite using the Brazilian disk geometry," *International Journal of Fracture*, vol. 87, p. 241, Oct. 1997.
- [31] A. Brückner-Foit, T. Fett, D. Munz, and K. Schirmer, "Discrimination of multiaxiality criteria with the Brazilian disc test," *Journal of the European Ceramic Society*, vol. 17, pp. 689–696, Jan. 1997.
- [32] J. T. Fell and J. M. Newton, "The tensile strength of lactose tablets," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 20, pp. 657–659, Aug. 1968.
- [33] J. T. Fell and J. M. Newton, "Determination of tablet strength by the diametral-compression test," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 59, pp. 688–691, May 1970.
- [34] ISRM, "Suggested methods for determining tensile strength of rock materials," *International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences*, vol. 15, no. 3, pp. 99–103, 1978.
- [35] ASTM, "Standard test method for splitting tensile strength of intact rock core specimens," Tech. Rep. D 3967-08, ASTM International, West Conshohocken, USA, 2008.

- [36] C. Fairhurst, "On the validity of the 'Brazilian' test for brittle materials," *International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences & Geomechanics Abstracts*, vol. 1, pp. 535–546, Oct. 1964.
- [37] J. A. Hudson, E. T. Brown, and F. Rummel, "The controlled failure of rock discs and rings loaded in diametral compression," *International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences & Geomechanics Abstracts*, vol. 9, pp. 241–248, Mar. 1972.
- [38] Q.-Z. Wang and L. Xing, "Determination of fracture toughness K<sub>IC</sub> by using the flattened Brazilian disk specimen for rocks," *Engineering Fracture Mechanics*, vol. 64, pp. 193–201, Sept. 1999.
- [39] D. Li and L. N. Y. Wong, "The Brazilian Disc Test for Rock Mechanics Applications : Review and New Insights," *Rock Mechanics and Rock Engineering*, vol. 46, pp. 269–287, Mar. 2013.
- [40] G. E. Andreev, "A review of the Brazilian test for rock tensile strength determination. Part II : contact conditions," *Mining Science and Technology*, vol. 13, pp. 457–465, Dec. 1991.
- [41] C. Rocco, G. V. Guinea, J. Planas, and M. Elices, "Size effect and boundary conditions in the brazilian test : theoretical analysis," *Materials and Structures*, vol. 32, p. 437, July 1999.
- [42] C. Rocco, G. V. Guinea, J. Planas, and M. Elices, "Size effect and boundary conditions in the Brazilian test : Experimental verification," *Materials and Structures*, vol. 32, p. 210, Apr. 1999.
- [43] K. L. Johnson, *Contact Mechanics*. Cambridge University Press, 1985.
- [44] Q. Z. Wang, X. M. Jia, S. Q. Kou, Z. X. Zhang, and P. A. Lindqvist, "The flattened Brazilian disc specimen used for testing elastic modulus, tensile strength and fracture toughness of brittle rocks : analytical and numerical results," *International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences*, vol. 41, pp. 245–253, Feb. 2004.
- [45] P. N. Davies, H. E. C. Worthington, F. Podczec, and J. M. Newton, "The determination of the mechanical strength of tablets of different shapes," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 67, pp. 268–276, Aug. 2007.
- [46] K. G. Pitt, J. M. Newton, and P. Stanley, "Tensile fracture of doubly-convex cylindrical discs under diametral loading," *Journal of Materials Science*, vol. 23, pp. 2723–2728, Aug. 1988.
- [47] F. Podczec, K. R. Drake, and J. M. Newton, "Investigations into the tensile failure of doubly-convex cylindrical tablets under diametral loading using finite element methodology," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 454, pp. 412–424, Sept. 2013.
- [48] F. Podczec, J. M. Newton, and P. Fromme, "Theoretical investigations into the influence of the position of a breaking line on the tensile failure of flat, round, bevel-edged tablets using finite element methodology (FEM) and its practical relevance for industrial tablet strength testing," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 477, pp. 306–316, Dec. 2014.
