



HAL
open science

Comportement mécanique des poudres et comprimés pharmaceutiques en compression : dépendance à la vitesse de déformation

Léo Desbois

► **To cite this version:**

Léo Desbois. Comportement mécanique des poudres et comprimés pharmaceutiques en compression : dépendance à la vitesse de déformation. Mécanique [physics]. Université de Bordeaux, 2021. Français. NNT : 2021BORD0366 . tel-03551043v1

HAL Id: tel-03551043

<https://theses.hal.science/tel-03551043v1>

Submitted on 1 Feb 2022 (v1), last revised 2 Feb 2022 (v2)

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 **Léo DESBOIS**

**Comportement mécanique des poudres et comprimés
pharmaceutiques en compression : dépendance à la vitesse de
déformation.**

Sous la direction de : **Vincent MAZEL**
Co-directeur : **Pierre TCHORELOFF**

Soutenue le 14 décembre 2021

Membres du jury :

Mme. Sophie CAZALBOU	Maître de conférence	Université de Toulouse	Rapporteur
M. Alain DE RYCK	Professeur des Universités	IMT Mines Albi	Rapporteur
M. Eric LACOSTE	Professeur des Universités	Université de Bordeaux	Président
M. Dimitri JALOCHA	Chercheur - Ingénieur	CEA CESTA	Examineur
M. Vincent MAZEL	Professeur des Universités	Université de Bordeaux	Directeur
M. Pierre TCHORELOFF	Professeur des Universités	Université de Bordeaux	Directeur

Comportement mécanique des poudres et comprimés pharmaceutiques en compression : dépendance à la vitesse de déformation.

Résumé : Le comprimé est la forme pharmaceutique la plus répandue du fait des nombreux avantages qu'elle présente. Il est obtenu par une opération de compression à froid en matrice à partir de grains de poudre dont la taille est de l'ordre de 100 μ m. Contrairement à d'autres domaines où la compression en matrice est utilisée comme les céramiques ou les métaux, les cadences de production des comprimés pharmaceutiques sont très élevées et l'opération de compression en elle-même dure quelques millisecondes. Bien que le procédé de compression en matrice soit utilisé depuis plus d'un siècle, un certain nombre de problèmes restent encore à comprendre. Il est par exemple bien connu que la vitesse de compression a un impact important sur les propriétés finales du comprimé mais aussi sur l'apparition de certains défauts comme le clivage. Si cet impact a été mis en évidence dans de nombreuses études, une analyse fine des phénomènes physiques sous-jacents reste à construire. Ce type de phénomène est désigné par le terme de "sensibilité à la vitesse de déformation" mais différents mécanismes y participent comme le frottement entre la matrice et le comprimé ou la viscoélasticité et la viscoplasticité du comprimé. Ce travail de recherche a eu pour objectif de développer une meilleure compréhension et description de ces trois mécanismes à travers la mise en place de méthodologies expérimentales permettant de les étudier séparément et l'utilisation de modèles, analytiques et numériques, permettant leur description.

La variation du coefficient de frottement dynamique en fonction de la vitesse de glissement a d'abord été étudiée. Il a été possible de montrer que dans le cas de la lubrification avec du stéarate de magnésium, ce coefficient de frottement varie de manière logarithmique avec la vitesse de glissement. Ce type de comportement a été intégré dans les modèles de simulation numérique. Ensuite, un protocole original a permis de caractériser le comportement viscoélastique des comprimés. Il a été mis en évidence que la viscoélasticité était présente à la fois dans les composantes déviatorique et isostatique des déformations. Ce comportement a été modélisé à l'aide de séries de Prony par une approche analytique puis numérique. Ceci a permis de montrer pour certains matériaux l'importance de la viscoélasticité sur les temps caractéristiques courts représentatifs des temps de compression. Enfin, la partie viscoplastique de la dépendance à la vitesse de déformation a été étudiée notamment à travers l'utilisation d'essais de type écrouissage en faisant varier les vitesses de compression et les temps de relaxation. Ces essais ont permis de caractériser le comportement viscoplastique de certains matériaux et de faire apparaître certains phénomènes non décrits pour les matériaux pharmaceutiques s'apparentant à du vieillissement dynamique sous déformation. De plus, il apparaît que les vitesses de compression accessibles sur la machine utilisée (0,01mm/s-100mm/s) sont très supérieures à une vitesse qui pourrait permettre de considérer les déformations plastiques comme quasi-statique.

Mots-clés : Comportement mécanique, compression, viscoélasticité, viscoplasticité

Mechanical behavior of pharmaceutical powders and tablets in compression: dependence on the rate of deformation.

Abstract: The tablet is the most popular pharmaceutical form because of its many advantages. It is manufactured a die compaction process using powder grains whose size is of the order of 100 μ m. Unlike other fields where die compaction is used such as ceramics or metals, the production rates of pharmaceutical tablets are very high and the compression operation itself takes a few milliseconds. Although the die compaction process has been in use for over a century, a number of issues remain to be understood. It is for example well known that the compression speed has a significant impact on the final properties of the tablet but also on the appearance of certain defects such as capping. While this impact has been demonstrated in numerous studies, a detailed analysis of the underlying physical phenomena remains to be constructed. This type of phenomenon is designated by the term strain rate sensitivity, but different mechanisms participate in it, such as the friction between the die and the tablet or the viscoelasticity and viscoplasticity of the tablet. The objective of this research was to develop a better understanding and description of these three mechanisms through the establishment of experimental methodologies allowing them to be studied separately and the use of models, analytical and numerical, allowing their description.

The variation of the dynamic coefficient of friction as a function of the sliding speed was first studied. It has been possible to show that in the case of lubrication with magnesium stearate, this coefficient of friction varies logarithmically with the sliding speed. This type of behavior has been integrated into numerical simulation models. Then, an original protocol made it possible to characterize the viscoelastic behavior of the tablets. It was demonstrated that viscoelasticity was present in both the deviatoric and isostatic parts of the deformations. This behavior was modeled using Prony series by an analytical and numerical approach. This made it possible to show for certain materials the importance of viscoelasticity on the short characteristic times representative of the compression times. Finally, the viscoplastic part of the dependence on the strain rate has been studied in particular through the use of strain hardening type tests by varying the compression speeds and the relaxation times. These tests made it possible to characterize the visoplastic behavior of certain materials and to reveal certain phenomena, not described for pharmaceutical materials, which are similar to dynamic strain aging. Moreover, it appears that the speeds of compression accessible on the machine used (0.01mm/s-100mm/s) are much higher than a speed which could make it possible to consider the plastic deformations as quasi-static.

Keywords: Pharmaceutical tablet, friction coefficient, viscoelasticity, viscoplasticity

*“Crois en toi-même et un jour viendra où
les autres n’auront pas le choix de croire à tes côtés”*
Cynthia Kersey

A ma famille

REMERCIEMENTS

Ce travail de thèse, financé par l'agence nationale de la recherche (ANR), a été réalisé au sein de l'institut de mécanique et d'ingénierie de Bordeaux (I2M) et de l'Université de Bordeaux. Il est le fruit d'un investissement et d'un épanouissement personnel pendant ces trois années passées auprès de mes collègues.

Je souhaite d'abord remercier Madame Sophie Cazalbou, maître de conférence à l'Université de Toulouse et Monsieur Alain De Ryck, professeur à l'IMT Mines Albi, pour avoir accepté de rapporter sur mon travail. Je remercie Monsieur Eric Lacoste, professeur à l'Université de Bordeaux et Monsieur Dimitri Jalocho, chercheur - ingénieur au CEA, d'avoir accepté de participer au jury.

Je remercie chaleureusement mes encadrants de thèse, Vincent Mazel, professeur à l'Université de Bordeaux, et Pierre Tchoreloff, professeur à l'Université de Bordeaux, pour leur confiance, leur investissement et leurs conseils au cours de ce travail de recherche.

J'adresse mes remerciements à toute l'équipe galénique, Virginie, Hassana, Léo, Joanne pour leur aide et leur soutien.

Je remercie également l'équipe MPI, le laboratoire I2M et l'Université de Bordeaux de m'avoir permis d'effectuer 3 ans de recherche dans des conditions favorables pour obtenir des résultats.

Je remercie l'IUT Génie Mécanique et Productique de Bordeaux, ainsi que les enseignants et les étudiants que j'ai eu la chance de côtoyer pour effectuer les missions d'enseignement que j'ai accomplies avec plaisir et une grande satisfaction.

Je remercie aussi mes amis qui m'ont toujours soutenu dans les différentes étapes de mes études.

Je termine en remerciant mes parents et mes frères qui m'ont toujours encouragé à réaliser ce que je souhaite faire et qui ont toujours cru en moi.

TABLE DES MATIÈRES

Résumé & Abstract	2
Remerciements	7
Liste des figures	11
Liste des tableaux	16
Introduction générale	17
1 Etat de l'art	20
1.1 Le comprimé pharmaceutique et la compression	22
1.1.1 Généralités	22
1.1.2 Le procédé de compression	23
1.1.3 Caractérisation générale d'un comprimé pharmaceutique	26
1.1.4 Les presses à destination de la compression pharmaceutique	28
1.1.5 Les problèmes rencontrés dans l'industrie pharmaceutique	30
1.2 Notions d'élasticité et de plasticité	31
1.2.1 Cas de l'élasticité	32
1.2.2 Cas de l'élasto-plasticité	33
1.3 Sensibilité à la vitesse de déformation - SRS	39
1.3.1 Caractérisation du SRS [64]	40
1.3.2 Les paramètres du SRS	42
1.4 Le coefficient de frottement [57]	43
1.4.1 Principe physique du phénomène de frottement	43
1.4.2 Lubrification	46
1.4.3 La notion de frottement dans la littérature pharmaceutique	48
1.4.4 Etudes menées sur le coefficient de frottement	52
1.5 Élasticité dépendante de la vitesse de déformation : viscoélasticité	58
1.5.1 Approche phénoménologique	58

1.5.2	Principe physique de la viscoélasticité	60
1.5.3	Etude de la viscoélasticité dans le domaine pharmaceutique	67
1.6	Plasticité dépendante de la vitesse de déformation : viscoplasticité [43]	74
1.6.1	Aspects phénoménologiques	74
1.6.2	Les essais de relaxation	76
1.6.3	Loi de viscoplasticité unidirectionnelle	76
1.6.4	Loi de viscoplasticité multiaxiale	76
1.6.5	Cas particulier de DPC	77
1.6.6	Etude de la viscoplasticité dans la littérature	80
1.7	Conclusion	86
2	Matériaux, appareillages et logiciels	87
2.1	Introduction	88
2.2	Poudres	88
2.2.1	Les diluants	88
2.2.2	Les lubrifiants	93
2.3	Machines	95
2.3.1	Simulateur de compression	95
2.3.2	Analyseur de texture	97
2.4	Logiciels	98
2.4.1	Traitements de données	98
2.4.2	Simulation numérique	98
2.5	Conclusion	102
3	Frottement dynamique : caractérisation de la dépendance à la vitesse de glissement dans le cas d'excipients pharmaceutiques	103
3.1	Introduction	104
3.2	Méthodologie expérimentale pour mesurer le coefficient de frottement dynamique	104
3.3	Résultats et discussions	106
3.3.1	Résultats	106
3.3.2	Discussions et conséquences	110
3.4	Conclusion	119
4	Caractérisation de la viscoélasticité des comprimés pharmaceutiques	120
4.1	Introduction	121
4.2	Protocole expérimental pour la caractérisation de la viscoélasticité	121
4.2.1	Méthode expérimentale	122
4.2.2	Résultats	123
4.3	Modélisation du comportement viscoélastique dans les comprimés pharmaceutiques	128
4.3.1	Développement analytique de la série de Prony	128
4.3.2	Ajustement des paramètres à l'aide de la méthode des éléments finis	129
4.4	Simulation d'un essai de relaxation sur un comprimé pharmaceutique	131
4.5	Observation de la viscoélasticité lors de la phase de décharge	135
4.6	Conclusion	138

5	Caractérisation de la viscoplasticité des comprimés pharmaceutiques	140
5.1	Introduction	142
5.2	Etude préliminaire : Observation de l'effet viscoplastique lors la phase de chargement et de maintien	142
5.2.1	Méthodologie	143
5.2.2	Résultats	144
5.3	Première approche pour la caractérisation de la viscoplasticité lors de la phase de chargement : Compression à vitesse constante	147
5.3.1	Observation expérimentale : Evolution de la contrainte en fonction de la masse volumique du comprimé dans la matrice	148
5.3.2	Caractérisation de la viscoplasticité pour les cas du GLac et de l'AE	150
5.4	Deuxième approche pour la caractérisation de la viscoplasticité : variation de la vitesse de déformation et relaxation pendant le cycle de compression	156
5.4.1	Méthodologie de la deuxième approche	156
5.4.2	Résultats de l'expérience du Cas 1 : Compression à vitesse variable sans relaxation	158
5.4.3	Résultats de l'expérience du Cas 2 : Compression à vitesse variable avec relaxation	159
5.5	Combien de temps faut-il pour que le matériau atteigne un état d'équilibre?	162
5.5.1	Méthodologie	162
5.5.2	Résultats	163
5.6	Pour aller plus loin : Essais d'écroutissage sur des matériaux viscoélastiques et viscoplastiques	164
5.6.1	Écroutissage à vitesse constante	165
5.6.2	Écroutissage à vitesse variable sans relaxation	165
5.6.3	Écroutissage à vitesse variable avec relaxation	167
5.7	Conclusion	167
	Conclusion générale et perspectives	170
	Conclusion générale	170
	Perspectives	172
	Annexes	173

TABLE DES FIGURES

1.1	Schéma des étapes du procédé de compression pharmaceutique.	24
1.2	Schéma montrant l'évolution de la contrainte axiale en fonction de l'épaisseur pendant un cycle de compression.	25
1.3	Schéma de l'essai de compression diamétrale.	27
1.4	Schéma des critères de caractérisation des comprimés pharmaceutiques [76].	28
1.5	Schéma de fonctionnement d'une presse rotative [5].	29
1.6	Images d'une presse mono station Korsh XP1.	30
1.7	Photos des deux cas de clivage.	31
1.8	Représentation d'un essai de traction pour un modèle élasto-plastique.	34
1.9	Représentation de l'écroutissage [43].	35
1.10	Représentation graphique du critère de Von Mises : a) dans le plan des contraintes principales b) dans le plan de la contrainte déviatorique - contrainte isostatique.	37
1.11	Représentation du modèle DPC [21].	38
1.12	Evolution de la surface de charge dans le modèle DPC.	38
1.13	Exemple de tablétabilité et de compressibilité d'une poudre de phosphate de calcium anhydre (données internes au laboratoire). L'indication en rpm correspond au nombre de comprimés produits par minute sur la machine. Plus ce nombre est grand et plus le cycle de compression est court, c'est à dire que la vitesse des poinçons augmente.	39
1.14	Exemple de comprimabilité d'une poudre.	40
1.15	Représentation d'Heckel à partir de données expérimentales : (A) Comprimé à base de paracétamol, (B) paracétamol pour compression directe, (C) lactose anhydre, (D) Tabletose [64].	41
1.16	Modélisation du frottement.	43
1.17	Schéma explication frottement statique et dynamique [57].	45
1.18	Frottement dynamique : Cas (a) Glissement stable ; Cas (b) Mouvement de collage-glissement périodique ; Cas (c) : Mouvement aléatoire [57].	45
1.19	Courbe de Stribeck.	46
1.20	Représentation de la lubrification limite.	47
1.21	Représentation de la lubrification mixte.	47

1.22	Représentation de la lubrification hydrodynamique.	47
1.23	Schéma représentant le frottement entre le comprimé et la matrice.	48
1.24	Schéma du modèle des tranches appliqué au comprimé.	50
1.25	Interaction lubrifiant/acier pour des échantillons de différentes masses [6].	53
1.26	Schéma du fonctionnement d'un tribomètre pion-disque [29].	53
1.27	Variation de μ_1 et μ_2 pour les 4 matériaux[33].	54
1.28	Evolution du coefficient de frottement en fonction du nombre de compression [33].	55
1.29	Evolution du coefficient de frottement avec la contrainte normale pour une matrice lubrifiée [15].	56
1.30	Effet de la vitesse de compression sur les propriétés d'éjection avec une MCC non lubrifiée. triangles bleus : temps de maintien de 10 ms; losanges rouges : temps de maintien de 100 ms [74].	57
1.31	Coefficient de friction en fonction de la vitesse de glissement pour l'acide élaidique et l'acide oléique [11].	58
1.32	Représentation d'un test de relaxation 1D.	59
1.33	Représentation d'un test de fluage 1D.	59
1.34	Exemple de courbes obtenues lors d'un essai de DMA.	60
1.35	Représentation des modèles élémentaires.	61
1.36	Représentation du modèle de Maxwell.	61
1.37	Représentation du modèle de Kelvin-Voigt.	63
1.38	Représentation du modèle de Maxwell généralisé.	64
1.39	Montage pour le test de DMA en torsion [60].	68
1.40	Représentation des essais de DMA [28].	68
1.41	Variation du module de conservation représenté par les losanges et du module de perte représenté par les disques pour la cellulose microcristalline (MCC).	69
1.42	Variation du module de stockage (losange) et du module de perte (disque) en fonction de la porosité pour la MCC à une fréquence de 0.05 Hz [28].	69
1.43	Complaisance en fluage en fonction du temps pour différents excipients pour une contrainte de compression de 90MPa [12].	71
1.44	Courbes de relaxation – A : Billes de verre - B :Sulfathiazole - C :Lactose cristallin - D :Aspirine cristallin - E :Aminosalicylate de sodium - F :Lactose obtenu par "spray dried" - G :Lactose amorphe - H :Chlorure de sodium cristallin - I :Amidon de maïs - J :Trisilicate de magnésium [69].	72
1.45	Essai de DMA en matrice [66].	73
1.46	Expérience pour étudier l'effet du frottement sur la mesure de la viscoélasticité dans un test de DMA en matrice appliqué à la MCC [66].	73
1.47	Essai d'érouissage à vitesse de déformation variable sur un acier inoxydable A304 [39].	75
1.48	Représentation d'un essai de fluage dans le cas de la viscoplasticité.	75
1.49	Représentation du modèle viscoplastique DPC par fluage [1].	78
1.50	Évolution du modèle DPC dans le cas viscoplastique [56].	79
1.51	Effet de la vitesse de chargement sur la relaxation [14].	80
1.52	Représentation de l'érouissage de l'AS4/PEEK pour différents angles de sollicitation [80].	81
1.53	Détermination de l'exposant de Norton pour le $Pb - 10\%Al_2O_3$ [42].	82
1.54	Evolution de l'exposant de Norton en fonction de la masse volumique relative[42].	83

1.55	Déformation en fonction du chargement sur la partie supérieure et de la vitesse de déformation sur la partie inférieure. Représentation du phénomène de sur-contrainte et sous-contrainte dans une expérience réelle sur un alliage d'aluminium [46].	83
1.56	Effet viscoplastique transitoire sur un acier [36].	84
1.57	Résultats expérimentaux d'un "jump test" en déformation sur le PEHD [2].	85
1.58	Simulation d'un "jump test" sur la vitesse de déformation sans prise en compte du phénomène transitoire [2].	85
2.1	Photographies MEB des poudres utilisées.	90
2.1	Photographies MEB des poudres utilisées.	91
2.2	Granulométrie des excipients utilisés.	92
2.3	Granulométrie des lubrifiants utilisés.	94
2.4	Photographies MEB des lubrifiants utilisés.	95
2.5	Photographies du simulateur de compression Styl'One Evolution (Medelpharm).	95
2.6	Photographie des sabots d'alimentation de la Styl'One Evolution (Medelpharm).	96
2.7	Photo de l'analyseur de texture TA.HD.Plus.	98
2.8	Passage d'un domaine continu à un domaine discret.	99
2.9	Représentation des éléments de la simulation : C Comprimé; P _h Poinçon haut; P _b Poinçon bas; M Matrice.	99
3.1	Représentation schématique du protocole de mesure du coefficient de frottement dynamique : UP Poinçon haut ("Upper Punch"); LP Poinçon bas ("Lower Punch").	106
3.2	Force exercée sur le poinçon haut pendant qu'un comprimé de SDMan est poussé dans la matrice pour trois vitesses différentes.	107
3.3	Evolution de la force utile pour pousser le comprimé dans la matrice (F_p) en fonction de la vitesse du poinçon haut pour les quatre produits.	107
3.4	Evolution de la contrainte radiale en fonction de la force du poinçon haut.	108
3.5	Evolution du coefficient de frottement dynamique en fonction de la vitesse du poinçon haut pour les quatre produits aux deux points de compression considérés.	109
3.6	Influence de la pression pour fabriquer le comprimé sur l'évolution du coefficient de frottement dynamique en fonction de la vitesse pour les quatre produits.	110
3.7	Photographies MEB de la surface de glissement des comprimés obtenus pour une pression de compression de 150 MPa pour les quatre produits.	112
3.8	Photographie MEB de la surface de glissement d'un comprimé d'ACP obtenu avec une pression de compression de 150 MPa.	112
3.9	Photographies MEB montrant les étapes du programme développé pour calculer le pourcentage de surface de glissement en contact avec la matrice.	113
3.10	Evolution du coefficient de frottement dynamique pour le cas du StMg.	115
3.11	Comparaison du comportement des deux lubrifiants.	116
3.12	Comparaison entre les courbes expérimentales et simulées pour la détermination du coefficient de frottement pour une compression asymétrique.	117
3.13	Déplacement des poinçons pendant le cycle de compression simulé.	118
3.14	Cycle de compression simulé.	119

4.1	Evolution de la pression de compression en fonction du temps pour la méthodologie proposée : (a) Exemple de l'évolution de la pression pendant un cycle complet de compression ; (b) Exemple de l'évolution de la pression axiale pendant la 4 ^{ième} compression pour différentes vitesses de déformation.	122
4.2	Ecart entre l'épaisseur réelle et l'épaisseur mesurée en fonction de la pression axiale pour différents temps de compression.	124
4.3	Module de cisaillement (G) normalisé en fonction de la vitesse de déformation.	125
4.4	Module isostatique (K) normalisé en fonction de la vitesse de déformation.	125
4.5	Déplacement des poinçons pendant le cycle de compression après ajustement.	132
4.6	Evolution du module d'Young dans le cas d'une loi hypoélastique.	133
4.7	Comparaison entre l'expérience et la simulation de la contrainte axiale en fonction du temps pour un essai de relaxation.	134
4.8	Comparaison entre l'expérience et la simulation de la contrainte radiale en fonction du temps pour un essai de relaxation.	134
4.9	Cycle de compression de l'expérience concernant la phase de déchargement : Courbe a) chargement en 4500 ms, maintien 100 ms et déchargement 100 ms / Courbe b) chargement en 4500 ms, maintien 100 ms et déchargement 4500 ms.	136
4.10	Exemple des droites d'interpolations pour le cas de la MCC à 100 MPa : Courbe a) chargement en 4500 ms, maintien 100 ms et déchargement 100 ms / Courbe b) chargement en 4500 ms, maintien 100 ms et déchargement 4500 ms.	136
5.1	Exemple de cycles pour observer l'effet viscoplastique pendant la phase de chargement et maintien : a) Chargement 250 ms / Maintien 250 ms / Déchargement 3000 ms b) Chargement 250 ms / Maintien 3000 ms / Déchargement 3000 ms c) Chargement 3000 ms / Maintien 250 ms / Déchargement 3000 ms d) Chargement 3000 ms / Maintien 3000 ms / Déchargement 3000 ms.	143
5.2	Masse volumique + 48h (g/cm ³) en fonction de la pression axiale maximale pour l'ACP.	144
5.3	Masse volumique + 48h (g/cm ³) en fonction de la pression axiale maximale pour le GLac.	145
5.4	Masse volumique + 48h (g/cm ³) en fonction de la pression axiale maximale pour le D160.	145
5.5	Masse volumique + 48h (g/cm ³) en fonction de la pression axiale maximale pour la MCC.	146
5.6	Masse volumique + 48h (g/cm ³) en fonction de la pression axiale maximale pour l'Am.	146
5.7	Evolution de la distance entre les poinçons en fonction du temps pour un essai d'écroutissage à vitesse quasi-constante.	148
5.8	Graphiques montrant la reproductibilité de l'expérience d'écroutissage à vitesse constante pour le GLac.	149
5.9	Compression à des vitesses constantes pour le GLac, l'AE et le D160.	150
5.10	Représentation de la méthode de mesure de la vitesse de déformation et de la pression.	153
5.11	Pression axiale en fonction de la vitesse de déformation pour différentes masses volumiques pour le cas du GLac.	154
5.12	Evolution des paramètres de la loi viscoplastique de Norton-Hoff pour le GLac.	155
5.13	Evolution des paramètres de la loi viscoplastique de Norton-Hoff pour l'AE.	155
5.14	Evolution de l'exposant <i>N</i> de la loi viscoplastique de Norton-Hoff en fonction de la pression axiale afin de comparer le GLac et l'AE.	155
5.15	Evolution de la distance entre les poinçons en fonction du temps pour un essai de compression à vitesse variable.	157

5.16	Evolution de la distance entre les poinçons en fonction du temps pour un essai de compression à vitesse variable comprenant des temps de relaxation.	157
5.17	Résultats du cas 1 : Compression à vitesse variable sans relaxation pour le AE, le D160 et le GLac.	158
5.18	Résultats du cas 2 pour le GLac, l'AE et le D160 : Compression à vitesse variable avec relaxation.	161
5.19	Schéma représentant l'évolution de la distance entre les poinçons en fonction du temps pour un essai de relaxation.	163
5.20	Graphiques montrant la reproductibilité de l'expérience sur 1h de relaxation.	163
5.21	Graphiques montrant les résultats de l'expérience sur 10h de relaxation.	164
5.22	Compression à des vitesses constantes pour la MCC et l'Am.	165
5.23	Résultats du cas 1 : Compression à vitesse variable sans relaxation pour la MCC et l'Am.	166
5.24	Simulation d'une compression à vitesse variable avec un comportement viscoélastique.	166
5.25	Résultats du cas 2 pour la MCC et l'Am : Compression à vitesse variable avec relaxation.	167
5.26	Pression axiale en fonction du temps : Comportement du GLac pendant la phase de chargement et maintien : a) temps de chargement de 250 ms / temps de maintien de 3000 ms / temps de déchargement de 3000 ms b) temps de chargement de 3000 ms / temps de maintien de 3000 ms / temps de déchargement de 3000 ms.	168
5.27	Pression axiale en fonction de la masse volumique : Comportement du GLac pendant la phase de chargement et maintien : a) temps de chargement de 250 ms / temps de maintien de 3000 ms / temps de déchargement de 3000 ms b) temps de chargement de 3000 ms / temps de maintien de 3000 ms / temps de déchargement de 3000 ms.	169
A.1	Paramètres élastiques et plastiques utilisés en simulation pour le GLac.	174

LISTE DES TABLEAUX

1.1	Valeur du SRS pour différents matériaux [64].	42
2.1	Formule chimique pour chaque produit.	89
2.2	Répartition de la taille des grains pour les excipients.	93
2.3	Formule chimique pour chaque lubrifiant.	93
2.4	Répartition de la taille des grains pour les lubrifiants.	94
4.1	Masse volumique pycnométrique des poudres utilisées et porosité obtenue après éjection.	124
4.2	Propriétés élastiques apparentes obtenues pour tous les produits (l'écart-type est représenté entre parenthèses).	126
4.3	Comparaison des modules G et K entre les données expérimentales et l'approche analytique pour la MCC et l'Am.	129
4.4	Les paramètres des séries de Prony pour la MCC et l'Am en simulation.	131
4.5	Mesure de la contrainte radiale pour une pression axiale de 1 MPa pendant la phase de déchargement.	137
5.1	Exemple de données obtenues pour une masse volumique.	153
B.1	Tableau simplifié du coefficient de frottement utilisé pour la simulation.	175
C.1	Observation de la masse volumique ($\rho + 48h$) pour évaluer le comportement viscoplastique des poudre étudiées.	176

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le comprimé est la forme pharmaceutique la plus répandue du fait des nombreux avantages qu'elle représente tant sur le plan de la fabrication que sur celui de sa prise par le patient. Il est réalisé lors d'une opération de compression à froid en matrice à partir de grains de poudre dont la taille est de l'ordre de 100 μ m. Contrairement à d'autres domaines où la compression en matrice est utilisée comme les céramiques ou les métaux, les cadences de production des comprimés pharmaceutiques sont très élevées. Les machines industrielles peuvent produire jusqu'à 1 000 000 de comprimés par heure et l'opération de compression en elle-même dure quelques millisecondes. Bien que le procédé de compression en matrice soit utilisé depuis plus d'un siècle, un certain nombre de problèmes restent encore à comprendre. Parmi eux, on peut citer l'apparition de défauts liés au phénomène de clivage. Celui-ci correspond à la rupture partielle ou totale du comprimé au cours ou après l'éjection. En fonction du type de rupture observé on parle de décalottage ou de laminage. Ce type de défaut est influencé par différents paramètres à la fois procédé et matière. Notamment, il est connu que l'apparition de ce type de défaut est influencé par la vitesse de compression. En effet, dans l'industrie, l'un des réflexes lors de l'apparition de ces défauts est de diminuer la vitesse de production afin d'obtenir le moins possible de comprimés non-conformes. Si cette solution peut se révéler efficace dans un certain nombre de cas, les phénomènes mis en jeu restent encore mal compris.

Les effets de la vitesse de compression sur les propriétés du comprimé ont été mis en évidence dans de nombreuses études qui ont montré des effets de la cinématique (étude du mouvement des poinçons) sur l'évolution des déformations et des contraintes en cours de compression. Ce type de phénomène est en général désigné par le terme générique de sensibilité à la vitesse de déformation (en Anglais "Strain Rate Sensitivity" SRS). Néanmoins, ce terme recouvre en fait différents mécanismes physiques qui peuvent intervenir en même temps et sont rarement identifiés et séparés dans la littérature. L'objectif de ce travail est de développer une meilleure compréhension et description de l'influence de la cinématique de compression sur les phénomènes mécaniques se produisant au cours de la fabrication du comprimé. Pour cela nous avons essayé d'identifier les différents mécanismes qui interviennent dans la sensibilité à la vitesse de déformation et de les étudier.

L'influence de la vitesse peut provenir de l'interaction entre la poudre et les outils ainsi que du comportement du produit en lui-même. A partir de la littérature, nous avons donc pu identifier plusieurs paramètres dépendants de la vitesse de compression. Tout d'abord, les phénomènes de frottement intervenant dans les

interactions poudre(comprimé)/outils, sont connus pour varier avec les vitesses de glissement. Ensuite, les déformations élastiques et plastiques de la poudre ayant lieu en cours de compression peuvent aussi dépendre du temps. On parlera alors de viscoélasticité ou de viscoplasticité. Ce sont ces trois phénomènes que nous étudierons au cours de ce travail. Un autre mécanisme rapporté dans la littérature concerne le problème d'échappement de l'air en cours de compression. Ce dernier semble concerner des systèmes particuliers (porosité fermée, etc.) et ne sera pas envisagé dans le cadre de ce travail.

Le principal défi dans l'étude de la sensibilité à la vitesse de déformation est d'être capable de caractériser séparément chacun des effets physiques différents. C'est cette problématique qui a guidé à la fois le travail réalisé pendant la thèse et la rédaction de ce manuscrit. Les frottements entre le comprimé et les outils peuvent être caractérisés indépendamment des déformations ayant lieu en compression. C'est donc le paramètre qui a été étudié en premier. Le problème est plus délicat en ce qui concerne les déformations de la poudre. En effet, en cours de compression, les déformations élastiques et plastiques interviennent simultanément. Les comportements viscoélastiques et viscoplastiques peuvent donc être complexes à séparer. Néanmoins, par la réalisation de cycles de compression particuliers, il est possible d'isoler les déformations élastiques, ce qui n'est pas possible pour les déformations plastiques. Nous avons donc d'abord étudié la viscoélasticité, puis la viscoplasticité a été envisagée en dernier.

Ce travail porte donc sur la caractérisation des différents phénomènes liés à la cinématique de production et leur modélisation à travers des lois de comportement adaptées. Les résultats de cette recherche sont présentés, dans ce manuscrit, en cinq chapitres :

Le premier est dédié à l'étude bibliographique du sujet. Une première partie décrit le procédé d'obtention du comprimé pharmaceutique et le comprimé en lui-même ainsi que les presses utilisées et les méthodes de caractérisations générales dans le domaine pharmaceutique. Puis les notions d'élasticité et de plasticité sont présentées à travers la mécanique des milieux continus. Enfin, la dépendance à la vitesse de déformation (SRS) du comprimé est introduite permettant par la suite d'exposer les travaux réalisés dans la littérature sur le coefficient de frottement, la viscoélasticité et la viscoplasticité.

Le second chapitre est consacré aux matériaux et appareillages utilisés dans ce travail. Les matériaux choisis et les machines utilisées seront décrits de même que la méthode de simulation numérique par éléments finis qui a été utilisée.

Dans le troisième chapitre, nous étudierons le premier paramètre identifié comme dépendant à la vitesse de déformation : le frottement dynamique entre le comprimé et la matrice. Dans le but de caractériser ce contact, une nouvelle méthode expérimentale a été développée permettant d'exprimer le coefficient de frottement dynamique en fonction de la vitesse de glissement. Enfin, la caractérisation a permis de modéliser le frottement par la méthode des éléments finis afin de voir les conséquences de la prise en compte du coefficient de frottement dépendant de la vitesse.

Le chapitre quatre s'intéresse à la caractérisation du comportement viscoélastique des comprimés pharmaceutiques à l'aide d'un protocole expérimental développé sur le simulateur de compression. Les résultats obtenus permettent par la suite de modéliser à l'aide des séries de Prony de manière analytique puis par la méthode des éléments finis le comportement viscoélastique. Dans le but de vérifier que la modélisation est bien corrélée avec l'expérience, un essai de relaxation est comparé entre données expérimentales et simulations. Ensuite, les conséquences du comportement viscoélastique sont observées expérimentalement lors de la phase de déchargement.

Le dernier paramètre de ce manuscrit concerne la viscoplasticité. Une première série d'expériences permet de mettre en évidence les effets viscoplastiques en cours de compression à travers l'influence des temps de compression et de maintien sur la masse volumique finale du comprimé. Dans un deuxième temps

des essais spécifiques d'écroutissage sont mis en place pour étudier les phénomènes liés à la viscoplasticité. Les résultats obtenus nous ont ensuite amenés à effectuer des essais de relaxation dans le but de rechercher l'état d'équilibre du matériau.

Nous terminerons ce manuscrit par une conclusion sur l'ensemble des résultats élaborés pendant cette thèse et par les perspectives pour la suite des recherches sur la dépendance à la vitesse de déformation des propriétés des comprimés pharmaceutiques.

CHAPITRE

1

ETAT DE L'ART

Sommaire

1.1	Le comprimé pharmaceutique et la compression	22
1.1.1	Généralités	22
1.1.2	Le procédé de compression	23
1.1.2.1	Les étapes du procédé	23
1.1.2.2	Description du cycle de compression	24
1.1.3	Caractérisation générale d'un comprimé pharmaceutique	26
1.1.3.1	Porosité ou fraction solide	26
1.1.3.2	Résistance à la traction	27
1.1.3.3	La compressibilité	27
1.1.3.4	La comprimabilité	28
1.1.3.5	La tablétabilité	28
1.1.4	Les presses à destination de la compression pharmaceutique	28
1.1.4.1	Presse rotative	28
1.1.4.2	Presse mono-station	29
1.1.5	Les problèmes rencontrés dans l'industrie pharmaceutique	30
1.2	Notions d'élasticité et de plasticité	31
1.2.1	Cas de l'élasticité	32
1.2.1.1	Cas uniaxial	32
1.2.1.2	Cas multiaxial	33
1.2.2	Cas de l'élasto-plasticité	33
1.2.2.1	Aspects phénoménologiques sous un chargement unidirectionnel	34
1.2.2.2	Critère de dimensionnement multiaxial	36
1.2.2.3	Les critères de plasticités isotropes	36
1.3	Sensibilité à la vitesse de déformation - SRS	39

1.3.1	Caractérisation du SRS [64]	40
1.3.2	Les paramètres du SRS	42
1.4	Le coefficient de frottement [57]	43
1.4.1	Principe physique du phénomène de frottement	43
1.4.1.1	Généralités et Loi de Coulomb	43
1.4.1.2	Friction statique ou dynamique [57]	44
1.4.2	Lubrification	46
1.4.2.1	La lubrification limite	46
1.4.2.2	Lubrification mixte	47
1.4.2.3	La lubrification hydrodynamique	47
1.4.3	La notion de frottement dans la littérature pharmaceutique	48
1.4.3.1	Les types de lubrifiant [44, 78]	48
1.4.3.2	Mesure et calcul du coefficient de frottement	49
1.4.4	Etudes menées sur le coefficient de frottement	52
1.4.4.1	Etude du frottement en dehors de la matrice appliquée au domaine pharmaceutique	52
1.4.4.2	Frottement dans la matrice appliqué au domaine pharmaceutique	54
1.4.4.3	Frottement dépendant de la vitesse de sollicitation hors du domaine pharmaceutique	57
1.5	Élasticité dépendante de la vitesse de déformation : viscoélasticité	58
1.5.1	Approche phénoménologique	58
1.5.1.1	La relaxation	59
1.5.1.2	Le fluage	59
1.5.1.3	DMA	60
1.5.2	Principe physique de la viscoélasticité	60
1.5.2.1	Les modèles rhéologiques	60
1.5.2.2	Représentation de la viscoélasticité 1D	64
1.5.2.3	Représentation de la viscoélasticité 3D	65
1.5.2.4	Représentation dans le domaine temporel ou fréquentiel [43, 35]	65
1.5.2.5	Equivalence temps-temperature [43]	66
1.5.3	Etude de la viscoélasticité dans le domaine pharmaceutique	67
1.5.3.1	Caractérisation de la viscoélasticité en dehors de la matrice	67
1.5.3.2	Caractérisation de la viscoélasticité dans la matrice	71
1.6	Plasticité dépendante de la vitesse de déformation : viscoplasticité [43]	74
1.6.1	Aspects phénoménologiques	74
1.6.1.1	Les essais d'érouissage	74
1.6.1.2	Les essais de fluage	75
1.6.2	Les essais de relaxation	76
1.6.3	Loi de viscoplasticité unidirectionnelle	76
1.6.4	Loi de viscoplasticité multiaxiale	76
1.6.5	Cas particulier de DPC	77
1.6.5.1	1 ^{ère} méthode - viscoplasticité par fluage :	77
1.6.5.2	2 ^{ème} méthode - viscoplasticité par sur-contrainte [56] :	78
1.6.6	Etude de la viscoplasticité dans la littérature	80
1.7	Conclusion	86

1.1 Le comprimé pharmaceutique et la compression

1.1.1 Généralités

La mise en forme d'un médicament demande de développer, en amont, des produits dit actifs, qui sont responsables de l'activité thérapeutique mais aussi des excipients qui permettent de mettre en forme et de garantir la stabilité du médicament dans le temps. Le choix des proportions et des différents produits sera dépendant du type de forme pharmaceutique et du procédé de fabrication.

Dans ce travail, nous allons nous intéresser au comprimé. Dans la pharmacopée européenne [58] les comprimés sont définis comme étant "des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication...". Le mode d'action des comprimés peut différer suivant l'application ciblée, la formulation et le process de fabrication seront alors adaptés afin de fabriquer par exemple des comprimés non enrobés, enrobés, effervescents, solubles, dispersibles, etc...

Les poudres permettant la mise en forme des comprimés peuvent être séparées en deux groupes :

- **Les principes actifs** : Ce sont les poudres, développées en amont, qui sont constituées de la molécule pharmacologiquement active permettant d'obtenir un effet thérapeutique.

- **Les excipients** : Ces poudres permettent d'améliorer les caractéristiques d'un comprimé ou d'optimiser le procédé de fabrication. Différents types d'excipients peuvent être utilisés lors de la compression dans le domaine pharmaceutique :

- *Les diluants* : Le rôle de ces poudres est de faire en sorte que le comprimé ait la dimension et la masse souhaitées par le fabriquant car le principe actif peut représenter (systèmes faiblement dosés) une faible quantité de la masse finale (les agents de remplissage peuvent représenter jusqu'à plus de 90% en masse du comprimé). Les diluants sont également choisis pour leurs propriétés fonctionnelles (écoulement, etc.)
- *Les liants* : Ces poudres ont la capacité d'augmenter la cohésion entre les particules d'une formulation (Ils sont généralement utilisés dans des proportions allant de 5 à 10% en masse du comprimé).
- *Les agents d'écoulement ou glidants* : Ils améliorent l'écoulement de la poudre dans le but d'obtenir une régularité en masse des comprimés (au plus quelques pourcents en masse du comprimé).
- *Les lubrifiants ou anti-adhérents* : Ils minimisent les frottements ou le collage entre la poudre et les outils ce qui permet d'éviter des défauts sur les comprimés et de diminuer l'usure des outils (de 0.25% à 5% en masse du comprimé).
- *Les agents de désagrégation* : Le rôle de ces excipients est de détruire la structure du comprimé au contact de l'eau dans les liquides physiologiques pour permettre sa désagrégation et par la suite la dissolution de la substance active (5% à 10% en masse du comprimé).

L'ensemble des excipients utilisés dans le domaine pharmaceutique sont des matériaux cristallins, semi-cristallins ou amorphes comme les polymères. Les grains présents dans les poudres peuvent se présenter sous forme de mono-cristaux, de blocs polycristallins ou d'agglomérat de particules.

Les poudres ne sont pas toujours utilisables directement pour la fabrication des comprimés. Une taille de grain trop petite peut par exemple amener à une dégradation de l'écoulement de la poudre et par la suite à l'impossibilité d'alimenter correctement la machine à comprimer. Pour éviter ce type de problème, des opérations intermédiaires comme la granulation ou l'atomisation [5] peuvent être appliquées à la poudre pour augmenter la taille des grains en fabricant des blocs polycristallins ou des agglomérats de particules.

1.1.2 Le procédé de compression

Le procédé de compression est largement utilisé dans différents secteurs de l'industrie. Ce procédé est utilisé pour la compression de poudres métalliques ou céramiques afin de fabriquer des pièces mécaniques ou des outils d'usinage, dans le domaine agro-alimentaire ou dans l'agriculture par fabriquer des engrais, dans la production de produits cosmétiques, mais surtout dans le domaine pharmaceutique.

L'avantage principal de ce moyen de production est la rapidité, mais aussi la reproductibilité des comprimés.

1.1.2.1 Les étapes du procédé

Pour effectuer la compression des poudres pharmaceutiques, trois outils sont nécessaires : une matrice, qui est une pièce massive percée d'un trou débouchant de chaque côté et de deux poinçons, l'un venant au-dessus de la matrice et l'autre en dessous. L'aspect du comprimé peut varier en travaillant sur la forme du trou de la matrice et sur la géométrie de la partie active des poinçons. Par exemple, il peut y avoir des comprimés cylindriques, oblongs, parallélépipédiques, des comprimés bombés sur chaque face que l'on nomme bi-convexes, des comprimés avec gravures, etc...

Dans le cadre de la compression à froid appliquée au domaine pharmaceutique, nous retrouvons 5 étapes majeures schématisées dans la figure 1.1.

Ces étapes peuvent être décrites de la manière suivante :

- **Le remplissage** : Il se fait, le plus souvent, de manière automatisée sur les presses industrielles ou de développement. Une cuve conique remplie de poudre, nommée trémie, est placée au-dessus de la machine afin d'alimenter un sabot permettant de remplir les matrices. Le remplissage des matrices peut se faire simplement par écoulement de la poudre, on parle alors de remplissage gravitaire ou bien à l'aide de pales qui tournent afin de faciliter l'alimentation de la poudre dans les matrices, on parle d'alimentation forcée. La quantité de poudre dans la matrice est pilotée par ce que l'on appelle la hauteur de remplissage, c'est à dire la hauteur de poudre dans la matrice. Cette hauteur est gérée par la position du poinçon bas. Enfin, la partie supérieure de la matrice est arasée à l'aide d'un racleur afin d'obtenir une quantité de poudre régulière tout au long de la production et donc de contrôler le volume de remplissage.

- **La compression** : Elle est caractérisée par la mise en mouvement des poinçons de manière symétrique ou asymétrique. Elle est pilotée en déplacement ou en force. Cette étape permet de densifier la poudre afin d'obtenir un comprimé. Sur une machine rotative industrielle cette étape peut se faire en deux

temps avec d'abord une précompression puis la compression principale. La contrainte de précompression est généralement inférieure à celle de la compression principale. L'étape de précompression est souvent utilisée dans un but de désaération de la poudre.

- **Le maintien** : Il correspond au moment où les poinçons sont au maximum de leur déplacement. Ils peuvent alors rester pendant un certain temps à un déplacement fixe. Cette étape est communément appelée "dwell time" dans le domaine de la compression. Elle change en fonction du type de presse, du type de poinçon, des caractéristiques de la machine (géométrie des galets de compression) et de la vitesse de rotation de la presse.

- **La décompression** : C'est une phase où les deux poinçons reculent jusqu'à ce que la contrainte axiale devienne nulle. En fonction des machines le contact entre le poinçon inférieur et le comprimé sera ou non perdu.

- **L'éjection** : La dernière étape du procédé consiste à pousser, le plus souvent vers le haut, le comprimé dans la matrice à l'aide du poinçon inférieur dans le but de le faire sortir (le poinçon supérieur étant déjà sorti de la matrice).

Une fois que le comprimé a été éjecté de la matrice, il continue de se dilater pendant un temps plus ou moins important suivant les poudres utilisées pour atteindre un état d'équilibre, cette étape peut-être nommée la relaxation. Il peut aussi être sensible à l'environnement (pourcentage d'hygrométrie, température ...) ce qui peut conduire dans certains cas à une expansion excessive du comprimé pouvant produire des défauts.

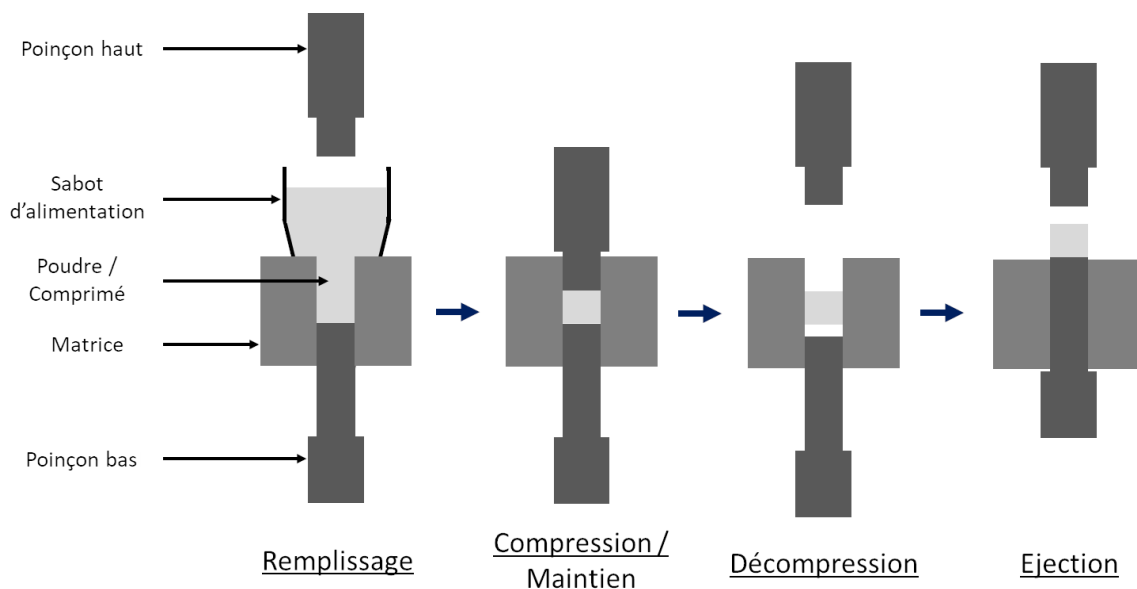


FIGURE 1.1: Schéma des étapes du procédé de compression pharmaceutique.

1.1.2.2 Description du cycle de compression

Durant les différentes étapes du procédé de compression, le matériau évolue d'une poudre vers un comprimé. Les différentes étapes sont représentées sur la figure 1.2.

La partie AB correspond à la phase de tassement. Pendant cette phase, sous l'action des poinçons, les grains de poudre se réarrangent avec mouvement relativement libre. Lors de ce mouvement, la force mesurée sur les poinçons est très faible.

L'étape BC correspond à la phase de compression en elle-même. Le déplacement des particules devient difficile et la contrainte augmente dans la matrice du fait de la résistance des grains. En fonction du comportement de la poudre au départ, c'est à dire si les grains sont plutôt ductiles ou fragiles, certains vont se déformer et d'autres se fragmenter. Au cours de cette étape les grains se déforment fortement de manière à la fois réversibles (élastiques) et irréversibles (plastiques). Grâce aux très fortes contraintes qui se développent à l'interface des grains, un contact très intime va permettre le développement de liaisons. Ces liaisons sont principalement dues aux interactions de type Van der Waals.

A la fin de l'étape de compression une phase de maintien (CD) peut être présente. Pendant cette phase, la distance entre les poinçons reste constante. Ceci va généralement provoquer une relaxation des contraintes. De plus cette étape permet de consolider les liens entre les grains.

Pour finir, pendant la phase de déchargement du comprimé (DE), une partie de l'énergie emmagasinée par le comprimé lors du procédé sera restituée sous forme d'énergie élastique, ce qui provoque une expansion du comprimé dans la direction de compression. En revanche, une partie de la contrainte n'est toujours pas libérée dans la direction radiale du comprimé ce qui induit une contrainte radiale résiduelle. Du fait de cette dernière, des contraintes résiduelles internes (traction, cisaillement) importantes sont présentes dans le comprimé (notamment en fonction de la forme du comprimé). Ces contraintes peuvent intervenir dans la génération de défauts.

Même si cette étape est dominée par les phénomènes élastiques, des phénomènes irréversibles comme des ruptures de liens peuvent intervenir de manière importante [32].

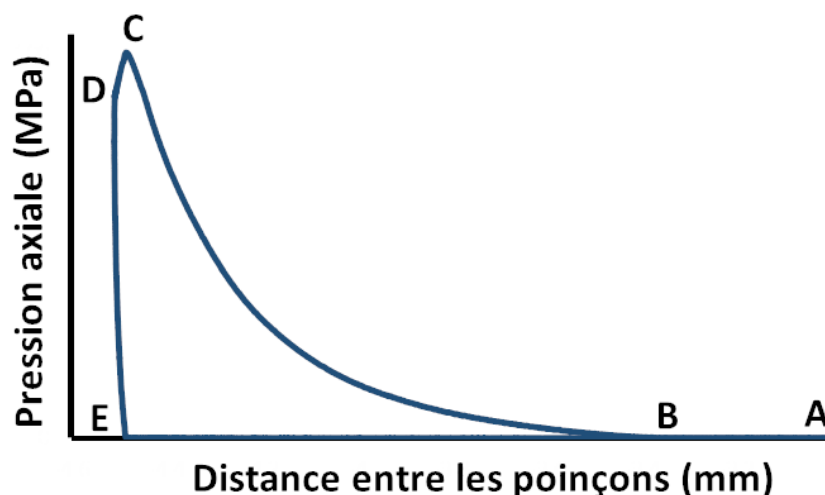


FIGURE 1.2: Schéma montrant l'évolution de la contrainte axiale en fonction de l'épaisseur pendant un cycle de compression.

La compression pharmaceutique, bien que d'apparence simple, est en réalité d'une grande complexité. Un nombre important de mécanismes comme la fragmentation ou les déformations élastiques et plastiques

ont lieu simultanément. L'importance relative de chacun des mécanismes dépend des propriétés intrinsèques des poudres utilisées dans la formulation (excipients, principes actifs). Il est donc fondamental, au cours du développement d'une formulation, de bien caractériser son comportement en compression ainsi que les propriétés finales des comprimés obtenus.

1.1.3 Caractérisation générale d'un comprimé pharmaceutique

Le comportement en compression diffère d'un mélange de poudres à un autre ce qui peut avoir un effet sur les propriétés finales du comprimé. Les grains peuvent avoir des formes, des tailles et des comportements fragiles ou ductiles différents.

Lors de la compression, des contacts entre les différents types de particules vont intervenir et celles-ci vont se déformer et parfois rompre. La présence de poudres additives comme un liant ou un lubrifiant va modifier l'interaction entre les particules.

Les éléments extérieurs au comprimé peuvent aussi modifier son comportement comme l'état de surface de la matrice et des poinçons ou bien la température et l'hygrométrie du lieu de production.

Afin d'observer de manière globale le comportement d'un comprimé pharmaceutique, il est possible de s'intéresser à l'évolution de deux grandeurs d'intérêt en fonction de la pression de compression : la porosité et la résistance à la traction. Les différentes relations entre ces paramètres permettent de définir les notions de compressibilité, comprimabilité et tabletabilité.

1.1.3.1 Porosité ou fraction solide

La compression de systèmes granulaires implique la présence de régions poreuses. La porosité représente le "volume de vide" dans le comprimé. La mesure de la porosité peut être l'un des paramètres à évaluer pour caractériser un comprimé, car les propriétés mécaniques vont changer en fonction de cette variable. A l'inverse, l'évolution de la fraction solide qui fait référence au volume de matériau dans un comprimé, aussi nommée densité relative (équation 1.1) peut être également considérée. L'équation 1.2 permet d'effectuer le passage de la fraction solide à la porosité.

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

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

Pour calculer la porosité ou la fraction solide, il est nécessaire de connaître la masse volumique vraie de notre poudre. Celle-ci sera généralement approximée par la masse volumique pycnométrique obtenue à l'aide de la technique de pycnométrie gaz (hélium).

Le principe de la mesure est d'injecter un gaz à une certaine pression dans une chambre contenant un échantillon de masse connue. Le gaz est ensuite détendu dans une enceinte de volume calibrée. La mesure des pressions avant et après la détente permet de remonter au volume occupé par la poudre dans la première chambre et par la suite à la masse volumique de celle-ci que l'on nommera masse volumique pycnométrique. Néanmoins, si l'échantillon comporte des cavités fermées, le gaz ne pourra pas y pénétrer. Dans ce cas, la masse volumique pycnométrique sera inférieure à la masse volumique vraie de la poudre.

Au cours de la compression, l'augmentation de la pression élimine les pores par le réarrangement et la déformation des particules ce qui entraîne une diminution de la porosité. En revanche, lors de la décompression, le recouvrement élastique et les défauts peuvent faire augmenter la porosité. Les comprimés pharmaceutiques ont souvent une porosité d'un ordre de grandeur de 5% à 40% après éjection.

1.1.3.2 Résistance à la traction

La résistance mécanique d'un comprimé est principalement gouvernée par l'interaction plus ou moins forte entre les particules, on parle de cohésion intergranulaire. Une manière d'évaluer la résistance mécanique globale d'un comprimé pharmaceutique est de mesurer sa résistance à la traction. Il est difficile d'effectuer un test de traction directement sur les comprimés, raison pour laquelle le test le plus couramment utilisé est l'essai de compression diamétrale, aussi nommé essai brésilien (figure 1.3). Il correspond à une traction indirecte [76].

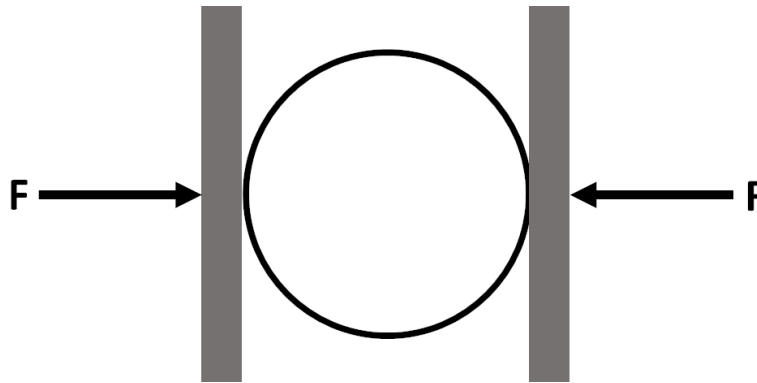


FIGURE 1.3: Schéma de l'essai de compression diamétrale.

Le principe est de placer un comprimé cylindrique entre deux mors mobiles plats. Les mors se déplacent pour effectuer une compression diamétrale jusqu'à la rupture du comprimé. L'essai implique des contraintes de traction normales à la direction de compression des mors. Il est alors possible d'exprimer la résistance à la traction par l'équation suivante :

$$\sigma_t = \frac{2F}{\pi Dh} \quad (1.3)$$

avec F la force à la rupture, D le diamètre du comprimé et h l'épaisseur du comprimé.

Les variables décrites précédemment, c'est à dire la porosité et la résistance à la traction ainsi que la pression de compression permettent de décrire les trois grandeurs représentées dans la figure 1.4.

1.1.3.3 La compressibilité

La compressibilité traduit la capacité d'une poudre à augmenter sa densité (ou diminuer sa porosité) sous l'effet d'une contrainte appliquée par les poinçons lors d'une étape de compression. Pour l'exprimer, nous regardons la porosité ou la fraction solide en fonction de la pression de compression afin de comparer le comportement de différentes poudres.

1.1.3.4 La comprimabilité

La comprimabilité exprime la relation entre la résistance à la traction et la fraction solide (ou porosité). Elle permet d'évaluer macroscopiquement la résistance d'un comprimé et son évolution quand la masse volumique du comprimé ou sa porosité varie.

1.1.3.5 La tablétabilité

Finalement, la tablétabilité exprime la relation entre la résistance à la traction et la pression de compression. L'intérêt est de connaître à partir de quelle pression de compression le comprimé respectera un critère de résistance à la traction.

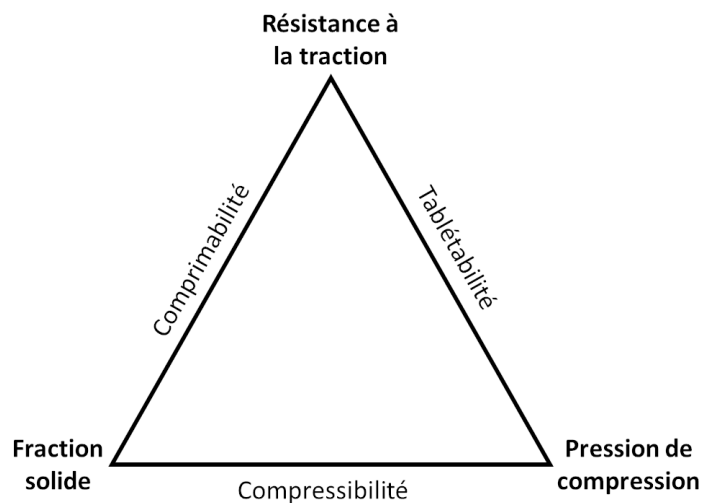


FIGURE 1.4: Schéma des critères de caractérisation des comprimés pharmaceutiques [76].

Il est important de mentionner que l'ensemble des paramètres décrits précédemment peuvent évoluer en fonction de la vitesse de compression. Cet aspect sera étudié plus en détails dans la partie viscoplasticité de ce manuscrit (chapitre 5). La vitesse peut varier suivant le cycle de compression utilisé, le type machine et les conditions de conduite du procédé [76].

1.1.4 Les presses à destination de la compression pharmaceutique

Dans l'industrie pharmaceutique, nous retrouvons principalement deux types de presses : les presses de production industrielle et les presses utilisées pour la recherche et le développement. Pour effectuer des productions de grandes quantités de comprimés, les presses rotatives sont utilisées. Pour des petites productions ou du développement de comprimés, il est possible d'utiliser des presses avec une seule station de production. Enfin, dans un but exclusif de recherche et développement, l'industrie pharmaceutique a recours à des machines dites simulateurs de compression.

1.1.4.1 Presse rotative

Les presses rotatives, que l'on peut aussi retrouver sous le nom de presses multi-stations, ont été développées afin d'augmenter largement la production de comprimés. Il est possible d'avoir de 3 à plus de 60 jeux de poinçons et matrices installés de manière circulaire sur la même machine. Le mouvement de chaque poinçon est guidé à l'aide d'un chemin de came et d'un ou plusieurs galets de compression permettant de

réglér la hauteur d'enfoncement des poinçons afin d'appliquer une force plus ou moins importante sur le lit de poudre. Les presses à comprimer peuvent produire plus de 10000 comprimés par minute. La figure 1.5 illustre le fonctionnement d'une presse rotative industrielle mono galet avec :

- UR et LR sont respectivement le galet supérieur et inférieur.
- W est la came de dosage, elle permet d'ajuster la hauteur de remplissage.
- F est le sabot d'alimentation en poudre.
- U1 à U16 représente les différentes positions des poinçons supérieurs.
- L1 à L16 représente les différentes positions des poinçons inférieurs.

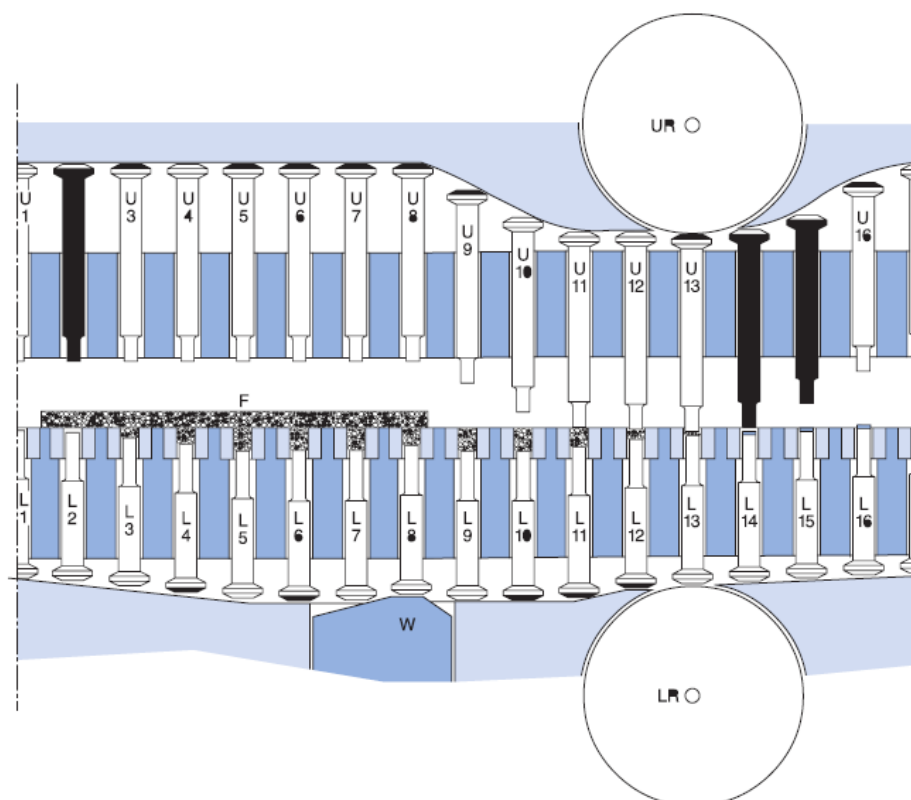


FIGURE 1.5: Schéma de fonctionnement d'une presse rotative [5].

1.1.4.2 Presse mono-station

1.1.4.2.1 Presse mono-station industrielle

Comme son nom l'indique, ce type de machine a seulement une matrice et une paire de poinçons. Le déplacement des poinçons est géré de manière mécanique à l'aide d'une came, ou hydraulique ou électromécanique. Le remplissage de la matrice peut se faire à la main ou à l'aide d'un sabot qui, dans ce cas, effectue un mouvement de rotation ou translation au-dessus de la matrice. Dans cette catégorie de machine, nous retrouvons les presses excentriques réalisant la compression seulement avec le déplacement du poinçon haut (compression asymétrique). La cinématique de compression n'est pas comparable avec celle des presses rotatives et la cadence de production est beaucoup plus faible. Ces machines peuvent être utilisées dans le cadre d'une petite production ou pour des fabrications d'unités thérapeutiques pour des essais cliniques.



FIGURE 1.6: Images d'une presse mono station Korsh XP1.

1.1.4.2.2 Simulateur de compression

Les simulateurs de compression sont aussi des presses avec un seul jeu de poinçons, une matrice et un sabot d'alimentation remplissant la matrice par un mouvement de rotation ou translation comme pour les presses mono-station industrielles. Ces machines permettent de reproduire la cinématique de compression de différentes machines industrielles afin de pouvoir anticiper sur la transposition entre l'étape de développement et l'étape d'industrialisation. En plus de reproduire le mouvement des presses rotatives industrielles, il est généralement possible de préparer des cycles de compression personnalisés en faisant varier le temps de chargement, le temps de maintien ("dwell time"), le temps de déchargement et le temps de relaxation. Il y a aussi la possibilité de jouer sur la position des poinçons dans la matrice (compression symétrique ou non ou encore sur la position des poinçons dans la matrice au maximum de la phase de compression), nous verrons l'intérêt de cette option dans la suite de ce manuscrit. Enfin, il est possible d'effectuer des cycles de compression avec des cinématiques très particulières. De plus, les simulateurs de compression possèdent généralement une instrumentation complète permettant de suivre en cours de compression le déplacement des deux poinçons, la force sur les deux poinçons et éventuellement la contrainte radiale sur la matrice.

Le simulateur de compression utilisé pour nos études est présenté dans le chapitre 2.

1.1.5 Les problèmes rencontrés dans l'industrie pharmaceutique

Lors du procédé de compression, un certain nombre de problèmes peuvent intervenir mettant au rebut une partie de la production. Les paramètres ayant un effet sont : la nature de la poudre utilisée, l'environnement de production, les différentes étapes du procédé de compression et la vitesse de fabrication. Une mauvaise maîtrise des paramètres implique des problèmes de production que l'on retrouve couramment dans l'industrie pharmaceutique :

- Problème de masse : Une poudre avec un mauvais écoulement va soit rester dans le sabot, soit couler mais par intermittence ou dans des conditions de masse volumique variable. Ce type de poudre peut entraîner une non-uniformité de la masse des comprimés. Afin de palier ce problème, il est possible d'ajouter des agents d'écoulement dans le mélange d'origine, en revanche, cet ajout va modifier les caractéristiques mécaniques de la poudre.

- Adhérence ou Collage : Lors de la production, il peut arriver que la poudre colle sur les poinçons amenant à un arrachement de tout ou partie de la surface des comprimés lors de l'éjection.

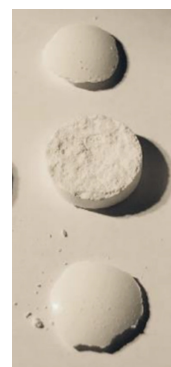
L'adhérence concerne plutôt l'interaction qui peut exister entre la poudre comprimée et la matrice. Cet effet va principalement retentir pendant la phase d'éjection. Cet effet peut conduire à un endommagement du comprimé ou de la matrice. Pour observer celui-ci, il est possible de regarder l'effort radial et axial, soit le coefficient de frottement.

Pour supprimer l'effet de collage ou d'adhérence, très souvent, un lubrifiant est utilisé en l'ajoutant soit dans la poudre, soit par lubrification externe.

- Clivage : Après l'éjection du comprimé, il est parfois possible de voir des fissures ou une rupture du comprimé (figure 1.7). Le terme de clivage désigne deux types de ruptures différentes : le laminage, ce mode correspond à la rupture du comprimé en couches parallèles plutôt localisée dans le milieu de l'épaisseur du comprimé. L'autre type de rupture est le décalottage, il correspond au décollage de la partie supérieure du comprimé.