- [49] S. M. Razavi, M. Gonzalez, and A. M. Cuitiño, "General and mechanistic optimal relationships for tensile strength of doubly convex tablets under diametrical compression," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 484, pp. 29–37, Apr. 2015.
- [50] C. Shang, I. C. Sinka, B. Jayaraman, and J. Pan, "Break force and tensile strength relationships for curved faced tablets subject to diametrical compression," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 442, pp. 57–64, Feb. 2013.
- [51] C. Shang, I. C. Sinka, and J. Pan, "Modelling of the break force of tablets under diametrical compression," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 445, pp. 99–107, Mar. 2013.
- [52] A. T. Procopio, A. Zavaliangos, and J. C. Cunningham, "Analysis of the diametrical compression test and the applicability to plastically deforming materials," *Journal of Materials Science*, vol. 38, pp. 3629–3639, Sept. 2003.
- [53] EUP, "2.9.8 resistance to crushing of tablets," tech. rep., European Pharmacopeia. Eur. Directorate Qual. Med. Healthcare 299, 2016.



- [54] USP, “<1217> Tablet Breaking Force,” Tech. Rep. USP35 NF30, The United States Pharmacopeia-National Formulary, 2013.
- [55] P. Stanley and J. M. Newton, “The tensile fracture stress of capsule-shaped tablets,” *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 32, no. 1, pp. 852–854, 1980.
- [56] S. K. McGuire and M. G. Jenkins, “Ceramic testing,” in *Handbook of Materials Selection*, pp. 623–648, Myer Kutz, new york : john wiley & sons ed., 2002.
- [57] V. Mazel, H. Diarra, V. Busignies, and P. Tchoreloff, “Study of the Validity of the Three-Point Bending Test for Pharmaceutical Round Tablets Using Finite Element Method Modeling,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 103, no. 4, pp. 1305–1308, 2014.
- [58] S. T. David and L. L. Augsburger, “Flexure test for determination of tablet tensile strength,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 63, no. 6, pp. 933–936, 1974.
- [59] F. Podczek, “Investigations into the mechanical strength anisotropy of Sorbitol Instant compacts made by uniaxial compression,” *Advanced Powder Technology*, vol. 18, pp. 361–379, July 2007.
- [60] F. Podczek, “Methods for the practical determination of the mechanical strength of tablets—From empiricism to science,” *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 436, pp. 214–232, Oct. 2012.
- [61] P. Stanley, “Mechanical strength testing of compacted powders,” *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 227, pp. 27–38, Oct. 2001.
- [62] M. C. I. Amin and J. T. Fell, “Tensile Strength and Bonding in Compacts : A Comparison of Diametral Compression and Three-Point Bending for Plastically Deforming Materials,” *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 28, pp. 809–813, Jan. 2002.
- [63] J. L. Amorós, V. Cantavella, J. C. Jarque, and C. Felú, “Green strength testing of pressed compacts : An analysis of the different methods,” *Journal of the European Ceramic Society*, vol. 28, pp. 701–710, Jan. 2008.
- [64] J. Whitney and R. Nuismer, “Stress Fracture Criteria for Laminated Composites Containing Stress Concentrations,” *Journal of Composite Materials*, vol. 8, pp. 253–265, July 1974.
- [65] E. N. Hiestand and C. B. Peot, “Tensile strength of compressed powders and an example of incompatibility as end-point on shear yield locus,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 63, no. 4, pp. 605–612, 1974. \_eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jps.2600630426>.
- [66] S. Timoshenko and J. N. Goodier, *Theory of elasticity*. Engineering societies monographs, New York : McGraw-Hill, 3rd ed., 1970.
- [67] E. N. Hiestand and D. P. Smith, “Indices of tableting performance,” *Powder Technology*, vol. 38, pp. 145–159, May 1984.
- [68] A. A. Griffith, “The Phenomena of Rupture and Flow in Solids,” *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical or Physical Character*, vol. 221, pp. 163–198, 1921.
- [69] G. Irwin, “Analysis of stresses and strains near the end of a crack traversing a plate.,” *Journal of Applied Mechanics*, vol. 24, pp. 361–364, Jan. 1957.
- [70] J. LeMaitre, *Handbook of Materials Behavior Models*, vol. II. Failures of materials. Elsevier, Nov. 2001. Google-Books-ID : 4VKMkxTNCGQC.
- [71] “Chapter 18 - Fracture processes of aerospace materials,” in *Introduction to Aerospace Materials* (A. P. Mouritz, ed.), pp. 428–453, Woodhead Publishing, Jan. 2012.
- [72] S. Morel, N. Dourado, and G. Valentin, “Wood : a quasibrittle material R-curve behavior and peak load evaluation,” *International Journal of Fracture*, vol. 131, pp. 385–400, Feb. 2005.
- [73] Z. P. Bažant, “Concrete fracture models : testing and practice,” *Engineering Fracture Mechanics*, vol. 69, pp. 165–205, Jan. 2002.

- [74] Z. P. Bažant, “Scaling of quasibrittle fracture : hypotheses of invasive and lacunar fractality, their critique and Weibull connection,” *International Journal of Fracture*, vol. 83, p. 41, Jan. 1997.
- [75] C. E. Inglis, “Stresses in a plate due to the presence of cracks and sharp corners,” *Trans. Inst. Naval Arch.*, no. 55, pp. 219–241, 1913.
- [76] B. Lawn, *Fracture of Brittle Solids*. Cambridge Solid State Science Series, Cambridge University Press, 2nd ed., 1993.
- [77] A. A. Wells, “Application of Fracture Mechanics at and Beyond General Yielding,” *British Welding Journal*, vol. 11, pp. 563–570, 1961.
- [78] G. P. Cherepanov, “Crack propagation in a continuous media,” *J. Appl. Math. Mech.*, vol. 31, pp. 503–512, 1967.
- [79] G. Charpy, “Note sur l’essai des métaux à la flexion par choc de barreaux entaillés,” *Mémoires et comptes rendus de la société des ingénieurs civils de France*, pp. 848–877, 1901.
- [80] S. Morel, G. Mourot, and J. Schmittbuhl, “Influence of the specimen geometry on R-curve behavior and roughening of fracture surfaces,” *International Journal of Fracture*, vol. 121, pp. 23–42, May 2003.
- [81] S. Morel, C. Lespine, J. L. Coureau, J. Planas, and N. Dourado, “Bilinear softening parameters and equivalent LEFM R-curve in quasibrittle failure,” *International Journal of Solids and Structures*, vol. 47, pp. 837–850, Mar. 2010.
- [82] S. H. Song, G. H. Paulino, and W. G. Buttlar, “A bilinear cohesive zone model tailored for fracture of asphalt concrete considering viscoelastic bulk material,” *Engineering Fracture Mechanics*, vol. 73, pp. 2829–2848, Dec. 2006.
- [83] M. P. Wagnoner, W. G. Buttlar, and G. H. Paulino, “Disk-shaped compact tension test for asphalt concrete fracture,” *Experimental Mechanics*, vol. 45, pp. 270–277, June 2005.
- [84] C. M. Stewart, C. W. Oputa, and E. Garcia, “Effect of specimen thickness on the fracture resistance of hot mix asphalt in the disk-shaped compact tension (DCT) configuration,” *Construction and Building Materials*, vol. 160, pp. 487–496, Jan. 2018.
- [85] C. J. Gilbert, J. J. Cao, L. C. d. Jonghe, and R. O. Ritchie, “Crack-Growth Resistance-Curve Behavior in Silicon Carbide : Small versus Long Cracks,” *Journal of the American Ceramic Society*, vol. 80, no. 9, pp. 2253–2261, 1997.
- [86] C. Keles and L. Tutluoglu, “Investigation of proper specimen geometry for mode I fracture toughness testing with flattened Brazilian disc method,” *International Journal of Fracture*, vol. 169, pp. 61–75, May 2011.
- [87] L. Tutluoglu and C. Keles, “Effects of geometric factors on mode I fracture toughness for modified ring tests,” *International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences*, vol. 51, pp. 149–161, Apr. 2012.