(a) Laminage



(b) Décalottage

FIGURE 1.7: Photos des deux cas de clivage.

Très souvent, dans l'industrie, lorsque le problème de clivage est rencontré, le réflexe est de diminuer la vitesse de production, car l'homme de l'art sait, de manière empirique, que cette opération permet de diminuer une partie des problèmes de production. C'est pourquoi il est intéressant de comprendre l'effet de la vitesse sur les différentes étapes de la compression afin d'essayer de mieux contrôler les problèmes rencontrés.

Nous rappelons ici que les critères de caractérisation d'un comprimé pharmaceutique tel que la tabléabilité, la compactabilité et compressibilité pouvaient être dépendant de la vitesse de compression.

Dans la suite de notre étude, nous allons chercher à comprendre, caractériser et modéliser la dépendance du procédé de compression dans le domaine pharmaceutique à la vitesse de compression. Nous allons d'abord resituer les notions d'élasticité et de plasticité.

1.2 Notions d'élasticité et de plasticité

Les matériaux ont des propriétés mécaniques différentes les uns des autres en fonction de leur composition, des températures et des conditions d'utilisation. Lors d'un cycle de compression des déformations réversibles et irréversibles sont réalisées. Les déformations réversibles correspondent à des déformations élastiques et les déformations irréversibles à des déformations plastiques.

1.2.1 Cas de l'élasticité

La réponse à la sollicitation d'une pièce mécanique va dépendre du matériau qui la compose et du type de sollicitation. Si la pièce en question se déforme lors de l'application d'une contrainte, mais qu'elle retrouve sa forme initiale instantanément après la sollicitation, on parlera de déformation élastique parfaite (déformation réversible). Cette déformation peut être linéaire dans un premier temps puis peut devenir non linéaire par la suite.

D'un point de vue microscopique, la déformation élastique lors d'une sollicitation peut s'expliquer par des interactions à l'échelle atomique. Le comportement observé macroscopiquement correspond aux variations des espaces interatomiques nécessaires pour équilibrer la structure du fait des sollicitations extérieures. Lorsque la sollicitation est interrompue, les atomes retrouvent leur configuration initiale et donc le matériau de manière macroscopique aussi [43].

Dans ce manuscrit, nous resterons dans le cas de l'élasticité linéaire isotrope. Ce comportement est représenté par la loi de Hooke de manière tensorielle :

$$\underline{\underline{\sigma}} = \lambda \text{tr} \underline{\underline{\epsilon}} \underline{\underline{I}} + 2\mu \underline{\underline{\epsilon}} \quad (1.4)$$

avec $\underline{\underline{\sigma}}$ et $\underline{\underline{\epsilon}}$ respectivement le tenseur des contraintes et le tenseur des déformations, $\underline{\underline{I}}$ le tenseur identité, λ et μ sont les coefficients de Lamé.

Les coefficients de Lamé caractérisent les propriétés élastiques du matériau et ils sont reliés à d'autres paramètres élastiques qui peuvent être caractérisés expérimentalement : le module d'Young (E) et le coefficient de Poisson (ν).

Le module d'Young est décrit comme étant le module d'élasticité longitudinale, c'est à dire qu'il permet de mettre en relation la contrainte et la déformation pour un essai de traction/compression uniaxiale, en restant dans le domaine de l'élasticité linéaire. Le coefficient de Poisson permet de caractériser la contraction du matériau dans la direction perpendiculaire à la sollicitation, il est toujours situé entre -1 et 0.5.

Des relations permettant le passage du module d'Young et du coefficient de Poisson aux coefficients de Lamé existent :

$$\lambda = \frac{E\nu}{(1+\nu)(1-2\nu)} \quad (1.5)$$

$$\mu = G = \frac{E}{2(1+\nu)} \quad (1.6)$$

avec G le module de cisaillement du matériau.

1.2.1.1 Cas uniaxial

Dans le cas d'une traction ou compression uniaxiale, la loi de Hooke s'exprime :

$$\sigma = E\epsilon \quad (1.7)$$

Cette forme de la loi de Hooke est la plus connue, car très souvent le module d'Young est déterminé par un test de traction/compression uniaxiale.

1.2.1.2 Cas multiaxial

Dans le cas multiaxial nous devons commencer par définir le tenseur des contraintes.

1.2.1.2.1 Tenseur des contraintes

Le tenseur des contraintes ($\underline{\underline{\sigma}}$) peut se décomposer en deux tenseurs : le tenseur déviatorique ($\underline{\underline{\sigma_D}}$) et le tenseur isostatique ($\underline{\underline{\sigma_S}}$).

$$\begin{aligned}\underline{\underline{\sigma}} &= \underline{\underline{\sigma_D}} + \underline{\underline{\sigma_S}} \\ \underline{\underline{\sigma}} &= \underline{\underline{\sigma_D}} + p\underline{\underline{I}}\end{aligned}\quad (1.8)$$

avec $\underline{\underline{I}}$ le tenseur identité d'ordre 2 et p la pression isostatique qui est définie comme :

$$p = -\frac{tr(\underline{\underline{\sigma}})}{3}\quad (1.9)$$

La contrainte équivalente déviatorique q est définie par :

$$q = \sqrt{\frac{3}{2}tr(\underline{\underline{\sigma_D}} \cdot \underline{\underline{\sigma_D}})} = \sqrt{\frac{1}{2}[(\sigma_{11} - \sigma_{22})^2 + (\sigma_{22} - \sigma_{33})^2 + (\sigma_{33} - \sigma_{11})^2] + 3(\sigma_{12}^2 + \sigma_{23}^2 + \sigma_{13}^2)}\quad (1.10)$$

avec σ_{ij} les composantes du tenseur des contraintes.

1.2.1.2.2 Loi de comportement p et q

Les lois de comportement pour les contraintes équivalentes p et q s'écrivent à partir de la loi de Hooke :

$$p = K\epsilon_S \quad (1.11) \qquad q = 2G\epsilon_D \quad (1.12)$$

avec K le module isostatique et G le module de cisaillement du matériau définis précédemment, et ϵ_S et ϵ_D les déformations volumiques et déviatoriques.

Et le module isostatique (K) est aussi défini à partir du module d'Young et du coefficient de Poisson :

$$K = \frac{E}{3(1 - 2\nu)}\quad (1.13)$$

Dans le cas où le matériau est sollicité avec une trop grande déformation, le domaine élastique risque d'être dépassé. Le matériau va voir apparaître un nouveau comportement en plus de l'élasticité : la plasticité

1.2.2 Cas de l'élasto-plasticité

Les déformations plastiques décrivent des déformations irréversibles lors d'une sollicitation. Pour le cas des matériaux cristallins, cette déformation se traduit microscopiquement par la création de défauts comme des dislocations, et pour les polymères par des mouvements des chaînes.

1.2.2.1 Aspects phénoménologiques sous un chargement unidirectionnel

1.2.2.1.1 Cas de l'élasto-plasticité parfaite

Au début du chargement comme on peut le voir sur la figure 1.8, la courbe est linéaire, le matériau a un comportement purement élastique puis on remarque qu'elle atteint une limite. C'est la limite d'élasticité (σ_y), ce qui signifie que le matériau est sorti du domaine de déformation élastique pour atteindre le seuil de déformation plastique (irréversible). Dans le cas de l'élasto-plasticité parfaite, une fois le seuil atteint la contrainte reste constante alors que la déformation augmente. L'exemple de la figure 1.8 représente un matériau résistant à une grande déformation plastique, on pourra parler d'un matériau ductile. A l'inverse, on parlera de matériau fragile lorsque la rupture du matériau intervient dès que la limite est dépassée.

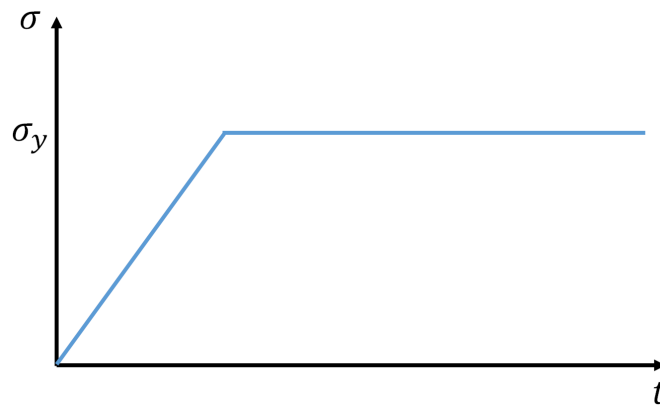


FIGURE 1.8: Représentation d'un essai de traction pour un modèle élasto-plastique.

Le cas de l'élasto-plasticité parfaite est théorique. Pour représenter le comportement élasto-plastique des matériaux réels il faut ajouter la notion d'écrouissage.

1.2.2.1.2 Cas de l'élasto-plasticité avec écrouissage

Comme dans le cas de l'élasto-plasticité parfaite, dans la figure 1.9a, une première partie de la courbe est linéaire, le matériau a un comportement élastique. Puis, la pente de la courbe change. A partir de ce moment la limite d'élasticité est atteinte et le matériau commence à se déformer plastiquement. Contrairement au cas précédent, la contrainte continue d'augmenter avec la déformation, cela veut dire que le comportement plastique évolue en même temps que la limite élastique. Cet effet montre un durcissement du matériau, c'est le principe de l'écrouissage.

Dans la figure 1.9b, il est possible de voir l'effet de l'écrouissage sur la limite d'élasticité du matériau. Lors de la première traction, le matériau va se déformer d'une valeur de déformation ϵ ($\epsilon = \epsilon_p + \epsilon_e$) jusqu'au point A. Puis, pendant la phase de décharge, la déformation plastique (déformation irréversible) reste. Par contre la déformation élastique va disparaître. C'est la raison pour laquelle la courbe ne revient pas à une déformation nulle après la première sollicitation. Lorsque l'on recharge le matériau jusqu'à la déformation ϵ le comportement est linéaire, car la sollicitation ne génère que de la déformation élastique linéaire. A partir du moment où la déformation va dépasser la valeur de déformation ϵ , le comportement ne sera plus linéaire. Ce changement de comportement va déterminer une nouvelle limite d'élasticité. Ce qui veut dire que plus le matériau est déformé plastiquement, plus la contrainte pour atteindre la limite d'élasticité sera importante.

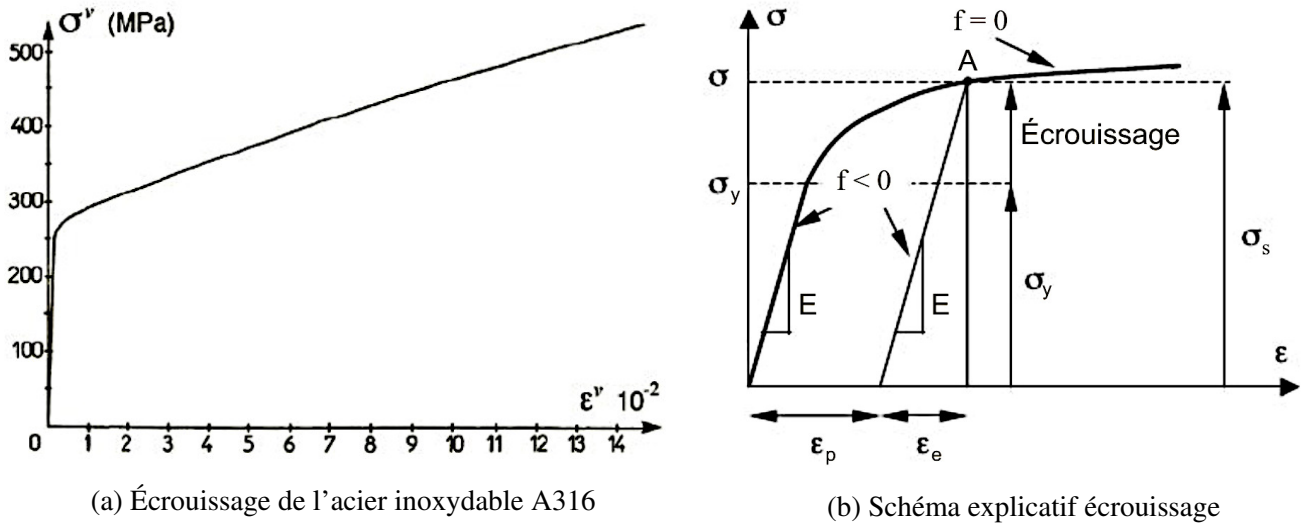


FIGURE 1.9: Représentation de l'écrouissage [43].

1.2.2.1.3 Modélisation unidimensionnelle de l'élasto-plasticité

Les observations précédentes sont utiles pour modéliser le cas de l'élastoplasticité dans le cas unidimensionnel :

- Dans le cas des petites déformations, il est possible de modéliser la déformation ϵ à partir de la courbe contrainte/déformation (σ/ϵ) comme étant une somme des deux contributions. L'une est élastique ϵ_e et l'autre plastique ϵ_p .

$$\epsilon = \epsilon_e + \epsilon_p \quad (1.14)$$

- La loi d'élasticité utilisée reliant la contrainte à la déformation est la loi de Hooke dans le cas uniaxial (équation 1.7).

- Comme vu précédemment, lorsque la déformation plastique augmente, la limite d'élasticité augmente en même temps. Dans le cas de l'élastoplasticité cela signifie que la limite d'élasticité est égale à la contrainte actuelle σ . Ce qui veut dire que la déformation plastique évolue seulement si $\sigma = \sigma_s$ avec σ_s la limite d'élasticité aussi nommée le seuil de plasticité. Il est aussi possible de l'écrire $f = \sigma - \sigma_s = 0$. Pendant la phase de déformation plastique, l'équation précédente est toujours vraie. Lors de la décharge, la contrainte devient inférieure au seuil et la déformation plastique est constante alors que la déformation élastique diminue.

La loi d'écoulement plastique est alors :

$$\begin{aligned} \dot{\epsilon}_p &= 0 \text{ si } \sigma < \sigma_s \text{ ou } f < 0 \\ \dot{\epsilon}_p &\geq 0 \text{ si } \sigma = \sigma_s \text{ ou } f = 0 \end{aligned} \quad (1.15)$$

avec $\dot{\epsilon}$ et f le taux de déformation plastique et la fonction de charge (ou critère de plasticité)

- La relation permettant de mettre en lien l'évolution de la limite d'élasticité avec la déformation

plastique est la loi d'écrouissage, elle peut être écrite :

$$\epsilon_p = g(\sigma_s) \text{ ou } \sigma_s = g^{-1}(\epsilon_p) \quad (1.16)$$

1.2.2.2 Critère de dimensionnement multiaxial

Comme vu précédemment, la limite d'élasticité ou le seuil de plasticité étudié se situe dans un repère à une dimension. Le matériau ne se déforme pas plastiquement ($\dot{\epsilon}_p = 0$) si la contrainte σ est située entre la limite d'élasticité en traction σ_t et la limite d'élasticité en compression σ_c ($\sigma_c < \sigma < \sigma_t$). Lorsque la contrainte σ est comprise dans l'intervalle alors la fonction de charge $f < 0$. Par contre lorsque σ est égal à σ_c ou σ_t , le seuil de plasticité est atteint et la fonction de charge vaut $f = 0$.

Pour généraliser la limite d'élasticité à un cas multidimensionnel, le principe est le même qu'avec une seule dimension, sauf que maintenant, nous aurons un espace des contraintes à deux dimensions (tractions/torsion), trois dimensions dans le cas d'une sollicitation dans le plan ou six dimensions dans le cas d'une sollicitation complexe dans l'espace avec $f < 0$ tant que la sollicitation reste dans le domaine élastique.

Différentes expressions de la limite d'élasticité existent, notamment pour les matériaux isotropes qui sont ceux qui nous intéressent. Le fait que le matériau soit isotrope implique que la fonction f le soit aussi et va alors dépendre seulement des invariants du tenseur des contraintes principales.

1.2.2.3 Les critères de plasticités isotropes

Il existe un grand nombre de critères de plasticité, mais nous allons en étudier deux qui seront utiles pour la suite du manuscrit.

- Critère de Von Mises :

Ce critère est particulièrement adapté aux matériaux n'ayant pas de changement de déformation volumique plastique comme les métaux, car ce modèle ne prend pas en compte le changement de volume et la contrainte isostatique (p). Pour effectuer les calculs seule la contrainte équivalente déviatorique est utilisée (q) aussi nommée contrainte équivalente de Von Mises que l'on a vu précédemment (équation 1.10).

Et la fonction de charge est :

$$f(\sigma) = q - \sigma_s \quad (1.17)$$

avec σ_s la limite d'élasticité.

Si l'on représente graphiquement le critère de Von Mises qui est un critère de plasticité parfait (figure 1.10), nous obtenons un cylindre dans le repère des contraintes principales et deux droites montrant la limite d'élasticité dans le plan p-q (contrainte isostatique / contrainte déviatorique).

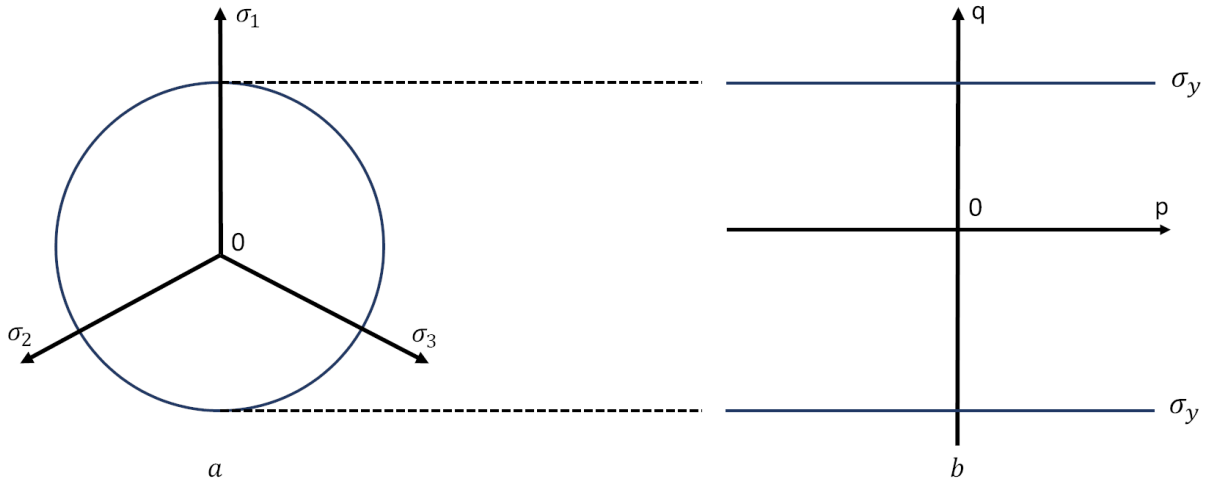


FIGURE 1.10: Représentation graphique du critère de Von Mises : a) dans le plan des contraintes principales b) dans le plan de la contrainte déviatorique - contrainte isostatique.

La modélisation du comportement plastique d'un cycle de compression dans le domaine pharmaceutique n'est pas réalisable avec le critère de Von Mises car il ne prend pas en compte la déformation volumique plastique, c'est la raison pour laquelle nous allons étudier le modèle de Drucker Prager Cap.

• **Drucker Prager Cap (DPC) :**

Le modèle élastoplastique de Drucker Prager Cap est un modèle avec écrouissage utilisé dans le domaine de la compression pharmaceutique (figure 1.11). Il est composé de trois fonctions de charge :

- la droite de Drucker-Prager, F_s
- le Cap qui représente une portion d'ellipse, F_c
- la surface de transition entre la droite et le Cap qui permet de relier les deux, F_t

Les deux valeurs de contrainte utilisées pour représenter ce modèle sont la contrainte équivalente de Von Mises q et la contrainte isostatique p . Dans le modèle utilisé à partir des articles de Cunningham [15] et Mazel [21], la surface de transition n'est pas utilisée et donc le modèle est réduit à deux fonctions de charge exprimées en fonction de p et q :

$$F_s(p, q) = q - p \tan\beta - d = 0 \tag{1.18}$$

$$F_c(p, q) = \sqrt{(p - p_a)^2 + (Rq)^2} - R(d + P_a \tan\beta) = 0 \tag{1.19}$$

avec d la cohésion de la poudre, β est l'angle de frottement, R est l'excentricité de l'ellipse, P_a est un paramètre évolutif en lien avec le paramètre P_b qui correspond à la limite de la contrainte isostatique.

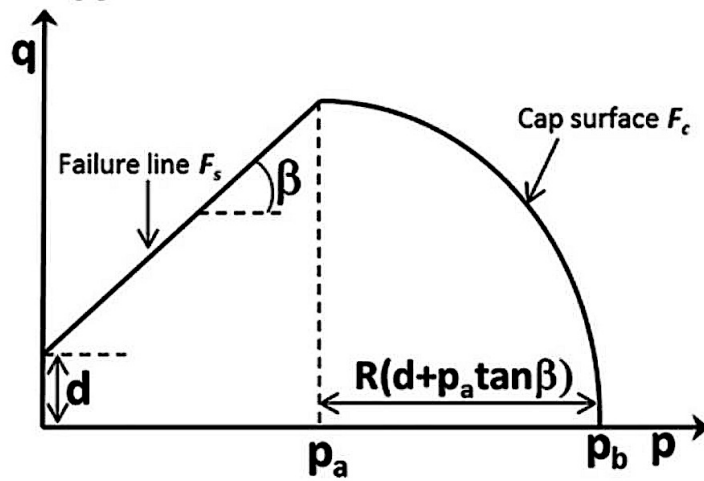


FIGURE 1.11: Représentation du modèle DPC [21].

Lorsque l'on effectue une déformation plastique ($f = 0$), la surface de charge va évoluer, et ce grâce à la prise en compte de l'écrouissage dans le modèle. Le modèle DPC utilise un couplage des deux types d'écrouissages possibles dans la modélisation de la plasticité. L'écrouissage isotrope correspond à un gonflement de la surface de charge en gardant centré le modèle sur le point de départ alors que l'écrouissage cinématique lui correspond à une translation de la surface de charge dans une direction ce qui implique que certaines directions seront adoucies et d'autres durcies (figure 1.12).

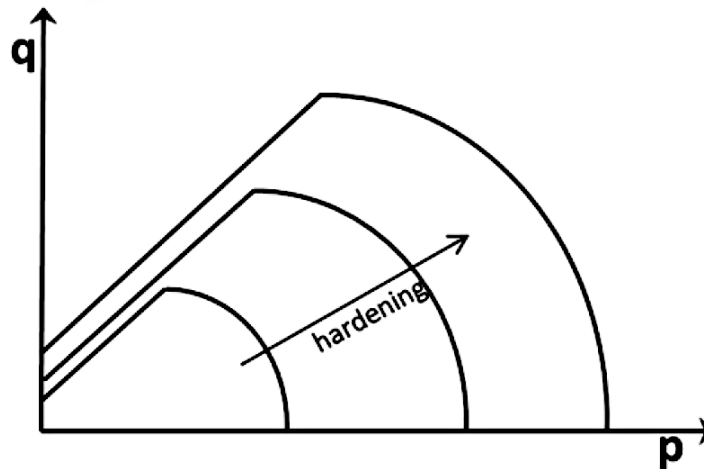


FIGURE 1.12: Evolution de la surface de charge dans le modèle DPC.

Une loi d'écrouissage a besoin d'être définie pour connaître l'évolution de la limite d'élasticité. Comme exprimé dans l'article de Cunningham [15], la loi d'écoulement plastique et la loi d'écrouissage sont égales dans la partie où il y a le cap, on parle alors de lois associées :

$$G_c(p, q) = F_c(p, q) = \sqrt{(p - p_a)^2 + (Rq)^2} - R(d + P_a \tan \beta) \quad (1.20)$$

En revanche, la loi d'écrouissage pour la partie rupture (F_s) n'est pas associée, on a alors $F_s \neq G_s$, la loi d'écrouissage est :

$$G_s(p, q) = \sqrt{[(p_a - p) \tan \beta]^2 + q^2} \quad (1.21)$$

1.3 Sensibilité à la vitesse de déformation - SRS

Le cas de l'élasticité et le cas de la plasticité présentés précédemment sont des représentations de matériaux idéaux et non dépendants du temps. Le comportement d'une grande partie des matériaux évolue avec le temps.

La dépendance à la vitesse de déformation (en anglais : Strain Rate Sensitivity - SRS) signifie que le matériau va se comporter de manière différente en fonction de la vitesse de déformation. La vitesse de déformation est mathématiquement représentée par la dérivée par rapport au temps de la déformation.

Cette SRS des poudres utilisées dans le domaine pharmaceutique est directement visible lors de la caractérisation générale d'un comprimé à travers la tablétabilité (résistance à la traction en fonction de la pression de compression) et la compressibilité (fraction solide en fonction de la pression axiale).

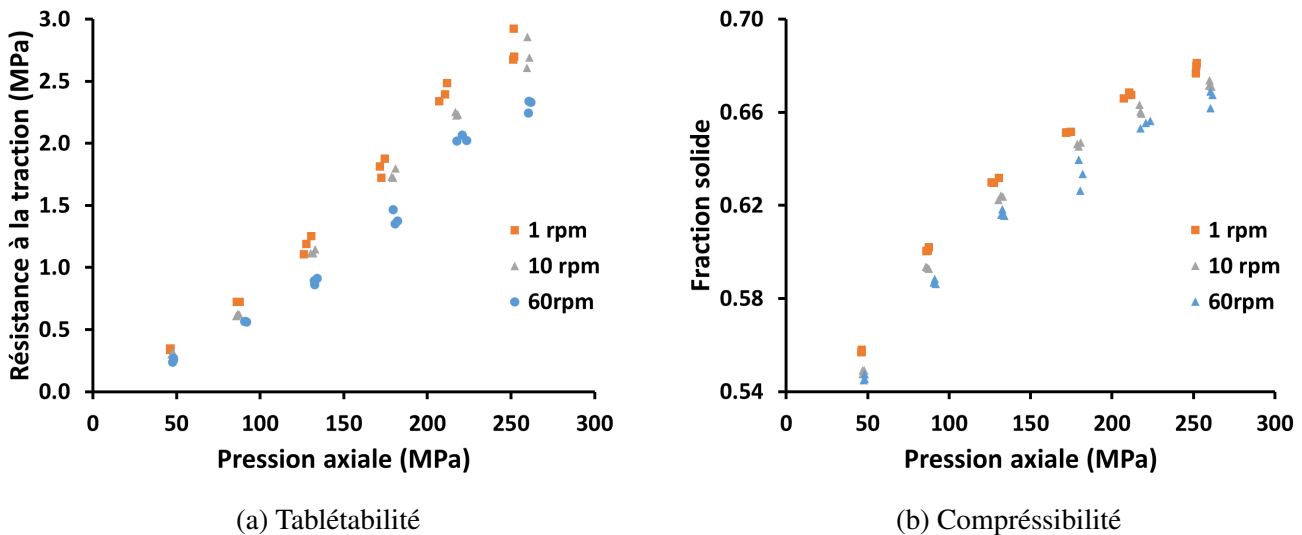


FIGURE 1.13: Exemple de tablétabilité et de compressibilité d'une poudre de phosphate de calcium anhydre (données internes au laboratoire). L'indication en rpm correspond au nombre de comprimés produits par minute sur la machine. Plus ce nombre est grand et plus le cycle de compression est court, c'est à dire que la vitesse des poinçons augmente.

Comme nous pouvons le voir avec l'exemple étudié sur la figure 1.13a, la résistance à la traction est moins importante pour une même pression lorsque la vitesse est plus importante. Le même résultat est obtenu pour la compressibilité avec une fraction solide plus faible pour une pression identique lorsque le comprimé est fabriqué à une vitesse plus élevée.

Si maintenant, nous nous intéressons à la courbe de comprimabilité (figure 1.14), nous voyons que tous les points s'alignent sur la même courbe. Cela permet de mettre en évidence que la résistance à la traction reste la même pour une fraction solide donnée. Le paramètre qui change lorsque l'on va plus vite est la fraction solide. Plus la compression se fait à une vitesse élevée et plus la fraction solide sera faible ce qui implique une plus faible résistance à la traction. Le fait de voir une évolution sur la fraction solide met en évidence une variation de la masse volumique du comprimé en fonction de la vitesse de déformation.

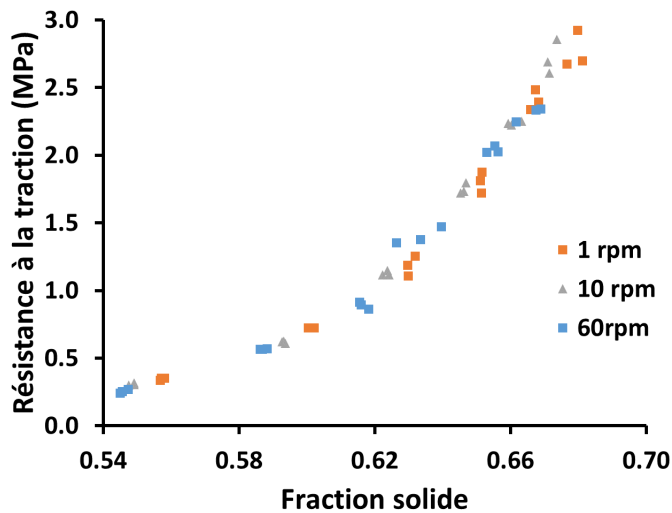


FIGURE 1.14: Exemple de comprimabilité d'une poudre.

1.3.1 Caractérisation du SRS [64]

Un critère permettant de caractériser la dépendance à la vitesse de déformation pour les comprimés pharmaceutiques a été développé. Ce critère est globalement basé sur l'évolution avec la vitesse des courbes de comprimabilité.

Pour quantifier la comprimabilité, une première étape est l'utilisation du modèle de Heckel [31]. Le modèle de Heckel est une relation linéaire (dans un domaine de pression/masse volumique déterminé) permettant de représenter l'évolution de la densité relative en fonction de la pression de compression (courbe de comprimabilité) :

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = kP + A \quad (1.22)$$

avec D la densité relative, P la pression de compression, k et A des constantes.

Les paramètres k et A sont déterminés en ajustant au mieux la courbe expérimentale (figure 1.15) et le modèle. La courbe expérimentale est obtenue en effectuant un cycle de compression classique, en revanche il est indispensable de connaître précisément la distance entre les poinçons et la masse du comprimé afin de pouvoir déterminer la masse volumique apparente du comprimé. Nous rappelons que lorsque nous parlons de densité relative, celle-ci représente la fraction solide (équation 1.1).

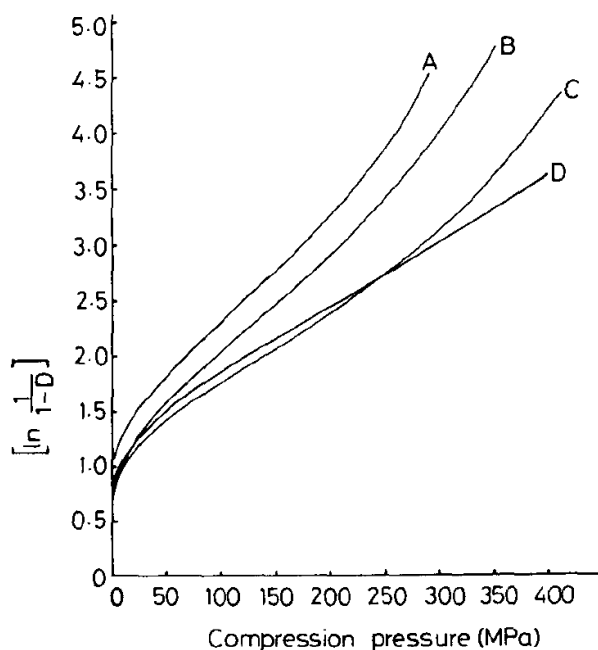


FIGURE 1.15: Représentation d'Heckel à partir de données expérimentales : (A) Comprimé à base de paracétamol, (B) paracétamol pour compression directe, (C) lactose anhydre, (D) Tablettose [64].

A partir de ce modèle, il est possible d'extraire la limite d'élasticité moyenne (P_y) [73] :

$$P_y = \frac{1}{k} \quad (1.23)$$

La limite d'élasticité moyenne est utilisée pour calculer le critère de dépendance à la vitesse de déformation qui s'exprime de la façon suivante :

$$SRS = \frac{P_{y2} - P_{y1}}{P_{y2}} \times 100 \quad (1.24)$$

avec P_{y1} et P_{y2} la limite d'élasticité moyenne à deux vitesses de compression différentes pour un même produit.

Les tests pour calculer le critère SRS présenté dans le tableau 1.1 ont été réalisés pour des vitesses de compression de 0.033 mm.s^{-1} et 300 mm.s^{-1} .

Les résultats montrent des comportements différents d'un excipient à l'autre. L'ensemble des produits ont été présentés du moins sensible à la vitesse de déformation au plus sensible. Les résultats du SRS permettent d'estimer la sensibilité des produits à la vitesse de compression, et donc, suivant la formulation, d'être vigilant lors de la phase de production.

En revanche, ce critère ne permet pas de savoir quel effet intervenant dans le SRS est responsable de la dépendance à la vitesse (viscoélasticité, viscoplasticité, etc.).

Poudres	SRS %
Paracétamol en compression directe	1.8
Paracétamol médicament	10.6
Lactose	16.2
Tablettose	19.2
Lactose anhydre	20.3
Microcristalline cellulose (PH101)	38.9
Chlorure de sodium	39.9
Mannitol	46.4
Amidon de maïs	49.3
Chlorure de polyvinyle	54.1

TABLE 1.1: Valeur du SRS pour différents matériaux [64].

1.3.2 Les paramètres du SRS

Les différents effets sont difficiles à séparer expérimentalement. Dans la littérature pharmaceutique, un certain nombre d'auteurs ont cherché à les caractériser séparément.

Dans les années 1960, certains chercheurs ont commencé à vouloir regarder s'il y avait un effet de la vitesse de compression sur le comportement du comprimé. Shlanta et Milosovich [69] puis David et Augsburger [17] ont été dans les premiers à regarder cet effet en effectuant des tests de compression à différentes vitesses sur les comprimés et en regardant l'évolution de la contrainte axiale. Par la suite, d'autres ont continué à travailler sur ce sujet comme Rees [61] et El-Saheb [68]. L'ensemble de la littérature fait ressortir que la sensibilité à la vitesse de la déformation peut-être due à différents paramètres comme des effets des déformations élastiques dépendantes du temps (viscoélasticité), des déformations plastiques dépendantes du temps (viscoplasticité), des effets de frottement entre les particules ou entre les particules et les outils et enfin un effet de l'échappement de l'air [64, 3]. Concernant ce dernier point, l'air emprisonné au sein de la poudre a plus de mal à être évacué lorsque le poinçon arrive vite ce qui pourrait changer le comportement du comprimé. En revanche, dans un certain nombre d'articles des confusions entre les différents effets comme entre la viscoélasticité et la viscoplasticité sont visibles [17].

Dans la suite de ce manuscrit, nous allons chercher à décomposer les différents effets et voir leurs importances relatives sur la dépendance à la vitesse de déformation. Les notions de frottements entre le comprimé et la matrice, de viscoélasticité et de viscoplasticité seront traitées. La notion d'échappement de l'air du comprimé ne sera pas traité du fait d'un verrou technique. Pour le moment, nous ne savons pas mesurer cet effet lors de la compression.

1.4 Le coefficient de frottement [57]

La notion de frottement en mécanique est une notion fondamentale. La capacité pour les entreprises de fabriquer des pièces en contact avec un coefficient de frottement maîtrisé, utilisant ou non un lubrifiant, est un enjeu majeur pour assurer une utilisation durable dans le temps des systèmes développés. Dans la plupart des cas il est recherché de diminuer le frottement entre deux pièces mais à l'inverse, pour des applications spécifiques, il va y avoir un intérêt à maximiser le coefficient de frottement. Par exemple, lorsqu'une voiture freine il est souhaitable que le frottement entre le pneu et le sol soit maximal pour que celle-ci s'arrête le plus vite possible. Cette thématique concerne une grande partie des domaines de la physique comme l'informatique avec les disques durs, les motoristes en souhaitant améliorer le rendement, l'aéronautique ou bien le domaine pharmaceutique en voulant optimiser l'interaction entre le comprimé et la matrice. La notion de frottement a commencé à être étudiée il y a plusieurs centaines d'années par différents scientifiques comme Leonard De Vinci, Amontons, Coulomb ou bien Reynolds.

1.4.1 Principe physique du phénomène de frottement

1.4.1.1 Généralités et Loi de Coulomb

La force de frottement est caractérisée par la force tangentielle entre le contact de deux pièces cherchant à glisser ou glissant l'une sur l'autre. Cette force est opposée au mouvement relatif entre les deux pièces.

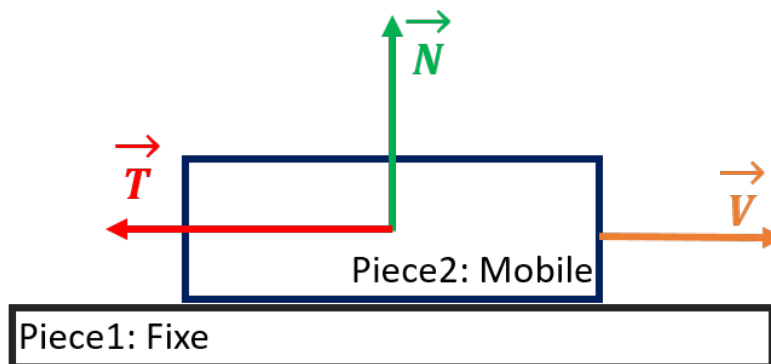


FIGURE 1.16: Modélisation du frottement.

Le coefficient de frottement noté μ permet de mettre en lien la force normale de contact entre les deux pièces \vec{N} et la force tangentielle induite par les frottements \vec{T} (figure 1.16).

En fonction de la situation, nous pouvons être en présence de deux types de frottement. On parle de frottement statique, lorsque l'objet reste immobile. Le coefficient de frottement sera dit statique, on peut aussi le nommer coefficient d'adhérence. L'autre situation qui nous intéresse particulièrement dans ce manuscrit est le frottement dynamique, les deux pièces sont en contact mais elles glissent l'une sur l'autre. On parlera alors de coefficient de frottement dynamique ou de coefficient de glissement.

Trois caractéristiques liées au coefficient de frottement ont été décrites par les travaux d'Amontons et Coulomb [57] :

1. Le coefficient de frottement (μ) est indépendant de la force normale.
2. Le coefficient de frottement (μ) est indépendant de la taille de l'aire de contact .
3. Dans la cas du frottement dynamique, le coefficient de frottement est indépendant de la vitesse de glissement.

Ces trois caractéristiques empiriques dans le domaine du frottement ont permis à Coulomb d'écrire le modèle suivant pour le cas du frottement statique :

$$\|\vec{T}\| \leq \mu \times \|\vec{N}\| \quad (1.25)$$

Et pour le cas du frottement dynamique :

$$\|\vec{T}\| = \mu \times \|\vec{N}\| \quad (1.26)$$

La première hypothèse annonçant que le coefficient de frottement est indépendant de la force normale est vraie pour un nombre important de matériau. A l'époque, Amontons avait réalisé ses études sur des bois et des métaux lubrifiés avec de la graisse de porc. D'autres études ont été menées sur des métaux non lubrifiés vérifiant toujours cette loi [8]. En revanche, pour d'autres matériaux comme des polymères ayant un faible module élastique ce comportement n'est plus vérifiable. Concernant la seconde hypothèse, la plupart des matériaux valident le fait que le coefficient de frottement est indépendant de la taille de l'aire de contact sauf certains polymères encore une fois qui peuvent avoir des comportements différents [34] . Enfin, la troisième hypothèse, elle non plus n'est pas vérifiée pour tous les matériaux. Pour beaucoup d'entre eux, il n'est pas noté d'effet de la vitesse sur le coefficient de frottement dynamique tant que la vitesse de glissement est relativement faible. Lorsque la vitesse devient plus importante, le coefficient de frottement pourra évoluer dans certains cas. L'augmentation de la vitesse peut aussi engendrer un effet de la température sur le coefficient de frottement[34].

La loi de Coulomb ne permet pas directement d'exprimer la variation du coefficient de frottement en fonction de la vitesse de chargement mais il est tout de même possible d'exprimer un coefficient de frottement pour une vitesse de chargement donnée.

1.4.1.2 Friction statique ou dynamique [57]

Pour expliquer le fonctionnement du frottement statique ou du frottement dynamique, nous allons représenter une pièce de masse M posée sur un plan et tirée par un ressort de raideur K_s . L'extrémité de ce ressort se déplace à une vitesse constante V_s comme dans la figure 1.17.

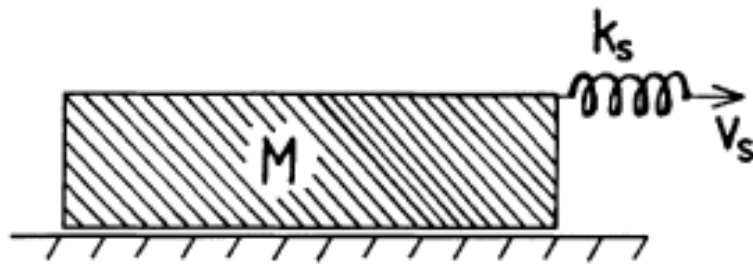


FIGURE 1.17: Schéma explication frottement statique et dynamique [57].

La figure 1.18 représente la force du ressort en fonction du temps pour 3 cas différents de frottement dynamique.

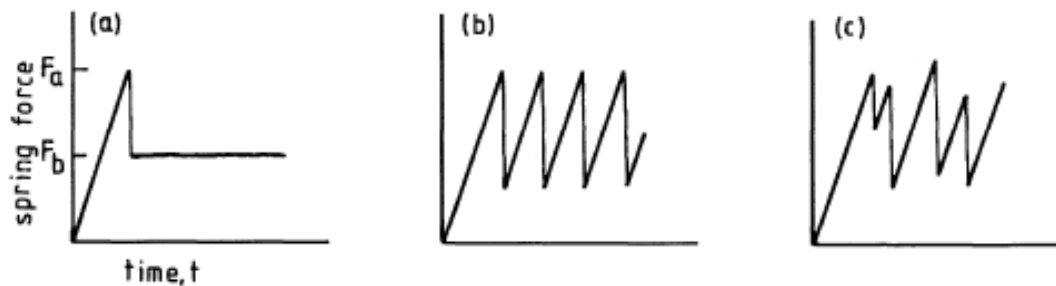


FIGURE 1.18: Frottement dynamique : Cas (a) Glissement stable ; Cas (b) Mouvement de collage-glissement périodique ; Cas (c) : Mouvement aléatoire [57].

Dans une première étape, pour les 3 cas, la force du ressort augmente linéairement en fonction du temps mais la pièce reste immobile jusqu'à atteindre la force critique F_a qui peut-être considérée comme étant la force d'adhérence. Nous sommes dans le cas du frottement statique, aussi nommé adhérence.

Pour la seconde étape, dans le cas de la figure 1.18.a, lorsque la force du ressort dépasse la force critique F_a la pièce va se mettre en mouvement. Ceci va provoquer une chute de la force (la force peut aussi rester constante) au niveau du ressort puis ensuite la force restera constante. Rappelons que la force d'un ressort est :

$$\vec{F}_{ressort} = k \times \Delta L \quad (1.27)$$

avec :

- k la raideur du ressort (N/m)
- ΔL la variation de longueur du ressort (m)

La chute de la force lors du décollement est due au fait que la longueur du ressort va légèrement diminuer pour ensuite rester constante. Ceci va avoir un effet direct sur la force de frottement dynamique permettant de calculer le coefficient de frottement dynamique à l'aide de la loi de Coulomb, aussi nommé coefficient de glissement.

Pour les deux autres cas (figure 1.18 b et c) il est beaucoup plus difficile de déterminer le coefficient de frottement dynamique. Comme nous pouvons le voir, un phénomène de collage et glissement successif est visible, ce qui rend difficile la mesure d'un coefficient de friction dynamique comme nous pouvons le faire dans le cas a.

D'après une observation expérimentale de Persson [57] , le phénomène de collage et glissement

successif disparaît lorsque la vitesse de glissement est assez importante.

Dans la suite de ce manuscrit, nous étudierons seulement le frottement dynamique dans le cadre du cas de la figure 1.18.a en introduisant la notion de lubrification afin d'optimiser le glissement entre deux pièces.

1.4.2 Lubrification

Comme énoncé précédemment, très souvent, dans l'industrie on cherche à minimiser les frottements entre les pièces pour maximiser leur durée de vie. L'introduction d'un lubrifiant adapté à l'interface de deux pièces va permettre de faire chuter la force de frottement par cisaillement de celui-ci et donc réduire l'usure des pièces. L'efficacité du lubrifiant va aussi dépendre de la qualité de l'état de surface de chaque pièce et plus particulièrement de la rugosité de la pièce.

Les lubrifiants peuvent être présents sous forme de gaz, liquide ou solide comme des huiles, des graisses ou des poudres. L'un des paramètres les plus importants est la viscosité du lubrifiant. La viscosité caractérise la capacité que peut avoir un matériau, notamment un fluide, à être cisailé plus ou moins facilement. Plus la viscosité est importante, plus la contrainte de cisaillement pour mettre en écoulement le fluide sera importante. Lors du frottement, le lubrifiant va servir d'interface entre les deux pièces pour leur permettre de glisser avec une résistance moindre.

Trois modes de lubrification ont été observés et étudiés dans la littérature :

- La lubrification limite
- La lubrification mixte
- La lubrification hydrodynamique

Nous pouvons observer ces 3 régimes de lubrification sur le graphique de Stribeck (figure 1.19).

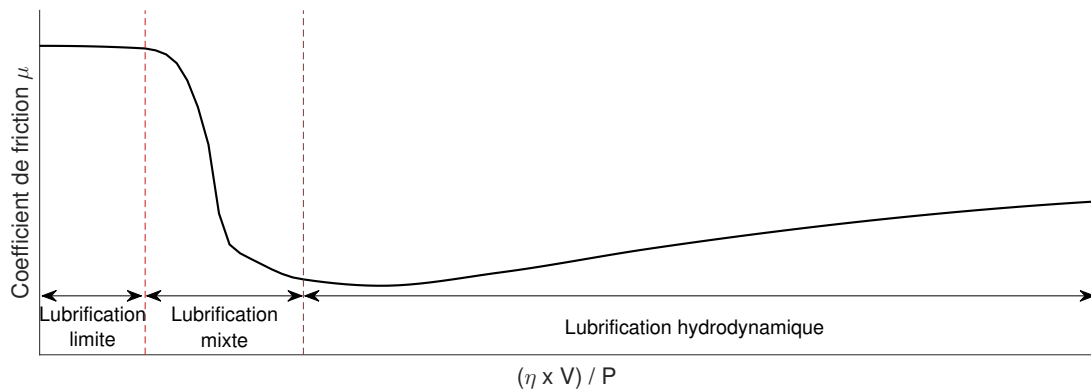


FIGURE 1.19: Courbe de Stribeck.

avec η , V et P respectivement la viscosité dynamique du lubrifiant ($N.s/m^2$), la vitesse de glissement (m/s) et la force normale par unité de longueur (N/m).

1.4.2.1 La lubrification limite

Dans le cas de la lubrification limite (figure 1.20), les surfaces sont séparées par un très fin film de lubrifiant (quelques atomes en épaisseur). Très souvent, le lubrifiant est adsorbé sur chaque surface pour

permettre à celle-ci de glisser plus facilement l'une sur l'autre. Les surfaces ont tout de même une certaine rugosité liée à la présence d'aspérités. Lors de la rencontre des aspérités entre deux surfaces, la lubrification limite ne sera pas suffisante pour lubrifier efficacement le contact, le frottement est alors maximal dans cette zone.



FIGURE 1.20: Représentation de la lubrification limite.

1.4.2.2 Lubrification mixte

Pour la lubrification mixte (figure 1.21), l'épaisseur de lubrifiant est légèrement plus importante que dans le cas précédent ce qui permet aux surfaces de moins être en contact pour mieux glisser. Ce régime de lubrification est caractérisé par le fait d'avoir des pressions localisées importantes dans le lubrifiant au niveau des plus gros défauts sur les surfaces. Ces pressions vont se répercuter sur les surfaces pour effectuer dans le plupart des cas des déformations élastiques.



FIGURE 1.21: Représentation de la lubrification mixte.

1.4.2.3 La lubrification hydrodynamique

Dans le cas de la lubrification hydrodynamique (figure 1.22), l'épaisseur de lubrifiant est suffisamment importante pour complètement séparer les deux surfaces en contact. Il n'y a donc pas d'effet de la rugosité de la pièce. Les efforts normaux entre les pièces sont supportés par le lubrifiant à travers ses propriétés visqueuses.



FIGURE 1.22: Représentation de la lubrification hydrodynamique.

Dans le cadre de notre étude, les lubrifiants utilisés seront sous forme de poudre. Lors de la compression des comprimés pharmaceutiques, le régime de lubrification des comprimés est souvent limite ou mixte, voir hydrodynamique dans le cas d'une sur-lubrification.

1.4.3 La notion de frottement dans la littérature pharmaceutique

Le procédé de compression des poudres pharmaceutiques implique une interaction entre les outils (les poinçons et la matrice) et le matériau. Durant toute la phase de production, les poinçons vont se rapprocher afin de comprimer de plus en plus la poudre pour obtenir un comprimé. La pression axiale va augmenter ainsi que la pression radiale. Ces mesures de pression permettent d'étudier la notion de frottement entre les outils et le comprimé (avec l'aide d'une lubrification réalisée en interne ou externe). La force axiale, dans la direction de compression correspond à la force tangentielle et la force radiale correspond à la force normale pour calculer le coefficient de frottement (figure 1.23). L'intensité de la force de frottement varie en fonction du lubrifiant utilisé.

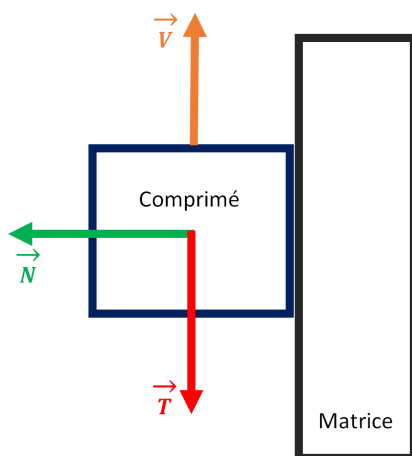


FIGURE 1.23: Schéma représentant le frottement entre le comprimé et la matrice.

1.4.3.1 Les types de lubrifiant [44, 78]

Lors de la production des comprimés à une échelle industrielle, le lubrifiant est particulièrement important pendant la phase d'éjection car c'est à ce moment que l'on va faire glisser le comprimé le long de la matrice. Il va permettre de réduire le frottement entre le comprimé et la matrice afin de récupérer un comprimé sans défaut extérieur. Dans le domaine de la compression pharmaceutique, nous retrouvons généralement deux modes de lubrification comme nous l'avons évoqué précédemment : la lubrification limite et la lubrification mixte car une faible quantité de poudre est utilisée afin de former un film fin entre le comprimé et les outils. Le coefficient de frottement peut varier de 0.05 à 0.6, en fonction de différents paramètres (vitesse, type de lubrifiant, pourcentage de lubrification, lubrification en interne ou en externe). La plupart des lubrifiants utilisés sont chimiquement inertes, sans odeur et n'apportent pas de goût.

1.4.3.1.1 Sels métalliques d'acides gras

Les sels métalliques d'acides gras sont utilisés depuis longtemps dans le domaine pharmaceutique. Les trois les plus utilisés sont le stéarate de calcium, le stéarate de zinc et surtout le stéarate de magnésium. Le

stéarate de magnésium est, comme décrit dans la Pharmacopée Européenne, " Composé de Magnésium et d'un mélange d'acides organiques solides, principalement constitué de stéarate de magnésium et de palmitate de magnésium en proportions variables, d'origine végétale ou animale". Il est stipulé que dans la fraction des acides gras, l'acide stéarique doit représenter au minimum 40%. La somme de l'acide stéarique ($C_{18}H_{36}O_2$) et de l'acide palmitique ($C_{16}H_{32}O_2$) doit représenter au minimum 90%. Il est important de noter que ce produit comporte une certaine variabilité d'un lot à l'autre ou d'un fournisseur à l'autre.

1.4.3.1.2 Acides gras

Les acides gras sont aussi des lubrifiants très utilisés dans le domaine de la compression notamment l'acide stéarique qui peut être obtenu à partir de graisse animale ou dans un milieu végétal (graine de coton, maïs). L'acide stéarique commercialisé sous ce nom en tant que lubrifiant comporte d'autres matériaux en proportions minoritaires comme l'acide palmitique et l'acide myristique ($C_{14}H_{28}O_2$). D'un point de vue général, plus la chaîne carbonée est longue, meilleure sera la lubrification. Par contre il est important de noter que les acides gras ont un point de fusion très bas (environ 50 degrés pour l'acide stéarique) et dépendant de la longueur de la chaîne hydrocarbonée, or le frottement s'accompagne d'un dégagement de chaleur et peut donc entraîner un changement de phase, ce qui fait que ce type de lubrifiant est moins utilisé que le stéarate de magnésium (point de fusion à 88 degrés) [78].

1.4.3.1.3 Esters d'acides gras

Une grande variété d'esters d'acides gras existe, les plus connus sont le stearyl fumarate de sodium, le lauryl sulfate de sodium et le lauryl sulfate de magnésium. Ce type de lubrifiant montre moins d'effet sur la comprimabilité et permet d'effectuer plus facilement la dissolution. En revanche le pouvoir de lubrification est réputé plus faible que celui du stéarate de magnésium.

1.4.3.1.4 Matériaux inorganiques et polymères

Lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser le stéarate de magnésium, une solution est d'utiliser des matériaux inorganiques ou des polymères. Le principal matériau inorganique est le talc souvent utilisé comme anti collant et lubrifiant. Le talc a des propriétés lubrifiantes grâce à son comportement hydrophobe et sa structure sous forme de plaquettes. Dans certains cas, il est possible d'utiliser des polymères comme le polyéthylène glycol mais ses propriétés lubrifiantes sont très inférieures à celles du stéarate de magnésium.

Comme nous venons de le voir le lubrifiant réputé le plus efficace est le stéarate de magnésium. Il possède à la fois des propriétés anti-collantes et surtout lubrifiantes en utilisant un pourcentage assez faible de poudre (0.25% - 2 %).

Pour évaluer l'efficacité du lubrifiant, nous avons besoin de mesurer le coefficient de frottement entre le comprimé et la matrice.

1.4.3.2 Mesure et calcul du coefficient de frottement

Une des méthodes pour mesurer le coefficient de frottement consiste à réaliser une compression asymétrique avec un poinçon mobile et un poinçon fixe. On considérera dans le développement réalisé ici que le poinçon bas est fixe. La différence de force mesurée entre le poinçon haut et bas représente la force

due au frottement (on négligera l'accélération du comprimé et on supposera qu'il se trouve à tout instant en équilibre statique). La différence de force entre les deux poinçons et la contrainte radiale seront utilisées pour calculer le coefficient de frottement. Généralement, pour sa détermination, on utilise le modèle dit des tranches (figure 1.24). On commence par considérer un comprimé cylindrique de diamètre D et d'épaisseur H . On considère l'équilibre d'une tranche de comprimé de hauteur dz située à une distance z du bas du comprimé. Le développement suivant repose sur les travaux de Cunningham [15] et de Mazel [50]. Nous négligeons la masse du comprimé.

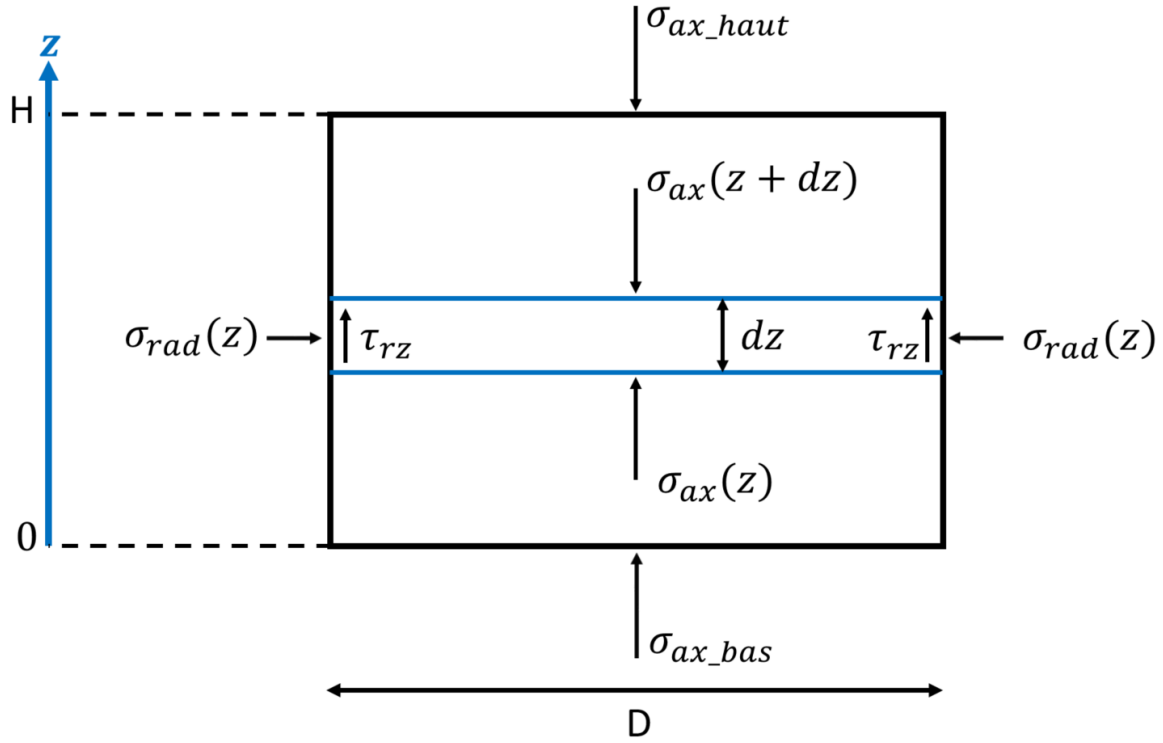


FIGURE 1.24: Schéma du modèle des tranches appliqué au comprimé.

Nous pouvons alors écrire que l'équation d'équilibre des forces d'une tranche dans la direction est z :

$$\frac{\pi D^2}{4} d\sigma_{ax}(z) = \tau_{rz} \pi D dz \quad (1.28)$$

avec $d\sigma_{ax}(z)$ et τ_{rz} , respectivement, la contrainte axiale du comprimé sur la tranche considérée et la contrainte de cisaillement due au frottement.

L'équation 1.28 est correcte seulement si la contrainte axiale est uniforme le long du diamètre.

On va en outre supposer que le rapport entre les contraintes radiale et axiale est constant le long de la hauteur z . Ce rapport sera noté K et s'exprime de la manière suivante :

$$\sigma_{rad}(z) = K \sigma_{ax}(z) \quad (1.29)$$

La contrainte de cisaillement (τ_{rz}) induite par le frottement peut s'exprimer à l'aide de loi de Coulomb :

$$\tau_{rz} = \mu \sigma_{rad}(z) \quad (1.30)$$

En important les équations 1.29 et 1.30 dans l'équation d'équilibre 1.28, on obtient :

$$\frac{d\sigma_{ax}(z)}{\sigma_{ax}(z)} = \frac{4K\mu}{D}dz \quad (1.31)$$

Si l'on considère que le produit de $K\mu$ est indépendant de l'épaisseur du comprimé alors on peut intégrer l'équation 1.31 en utilisant les bonnes conditions aux limites :

$$\ln\left(\frac{\sigma_{ax}(z)}{\sigma_{ax_bas}}\right) = \frac{4K\mu}{D}z \quad (1.32)$$

Finalement l'expression de $\sigma_{ax}(z)$ est :

$$\sigma_{ax}(z) = \sigma_{ax_bas} \exp\left(\frac{4K\mu}{D}z\right) \quad (1.33)$$

En utilisant la formule précédente (équation 1.33) pour $z = H$, on obtient :

$$\sigma_{ax_haut} = \sigma_{ax_bas} \exp\left(\frac{4K\mu}{D}H\right) \quad (1.34)$$

Maintenant nous pouvons exprimer le coefficient de frottement à partir de l'équation 1.34 :

$$\mu = \frac{1}{K} \frac{D}{4H} \ln\left(\frac{\sigma_{ax_haut}}{\sigma_{ax_bas}}\right) \quad (1.35)$$

A l'aide des équations 1.33 et 1.29, on exprime K :

$$\frac{\sigma_{rad}(z)}{K} = \sigma_{ax_bas} \exp\left(\frac{4K\mu}{D}z\right) \quad (1.36)$$

Et à partir de l'équation 1.34 :

$$\left(\frac{\sigma_{ax_haut}}{\sigma_{ax_bas}}\right)^{\frac{z}{H}} = \exp\left(\frac{4K\mu}{D}z\right) \quad (1.37)$$

Les deux équations précédentes (1.36, 1.37) nous permettent d'isoler $1/K$:

$$\frac{1}{K} = \frac{\sigma_{ax_bas}}{\sigma_{rad}(z)} \times \left(\frac{\sigma_{ax_haut}}{\sigma_{ax_bas}}\right)^{\frac{z}{H}} \quad (1.38)$$

En remplaçant $1/K$ dans l'équation 1.35 nous retrouvons la formule du coefficient de frottement comme elle est présentée dans la littérature par Cunningham [15] et Wu[79]

$$\mu = \frac{D}{4h} \frac{\sigma_{ax_bas}}{\sigma_{rad}(z)} \left(\frac{\sigma_{ax_haut}}{\sigma_{ax_bas}}\right)^{\frac{z}{H}} \ln\left(\frac{\sigma_{ax_haut}}{\sigma_{ax_bas}}\right) \quad (1.39)$$

Cette formule demande la connaissance de la contrainte radiale à une hauteur particulière dans la matrice. Celle-ci permet de calculer le coefficient de frottement lorsque l'on utilise un capteur de mesure locale, comme un capteur piézoélectrique.

Dans le cas de l'utilisation d'un capteur avec une mesure de la contrainte radiale moyenne, comme une jauge de déformation, il n'est pas possible d'utiliser directement l'équation 1.39. Par contre le calcul se

simplifie avec l'utilisation de la contrainte moyenne car le coefficient K est constant. On peut alors écrire :

$$\tilde{\sigma}_{rad} = K \tilde{\sigma}_{ax} \quad (1.40)$$

\sim signifie que l'on utilise la valeur moyenne. On peut alors exprimer la contrainte axiale moyenne de la manière suivante :

$$\tilde{\sigma}_{ax} = \frac{1}{H} \int_0^H \sigma_{ax}(z) dz = \frac{\sigma_{ax_bas}}{H} \frac{D}{4K\mu} \left[\exp\left(\frac{4K\mu H}{D}\right) - 1 \right] \quad (1.41)$$

Avec l'aide de l'équation 1.34, on peut réécrire la formule :

$$\tilde{\sigma}_{rad} = \frac{1}{H} \frac{D}{4K\mu} \left[\sigma_{ax_haut} - \sigma_{ax_bas} \right] \quad (1.42)$$

Enfin, l'équation 1.40 nous permet d'écrire le coefficient de frottement comme étant :

$$\mu = \frac{D}{4H} \frac{\sigma_{ax_haut} - \sigma_{ax_bas}}{\tilde{\sigma}_{rad}} \quad (1.43)$$

L'équation 1.43 exprime le coefficient de frottement sur un comprimé de hauteur H et soumis aux contraintes σ_{ax_bas} , σ_{ax_haut} et $\tilde{\sigma}_{rad}$ avec l'aide du modèle des tranches. Lors des expériences, cette équation sera utilisée car la machine du laboratoire est équipée d'une matrice instrumentée avec une jauge de déformation.

Les deux équations pour le calcul du coefficient de frottement vues précédemment sont utilisées dans la littérature pour étudier l'interaction entre le comprimé et les outils.

1.4.4 Etudes menées sur le coefficient de frottement

Les études présentées par la suite ont été choisies en s'appuyant sur les travaux réalisés sur le sujet du frottement dans le domaine pharmaceutique et dans des domaines parallèles en proposant des méthodes pour déterminer le coefficient de frottement et un certain nombre de résultats expérimentaux.

1.4.4.1 Etude du frottement en dehors de la matrice appliquée au domaine pharmaceutique

Afin de mieux comprendre le phénomène de frottement des comprimés, Baichwal [6] a décidé d'étudier le frottement entre un lubrifiant et un support en acier. Pour effectuer son étude, il utilise une cellule de cisaillement annulaire. Dans cette étude, Baichwal décide de comparer 9 lubrifiants dont le Glyceryl behenate, le sodium lauryl sulfate, le polyéthylène glycol de masse molaire 8000, l'acide stéarique et le stéarate de magnésium. Dans la figure 1.25, représentant le coefficient de frottement dynamique en fonction de la masse de lubrifiant mise dans la cellule de cisaillement, les lubrifiants sont globalement classés dans l'ordre énoncé précédemment, allant du coefficient de frottement le plus important au plus faible. En revanche, il est important de noter que cette étude nous donne seulement une indication sur le comportement des lubrifiants car elle s'intéresse à l'interaction lubrifiant outil et non pas au triptyque poudre, lubrifiant, outils. Il est tout de même intéressant de voir que le lubrifiant le plus efficace avec l'acier testé est le stéarate de magnésium ce qui peut nous donner une indication sur le choix du lubrifiant pour les expériences à venir.

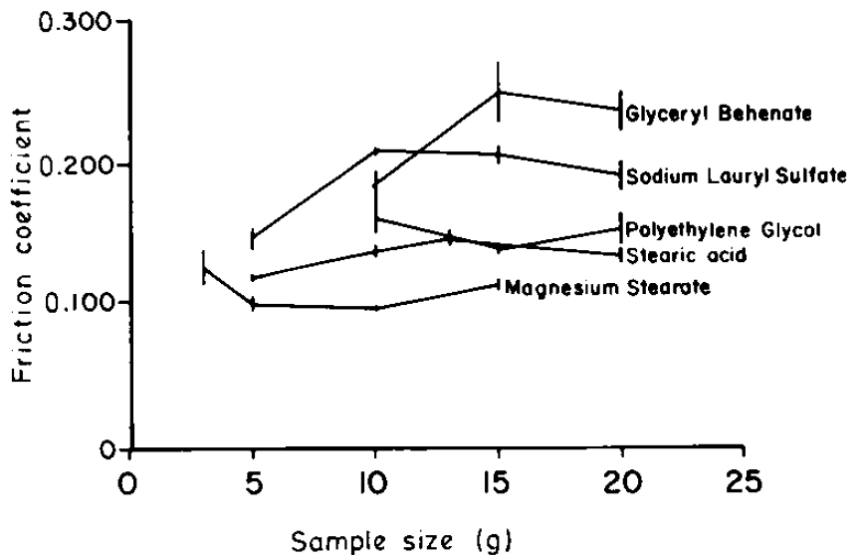


FIGURE 1.25: Interaction lubrifiant/acier pour des échantillons de différentes masses [6].