- [88] M. Thiercelin and J. C. Roegiers, “FRACTURE TOUGHNESS DETERMINATION WITH THE MODIFIED RING TEST,” in *Proceedings of the International Symposium on Engineering in Complex Rock Formations* (L. Chengxiang and Y. Ling, eds.), pp. 284–290, Pergamon, Jan. 1988.
- [89] M. P. Fischer, D. Elsworth, R. B. Alley, and T. Engelder, “Finite element analysis of the modified ring test for determining mode I fracture toughness,” *International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences & Geomechanics Abstracts*, vol. 33, pp. 1–15, Jan. 1996.
- [90] C. Fond and R. Schirrer, “Dynamic fracture surface energy values and branching instabilities during rapid crack propagation in rubber toughened PMMA,” *Comptes Rendus de l’Académie des Sciences - Series IIB - Mechanics*, vol. 329, pp. 195–200, Mar. 2001.
- [91] L. B. Freund, *Dynamic Fracture Mechanics*. Cambridge Monographs on Mechanics, Cambridge University Press, Mar. 1998. Google-Books-ID : B2sophpCOIYC.

- [92] N. F. Mott, "Brittle fracture in mild steel plates," *Engineering*, vol. 165, pp. 16–18, 1948.
- [93] E. H. Yoffe, "The moving griffith crack," *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, vol. 42, pp. 739–750, July 1951.
- [94] D. K. Roberts and A. A. Wells, "The velocity of brittle fracture," *Engineering*, vol. 24, pp. 820–821, 1954.
- [95] A. N. Stroh, "A theory of the fracture of metals," *Advances in Physics*, vol. 6, pp. 418–465, Oct. 1957.
- [96] J. W. S. Rayleigh, *The theory of sound*, vol. 1-2. Dover, 2nd ed., 1896.
- [97] J.-B. Kopp, J. Lin, J. Schmittbuhl, and C. Fond, "Longitudinal dynamic fracture of polymer pipes," *European Journal of Environmental and Civil Engineering*, vol. 18, pp. 1097–1105, Nov. 2014.
- [98] K. B. Broberg, "The propagation of a brittle crack," *Arkiv Fysik*, vol. 18, pp. 159–192, 1960.
- [99] K. B. Broberg, "On the speed of a brittle crack," *Journal of Applied Mechanics*, vol. 31, no. 3, pp. 546–547, 1964.
- [100] C. Atkinson and J. D. Eshelby, "The flow of energy into the tip of a moving crack," *International Journal of Fracture Mechanics*, vol. 4, pp. 3–8, Mar. 1968.
- [101] A. Yavari and H. Khezrzadeh, "Estimating Terminal Velocity of Rough Cracks in the Framework of Discrete Fractal Fracture Mechanics," *arXiv :1004.4648 [cond-mat]*, Apr. 2010. arXiv : 1004.4648.
- [102] C. Fond and R. Schirrer, "Dynamic fracture surface energy values and branching instabilities during rapid crack propagation in rubber toughened PMMA," *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series IIB - Mechanics*, vol. 329, pp. 195–200, Mar. 2001.
- [103] C. Fond and R. Schirrer, "Influence of crack speed on fracture energy in amorphous and rubber toughened amorphous polymers," *Plastics, Rubber and Composites*, vol. 30, pp. 116–124, Mar. 2001.
- [104] R. J. Roberts and R. C. Rowe, "Determination of the critical stress intensity factor (KIC) of microcrystalline cellulose using radially edge-cracked tablets," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 52, pp. 213–219, June 1989.
- [105] R. J. Roberts, R. C. Rowe, and P. York, "The measurement of the critical stress intensity factor (KIC) of pharmaceutical powders using three point single edge notched beam (SENB) testing," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 91, pp. 173–182, Apr. 1993.
- [106] F. Podczeczek, "Investigations into the fracture mechanics of acetylsalicylic acid and lactose monohydrate," *Journal of Materials Science*, vol. 36, pp. 4687–4693, Oct. 2001.
- [107] B. Pettersson, F. Podczeczek, and J. M. Newton, "Fracture Mechanics of Model Granulation Systems," *Pharmacy and Pharmacology Communications*, vol. 3, no. 7, pp. 329–331, 1997.
- [108] P. York, F. Bassam, R. C. Rowe, and R. J. Roberts, "Fracture mechanics of microcrystalline cellulose powders," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 66, pp. 143–148, Dec. 1990.
- [109] A. B. Mashadi and J. M. Newton, "The characterization of the mechanical properties of microcrystalline cellulose : a fracture mechanics approach," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 39, no. 12, pp. 961–965, 1987.
- [110] A. B. Mashadi and J. M. Newton, "Determination of the Critical Stress Intensity Factor (KIC) of Compacted Pharmaceutical Powders by the Double Torsion Method," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 40, no. 9, pp. 597–600, 1988.
- [111] F. Podczeczek, "The determination of fracture mechanics properties of pharmaceutical materials in mode III loading using an anti-clastic plate bending method," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 227, pp. 39–46, Oct. 2001.
- [112] R. J. Roberts and R. C. Rowe, "Brittle/ductile behaviour in pharmaceutical materials used in tableting," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 36, pp. 205–209, May 1987.

- [113] F. Podczeczek and J. M. Newton, "The implications of the determination of the mechanical strength of powder compacts containing a pre-formed hole," *Powder Technology*, vol. 132, pp. 10–15, May 2003.
- [114] G. B. Parrent and B. J. T. Jr, "On the Fraunhofer (Far Field) Diffraction Patterns of Opaque and Transparent Objects with Coherent Background," *Optica Acta : International Journal of Optics*, vol. 11, pp. 183–193, July 1964.
- [115] G. Mie, "Beiträge zur Optik trüber Medien, speziell kolloidaler Metallösungen," *Annalen der Physik*, vol. 25, pp. 377–445, 1908.
- [116] H. Horvath, "Gustav Mie and the scattering and absorption of light by particles : Historic developments and basics," *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*, vol. 110, pp. 787–799, July 2009.
- [117] E. Ryshkewitch, "Compression Strength of Porous Sintered Alumina and Zirconia," *Journal of the American Ceramic Society*, vol. 36, no. 2, pp. 65–68, 1953.
- [118] H. Leuenberger and B. D. Rohera, "Fundamentals of Powder Compression. I. The Compactibility and Compressibility of Pharmaceutical Powders," *Pharmaceutical Research*, vol. 3, pp. 12–22, Feb. 1986.
- [119] C. K. Tye, C. C. Sun, and G. E. Amidon, "Evaluation of the effects of tableting speed on the relationships between compaction pressure, tablet tensile strength, and tablet solid fraction," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 94, no. 3, pp. 465–472, 2005.
- [120] V. Busignies, V. Mazel, H. Diarra, and P. Tchoreloff, "Prediction of the compressibility of complex mixtures of pharmaceutical powders," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 436, pp. 862–868, Oct. 2012.
- [121] G. R. Irwin and A. A. Wells, "A Continuum-Mechanics View of Crack Propagation," *Metallurgical Reviews*, vol. 10, pp. 223–270, Jan. 1965.
- [122] R. W. Hertzberg, *Deformation and fracture mechanics of engineering materials*. New York : NY : Wiley, 3rd ed., 1989.
- [123] R. J. Roberts and R. C. Rowe, "Brittle fracture propensity measurements on 'tablet-sized' cylindrical compacts," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 38, no. 7, pp. 526–528, 1986.
- [124] O. A. Itiola and N. Pilpel, "Formulation effects on the mechanical properties of metronidazole tablets," *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 43, pp. 145–147, Mar. 1991.
- [125] C. Y. Wu, B. C. Hancock, A. Mills, A. C. Bentham, S. M. Best, and J. A. Elliott, "Numerical and experimental investigation of capping mechanisms during pharmaceutical tablet compaction," *Powder Technology*, vol. 181, pp. 121–129, Feb. 2008.