L'ensemble des études suivantes observeront le frottement en prenant en compte le triptyque poudre, lubrifiant et outils. Contrairement à toutes les autres études de la littérature dans le domaine pharmaceutique, Hancock [29] observe le coefficient de frottement dynamique après la phase de production des comprimés (il utilise des comprimés du commerce). Pour effectuer cette étude il utilise un appareil très souvent utilisé dans la mesure des frottements : un tribomètre pion-disque. Cet appareil fonctionne de la manière suivante. Le premier matériau est fixé en bout de la partie pion. Un autre matériau est fixé sur la partie disque. Une fois l'installation terminée, on applique une force normale entre le pion et le disque puis on fait tourner le disque (figure 1.26). Dans ces conditions expérimentales, il faut déterminer la force tangentielle lors de la rotation afin de calculer le coefficient de frottement dynamique. Dans l'étude d'Hancock, le plateau tourne à une vitesse de 10 mm/s, la force appliquée entre le pion et le disque est de seulement 5 N et en milieu non confiné (hors matrice). Nous sommes donc très loin des conditions de production. Par cette technique, il peut chercher à observer le frottement des comprimés entre eux au cours des opérations de conditionnement, ou bien le frottement avec la surface de transfert ou le matériau de conditionnement et le comprimé.

Cette méthode est intéressante pour observer l'évolution du frottement après la production du comprimé pour étudier les phases de manipulation ou de transport mais ce qui nous intéresse dans nos études est d'observer le frottement dans les conditions de la compression, cette méthode ne sera alors pas retenue pour les expériences.

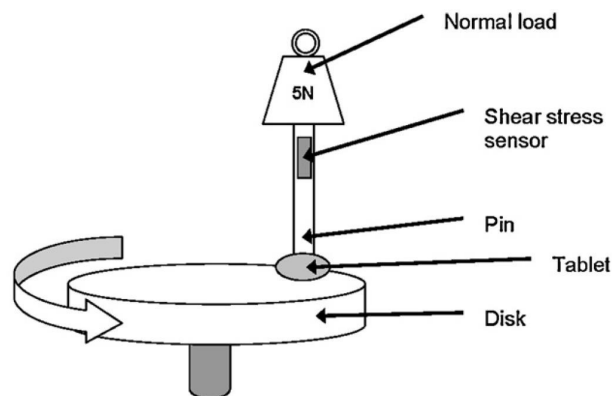


FIGURE 1.26: Schéma du fonctionnement d'un tribomètre pion-disque [29].

1.4.4.2 Frottement dans la matrice appliqué au domaine pharmaceutique

L'un des premiers à avoir caractérisé le coefficient de frottement statique et dynamique en matrice dans le domaine de la compression pharmaceutique est Holzer [33]. Pour effectuer la mesure, il utilise des capteurs piézoélectriques afin d'obtenir la force exercée par les poinçons haut et bas et une jauge de déformation dans la matrice pour obtenir la contrainte radiale. Le coefficient de frottement dynamique est calculé à partir des forces axiale et radiale mesurées au maximum de compression ou pendant la phase d'éjection. Dans son étude Holzer s'intéresse à différents effets sur le coefficient de frottement mais jamais à la dépendance à la vitesse. Dans une première étude, il observe l'influence de la pression axiale sur le coefficient de frottement avec l'utilisation de 4 matériaux : sel (NaCl), lactose lubrifié (LacLub), cellulose microcristalline (MCC) et l'alprenolol (ALP). Deux mesures de coefficients de frottement sont réalisées, l'une au maximum de compression lorsqu'il n'y a plus de mouvement ce qui correspond à un coefficient de frottement statique (μ_1), et l'autre pendant la phase d'éjection correspondant au coefficient de frottement dynamique (μ_2). Le coefficient de frottement statique (μ_1) change peu pour le NaCl et le LacLub alors que pour la MCC et l'ALP le coefficient de frottement statique diminue avec la pression.

Le résultat qui nous intéresse le plus dans la suite de ce manuscrit est l'évolution du coefficient de frottement dynamique en fonction de la pression. Pour les 4 produits, le coefficient de frottement dynamique (μ_2) reste relativement constant avec l'évolution de la pression (figure 1.27) même s'il est possible de voir une légère augmentation pour le NaCl et le lactose lubrifié. Ce résultat montre que le coefficient de frottement dynamique n'est pas très sensible à la pression ce qui veut dire que dans les expériences développées pour la compréhension et la caractérisation du frottement il sera possible de choisir un nombre limité de pression à étudier.

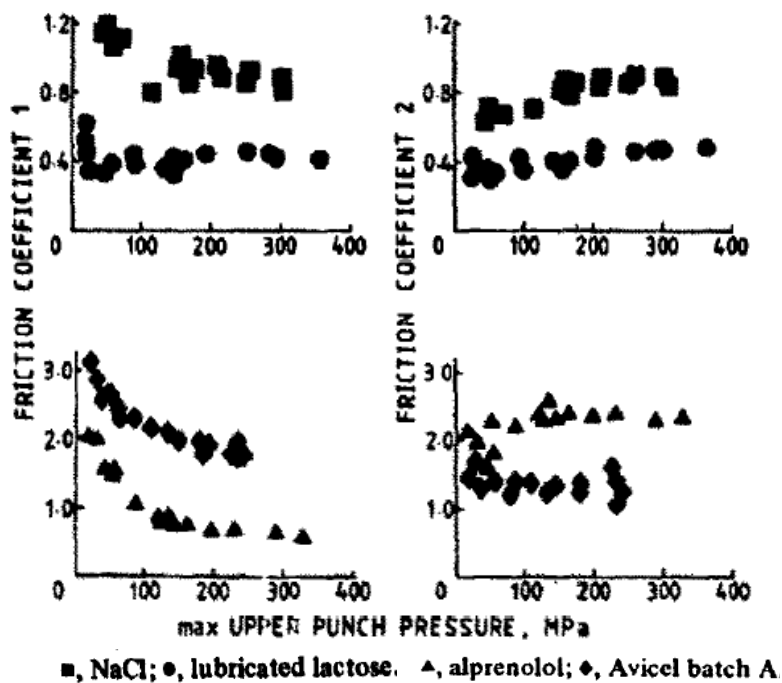


FIGURE 1.27: Variation de μ_1 et μ_2 pour les 4 matériaux[33].

Une seconde étude de l'article est orientée sur le conditionnement de la matrice, c'est-à-dire qu'Holzer observe le temps qu'il faut pour arriver à un mode de lubrification stable. La première étape de la manipulation

est de nettoyer la matrice pour ensuite pouvoir observer correctement les effets de la lubrification ou de la non-lubrification. Sur la figure 1.28 à gauche, il commence par utiliser du NaCl non lubrifié pendant 20 comprimés puis il utilise du NaCl avec 1% de Stéarate de Magnésium (StMg) pendant 20 comprimés, on remarque bien la chute du coefficient de frottement grâce à la lubrification. Enfin, il réutilise du NaCl non lubrifié afin de voir le temps qu'il faut avant de retrouver un frottement stable d'un comprimé à l'autre sans lubrification. On remarque qu'après 30 comprimés sans lubrifiant, le coefficient de frottement n'est pas revenu à sa valeur d'origine. Il faudrait continuer de faire un certain nombre de comprimés afin de chasser tout le lubrifiant. Le StMg forme un film de lubrifiant très résistant sur la matrice qui est difficile à faire disparaître. Enfin, le graphique de droite sur la figure 1.28 montre l'évolution du coefficient de frottement pour la MCC à 60 MPa et 150 MPa après avoir nettoyé la matrice. Il faut environ 30 comprimés pour enlever les résidus de lubrifiant qui peut rester dans la matrice et obtenir un coefficient de frottement stable d'un comprimé à l'autre.

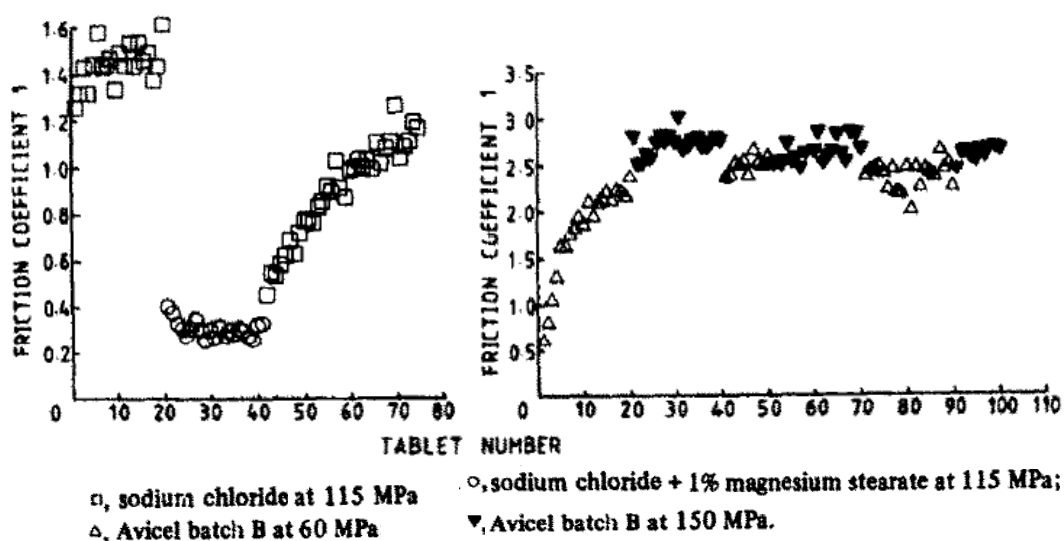


FIGURE 1.28: Evolution du coefficient de frottement en fonction du nombre de compression [33].

L'observation des travaux d'Holzer nous permet de mettre en évidence deux résultats à retenir pour la suite du manuscrit. Le premier est que le coefficient de frottement dynamique évolue peu en fonction de la pression axiale. Et le second, pendant le développement d'un protocole expérimental pour effectuer les mesures du coefficient de frottement, il est important de prendre en compte la phase de nettoyage de la matrice pour obtenir des résultats exploitables.

D'autres auteurs ont cherché à caractériser le coefficient de frottement dynamique, notamment dans le but d'effectuer des simulations numériques par la méthode des éléments finis. Wu[79], Sinka [70], Cunningham [15] et Han[27] ont déterminé un coefficient de frottement et l'expriment en fonction de la pression axiale (exemple figure 1.29). Michrafy [53] lui l'exprime en fonction de la densité relative. Ce coefficient de frottement a été déterminé en effectuant une compression asymétrique dans laquelle le poinçon bas est fixe et le poinçon haut effectue la compression. La différence de force entre le poinçon haut et bas est mesurée ainsi que la contrainte radiale ce qui permet de calculer le coefficient de frottement dynamique pendant la compression.

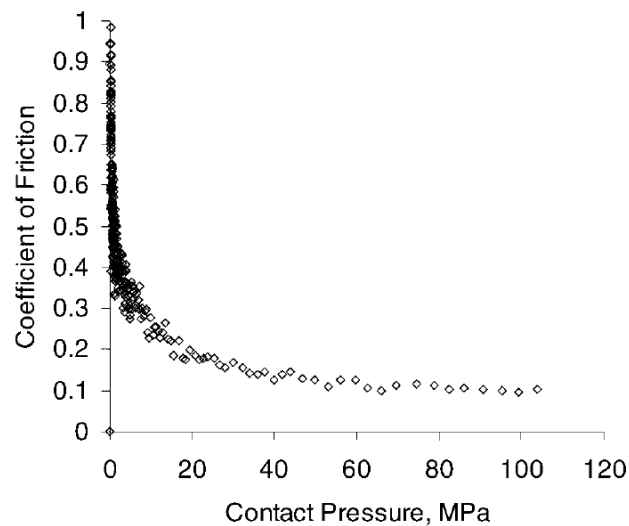


FIGURE 1.29: Evolution du coefficient de frottement avec la contrainte normale pour une matrice lubrifiée [15].

Dans tous les cas, ces auteurs voient le coefficient de frottement évoluer en fonction, soit de la pression axiale, soit de la masse volumique. Pourtant, précédemment nous avons considéré l'article d'Holzer qui montrait que pour 4 produits étudiés le coefficient de frottement dynamique évolue peu avec la pression. Les articles étudiés dans les lignes précédentes peuvent nous amener à nous poser deux questions. Est-ce que le coefficient de frottement dynamique est sensible à la pression alors que l'article d'Holzer montre l'inverse ? Enfin la seconde question, est-ce que le coefficient ne serait pas plutôt sensible à la vitesse de compression ? Nous sommes en mesure de nous poser la question car les auteurs des articles cités effectuent la mesure pendant la phase de compression. Or pendant cette phase, la machine accélère en début de compression puis ralentit à la fin pour s'arrêter.

La notion de dépendance à la vitesse concernant le frottement dynamique a été peu observée dans le domaine de la compression pharmaceutique. Le seul article qui fait vraiment référence à ce sujet est l'article de Sun [74]. Dans cette étude, il utilise un simulateur de compression instrumenté permettant de mesurer la contrainte axiale et la contrainte radiale. Il va simuler deux vitesses de compression différentes, une vitesse correspondant à une comprimeuse rotative à 0.126 m/s et l'autre à 1.265 m/s. Il regarde l'effet de la vitesse de déformation sur deux produits différents, une cellulose microcristalline (MCC, Avicel PH102) et un sucre (DiPac, Domino Sugar). Le coefficient de frottement est calculé à partir de mesures effectuées sur la phase de décompression ou pendant l'éjection. La force tangentielle utilisée est le pic de la force obtenue pendant la phase d'éjection et la contrainte radiale ainsi que l'épaisseur du comprimé sont mesurées à la fin de la décompression. Dans son expérience, Sun a mis en évidence que le coefficient de frottement est dépendant de la vitesse de déformation (ou du taux de déformation). Plus la vitesse est importante, plus le coefficient augmente. En effet, il a montré que la force d'éjection est dépendante de la vitesse d'éjection des comprimés (figure 1.30). Sun propose une hypothèse pour expliquer ce phénomène. Il suppose que le lubrifiant, le Stéarate de Magnésium (StMg) dans cette étude, migre de la poudre vers la matrice pendant la compression, ce qui induit que lorsque la compression est lente, le lubrifiant a plus de temps pour migrer vers la matrice. A l'inverse, lorsque la compression est rapide, la lubrification est moins efficace.

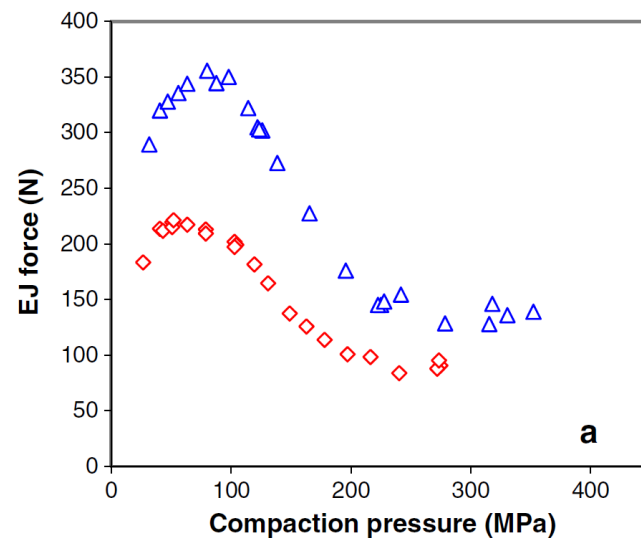


FIGURE 1.30: Effet de la vitesse de compression sur les propriétés d'éjection avec une MCC non lubrifiée. triangles bleus : temps de maintien de 10 ms ; losanges rouges : temps de maintien de 100 ms [74].

La méthode pour caractériser le coefficient de frottement développée par Sun est intéressante mais on peut se demander s'il mesure vraiment un coefficient de frottement dynamique car la force mesurée au pic de l'éjection correspond plutôt à la force que l'on utiliserait pour mesurer un coefficient de frottement statique (comme nous l'avons vu dans le cas du frottement stable). De plus, la contrainte radiale est mesurée après la décompression mais le comprimé peut avoir relaxé entre la phase de décompression et la phase d'éjection qui est le moment où il mesure la force tangentielle.

1.4.4.3 Frottement dépendant de la vitesse de sollicitation hors du domaine pharmaceutique

La question du frottement dépendant de la vitesse de déformation a déjà été abordée dans d'autres domaines comme dans la métallurgie ou les céramiques mais ce qui nous intéresse en regardant les travaux réalisés hors du domaine pharmaceutique est de comprendre ce qu'il se passe au niveau du lubrifiant lors du frottement. Nous allons discuter de deux articles expliquant le comportement du lubrifiant.

Dans l'article proposé par Campen [11], un grand nombre de lubrifiants sont analysés. Le test qu'ils utilisent pour mesurer le frottement est l'équivalent du test pion-disque expliqué précédemment mais avec une sphère et un disque en métal lubrifié. Si l'on s'intéresse à la figure 1.31, on remarque que deux lubrifiants différents ont été testés à deux températures. Le coefficient de frottement de l'acide oléique ne montre de dépendance ni à la vitesse de déformation ni à la température. En revanche, l'acide élaidique ne montre pas de dépendance à la vitesse de déformation lorsqu'il est à 30° mais lorsqu'il est à une température de 100°, le coefficient de frottement est fortement dépendant de la vitesse de déformation. Pourtant l'acide élaidique et l'acide oléique sont des isomères. La seule différence entre ces lubrifiants intervient sur la position des groupes fonctionnels autour de la chaîne hydrocarbonée (configuration cis ou trans de la double liaison). On peut alors dire que le comportement au frottement dépendant de la vitesse de déformation dépend du type de lubrifiant utilisé, de la formulation chimique et de la température d'utilisation.

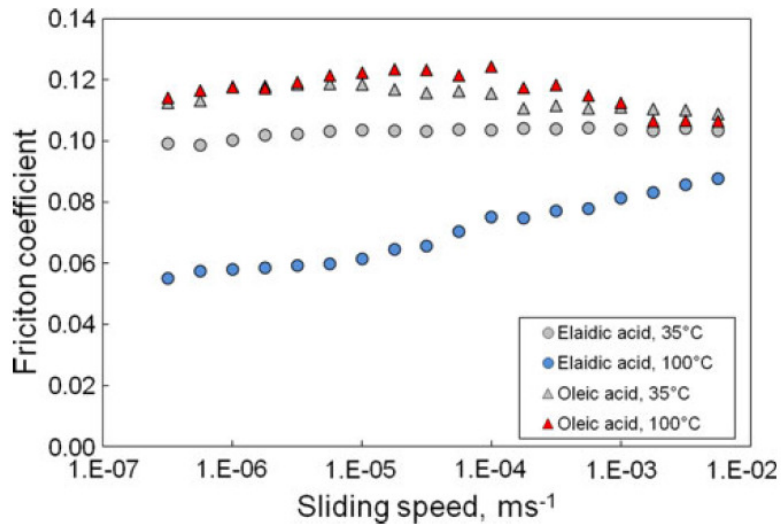


FIGURE 1.31: Coefficient de friction en fonction de la vitesse de glissement pour l'acide élaidique et l'acide oléique [11].

Briscoe [10] explique que dans le cas des lubrifiants montrant une dépendance à la vitesse de déformation, cette dépendance est en fait liée au cisaillement du lubrifiant sur une faible épaisseur (lubrification limite ou mixte) entre deux surfaces. Le frottement est presque entièrement dû à la résistance au cisaillement du lubrifiant et pour certains lubrifiants la résistance au cisaillement est dépendante de la vitesse de déformation au cisaillement ce qui implique que le coefficient de frottement est dépendant de la vitesse de glissement.

Nous venons d'étudier une partie des travaux réalisés sur le coefficient de frottement et la vitesse de déformation. Nous allons maintenant nous intéresser à une autre notion intervenant dans la SRS, la viscoélasticité.

1.5 Élasticité dépendante de la vitesse de déformation : viscoélasticité

Le comportement du matériau avec une élasticité parfaite énoncé précédemment est théorique. En réalité, lors d'une déformation, en restant dans le domaine élastique, la pièce va mettre un certain temps à retrouver sa forme d'origine une fois la sollicitation abandonnée. Cet effet du temps pour retrouver son comportement initial fait intervenir la notion de viscoélasticité. Ce terme désigne toujours des déformations réversibles mais avec une dépendance au temps. Cela signifie que tous les matériaux sont viscoélastiques mais pour des temps différents. Lorsque l'effet du temps est faible par rapport à l'échelle de temps observée, très souvent, l'hypothèse de l'élasticité parfaite est utilisée.

Dans l'ensemble de ce manuscrit, la viscoélasticité sera traitée dans le cas de l'hypothèse des petites perturbations et pour un matériau isotrope.

1.5.1 Approche phénoménologique

Pour regarder la relation entre la contrainte et la déformation avec la notion de temps, il y a la possibilité de réaliser trois types de tests différents.

1.5.1.1 La relaxation

Le test de relaxation consiste à contraindre le matériau en traction ou compression jusqu'à une déformation ϵ_0 et ensuite à maintenir la déformation pendant un certain temps. Le but est de regarder l'évolution des contraintes à déformation constante comme sur la figure 1.32. Si le matériau est sensible aux déformations dépendantes du temps alors la contrainte chutera sinon elle ne variera pas. Dans l'exemple de la figure 1.32, le chargement se fait à une vitesse infinie. En réalité, il est impossible de charger à cette vitesse ce qui rend impossible la caractérisation du matériau sur des temps très courts.

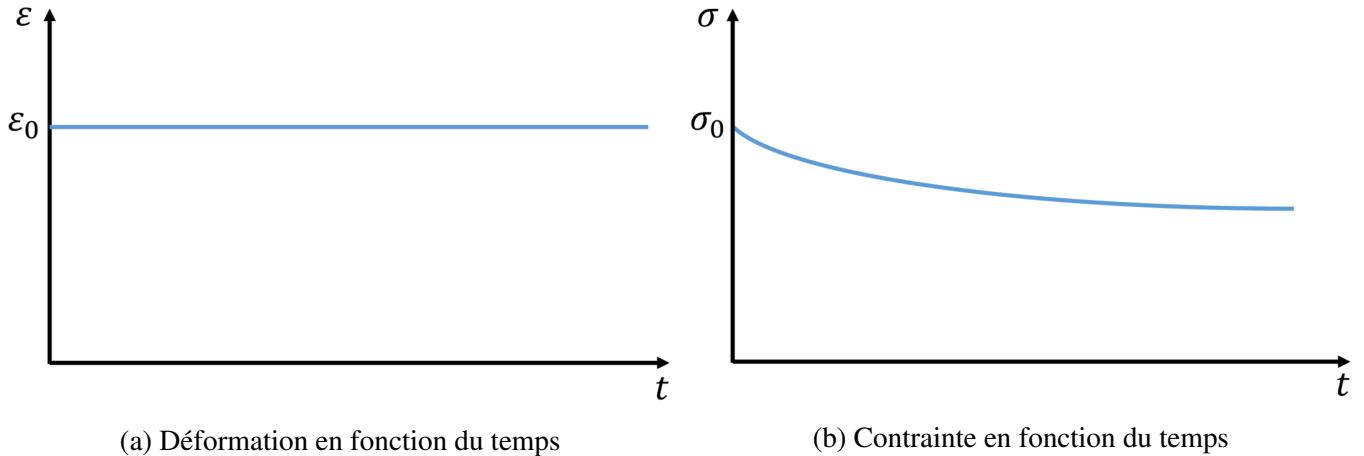


FIGURE 1.32: Représentation d'un test de relaxation 1D.

1.5.1.2 Le fluage

Le test de fluage est l'inverse du test de relaxation. Le matériau est chargé à une contrainte σ_0 et il faut maintenir la contrainte pendant un certain temps. Dans ce test, on cherche à observer l'évolution de la déformation à contrainte constante. L'exemple de la figure 1.33 montre la réponse d'un matériau ayant un comportement viscoélastique linéaire. Le matériau a tendance à relaxer et donc à vouloir faire diminuer la contrainte à cause de la partie visqueuse. Mais le test se fait à contrainte constante donc la déformation augmente au fur et à mesure jusqu'à ce que la contrainte soit relâchée. Une fois que la contrainte est nulle, le matériau va mettre un certain temps à revenir dans son état d'origine.

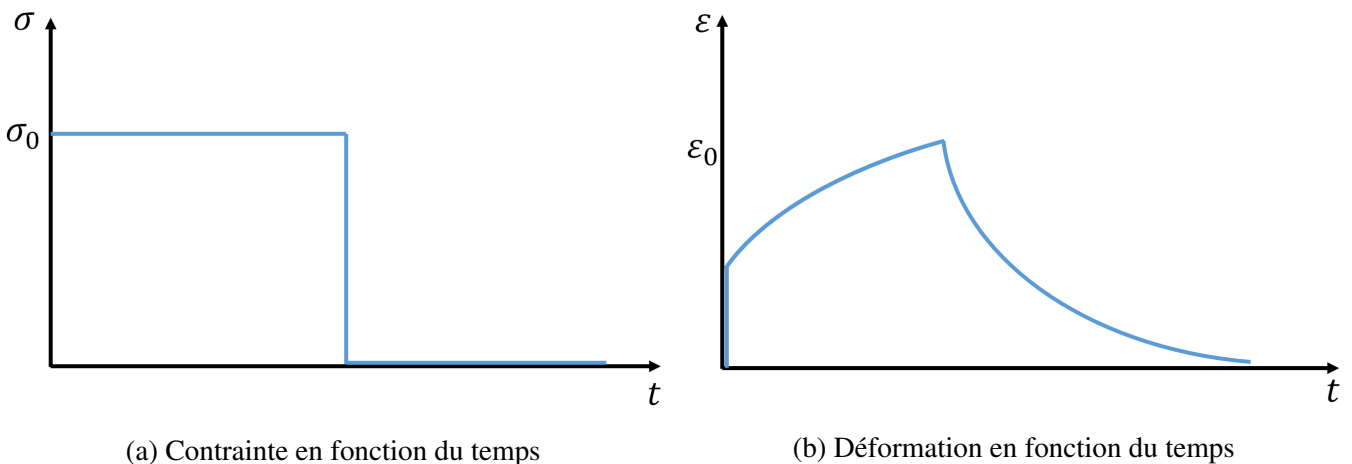


FIGURE 1.33: Représentation d'un test de fluage 1D.

1.5.1.3 DMA

Le test de DMA, dont l'acronyme signifie analyse mécanique dynamique ("dynamic mechanical analysis" - DMA), s'effectue dans le domaine fréquentiel. Il a été développé pour mesurer les propriétés viscoélastiques des matériaux. Le principe est de venir appliquer une déformation ou une contrainte avec un signal oscillatoire (sinusoïdal) à une certaine fréquence. La mesure de déphasage (δ) entre contraintes et déformations permet de caractériser la viscoélasticité (figure 1.34). Les mesures effectuées sur ce type de machine se font dans le domaine de la viscoélasticité linéaire ce qui signifie que les contraintes et les déformations appliquées sont faibles. Le test peut être effectué avec différents types de sollicitations comme de la traction/compression, en flexion ou bien en cisaillement. Le mode de sollicitation va dépendre de la machine et du porte échantillon utilisé.

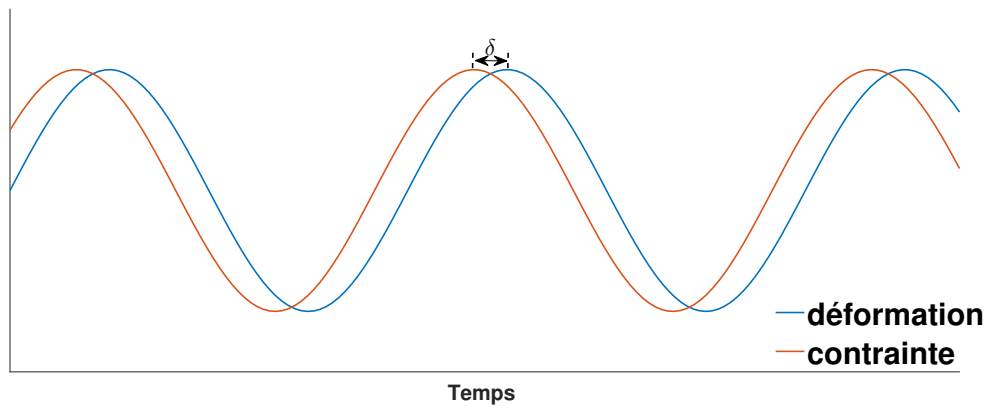


FIGURE 1.34: Exemple de courbes obtenues lors d'un essai de DMA.

1.5.2 Principe physique de la viscoélasticité

1.5.2.1 Les modèles rhéologiques

1.5.2.1.1 Modèles élémentaires dans le cas de la viscoélasticité

L'ensemble des modèles rhéologiques sont constitués de modèles élémentaires comme le ressort et l'amortisseur (figure 1.35)

- L'élément modélisant le comportement élastique linéaire du matériau est représenté par un ressort (Loi de Hooke) :

$$\sigma_R(t) = E\epsilon(t) \quad (1.44)$$

avec σ_R , E et ϵ respectivement la contrainte de l'élément ressort, la raideur de l'élément et la déformation de l'élément.

- L'élément visqueux est représenté par un amortisseur composé d'un piston se déplaçant dans une chambre remplie d'un fluide visqueux permettant d'absorber l'énergie, il peut être modélisé par :

$$\sigma_A(t) = \eta\dot{\epsilon} \quad (1.45)$$

avec σ_A la contrainte dans l'amortisseur, η la viscosité du matériau et $\dot{\epsilon}$ la vitesse de déformation.

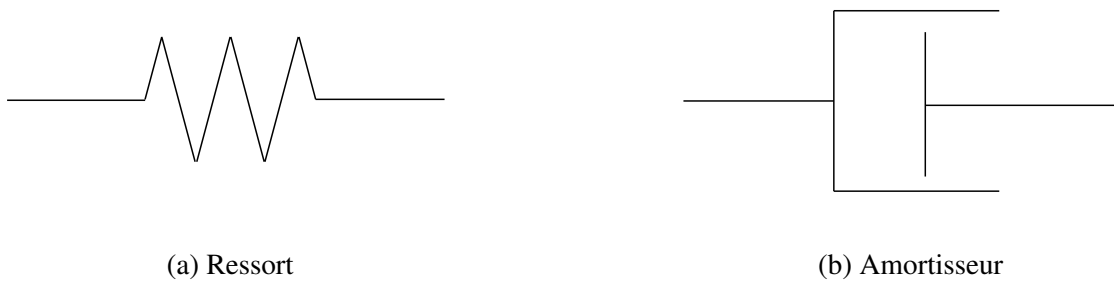


FIGURE 1.35: Représentation des modèles élémentaires.

Le comportement d'un matériau viscoélastique est généralement représenté par l'utilisation de combinaisons des ressorts et d'amortisseurs.

1.5.2.1.2 Le modèle de Maxwell

Le modèle de Maxwell consiste à mettre en série un ressort et un amortisseur (figure 1.36). Le fait que les deux éléments soient en série permet d'écrire les équations suivantes [48] :

$$\epsilon(t) = \epsilon_R(t) + \epsilon_A(t) \quad (1.46)$$

avec ϵ_R et ϵ_A respectivement la déformation du ressort et la déformation de l'amortisseur.

Et la contrainte peut-être représentée comme étant :

$$\begin{aligned} \sigma(t) &= \sigma_R(t) = \sigma_A(t) \\ \sigma(t) &= E\epsilon_R(t) = \eta\dot{\epsilon}_A(t) \end{aligned} \quad (1.47)$$

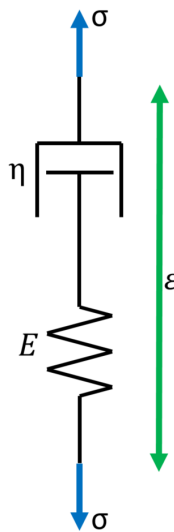


FIGURE 1.36: Représentation du modèle de Maxwell.

Si l'on applique ce modèle lors d'un test de relaxation :

A l'instant $t = 0$, la déformation ϵ est égale à ϵ_0 , il y a alors seulement le ressort qui se déforme, donc $\sigma(0) = E\epsilon_0$.

Ensuite lors de la phase de relaxation, la déformation est constante, ce qui implique que la vitesse de déformation est nulle ($\dot{\epsilon} = 0$).

En utilisant les équations 1.44, 1.45, 1.46, on peut écrire que :

$$\begin{aligned}\dot{\epsilon} &= \dot{\epsilon}_R + \dot{\epsilon}_A = 0 \\ 0 &= \frac{\dot{\sigma}(t)}{E} + \frac{\sigma(t)}{\eta}\end{aligned}\quad (1.48)$$

On résout l'équation différentielle :

$$\sigma(t) = A \exp\left(-\frac{E}{\eta}t\right) \quad (1.49)$$

Pour déterminer A, on sait que $\sigma(0) = E\epsilon_0$

Donc :

$$\sigma(t) = E\epsilon_0 \exp\left(-\frac{E}{\eta}t\right) \quad (1.50)$$

Cette démonstration montre que le modèle de Maxwell relaxe jusqu'à une contrainte tendant vers zéro lorsque t tend vers l'infini ce qui n'est pas le cas des matériaux dans la réalité.

1.5.2.1.3 Le modèle de Kelvin-Voigt

A l'inverse du modèle de Maxwell, le modèle de Kelvin-Voigt consiste à mettre en parallèle un ressort et un amortisseur. On peut écrire directement que la contrainte est :

$$\sigma(t) = \sigma_R(t) + \sigma_A(t) \quad (1.51)$$

Et que la déformation est :

$$\epsilon(t) = \epsilon_R(t) = \epsilon_A(t) \quad (1.52)$$

En réutilisant les équations des modèles élémentaires (équation 1.44 et 1.45), la contrainte s'écrit :

$$\sigma(t) = E\epsilon(t) + \eta\dot{\epsilon}(t) \quad (1.53)$$

Il n'est pas possible de modéliser un test de relaxation avec ce modèle, car lorsque la déformation ϵ_0 est atteinte la vitesse de déformation devient nulle, ce qui signifie avec le modèle de Kelvin-Voigt que la contrainte est constante pour une valeur de $\sigma = E\epsilon_0$. Par contre, ce modèle est adapté au test de fluage. Mais comme le modèle précédent, il ne permet pas de représenter le comportement d'un matériau réel.

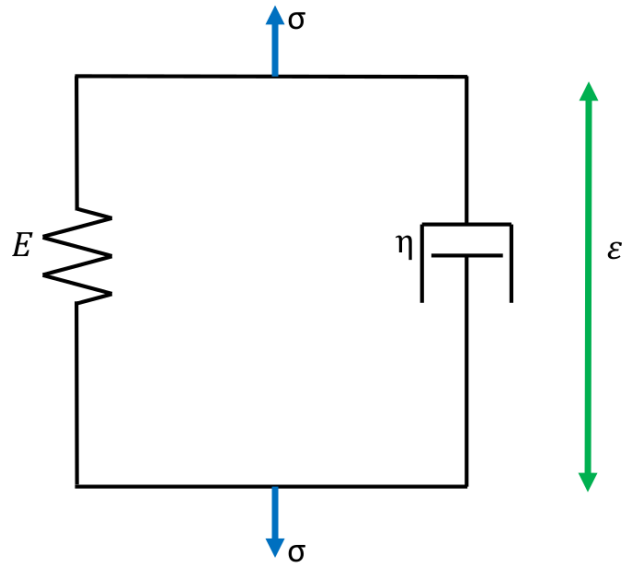


FIGURE 1.37: Représentation du modèle de Kelvin-Voigt.

D'autres modèles existent comme le modèle de Zener, de Burgers mais l'ensemble de ces modèles s'appuient sur les modèles élémentaires ainsi que sur les modèles de Maxwell et Kelvin-Voigt.

1.5.2.1.4 Le modèle de Maxwell généralisé

Afin d'obtenir un modèle viscoélastique linéaire plus complet, le modèle simple de Maxwell comportant seulement un ressort et un amortisseur cède la place à un modèle plus complexe. Le modèle de Maxwell généralisé est modélisé par un ressort de raideur E_∞ permettant de représenter la situation purement élastique sur des temps très longs, associé en parallèle à un nombre n de modèle de Maxwell simple pour représenter la partie visqueuse du modèle (figure 1.38). Il permet de mieux représenter les tests de relaxation et fluage.

Le temps de relaxation τ_i du modèle associé à chaque élément de Maxwell s'écrit :

$$\tau_i = \frac{\eta_i}{E_i} \quad (1.54)$$

Pour représenter les propriétés élastiques du modèle de Maxwell généralisé, on utilise ce que l'on nomme des séries de Prony du type :

$$E(t) = E_\infty \left(1 + \sum_{i=1}^n e_i e^{(-t/\tau_i)} \right) \quad (1.55)$$

avec $e_i = E_i/E_\infty$

Dans le cas d'un test de relaxation, la contrainte s'écrit alors :

$$\sigma(t) = E(t)\epsilon_0 \quad (1.56)$$

Plus le nombre n sera important, plus le nombre de temps caractéristiques sera important et ainsi la discrétisation se rapprochera du spectre continu des temps caractéristiques [35].

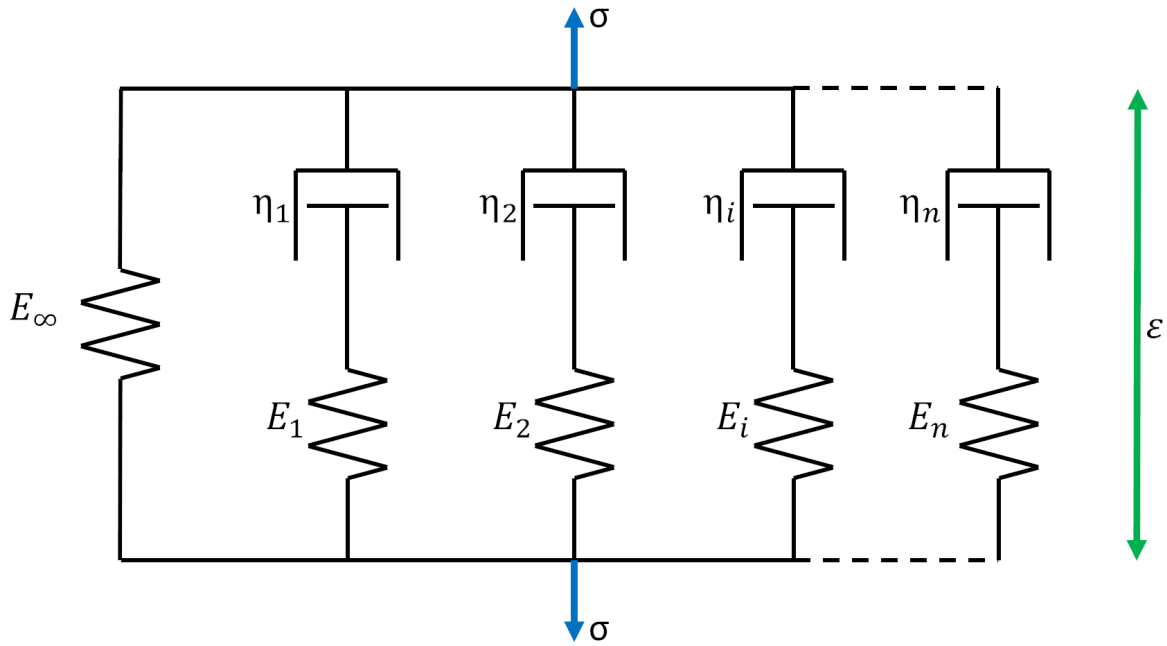


FIGURE 1.38: Représentation du modèle de Maxwell généralisé.

1.5.2.2 Représentation de la viscoélasticité 1D

Dans le cas de l'élasticité linéaire la relation entre la contrainte (σ) et la déformation (ϵ) est représentée par la loi de Hooke uniaxiale (équation 1.7).

Dans le cadre de la viscoélasticité linéaire, l'équation précédente peut être remplacée par l'intégrale d'hérédité suivante [25] :

$$\sigma(t) = \int_0^t E(t - \tau) \frac{d\epsilon(\tau)}{d\tau} d\tau \quad (1.57)$$

Cela signifie que le module d'Young de notre matériau est maintenant dépendant du temps et que la relation entre la contrainte et la déformation est une fonction du chargement effectué précédemment.

Si maintenant on importe la série de Prony (équation 1.55) dans la loi de comportement équation 1.57, on obtient :

$$\sigma(t) = \int_0^t E_\infty \left(1 + \sum_{i=1}^n e_i \exp(-[t - \tau]/\tau_i) \right) \frac{d\epsilon(\tau)}{d\tau} d\tau \quad (1.58)$$

On voit clairement que la contrainte (σ) est dépendante de l'histoire du chargement et que le comportement va évoluer en fonction de la série de Prony avec la valeur et le nombre de temps de caractéristique choisis (τ_i).

Les équations précédentes représentent le cas d'une sollicitation à une dimension, par exemple une traction uniaxiale.

1.5.2.3 Représentation de la viscoélasticité 3D

Dans le cas de la compression en matrice, un système en trois dimensions, il est possible d'étendre l'approche précédente, à condition de considérer un matériau isotrope. En utilisant la contrainte équivalente déviatorique (q) et isostatique (p), on peut exprimer les contraintes sous la forme suivante :

$$q(t) = \int_0^t 2G(t - \tau) \frac{d\epsilon_d(\tau)}{d\tau} d\tau \quad (1.59)$$

avec G et ϵ_d respectivement le module de cisaillement et la déformation déviatorique correspondant à un changement de forme à volume constant.

$$p(t) = \int_0^t K(t - \tau) \frac{d\epsilon_s(\tau)}{d\tau} d\tau \quad (1.60)$$

avec K et ϵ_s le module d'élasticité isostatique et la déformation sphérique correspondant à un changement de volume à forme constante.

Comme dans le cas 1D, les séries de Prony peuvent être utilisées pour exprimer la dépendance au temps des modules élastiques :

$$G(t) = G_\infty \left(1 + \sum_{i=1}^n g_i e^{(-t/\tau_i)} \right) \quad (1.61)$$

$$K(t) = K_\infty \left(1 + \sum_{i=1}^n k_i e^{(-t/\tau_i)} \right) \quad (1.62)$$

C'est cette approche qui sera adoptée dans ce manuscrit. Enfin il faut noter que dans la littérature, le comportement viscoélastique est généralement limité à la partie déviatorique [63], la partie isostatique étant négligée.

1.5.2.4 Représentation dans le domaine temporel ou fréquentiel [43, 35]

Jusqu'à maintenant les équations étudiées sont exprimées dans le domaine temporel (équation 1.57) mais il est aussi possible d'exprimer le comportement viscolélastique dans le domaine fréquentiel, notamment lors d'un essai de DMA.

Pendant un essai de DMA, comme présenté précédemment, on effectue une petite déformation uniaxiale sous forme de signal sinusoïdal :

$$\epsilon(t) = \epsilon_{dyn} \sin(\omega t) = \text{Im} \left(\epsilon_{dyn} e^{i\omega t} \right) \quad (1.63)$$

avec ϵ_{dyn} l'amplitude de la déformation dynamique et ω la pulsation. i est l'imaginaire pur ($i^2 = -1$).

La réponse en contrainte du matériau à la déformation reçue sera du type :

$$\sigma(t) = \sigma_d \sin(\omega t + \delta) = \text{Im} \left(\sigma_d e^{i\omega t + \delta} \right) \quad (1.64)$$

avec σ_d l'amplitude de la contrainte dynamique, δ l'angle de déphasage entre la contrainte et la déformation. Dans le cas d'un matériau parfaitement élastique, l'angle de déphasage sera nul.

Dans le domaine complexe, on peut exprimer le module d'Young E^* comme étant :

$$E^*(\omega) = \frac{\sigma_d}{\epsilon_d} e^{i\delta} = E'(\omega) + iE''(\omega) \quad (1.65)$$

avec :

$$E'(\omega) = \text{Re}(E^*) = \frac{\sigma_d}{\epsilon_d} \cos(\delta) \quad E''(\omega) = \text{Im}(E^*) = \frac{\sigma_d}{\epsilon_d} \sin(\delta) \quad (1.66)$$

E' correspond à la partie réelle, il est appelé module de conservation car il correspond à la partie en phase du signal, ce module caractérise plutôt la rigidité du matériau. A l'inverse, E'' correspond à la partie déphasée, il est communément nommé module de perte. Il caractérise le comportement visqueux par la dissipation de l'énergie.

Enfin, l'angle de déphasage ou l'angle de perte représente la dissipation de l'énergie. Lors d'un essai de DMA, on le calcule de la manière suivante :

$$\tan \delta = \frac{E''}{E'} \quad (1.67)$$

Il est possible de passer du domaine temporel au domaine fréquentiel à l'aide de la transformée de Fourier. Cela peut être utile pour représenter sur une plus large gamme l'évolution des modules en fonction du temps. C'est ce que l'on appelle la courbe maîtresse. Dans l'ensemble de ce manuscrit, dans le cas de la viscoélasticité, nous travaillerons presque toujours dans le domaine temporel.

1.5.2.5 Equivalence temps-température [43]

Les essais pour caractériser la viscoélasticité utilisés habituellement sont limités dans une gamme de fréquences pour un essai de DMA ou sur une plage de temps pour un essai de relaxation. Afin d'obtenir une description plus complète, c'est-à-dire avoir un spectre plus large de caractérisation, il est possible d'utiliser l'équivalence temps / température pour certains polymères.

Cette équivalence provient d'observations de polymères qui peuvent avoir le même comportement viscoélastique lorsqu'ils sont sollicités à une température élevée pendant un temps rapide ou s'ils sont sollicités à basse température pendant longtemps. Les travaux de William, Landel et Ferry représentent les propriétés mécaniques du matériau en fonction du temps ou de la température. Ils montrent une grande similarité entre les deux. Il est alors possible de faire translater les courbes entre elles en utilisant ce que l'on appelle le facteur de translation (a_T). On peut alors exprimer une propriété matériau (P) au temps (t) et à la température (T) à partir de la courbe maîtresse s'exprimant au temps réduit ($\xi = \frac{t}{a_T}$) et à la température de référence (T_{ref}) :

$$P(t, T) = P(\xi_t = \frac{t}{a_T}, T_{ref}) \quad (1.68)$$

La courbe maîtresse représente l'évolution de la propriété matériau (module d'Young, module de cisaillement, etc.) en fonction du temps ou de la fréquence.

A l'inverse, l'équivalence temps/température lors d'un essai de DMA par exemple, à différentes isothermes, permet d'identifier la courbe maîtresse.

Pour utiliser l'équivalence, il faut identifier le facteur de translation (α_T). Il peut s'exprimer de deux façons :

- La loi d'Arrhenius est principalement utilisée pour une température supérieure de plus de 100°C à la température de transition vitreuse (T_g) dans les polymères. Cette température représente le passage du matériau de l'état vitreux (basse température) à un état caoutchouteux (haute température).

$$\log(\alpha_T[T_{ref}, T]) = \frac{\Delta H_a}{2.303k_b} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{ref}} \right) \quad (1.69)$$

avec ΔH_a l'énergie apparente d'activation et k_b la constante de Boltzmann.

- L'équation WLF (William - Landel - Ferry) utilisée pour des températures comprises entre la température de transition vitreuse et jusqu'à 100° au-dessus de celle-ci.

$$\log(\alpha_T[T_{ref}, T]) = -\frac{C_1(T - T_{ref})}{C_2 + (T - T_{ref})} \quad (1.70)$$

La température de transition vitreuse (T_g) est souvent utilisée comme température de référence (T_{ref}). C_1 et C_2 sont des constantes à identifier.

Avec l'équivalence temps/température, il est possible de déterminer des paramètres viscoélastiques pour des temps caractéristiques très faibles ou très longs en faisant simplement varier la température des échantillons. Il faut tout de même vérifier que les lois montrées précédemment s'appliquent au matériau utilisé. Elles fonctionnent particulièrement bien pour des polymères amorphes ou pour certains matériaux semi-cristallins.

1.5.3 Etude de la viscoélasticité dans le domaine pharmaceutique

Comme expliqué précédemment au moment de l'introduction du SRS, il y a, dans la littérature, une confusion entre l'effet de l'air, du frottement, de la viscoélasticité et de la viscoplasticité. Il est difficile de séparer les effets dépendants de la vitesse de déformation dans le procédé de compression.

Dans le domaine pharmaceutique, deux types d'approches sont réalisés afin de caractériser la viscoélasticité.

1.5.3.1 Caractérisation de la viscoélasticité en dehors de la matrice

Il est possible de caractériser la viscoélasticité du comprimé après l'éjection ("out of die"). Ceci nécessite néanmoins, la possibilité d'obtenir des comprimés intacts après éjection. De plus, le comportement hors de la matrice peut-être différent de celui pendant la compression du fait des modifications subies par le comprimé lors de l'éjection et de la relaxation.

Radebaugh dans l'un de ses articles [60] cherche à caractériser le comportement mécanique des comprimés sans les endommager, notamment le comportement viscoélastique. La technique utilise des petites déformations (0.01% à 0.1%) avec un signal sinusoïdal en torsion sur des comprimés de forme rectangulaire (figure 1.39), ce qui revient à un test de DMA en torsion. Il a montré que l'on pouvait caractériser la viscoélasticité pour une cellulose microcristalline sans rupture. L'avantage de cette technique est qu'il est possible d'obtenir directement le module de cisaillement (G) du matériau.

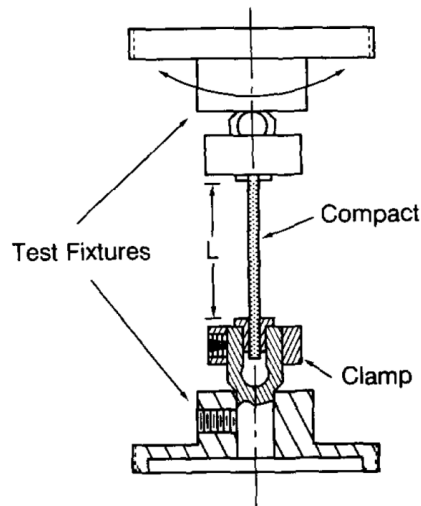


FIGURE 1.39: Montage pour le test de DMA en torsion [60].

Après Radebaugh, d'autres auteurs ont voulu caractériser la viscoélasticité par la méthode d'analyse dynamique (DMA). Hancock [28] dans ses travaux, a développé deux méthodes (figure 1.40) avec le même type d'échantillon. L'échantillon préalablement comprimé est un parallélépipède de longueur 8mm, de largeur 4.5mm, d'épaisseur 0.4mm (ce qui est très fin pour un comprimé) et d'une masse d'environ 20mg dans le cas de la cellulose microcristalline (MCC). Dans ces expériences, les comprimés sont réalisés à différentes porosités (entre 5% et 23%). La première méthode consiste à faire un test dynamique en traction et la seconde à faire un test dynamique en flexion 3 points, d'où l'intérêt d'avoir un comprimé fin.

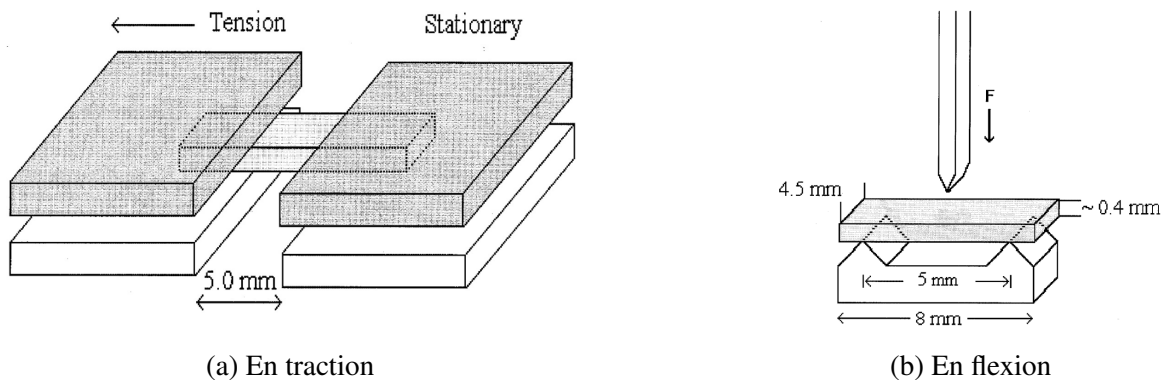


FIGURE 1.40: Représentation des essais de DMA [28].

Dans les deux cas, un signal sinusoïdal est appliqué contraignant le matériau jusqu'à 1 N entre une fréquence de 0.05 Hz et 20 Hz. Hancock cherche à mesurer le module de conservation et le module de perte pour observer la manière dont ils évoluent en fonction de la fréquence ou de la porosité à une fréquence donnée.

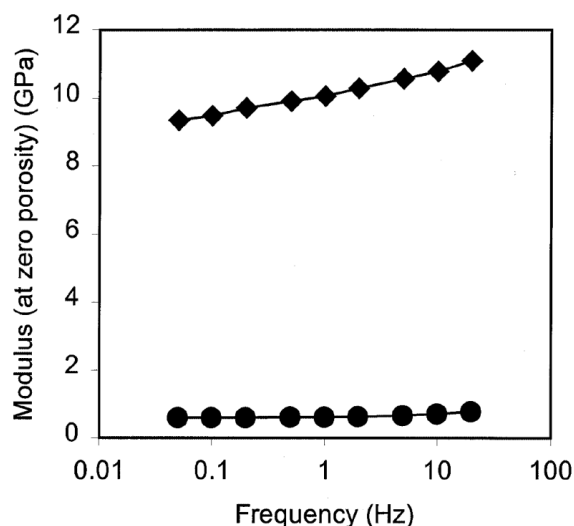


FIGURE 1.41: Variation du module de conservation représenté par les losanges et du module de perte représenté par les disques pour la cellulose microcristalline (MCC).

Le graphique 1.41 montre l'évolution du module d'Young en fonction de la fréquence pour une valeur de porosité extrapolée égale à zéro. Les résultats expérimentaux obtenus à partir du test dynamique simple en traction ont été extrapolés afin d'obtenir la valeur du module à porosité nulle pour pouvoir comparer les résultats obtenus avec la littérature [72, 64]. Le module de conservation augmente largement avec l'augmentation de la fréquence de sollicitation ce qui indique, d'après Hancock, que l'arrangement moléculaire pendant la phase de sollicitation devient de plus en plus complexe avec l'augmentation de la fréquence. Le module de perte augmente légèrement aussi. Le ratio entre le module de perte et le module de conservation, souvent nommé angle de perte ou de phase ($\tan \delta = \frac{E''}{E'}$) qui permet de visualiser l'amortissement du matériau est à peu près constant sur la gamme de fréquences étudiées (entre 0.064 et 0.069 pour une gamme de fréquences entre 0.05 Hz et 20 Hz).

Dans son étude, Hancock a aussi observé l'évolution des modules dynamiques en fonction de la porosité pour le cas des deux méthodes expérimentales pour une fréquence de sollicitation de 0.05 Hz.

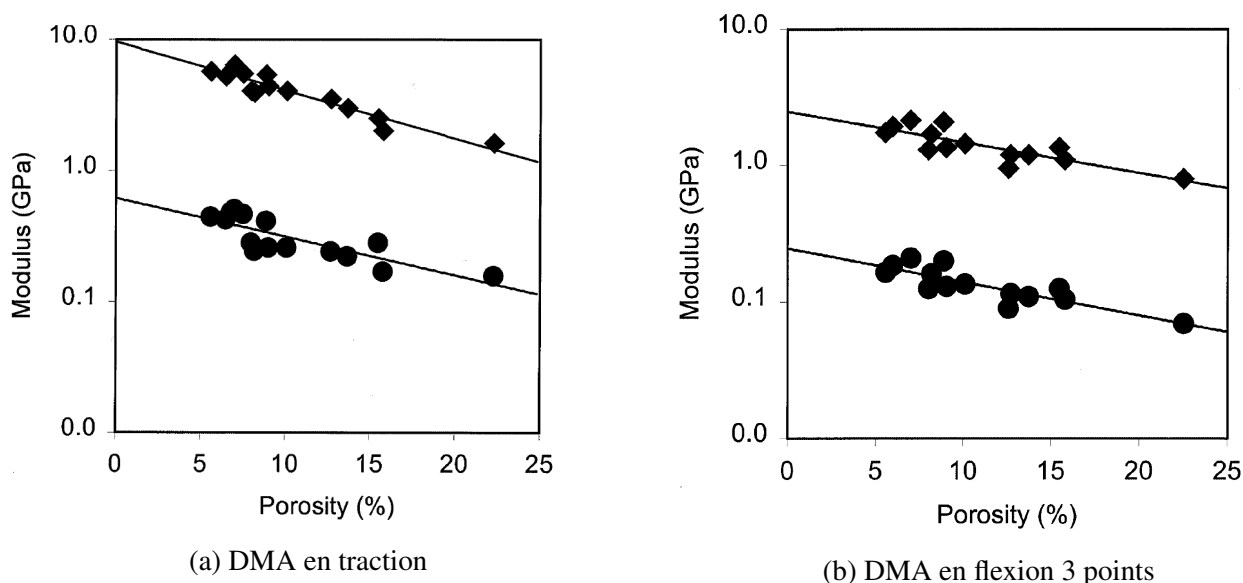


FIGURE 1.42: Variation du module de stockage (losange) et du module de perte (disque) en fonction de la porosité pour la MCC à une fréquence de 0.05 Hz [28].

Comme nous pouvons le voir dans les figures 1.42a et 1.42b, dans les deux cas, le module de stockage a une grandeur d'une décade plus importante que le module de perte pour toutes les porosités étudiées. En revanche, la méthode de mesure dynamique par flexion donne des modules dynamiques plus faibles que la méthode dynamique simple par traction. Hancock explique que la différence n'est pas due à un problème de masse volumique et de défauts dans les comprimés car ils sont fabriqués dans les mêmes conditions pour les deux techniques de mesure. La différence se situe dans le mode de sollicitation, dans un cas en traction, et dans l'autre en flexion. Si le matériau était parfaitement isotrope, les modules trouvés devraient être les mêmes. Il conclut alors que l'anisotropie peut être la cause de cette différence mais aussi que les conditions de flexion peuvent avoir un impact.

Moe [54] a aussi cherché à déterminer l'anisotropie des comprimés en observant la viscoélasticité à l'aide de la mesure dynamique des modules par des essais de DMA dans le sens axial et radial sur un certain nombre de poudres pharmaceutiques. Il a vu que les modules ne sont pas les mêmes dans les deux directions, de manière plus ou moins importante suivant les produits, ce qui lui a permis de déterminer un indice d'anisotropie. La méthode de sollicitation dynamique en traction/compression simple permet d'obtenir des résultats très proches des résultats de la littérature. Plus récemment, Ascani [4] et ses collègues ont utilisé la DMA pour caractériser le comportement viscoélastique des coeurs des comprimés fabriqués par la méthode "press-coated tablet" qui consiste à fabriquer un comprimé autour d'un premier comprimé coeur. Ils ont testé quatre excipients. Deux sont très viscoélastiques comme la cellulose microcristalline (MCC) et l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) comparés au DiCalcium phosphate dihydrate (PDC) et au lactose monohydrate (Lac) qui le sont peu.

D'autres auteurs ont caractérisé la viscoélasticité en dehors de la matrice à l'aide de tests de relaxation ou fluage comme dans l'article de Celik et Aulton [12]. Ils ont commencé par fabriquer des comprimés à des pressions de 30, 60 et 90 MPa pour quatre poudres différentes : cellulose microcristalline (MCC), lactose (Lac), glucose (Glu) et un amidon (Am). Une fois le comprimé fabriqué, ils ont mis en place un test par indentation à l'aide d'une sphère. Dans cette expérience, ils effectuent un test de fluage en appliquant une force constante de 5.89 N sur le comprimé et ils mesurent l'évolution de la déformation dans le temps. Ils observent l'évolution de la viscoélasticité en représentant la complaisance ($J(t) = \frac{\epsilon(t)}{\sigma_0}$), qui est la déformation dans le temps par rapport à la contrainte initiale pour différentes pressions de fabrication du comprimé, pour ensuite modéliser le comportement viscoélastique par un modèle de Kelvin-Voigt généralisé.

Dans cet article, les auteurs montrent à nouveau le comportement viscoélastique de la MCC et Am ainsi que le comportement peu viscoélastique des Lac et Glu utilisés (figure 1.43). Malheureusement pendant cette expérience, des déformations plastiques peuvent intervenir par l'action de l'indenteur et perturber la mesure de viscoélasticité.

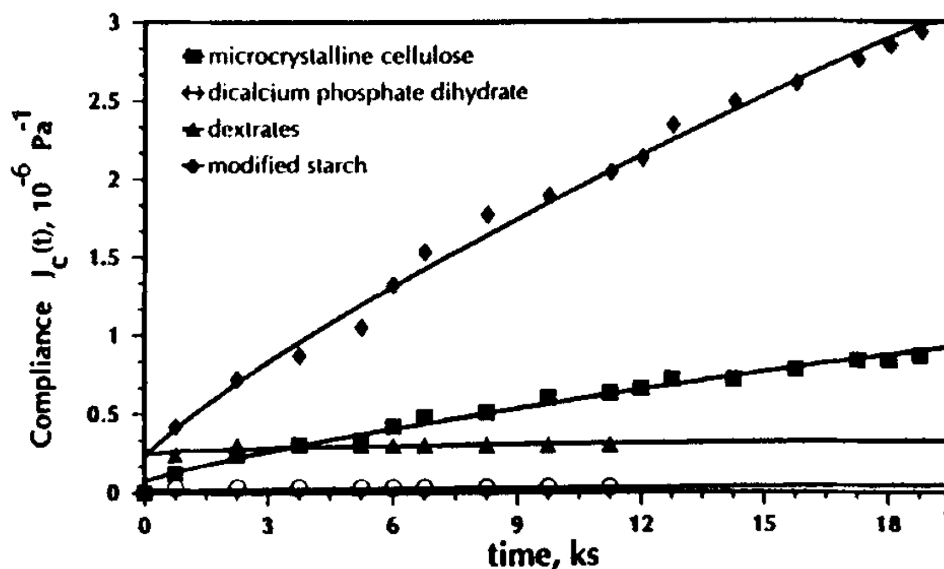


FIGURE 1.43: Complaisance en fluage en fonction du temps pour différents excipients pour une contrainte de compression de 90MPa [12].

L'ensemble des techniques de mesure de la viscoélasticité en dehors de la matrice sont intéressantes car le comportement viscoplastique ne s'exprime pas (il faut être vigilant avec l'essai d'indentation). Il est donc possible d'avoir une idée du comportement viscoélastique du comprimé. Par contre, les essais sont effectués avec des forces très faibles (quelques newtons) par rapport aux forces appliquées sur le comprimé (15000 N) lors de la phase de compression ce qui ne permet pas d'observer le comportement viscoélastique dans les conditions de compression. C'est pourquoi nous allons maintenant nous intéresser aux techniques de mesure de la viscoélasticité dans la matrice.

1.5.3.2 Caractérisation de la viscoélasticité dans la matrice

L'un des premiers à avoir travaillé sur la thématique de la viscoélasticité en matrice dans le domaine pharmaceutique est Shlanta en 1964 [69] en effectuant des tests de relaxation sur différentes poudres (plusieurs types de lactose, de l'amidon de maïs et de l'aspirine). Lors de son expérience, il vient contraindre le matériau aux alentours de 50 MPa puis il maintient le déplacement obtenu pendant une quarantaine de secondes.

Comme nous pouvons le voir sur la figure 1.44, tous les produits présentent une relaxation plus ou moins importante. Malheureusement dans son étude, et comme évoqué dans les parties précédentes, le matériau n'est pas dans un domaine complètement élastique. Pendant la relaxation des effets liés à la viscoplasticité du matériau ou à la déformation de la machine pourraient aussi être dépendants du temps. Les résultats obtenus ne sont pas exploitables pour caractériser la viscoélasticité. D'autres auteurs comme Rehula [62] ont voulu caractériser la viscoélasticité par des essais de relaxation ou par fluage comme Malamataris [47] mais une fois de plus, ils n'ont pas pris en compte les autres effets dépendants du temps qui peuvent intervenir.

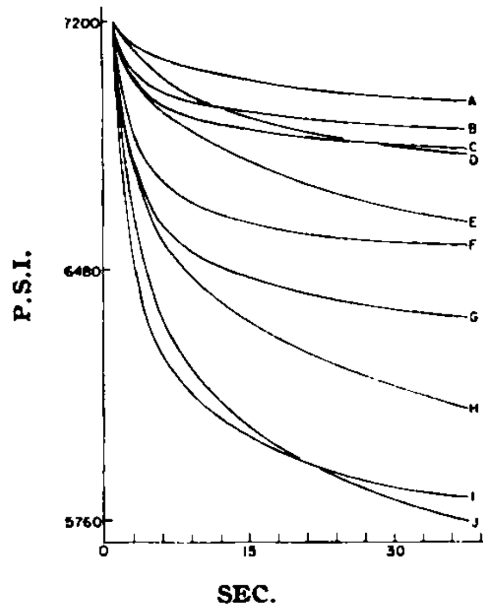


FIGURE 1.44: Courbes de relaxation – A : Billes de verre - B :Sulfathiazole - C :Lactose cristallin - D :Aspirine cristallin - E :Aminosalicylate de sodium - F :Lactose obtenu par "spray dried" - G :Lactose amorphe - H :Chlorure de sodium cristallin - I :Amidon de maïs - J :Trisilicate de magnésium [69].

Certains chercheurs ont voulu caractériser la viscoélasticité lors de la phase de décharge et pendant ce qu'ils appellent la post-compression. Lors de la phase de décompression Rippie et Danielson [63, 16] ont mesuré les contraintes axiale et radiale du comprimé. Ils ont aussi estimé le déplacement des poinçons haut et bas. La décompression permet d'identifier possiblement le comportement viscoélastique pour différentes vitesses car les poinçons commencent à reculer à une certaine vitesse pour ensuite ralentir jusqu'à ce qu'ils s'arrêtent. Suite à cela, ils ont développé un modèle basé sur le modèle de Kelvin-Voigt permettant d'ajuster au mieux les résultats sur la courbe expérimentale de décharge de la contrainte axiale. L'ajustement réalisé permet d'identifier des paramètres viscoélastiques du matériau associés au modèle utilisé. L'approche pour mesurer la viscoélasticité lors de la post-compression est la même qu'exprimée précédemment sauf que les deux poinçons relâchent le comprimé. Les auteurs regardent l'évolution de la contrainte radiale dans le temps. Ce test peut s'apparenter à un test de relaxation car le diamètre du comprimé reste le même mais s'il est viscoélastique la contrainte va diminuer. Avec l'aide de l'un de leurs modèles, ils ajustent au mieux le modèle sur la courbe de relaxation pour une nouvelle fois identifier les paramètres viscoélastiques. Hiestand [32] de son côté a montré que lors de la décompression des déformations en cisaillement ainsi que des déformations plastiques se produisent pendant la phase de décompression. Rippie et Danielson dans l'identification de la viscoélasticité lors de la phase de décompression n'ont pas pris en compte les déformations plastiques ou viscoplastiques qui peuvent intervenir.

Enfin, une dernière technique a été développée par Robinson [66] en utilisant un simulateur de compression pouvant être piloté avec l'aide d'automates. L'idée principale est d'effectuer une compression puis pendant la phase de relaxation au sommet de compression, de réaliser un test de DMA pour mesurer la viscoélasticité dans une situation de compression (figure 1.45).

Cette technique est particulièrement intéressante car au moment de l'étape dynamique, le comportement du comprimé exprimera seulement son comportement viscoélastique du fait que l'on ait effectué une déformation précédemment. Il est alors possible de mesurer l'angle de perte ou de déphasage entre le signal de déformation et le signal de contrainte puis ensuite de remonter aux propriétés élastiques à une fréquence donnée. En revanche cette méthode peut avoir un biais lié à la force de frottement entre la matrice

et le comprimé. La force de frottement vient s'inverser pendant la sollicitation dynamique et s'ajouter aux contraintes induites par la viscoélasticité. La figure 1.46 montre que l'angle de déphasage change en fonction de l'épaisseur du comprimé. Si l'on considère que la viscoélasticité n'est pas dépendante d'un facteur de forme alors la figure montre que le frottement entre la matrice et le comprimé induit une erreur lors de la mesure de la viscoélasticité.