- [126] R. Nuismer and J. Labor, "Applications of the Average Stress Failure Criterion : Part I — Tension," *Journal of Composite Materials*, vol. 12, pp. 238–249, Oct. 1978.
- [127] R. Nuismer and J. Labor, "Applications of the Average Stress Failure Criterion : Part II — Compression," *Journal of Composite Materials*, vol. 13, pp. 49–60, Jan. 1979.
- [128] V. Busignies, B. Leclerc, P. Porion, P. Evesque, G. Couarraze, and P. Tchoreloff, "Quantitative measurements of localized density variations in cylindrical tablets using X-ray microtomography," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 64, pp. 38–50, Aug. 2006.
- [129] D. Markl, A. Strobel, R. Schlossnikl, J. Bøtker, P. Bawuah, C. Ridgway, J. Rantanen, T. Rades, P. Gane, K.-E. Peiponen, and J. A. Zeitler, "Characterisation of pore structures of pharmaceutical tablets : A review," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 538, pp. 188–214, Mar. 2018.
- [130] D. Markl, P. Wang, C. Ridgway, A.-P. Karttunen, M. Chakraborty, P. Bawuah, P. Pääkkönen, P. Gane, J. Ketolainen, K.-E. Peiponen, and J. A. Zeitler, "Characterization of the Pore Structure of Functionalized Calcium Carbonate Tablets by Terahertz Time-Domain Spectroscopy and X-Ray Computed Microtomography," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 106, pp. 1586–1595, June 2017.

- [131] A. M. Miguélez-Morán, C.-Y. Wu, H. Dong, and J. P. K. Seville, “Characterisation of density distributions in roller-compacted ribbons using micro-indentation and X-ray micro-computed tomography,” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 72, pp. 173–182, May 2009.
- [132] K. Kendall, A. J. Howard, J. D. Birchall, P. L. Pratt, B. A. Proctor, S. A. Jefferis, P. B. Hirsch, J. D. Birchall, D. D. Double, A. Kelly, G. K. Moir, and C. D. Pomeroy, “The relation between porosity, microstructure and strength, and the approach to advanced cement-based materials,” *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences*, vol. 310, pp. 139–153, Sept. 1983. Publisher : Royal Society.
- [133] V. D. Krstic, “Effect of microstructure on fracture of brittle materials : Unified approach,” *Theoretical and Applied Fracture Mechanics*, vol. 45, pp. 212–226, June 2006.
- [134] J. B. Ferrer, C. Fond, K. Arakawa, K. Takahashi, P. Béguelin, and H. H. Kausch, “The influence of crack acceleration on the dynamic stress intensity factor during rapid crack propagation,” p. 6, 1998.
- [135] P. Béguelin, C. Fond, and H. Kausch, “The Influence of Inertial Effects on the Fracture of Rapidly Loaded Compact Tension Specimens Part A : Loading and Fracture Initiation,” *International Journal of Fracture*, vol. 89, pp. 85–102, Jan. 1998.
- [136] V. Mazel, V. Busignies, H. Diarra, and P. Tchoreloff, “Measurements of elastic moduli of pharmaceutical compacts : A new methodology using double compaction on a compaction simulator,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 101, pp. 2220–2228, June 2012.
- [137] J. F. Kalthoff, “On the measurement of dynamic fracture toughnesses — a review of recent work,” *International Journal of Fracture*, vol. 27, pp. 277–298, 1985.
- [138] T. Nishioka, “Computational dynamic fracture mechanics,” *International Journal of Fracture*, vol. 86, pp. 127–159, July 1997.
- [139] J.-H. Song, H. Wang, and T. Belytschko, “A comparative study on finite element methods for dynamic fracture,” *Computational Mechanics*, vol. 42, pp. 239–250, July 2008.
- [140] D. V. Swenson and A. R. Ingraffea, “Modeling mixed-mode dynamic crack propagation using finite elements : Theory and applications,” *Computational Mechanics*, vol. 3, pp. 381–397, Sept. 1988.
- [141] F. Zhou, J.-F. Molinari, and T. Shioya, “A rate-dependent cohesive model for simulating dynamic crack propagation in brittle materials,” *Engineering Fracture Mechanics*, vol. 72, pp. 1383–1410, June 2005.
- [142] J. Réthoré, A. Gravouil, and A. Combescure, “Prise en compte de discontinuités en espace et en temps par la méthode des éléments finis étendus,” *European Journal of Computational Mechanics*, vol. 16, pp. 827–843, Jan. 2007.
- [143] A. Combescure, A. Gravouil, D. Grégoire, and J. Réthoré, “X-FEM a good candidate for energy conservation in simulation of brittle dynamic crack propagation,” *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, vol. 197, pp. 309–318, Jan. 2008.
- [144] A. S. Kobayashi, S. Mall, Y. Urabe, and A. F. Emery, “A Numerical Dynamic Fracture Analyses of Three Wedge-Loaded DCB Specimens.,” Tech. Rep. TR-29, WASHINGTON UNIV SEATTLE DEPT OF MECHANICAL ENGINEERING, Oct. 1977.
- [145] G. Yagawa, Y. Sakai, and Y. Ando, “Analysis of a Rapidly Propagating Crack Using Finite Elements,” *Fast Fracture and Crack Arrest*, Jan. 1977.
- [146] A. Coré, J. B. Kopp, J. Girardot, and P. Viot, “Study of the dynamic fracture of hollow spheres under compression using the Discrete Element Method,” *Procedia Structural Integrity*, vol. 13, pp. 1378–1383, Jan. 2018.
- [147] J.-B. Kopp, C. Fond, and G. Hochstetter, “Rapid crack propagation in PA11 : An application to pipe structure,” *Engineering Fracture Mechanics*, vol. 202, pp. 445–457, Oct. 2018.

- [148] S. Morel, E. Bouchaud, and G. Valentin, “Size effect in fracture : Roughening of crack surfaces and asymptotic analysis,” *Physical Review B*, vol. 65, p. 104101, Feb. 2002. Publisher : American Physical Society.
- [149] S. Morel, E. Bouchaud, J. Schmittbuhl, and G. Valentin, “R-curve behavior and roughness development of fracture surfaces,” *International Journal of Fracture*, vol. 114, pp. 307–325, Apr. 2002.
- [150] J.-B. Kopp, J. Schmittbuhl, O. Noel, and C. Fond, “A self-affine geometrical model of dynamic RT-PMMA fractures : implications for fracture energy measurements,” *International Journal of Fracture*, vol. 193, pp. 141–152, June 2015.
- [151] H. Kallel, *Influence de la température et de l’hygrométrie sur le comportement instantané du béton*. phd, Université de Pau et des Pays de l’adour, 2016.
- [152] H. Kim, M. P. Wagoner, and W. G. Buttlar, “Numerical fracture analysis on the specimen size dependency of asphalt concrete using a cohesive softening model,” *Construction and Building Materials*, vol. 23, pp. 2112–2120, May 2009.
- [153] T. Fett, D. Munz, R. D. Geraghty, and K. W. White, “Influence of specimen geometry and relative crack size on the R-curve,” *Engineering Fracture Mechanics*, vol. 66, pp. 375–386, July 2000.
- [154] L. E. T. Ferreira, T. N. Bittencourt, J. L. A. O. Sousa, and R. Gettu, “R-curve behavior in notched beam tests of rocks,” *Engineering Fracture Mechanics*, vol. 69, pp. 1845–1852, Nov. 2002.
- [155] M. Elices and J. Planas, “The equivalent elastic crack : 1. Load-Y equivalences,” *International Journal of Fracture*, vol. 61, pp. 159–172, May 1993.
- [156] J. Planas, M. Elices, and G. Ruiz, “The equivalent elastic crack : 2. X-Y equivalences and asymptotic analysis,” *International Journal of Fracture*, vol. 61, pp. 231–246, June 1993.
- [157] C. Imbert, P. Tchoreloff, B. Leclerc, and G. Couarraze, “Indices of tableting performance and application of percolation theory to powder compaction,” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 44, pp. 273–282, Nov. 1997.