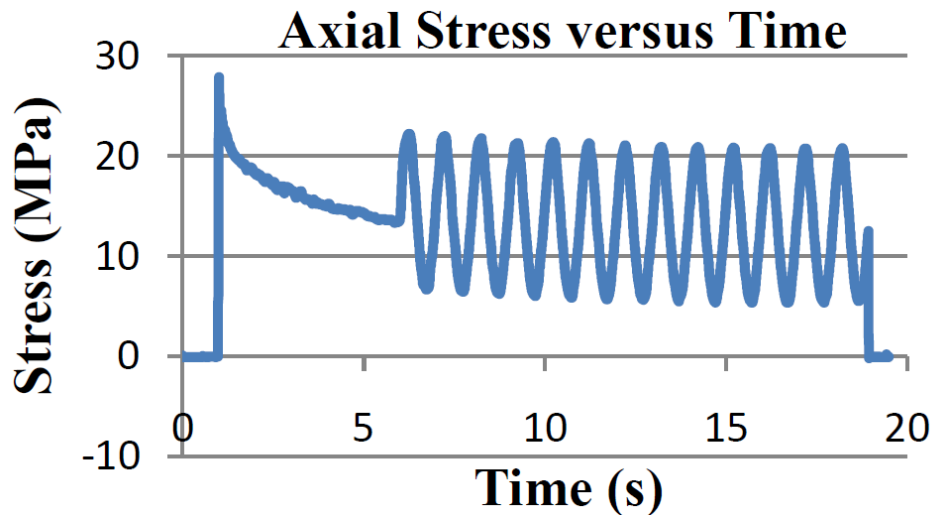


FIGURE 1.45: Essai de DMA en matrice [66].

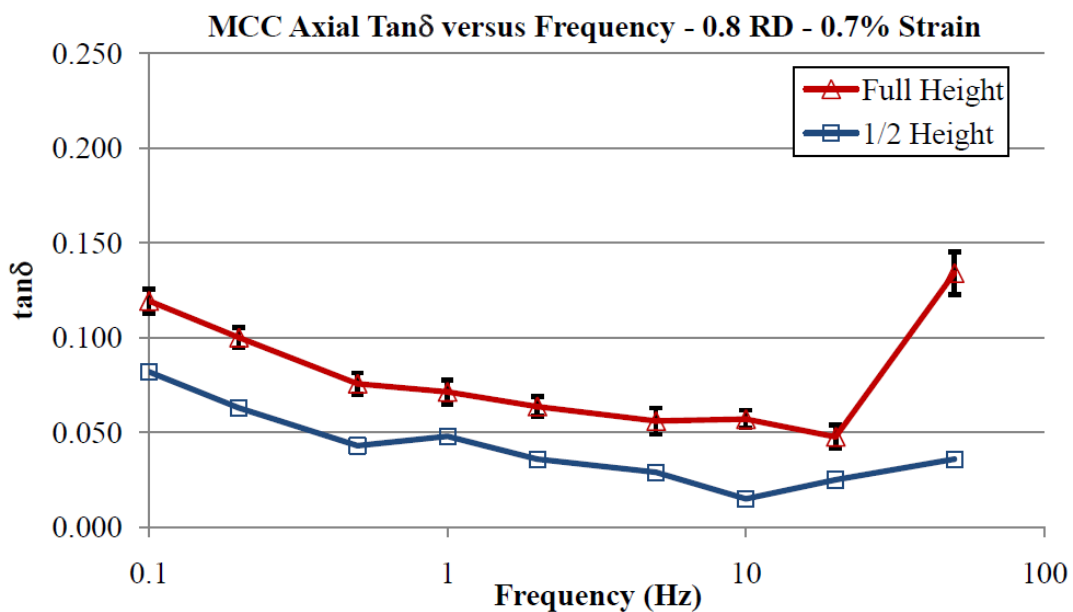


FIGURE 1.46: Expérience pour étudier l'effet du frottement sur la mesure de la viscoélasticité dans un test de DMA en matrice appliqué à la MCC [66].

L'ensemble des méthodes étudiées à partir des résultats de la littérature ne permettent pas de caractériser le comportement viscoélastique des comprimés dans la matrice. Pour la caractérisation de la viscoélasticité, nous allons essayer de développer une nouvelle méthodologie permettant d'isoler le comportement viscoélastique des autres comportements dépendants du temps.

1.6 Plasticité dépendante de la vitesse de déformation : viscoplasticité [43]

Tous les matériaux ont un comportement viscoplastique, c'est-à-dire qu'ils présentent des déformations irréversibles dépendantes du temps sur une gamme plus ou moins difficile à caractériser.

Dans cette partie, les problèmes liés à l'évolution temporelle des déformations plastiques (permanentes) seront étudiés. Les premiers travaux sont apparus dans les années 1910 avec la loi d'Andrade modélisant le fluage primaire.

Dans un de leurs livres [43], Lemaitre et Chaboche donnent de la viscoplasticité la définition suivante : "la théorie de la viscoplasticité décrit l'écoulement par fluage de la matière, qui, par rapport au cas de la plasticité, dépend du temps de façon essentielle. Elle traduit aussi les effets de vitesse pour les chargements transitoires."

Au début des études sur la viscoplasticité, les auteurs considéraient qu'elle apparaissait lorsque la température dépassait le quart de la température de fusion puis il a été remarqué que certains matériaux comme des alliages (Acier A304), des polymères ou des bois peuvent exprimer un comportement viscoplastique à température ambiante.

Pour les matériaux cristallins, les mécanismes de la viscoplasticité sont liés aux mouvements des dislocations et à la modification des défauts, en y ajoutant des effets de glissement intercrystallins. Pour les autres matériaux comme les polymères, la viscoplasticité peut être due aux mouvements des longues chaînes.

1.6.1 Aspects phénoménologiques

Différentes méthodes expérimentales permettent d'observer le phénomène viscoplastique :

- Les essais d'écroutissage qui sont des essais où l'on vient charger le matériau avec une vitesse de déformation constante ou une vitesse de charge constante.
- Les essais de fluage en appliquant une contrainte constante.
- Les essais de relaxation en appliquant une déformation constante.
- Les essais cycliques (que nous n'aborderons pas dans ce manuscrit)

1.6.1.1 Les essais d'écroutissage

Trois différences majeures sont présentes entre un matériau plastique et un autre viscoplastique lors de l'observation des courbes d'écroutissage.

La première est que l'effet de la vitesse de déformation se traduit par une augmentation de la contrainte lorsque la vitesse est plus importante pour une même déformation si le matériau est viscoplastique. Pour la seconde différence, considérons une courbe contrainte-déformation à une vitesse de déformation constante $\dot{\epsilon}_1$ et une autre courbe à une vitesse de déformation constante de $\dot{\epsilon}_2$. Pendant un essai de traction/compression, si l'on applique un changement de vitesse de $\dot{\epsilon}_1$ vers $\dot{\epsilon}_2$ alors la courbe obtenue vient rejoindre la courbe de la nouvelle vitesse correspondante (figure 1.47). Enfin, dans le cas d'un matériau viscoplastique, le seuil de plasticité évolue avec la déformation et avec la vitesse de déformation. C'est-à-dire que pour une même déformation totale, effectuée à des vitesses de déformation différentes, la déformation plastique sera plus ou moins importante.

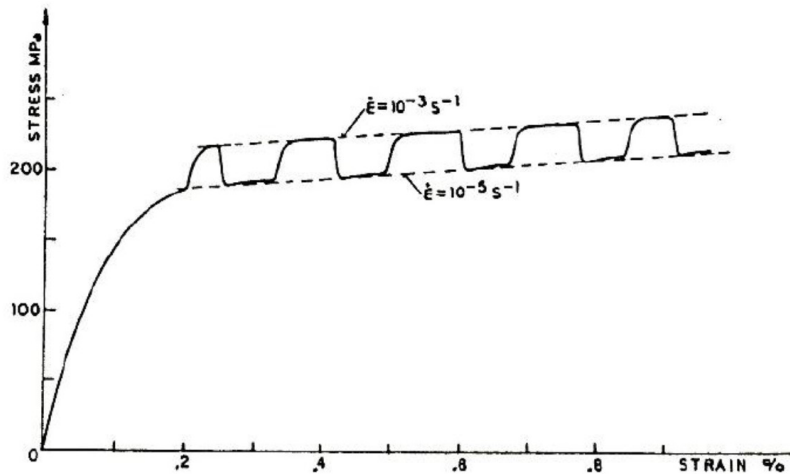


FIGURE 1.47: Essai d'érouissage à vitesse de déformation variable sur un acier inoxydable A304 [39].

1.6.1.2 Les essais de fluage

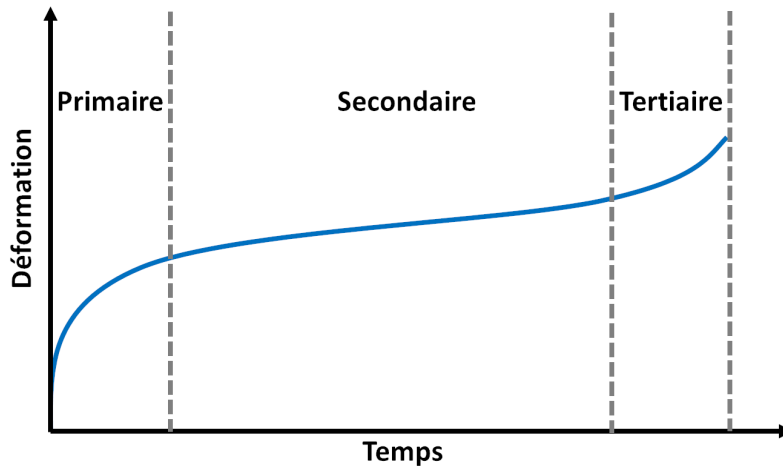


FIGURE 1.48: Représentation d'un essai de fluage dans le cas de la viscoplasticité.

Les essais de fluage sont généralement représentés par la déformation plastique (ϵ_p) en fonction du temps (t) pour une contrainte constante appliquée sur le matériau (figure 1.48).

Dans le cas du fluage, il existe différentes phases. La première phase est le *fluage primaire*, c'est une phase de transition car le matériau diminue fortement sa vitesse de fluage qui au départ est grande jusqu'à avoir une vitesse quasi constante. Ce type de fluage est principalement présent pour des contraintes faibles. Il est très souvent représenté quand c'est nécessaire par la loi d'Andrade :

$$\epsilon = At^{1/q} \tag{1.71}$$

avec A et q des paramètres dépendants du matériau et de la température.

Le *fluage secondaire*, aussi nommé fluage stationnaire correspond à une phase pendant laquelle la vitesse de fluage est quasi-constante. Dans le cas où il n'y a pas de changement de température, il est possible de modéliser ce comportement par la loi de Norton :

$$\dot{\epsilon}^* = \left(\frac{\sigma}{K} \right)^N \dot{\epsilon}^{1/N} \quad (1.72)$$

avec $\dot{\epsilon}^*$ la vitesse de fluage secondaire et, K et N , des paramètres permettant de caractériser le fluage du matériau à une certaine température.

Enfin, la dernière phase est le *fluage tertiaire* qui se traduit par l'augmentation de la vitesse de déformation jusqu'à la ruine du matériau. Ce type de fluage est encore mal modélisé et il ne sera pas traité dans nos études.

1.6.2 Les essais de relaxation

Comme nous avons pu le voir précédemment, cet essai permet d'observer la viscosité du matériau. La réponse d'un matériau viscoplastique est la même que la réponse viscoélastique que nous avons vue précédemment. Cet type d'expérience est utilisable pour caractériser le comportement du matériau à condition qu'il soit parfaitement viscoplastique. Si d'autres effets dépendants du temps s'expriment en même temps il est difficile de les dissocier. L'essai de relaxation est intéressant car il permet d'observer le comportement du matériau sur des temps très longs (par exemple pendant plusieurs heures) et donc sur des vitesses de déformation plastique très faibles.

1.6.3 Loi de viscoplasticité unidirectionnelle

Suite aux résultats présentés dans la section précédente, une loi de comportement prenant en compte l'écroutissage et la viscosité peut être proposée. Cette loi sera dépendante de la déformation (ϵ_p) et de la vitesse de déformation ($\dot{\epsilon}_p$) :

$$\sigma = g(\epsilon_p, \dot{\epsilon}_p) \quad (1.73)$$

Un exemple de loi qui peut être utilisée consiste à prendre un produit de fonctions de puissances. Elle sera exploitée seulement lorsque la déformation est croissante et pour une vitesse de déformation plus grande que zéro [43]. On peut alors écrire :

$\begin{aligned} \epsilon &= \epsilon_e + \epsilon_p \\ \sigma &= E\epsilon_e \\ \sigma &= K\epsilon_p^{1/M} \dot{\epsilon}_p^{1/N} \end{aligned}$	(1.74)
--	--------

1.6.4 Loi de viscoplasticité multiaxiale

La loi de viscoplasticité multiaxiale est une généralisation de la loi uniaxiale mais en exprimant la dépendance à la déformation plastique et à la vitesse de déformation par rapport au tenseur des contraintes ou par rapport à des contraintes équivalentes.

Nous pouvons prendre un premier exemple de loi de viscoplasticité multiaxiale en écrivant la limite d'élasticité σ_y comme :

$$\sigma_y = f(\epsilon_{pd}, \dot{\epsilon}_{pd}) \quad (1.75)$$

avec ϵ_{pd} et $\dot{\epsilon}_{pd}$ la déformation plastique déviatorique et la vitesse de déformation plastique déviatorique.

Dans le cas du critère de Von Mises (q), on écrit alors :

$$\boxed{q = \sigma_y} \quad (1.76)$$

Le modèle de Drucker Prager Cap (DPC) avec la prise en compte de la viscoplasticité que nous allons étudier par la suite est un exemple de loi de viscoplasticité multiaxiale qui peut être utilisé dans la modélisation du comportement des comprimés.

1.6.5 Cas particulier de DPC

Pour un certain nombre de lois viscoplastiques, il est possible de décomposer la vitesse de déformation. Cela signifie que l'on va garder les lois utilisées dans le cadre de la plasticité comme expliqué précédemment pour le cas du modèle DPC mais qu'il faut ajouter une partie viscoplastique pour représenter la dépendance au temps.

$$\dot{\epsilon} = \dot{\epsilon}^{el} + \dot{\epsilon}^{pl} + \dot{\epsilon}^{vp} \quad (1.77)$$

avec $\dot{\epsilon}^{el}$, $\dot{\epsilon}^{pl}$, $\dot{\epsilon}^{vp}$ respectivement la vitesse de déformation élastique, plastique et viscoplastique.

Deux méthodes sont possibles pour représenter la viscoplasticité dans le modèle DPC.

1.6.5.1 1^{ère} méthode - viscoplasticité par fluage :

Dans ce modèle, deux mécanismes viscoplastiques sont considérés. L'un est un mécanisme de cohésion en fluage ($\dot{\epsilon}_s^{cr}$) qui est activé lorsque le modèle est utilisé dans la zone de rupture en cisaillement (principalement à la décharge). L'autre est un mécanisme de consolidation en fluage ($\dot{\epsilon}_c^{cr}$) appliqué dans la zone du Cap (figure 1.12).

$$\dot{\epsilon}^{cr} = \dot{\epsilon}_s^{cr} + \dot{\epsilon}_c^{cr} \quad (1.78)$$

Pour le cas du fluage par cohésion, pour un état de contrainte donnée, la contrainte équivalente en fluage peut s'exprimer de la manière suivante :

$$\bar{\sigma}^{cr} = \frac{q - p \tan \beta}{1 - \tan \beta / 3} \quad (1.79)$$

En revanche dans le cas de la consolidation, la contrainte équivalente peut être remplacée par la pression effective de fluage \bar{p}^{vp} :

$$\bar{p}^{vp} = p - p_a \quad (1.80)$$

avec p_a un paramètre de l'ellipse et p la pression isostatique.

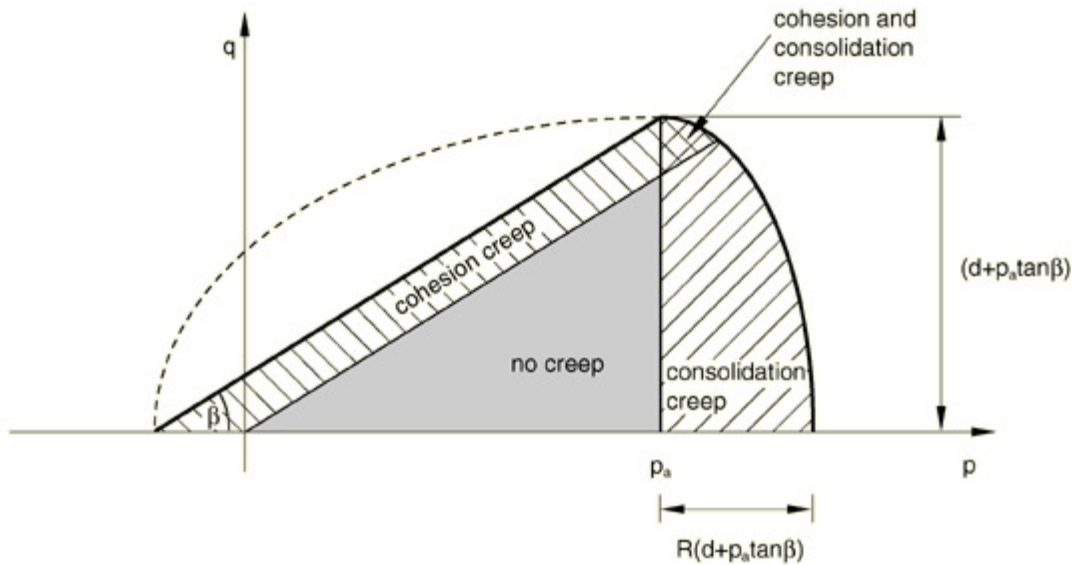


FIGURE 1.49: Représentation du modèle viscoplastique DPC par fluage [1].

Comme nous pouvons le voir sur la figure 1.49, avec le modèle viscoplastique représentant le fluage secondaire, le comportement visqueux s'exprimera avant même d'avoir touché la limite ($f=0$). Ce modèle est principalement fait pour observer l'effet viscoplastique lors d'un test de fluage ou lors de la phase de déchargement du comprimé. Deux types de lois sont implémentés dans le logiciel de simulation par éléments finis utilisé (Abaqus) pour représenter l'évolution de la vitesse de déformation plastique en fonction de la contrainte de fluage.

- Loi de durcissement dépendante du temps :

$$\dot{\bar{\epsilon}}^{cr} = A(\bar{\sigma}^{cr})^n t^m \quad (1.81)$$

- Loi de durcissement dépendante de la déformation plastique :

$$\dot{\bar{\epsilon}}^{cr} = A(\bar{\sigma}^{cr})^n [(m+1)\bar{\epsilon}^{cr}]^{1/(m+1)} \quad (1.82)$$

$\bar{\epsilon}^{cr}$ et $\dot{\bar{\epsilon}}^{cr}$ sont respectivement la déformation équivalente de fluage et la vitesse de déformation équivalente de fluage. t représente le temps. Les deux équations de la vitesse de déformation équivalente sont vraies dans le cas du mécanisme de cohésion par contre dans le cas du mécanisme de consolidation, la contrainte équivalente de fluage ($\bar{\sigma}^{cr}$) sera remplacée par la contrainte effective de fluage (\bar{p}^{cr}). Les paramètres A , n et m sont dépendants du matériau et de la température à laquelle ils sont étudiés. Ces paramètres sont souvent caractérisés en utilisant de l'optimisation numérique [21].

Une autre méthode de représentation du comportement viscoplastique dans DPC peut être implémentée dans les codes de calculs

1.6.5.2 2^{ème} méthode - viscoplasticité par sur-contrainte [56] :

L'autre méthode pour représenter le comportement viscoplastique est nommée dans la littérature "overstress" ou autrement dit sur-contrainte. Cette loi est adaptée pour modéliser le comportement viscoplastique lors de la phase de chargement du cycle de compression et peut être exprimée par la relation de Cowper-Symonds :

$$\frac{\sigma_d}{\sigma_s} = 1 + \left(\frac{\dot{\epsilon}^{vp}}{C}\right)^{1/P} \quad (1.83)$$

avec σ_d la limite d'élasticité dynamique, σ_s la limite d'élasticité statique, $\dot{\epsilon}^{vp}$ la vitesse de déformation viscoplastique. C et P sont des constantes choisies en fonction du comportement du matériau.

Ce modèle permet de représenter le comportement viscoplastique seulement sur la portion d'ellipse. La droite de rupture par cisaillement ne sera pas sensible à la vitesse de déformation plastique dans ce modèle. La loi de sur-contrainte permet de représenter un caractère viscoplastique du matériau à partir du modèle plastique, et plus précisément à partir de la limite d'élasticité statique (σ_s).

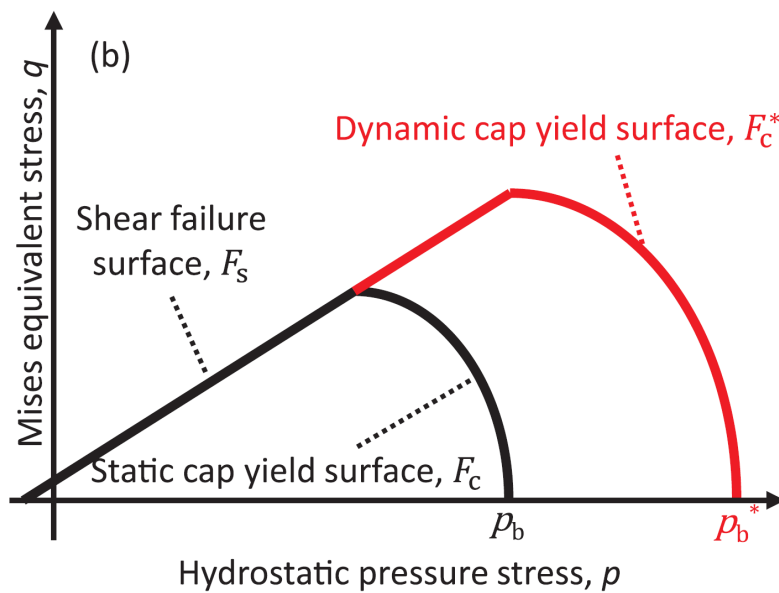


FIGURE 1.50: Évolution du modèle DPC dans le cas viscoplastique [56].

La figure 1.50 montre l'évolution du Cap avec la dépendance à la vitesse de déformation plastique. Elle montre que plus la vitesse de déformation augmente, plus la limite d'élasticité sera élevée pour une même déformation plastique. Autrement dit, pour une même contrainte, plus la vitesse de déformation sera élevée et plus la déformation sera faible pour atteindre la limite d'élasticité. Malheureusement, la loi viscoplastique de sur-contrainte n'est pas implémentée avec la loi plastique Drucker Prager Cap (DPC) dans le logiciel de calcul Abaqus.

Le modèle présenté propose deux déclinaisons possibles pour représenter le comportement viscoplastique. La première est plus adaptée pour représenter un test de fluage ou la phase de déchargement lors du cycle de compression. La seconde permet de représenter le comportement viscoplastique lors de la phase de chargement. Le modèle DPC viscoplastique est utilisé dans le domaine pharmaceutique mais aussi pour les géo-matériaux. Dans les divers domaines de la mécanique un grand nombre d'autres modèles viscoplastiques ont été développés mais la plupart de ces modèles ne prennent pas en compte la déformation volumique plastique contrairement au modèle DPC.

1.6.6 Etude de la viscoplasticité dans la littérature

L'état de l'art concernant les travaux autour du sujet de la viscoplasticité n'est pas seulement limité au domaine pharmaceutique car peu d'études ont été réalisées en observant seulement le comportement viscoplastique des matériaux pharmaceutiques. Pour la suite du travail proposé, nous nous sommes appuyés sur des études réalisées dans des domaines parallèles (métaux, géomatériaux...).

Comme évoqué précédemment, il est possible de réaliser un certain nombre de tests afin de caractériser le comportement viscoplastique d'un matériau. Certains chercheurs utilisent le test de relaxation qui évalue l'évolution de la contrainte pour une déformation fixe. La contrainte diminue en fonction du temps si le matériau a un comportement visqueux. Dans les cas où les auteurs font l'hypothèse que le matériau n'est pas viscoélastique, alors la relaxation est due au comportement viscoplastique comme dans l'article de Cernocky [13]. Dans cet article l'auteur développe un modèle viscoplastique isotrope applicable aux métaux. Pour ajuster le modèle, il utilise différents essais dont des essais de relaxation. Chen [14] s'intéresse lui aussi au comportement viscoplastique des métaux et notamment de l'acier inoxydable A304 et du TIMETAL 21S en relaxation. Ce qui l'intéresse particulièrement est l'effet de la vitesse de traction/compression avant d'appliquer une relaxation. Il remarque expérimentalement puis en simulation après avoir ajusté les paramètres du modèle, que lorsque la sollicitation précédente la relaxation est rapide (pour la même déformation qu'une sollicitation lente), la contrainte maximale est plus importante et que le matériau va relaxer à une contrainte plus basse que lors d'un essai effectué plus lentement (figure 1.51).

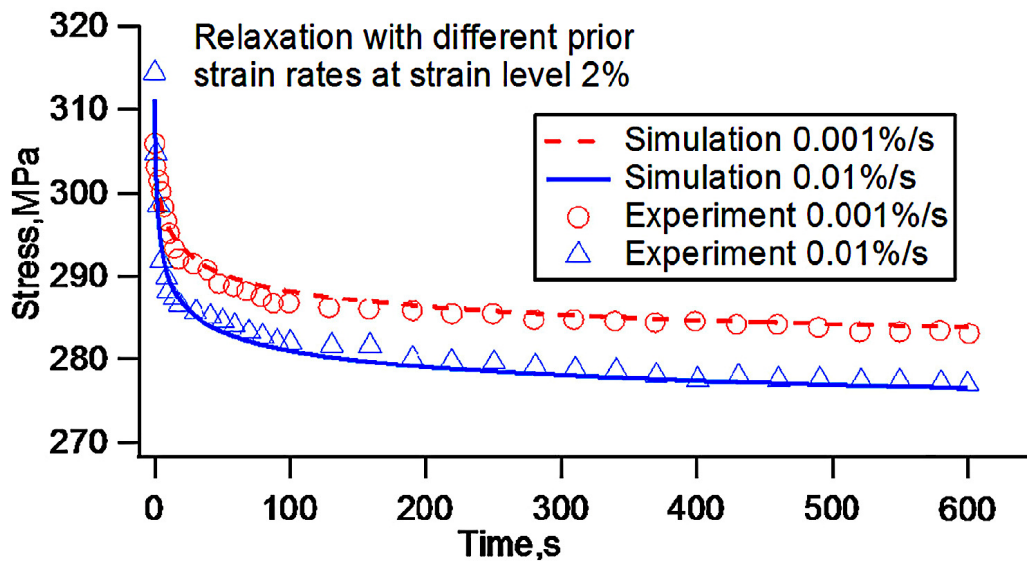


FIGURE 1.51: Effet de la vitesse de chargement sur la relaxation [14].

Drozдов [24] caractérise le comportement d'un polymère, le polypropylène en effectuant un test de relaxation. Ce type de matériau est connu pour être à la fois viscoélastique et viscoplastique. Il a alors décidé de développer un modèle adapté aux polymères pour représenter par un même modèle la viscoélasticité et la viscoplasticité. Ce choix rend difficile la détermination des paramètres matériau et demande d'effectuer un nombre important d'expériences. De plus, il n'est pas possible de découpler les effets de la viscoélasticité et de la viscoplasticité avec ce type de modèle et surtout la variation de la déformation volumique n'est pas prise en compte.

D'autres auteurs ont fait le choix d'observer la viscoplasticité par la méthode expérimentale du fluage (évolution de la déformation pour une contrainte fixe). Des essais ont été réalisés sur des matériaux métalliques, un acier inoxydable dans l'article de Krempl [40] et sur un super alliage à base de Nickel dans l'article de Zhan [82]. Les modèles utilisés sur les métaux ne prennent pas en compte le changement de volume contrairement aux modèles utilisés pour les géomatériaux comme dans les articles de Zhou [83], Haguighat [26] et Desai [18]. Comme dans le cas du test par relaxation, dans les articles sur le fluage, les auteurs cherchent à évaluer la viscoplasticité du matériau en ajustant les paramètres du modèle choisi en fonction des résultats expérimentaux.

Les deux techniques, relaxation et fluage, permettent de mesurer à partir d'une certaine contrainte ou déformation la viscoplasticité d'un matériau. Par contre ces essais ne montrent pas ce qui se passe pendant la phase de chargement. Pour observer la viscoplasticité pendant cette phase il est possible de réaliser des tests d'écroutissage à vitesse constante comme dans les articles de Bodner[7], Yoon [80] et Krempl [45]. Dans les trois articles cités, les essais sont réalisés sur des métaux ou des polymères. Le principe est d'effectuer des tractions à différentes vitesses de déformation, si le matériau comporte une partie visqueuse alors pour une même déformation la contrainte sera différente entre les vitesses de déformation. Dans l'article de Krempl, les essais sont réalisés sur un acier inoxydable, on voit que plus la vitesse de déformation est importante plus la contrainte est importante pour une même déformation (figure 1.47) ce qui permet de mettre en évidence la viscoplasticité. La température est un autre paramètre qui influence la viscoplasticité. Yoon[80] dans son article regarde l'évolution des contraintes en fonction de la déformation pour des courbes réalisées à différentes vitesses de déformation et pour deux températures (24°C et 121°C). Cette expérience (figure 1.52) montre clairement que lorsque la température augmente le matériau devient plus visqueux ce qui fait chuter la contrainte pour une même déformation et vitesse de déformation. Dans l'ensemble de ces articles, les auteurs cherchent à ajuster un modèle qui est souvent résolu par les méthodes des éléments finis en raison de sa complexité.

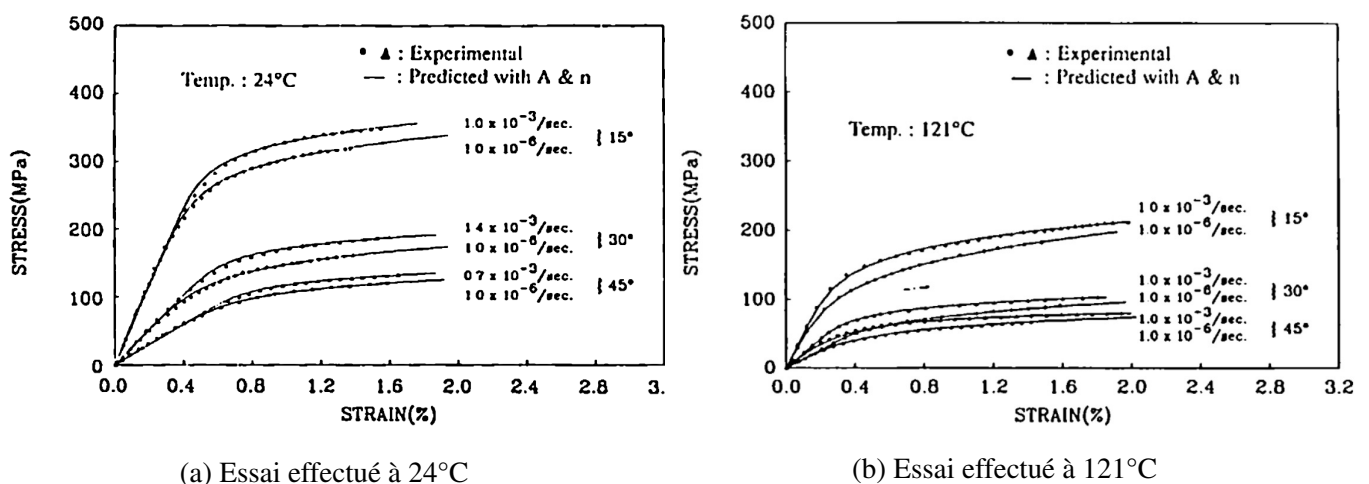


FIGURE 1.52: Représentation de l'écroutissage de l'AS4/PEEK pour différents angles de sollicitation [80].

Laptev et Zavaliangos dans leur article [42] observent l'évolution de la viscoplasticité du matériau en fonction de la déformation à l'aide de l'une des lois les plus simples de la viscoplasticité, la loi de Norton (équation 1.84), qui est une loi de viscoplasticité décrivant correctement le fluage secondaire. Ils effectuent leurs expériences avec des billes d'alliages d'alumine et de plomb pour différentes compositions. Ces billes sont comprimées et chauffées en matrice. Ils cherchent notamment à mesurer l'exposant de Norton N , car

ce paramètre donne un poids plus ou moins important au comportement visqueux. Pour effectuer ceci, une compression avec différentes vitesses de déformations a été réalisée afin de mesurer la contrainte associée à une certaine déformation et vitesse de déformation. Les données obtenues permettent de déterminer l'exposant de Norton pour chaque masse volumique (figure 1.53).

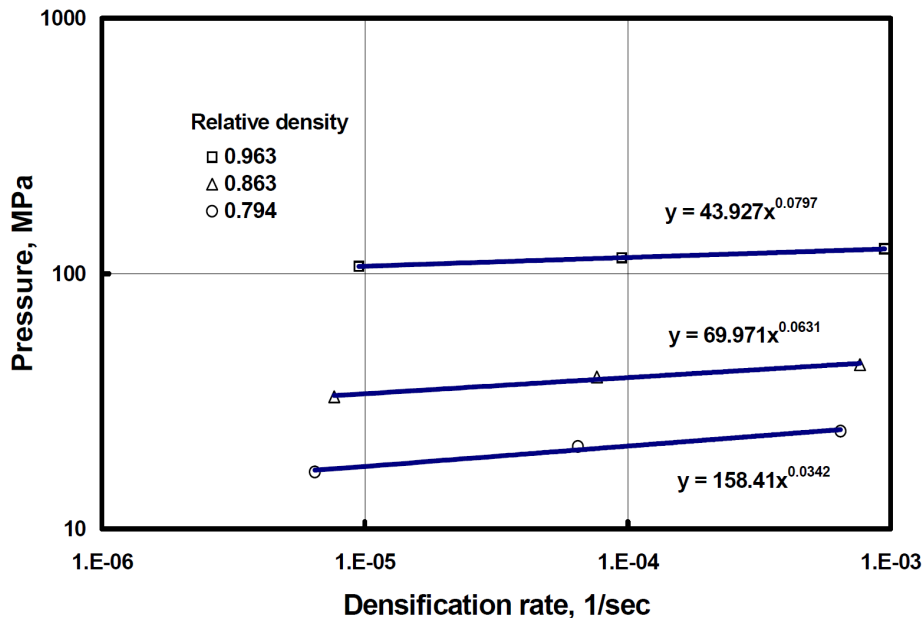


FIGURE 1.53: Détermination de l'exposant de Norton pour le $Pb - 10\%Al_2O_3$ [42].

Pour effectuer ceci, il faut représenter la pression mesurée en fonction de la vitesse de déformation ou dans le cas proposé par Laptev, de la vitesse de densification, le tout en échelle logarithmique car, l'équation de Norton (équation 1.84) peut aussi s'exprimer de la manière suivante :

$$\log \sigma = \log K + N \log \dot{\epsilon} \quad (1.84)$$

On remarque qu'il est relativement facile de déterminer l'exposant N pour chaque masse volumique en ajustant la loi précédente sur les données expérimentales. Après avoir effectué un certain nombre d'essais, il est alors possible d'observer l'évolution de l'exposant de Norton N et donc de la viscosité dans le cas de la viscoplasticité en fonction de la masse volumique. Dans l'article de Laptev et Zavaliangos différents alliages ont été testés. On remarque dans la figure 1.54 que pour l'ensemble des courbes, la viscoplasticité tend à diminuer lorsque la masse volumique augmente.

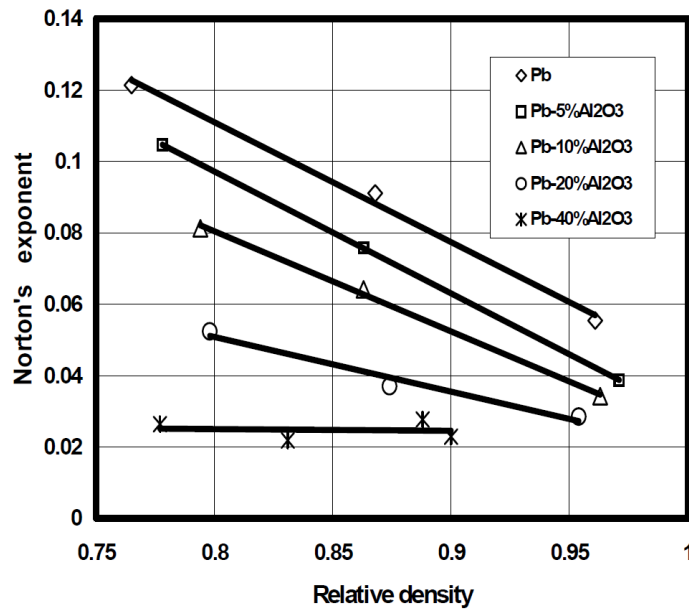


FIGURE 1.54: Evolution de l'exposant de Norton en fonction de la masse volumique relative[42].

La plupart des tests d'écroutissage décrits précédemment sont effectués à vitesse constante mais nous pouvons nous demander comment évolue le comportement viscoplastique lorsque la vitesse de déformation change. Dans la littérature, le test d'écroutissage avec une vitesse de déformation variable est décrit sous le nom de "jump test". Krempl a regardé dans un nombre important de ses articles [39, 38], l'évolution de la contrainte appliquée en fonction de la déformation en faisant varier la vitesse de déformation pendant la phase de sollicitation. D'autres auteurs comme Ruggles [67] ont effectué le même type d'étude. Si l'on s'intéresse à la figure 1.47, nous remarquons que le changement de vitesse de déformation permet de revenir sur la courbe qui aurait été réalisée à une vitesse de sollicitation constante dans les conditions de l'expérience. Le comportement viscoplastique dans ces résultats ne montre pas d'effet mémoire, c'est à dire pas de dépendance à l'histoire du chargement du matériau.

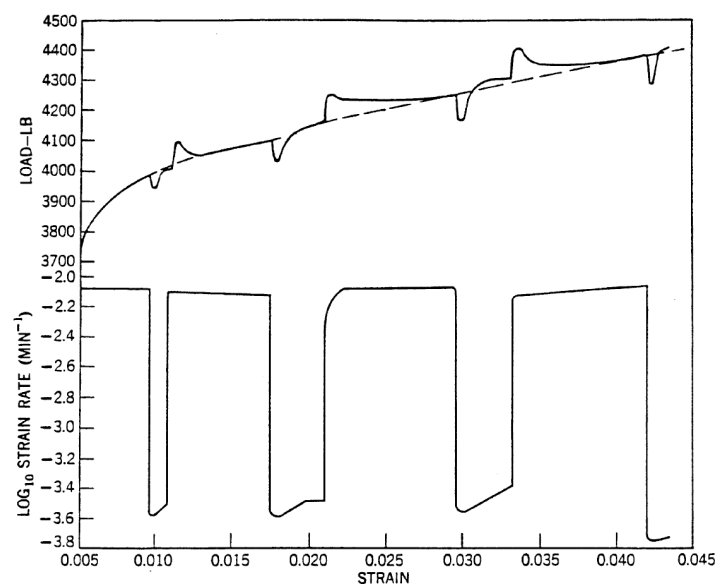


FIGURE 1.55: Déformation en fonction du chargement sur la partie supérieure et de la vitesse de déformation sur la partie inférieure. Représentation du phénomène de sur-contrainte et sous-contrainte dans une expérience réelle sur un alliage d'aluminium [46].

La réponse viscoplastique peut-être différente en fonction des matériaux. Les résultats de Lubahn et Felgar [46] (figure 1.55) montrent que sur l'alliage d'aluminium testé, les changements de vitesse de déformation ne changent pas la courbe de déformation principale. C'est à dire que deux courbes avec des vitesses de déformation constantes seront superposées. Par contre, nous voyons apparaître un nouvel effet. Lorsque la vitesse de chargement diminue un phénomène de sous-contrainte est visible, et inversement lorsque la vitesse de déformation augmente un phénomène de sur-contrainte est visible jusqu'à ce que le matériau revienne dans un état d'équilibre. Les autres méthodes de caractérisation de la viscoplasticité étudiées précédemment ne permettent pas d'observer l'effet de sur ou sous contrainte lors des changements de vitesse de la déformation.

Enfin, pour un nombre important de matériaux, la réponse viscoplastique comprend les deux comportements décrits. Lors d'un changement de vitesse de déformation un phénomène transitoire de sur-contrainte et sous-contrainte est visible puis la courbe contrainte/déformation se replace sur la courbe correspondant à la vitesse de déformation constante comme on peut le voir sur la figure 1.56.

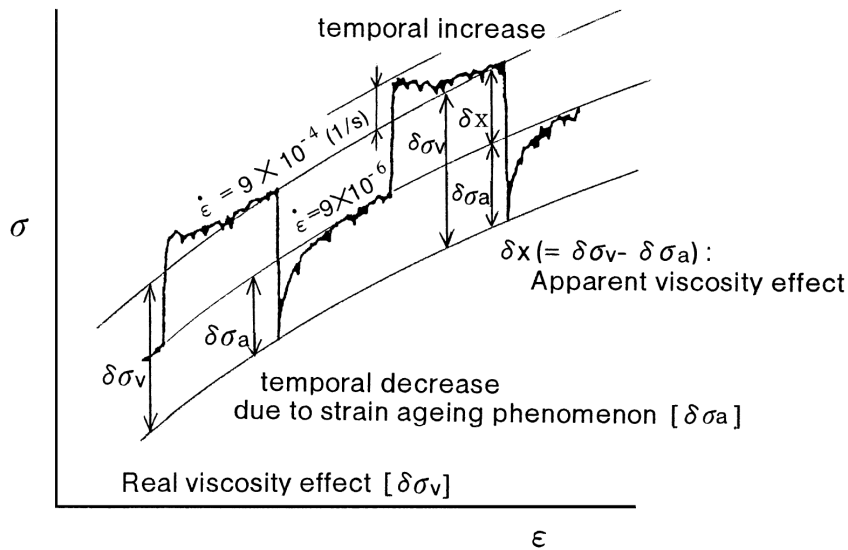


FIGURE 1.56: Effet viscoplastique transitoire sur un acier [36].

L'effet transitoire (sur-contrainte ou sous-contrainte) que l'on retrouve dans le cas de la viscoplasticité est nommé dans la littérature vieillissement dynamique sous déformation [36, 30]. Dans la plupart des cas, ce phénomène est observé sur des matériaux métalliques, qui sont des matériaux cristallins. Les auteurs supposent que ce phénomène provient d'un mouvement atomique et notamment par une évolution des défauts dans le matériau comme un mouvement des dislocations. Ariéby [2] a effectué un plan expérimental avec un test de "jump test" uniaxial appliqué à un polymère, le polyéthylène haute densité (PEHD), qui est semi-cristallin. Comme nous pouvons le voir sur la figure 1.57, l'effet transitoire de sur et sous contrainte est aussi présent. Ce phénomène ne se limite pas seulement aux matériaux cristallins mais aussi aux semis-cristallins. Toujours dans le même article, Ariéby a essayé de simuler le comportement du PEHD lors d'un "jump test" uniaxial (figure 1.58).

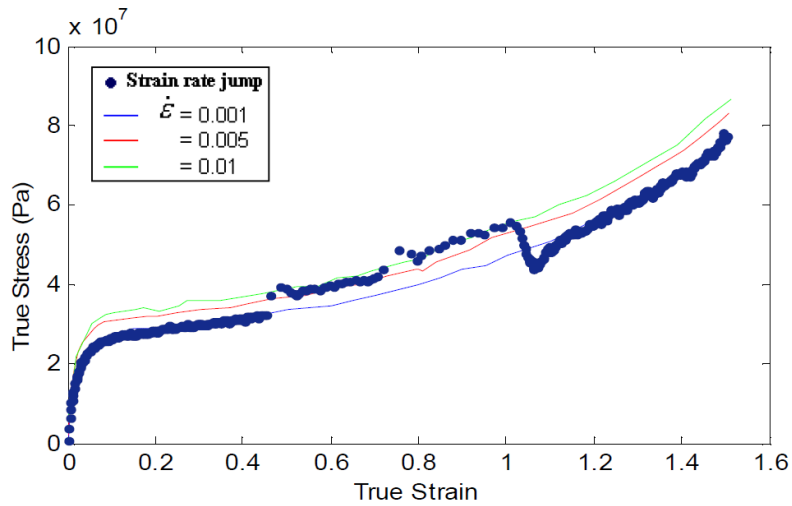


FIGURE 1.57: Résultats expérimentaux d'un "jump test" en déformation sur le PEHD [2] .

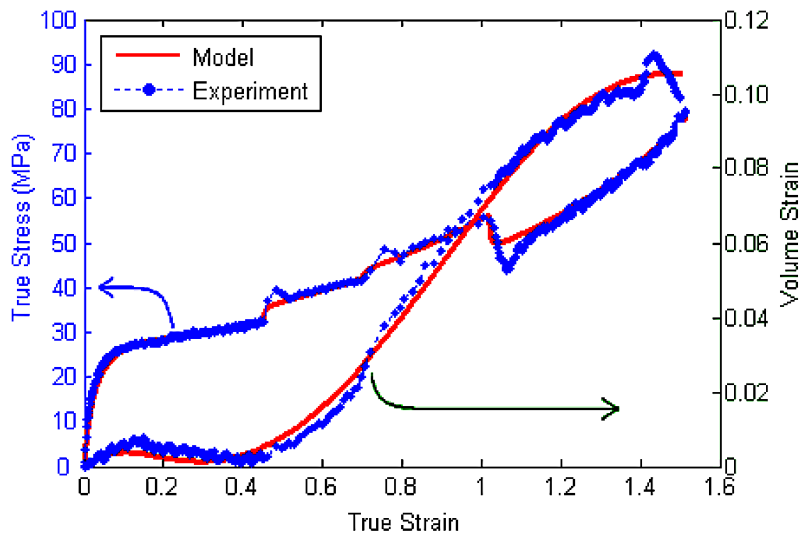


FIGURE 1.58: Simulation d'un "jump test" sur la vitesse de déformation sans prise en compte du phénomène transitoire [2].

Le modèle utilisé ne prend pas en compte la sur-contrainte ou sous-contrainte comme l'ensemble des modèles utilisés couramment (modèle "d'overstress"). Krempf, Kaneko ou Tatsuoka ont cherché à adapter des modèles existants en y ajoutant l'effet de vieillissement sous déformation mais ceci pour des matériaux avec une déformation volumique plastique très faible, c'est pourquoi nous ne pourrions pas utiliser ces modèles dans ce travail.

1.7 Conclusion

Cette partie a permis, dans un premier temps, de présenter brièvement le processus de fabrication d'un comprimé, en commençant par exposer les différentes poudres utilisées en compression pharmaceutique pour arriver aux machines de production en passant par les étapes du procédé et les critères de caractérisation généraux d'un comprimé pharmaceutique. Ensuite, des concepts généraux de la mécanique des milieux continus ont été introduits tels que l'élasticité et la plasticité.

La notion de sensibilité à la vitesse de déformation (SRS) a été expliquée et mise en évidence à partir d'un exemple de poudre pharmaceutique à travers les critères de caractérisation comme la tablétabilité qui représente la résistance à la traction en fonction de la pression de compression et la compressibilité qui représente l'évolution de la fraction solide en fonction de la pression de compression. La SRS est intéressante pour savoir si un matériau est sensible ou non à la vitesse, par contre ce critère ne permet pas de savoir quel effet à un impact sur la sensibilité à la vitesse.

Nous avons ensuite abordé l'étude bibliographique sur les trois aspects qui seront étudiés dans ce travail : la dépendance à la vitesse des frottements, la viscoélasticité et la viscoplasticité. Parmi ces trois aspects, seule la viscoélasticité a réellement fait l'objet de développements approfondis dans le domaine pharmaceutique. Mais même dans ce cas, les essais les plus convaincants sont effectués dans des conditions très éloignées de celles que l'on retrouve lors d'un cycle de compression (contraintes, vitesses) et sont limitées à la détermination d'un seul module.

Cette étude montre donc l'intérêt de développer des méthodologies innovantes pour la caractérisation de la sensibilité à la vitesse de déformation. C'est ce que nous allons chercher à faire dans ce manuscrit. Pour cela nous allons d'abord présenter, dans le chapitre 2, les différents produits et appareillages utilisés au cours de ce travail.

CHAPITRE

2

MATÉRIAUX, APPAREILLAGES ET LOGICIELS

Sommaire

2.1	Introduction	88
2.2	Poudres	88
2.2.1	Les diluants	88
2.2.2	Les lubrifiants	93
2.3	Machines	95
2.3.1	Simulateur de compression	95
2.3.2	Analyseur de texture	97
2.4	Logiciels	98
2.4.1	Traitements de données	98
2.4.2	Simulation numérique	98
2.4.2.1	Les propriétés mécaniques des matériaux	100
2.4.2.2	Les conditions aux limites	101
2.4.2.3	Définition du contact entre les pièces	101
2.5	Conclusion	102

2.1 Introduction

Ce chapitre présente l'ensemble des matériaux et des appareillages utilisés pour ce travail. Nous commencerons par présenter les différentes poudres utilisées dans l'ensemble des expériences réalisées pour caractériser la dépendance à la vitesse de compression des comprimés pharmaceutiques puis les machines qui ont permis d'effectuer les compressions ou de caractériser les matériaux. Enfin, nous présenterons les aspects de traitement de données et de simulation numérique.

2.2 Poudres

L'ensemble des poudres utilisées dans les expériences sont des excipients utilisés dans l'industrie pharmaceutique. Le comportement des poudres peut différer en fonction de leur formule chimique et de leur procédé d'obtention (granulation, atomisation, etc.). Les poudres peuvent aussi différer par la taille, la forme ou l'aspect visuel des grains.

Dans l'ensemble de ce manuscrit, les poudres choisies sont dites pour compression directe. Ce terme veut dire qu'elles sont développées pour être utilisées directement en compression sans passer par une étape de granulation préalable. Cela signifie en particulier que ce sont des poudres qui possèdent un écoulement suffisamment favorable pour alimenter les machines à comprimer. En revanche, même avec ce type de poudre, des problèmes de production peuvent être rencontrés (collage sur les outils, rupture...). Nous avons utilisé dix poudres différentes que l'on peut répartir en deux catégories : les diluants et les lubrifiants.

2.2.1 Les diluants

Les excipients utilisés pour les expériences ont été choisis pour différentes raisons en fonction de leurs caractéristiques et de l'expérience considérée. Dans le cas du frottement, nous avons besoin d'excipients montrant une contrainte radiale résiduelle suffisante. Pour la caractérisation de la viscoélasticité, nous avons choisi des excipients au comportement viscoélastique connu dans la littérature. Enfin, pour la viscoplasticité, nous avons souhaité, pour isoler ce comportement, utiliser d'abord des excipients non viscoélastiques avant d'observer des matériaux à la fois viscoélastiques et viscoplastiques.

Pour effectuer toutes les expériences, huit excipients ont été choisis :

- Lactose monohydrate (GLac) (*Excipress, ArmorPharma, Maen Roch, France*)
- Mannitol (SDMan) (*Pearlitol 200SD, Roquette, Lestreme, France*)
- Phosphate de calcium anhydre (ACP) (*DicafosA60, Budenheim, Budenheim, Allemagne*)
- Phosphate de calcium anhydre (AE) (*AnhydrousEncompress, JRS Pharma, Weissenborn, Allemagne*)
- Phosphate de calcium dihydrate (D160) (*DiCafosD160, Budenheim, Budenheim, Allemagne*)
- Sulfate de calcium (CaSul) (*Compactrol, JRS Pharma, Rosenberg, Germany*)
- Cellulose microcristalline (MCC) (*Vivapur200, JRS Pharma, Weissenborn, Allemagne*)
- Amidon de maïs (Am) (*Lycatab C, Roquette, Lestrem, France*)

Les formules chimiques brutes de chaque produit sont indiquées dans le tableau 2.1. On remarque qu'il y a deux phosphates de calcium anhydre mais ils proviennent de deux fournisseurs de poudre différents.

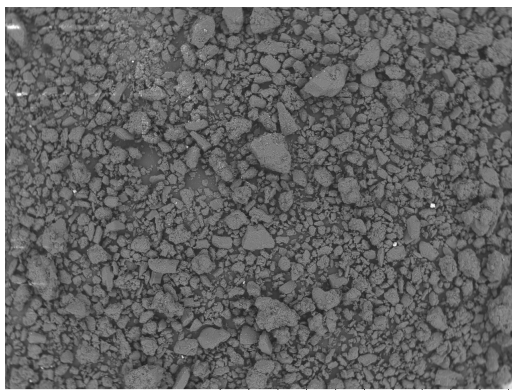
Poudre	Formule chimique	Masse volumique pycnométrique (g/cm³)
Lactose monohydrate (GLac)	$C_{12}H_{22}O_{11}, (H_2O)$	1.531
Mannitol (SDMan)	$C_6H_{14}O_6$	1.469
Phosphate de calcium anhydre (ACP)	$CaHPO_4$	2.859
Phosphate de calcium anhydre (AE)	$CaHPO_4$	2.843
Phosphate de calcium dihydrate (D160)	$CaHPO_4, (H_2O)_2$	2.338
Sulfate de calcium (CaSul)	$CaSO_4$	2.318
Cellulose microcristalline (MCC)	$(C_6H_{10}O_5)_n$	1.609
Amidon de maïs (Am)	$(C_{12}H_{22}O_{11})_n$	1.495

TABLE 2.1: Formule chimique pour chaque produit.

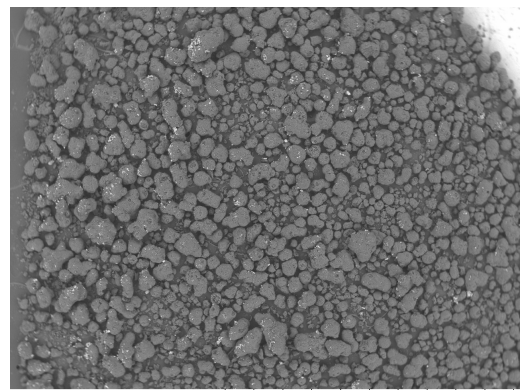
Comme nous l'avons dit précédemment, nous pouvons aussi comparer les poudres sur des critères de forme et d'aspect visuel des grains à partir des photos réalisées pour les huit produits (figure 2.1) en microscopie électronique à balayage (MEB) (TM3000, Hitashi, Tokyo, Japon). Pour chaque produit, deux photos sont présentées. L'une est prise au même grossissement pour tous les produits afin de pouvoir les comparer et l'autre photo est un zoom sur un grain de la poudre pour chaque produit.

A partir des photographies MEB au grossissement X50 pour tous les produits, on remarque que la taille des grains n'est pas la même d'un produit à l'autre, par exemple l'AE semble avoir des grains de taille plus importante que l'ACP. Ces photos permettent aussi de se rendre compte que suivant les poudres, les grains sont plus ou moins homogènes, par exemple, la MCC montre des grains avec des tailles très différentes alors que les grains de l'ACP semblent être homogènes en taille. La taille des grains sera observée par la suite à partir d'un test de granulométrie.

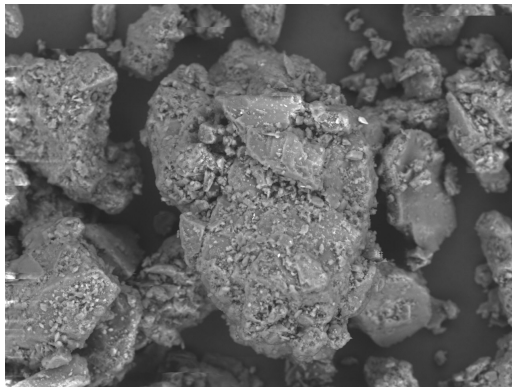
Pour terminer sur la partie visuelle, nous avons observé les grains des différentes poudres avec le grossissement le plus important (figure 2.1). La forme des grains est très variable d'une poudre à l'autre. Les surfaces peuvent être très arrondies comme pour le GLac, le SDMan, le CaSul et légèrement pour le D160. En revanche, d'autres grains ont des surfaces très saillantes comme pour l'ACP, l'AE et l'Am. Le grain en lui-même peut être composé d'un grand nombre de petites particules ou cristaux comme le SDMan, le D160, l'ACP et l'AE. D'autres produits montrent des grains avec une seule particule comme l'Am. La MCC est différente des autres produits. Elle se présente comme des agglomérats de fibres. La forme et la composition d'un grain va dépendre des opérations subies pour arriver dans un état de poudre à compression directe.



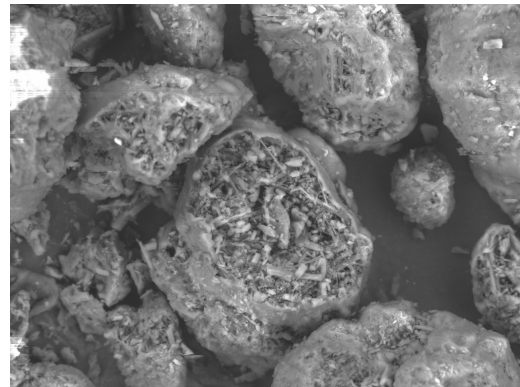
2019/02/05 HL D3.8 x50 2 mm



2019/02/05 HL D4.1 x50 2 mm



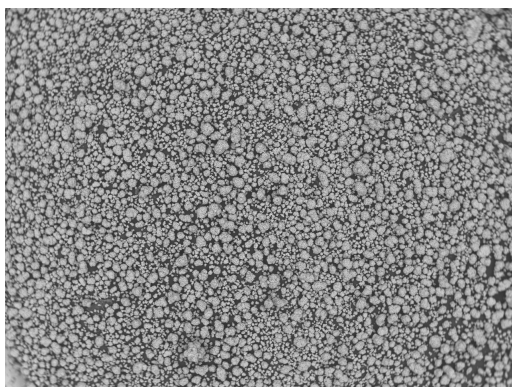
2019/02/05 HL D3.7 x600 100 um



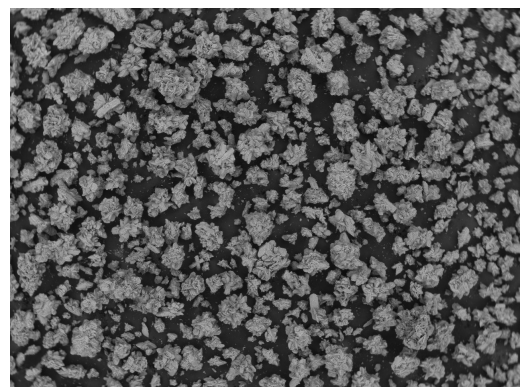
2019/02/05 HL D4.1 x1.0k 100 um

(a) GLac

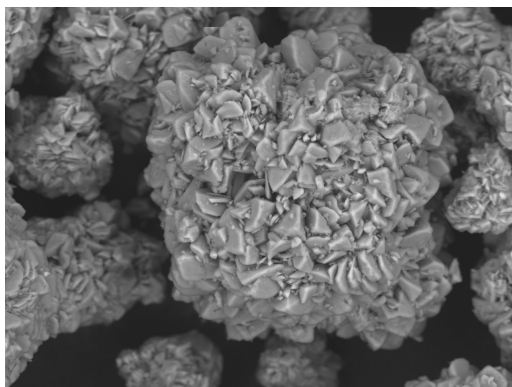
(b) SDMan



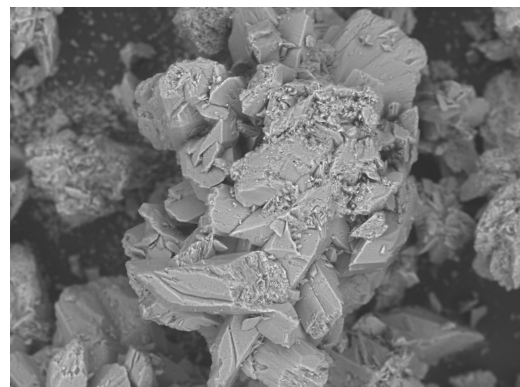
2019/02/05 HL D3.8 x50 2 mm



2021/10/14 HL D3.8 x50 2 mm



2019/02/05 HL D3.8 x1.5k 50 um

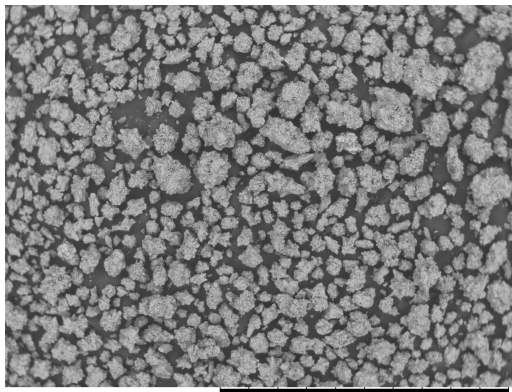


2019/02/07 HL D3.8 x500 200 um

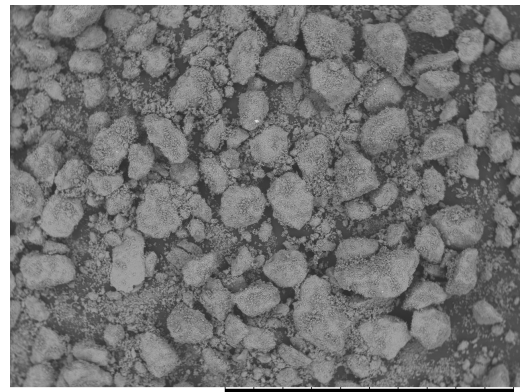
(c) ACP

(d) AE

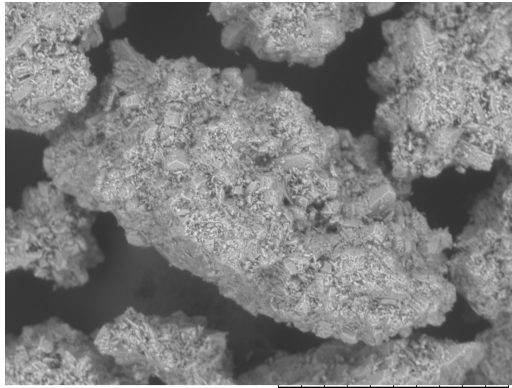
FIGURE 2.1: Photographies MEB des poudres utilisées.



2021/10/05 HL D3.9 x50 2 mm

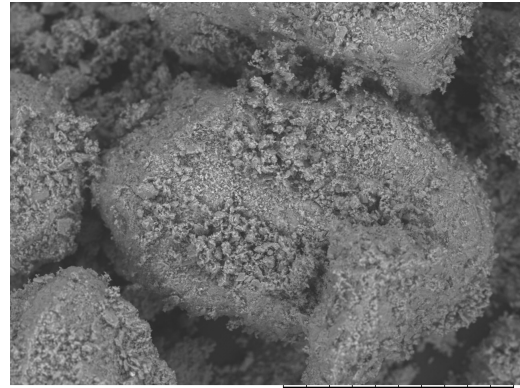


2019/02/05 HL D4.1 x50 2 mm



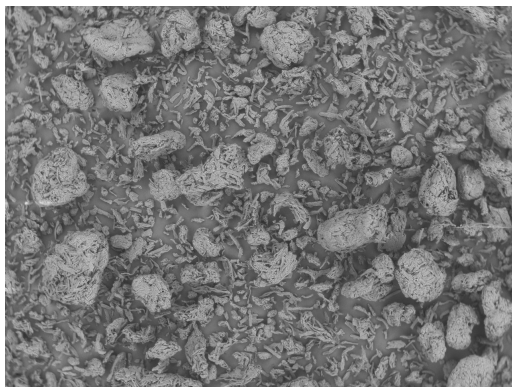
2021/10/05 HL D3.8 x400 200 um

(e) D160

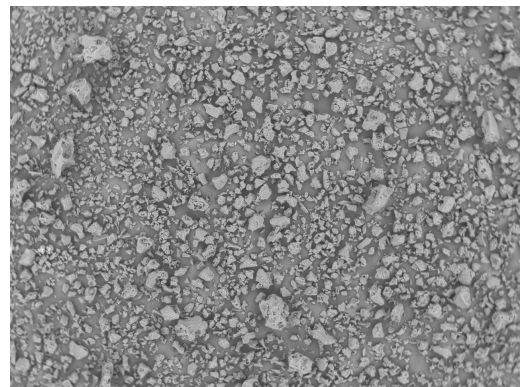


2019/02/05 HL D4.0 x400 200 um

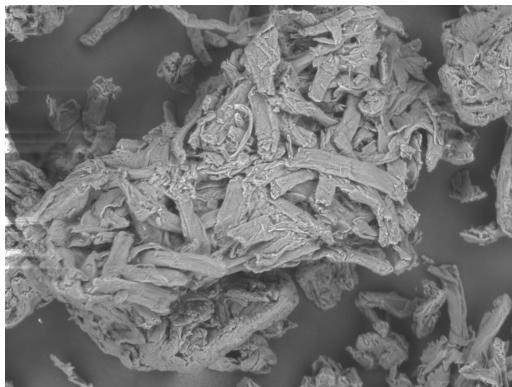
(f) CaSul



2021/10/08 HL D4.3 x50 2 mm

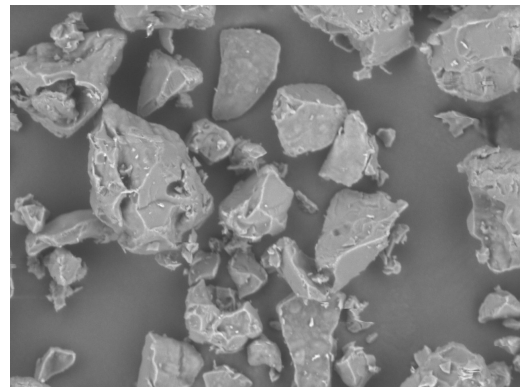


2021/10/08 HL D3.9 x50 2 mm



2021/10/08 HL D4.2 x300 300 um

(g) MCC



2021/10/08 HL D3.9 x500 200 um

(h) Am

FIGURE 2.1: Photographies MEB des poudres utilisées.

Pour caractériser plus finement les distributions granulométriques, les différentes poudres ont été analysées en granulométrie par diffraction laser (Mastersizer 3000, Malvern) (figure 2.2 et tableau 2.2). Ce test consiste à mesurer la taille des grains de la poudre à partir du principe de diffraction de la lumière et permet d'obtenir une répartition en volume de poudre (en %) en fonction de la taille des particules.

Nous pouvons voir que pour la plupart des excipients, le mode de la distribution est au delà des 100 μm . De plus, nous retrouvons assez peu de petites particules (D10 supérieur à 50 μm). Ceci est cohérent avec des poudres pour compression directe. L'ACP se démarque avec une taille de grain plus petite et un mode autour de 60 μm . Néanmoins, l'expérience montre que ce produit possède un bon écoulement. Ceci provient probablement de sa masse volumique importante (tableau 2.1) et d'une grande compacité des grains. L'Am a aussi une taille de grain légèrement inférieure aux autres avec un mode autour de 90 μm et il présente aussi une distribution plus étendue que les autres poudres. Néanmoins, l'écoulement de ce produit reste satisfaisant. A l'inverse la MCC et le CaSul ont une taille de grain légèrement supérieure avec des modes autour de 300 μm .

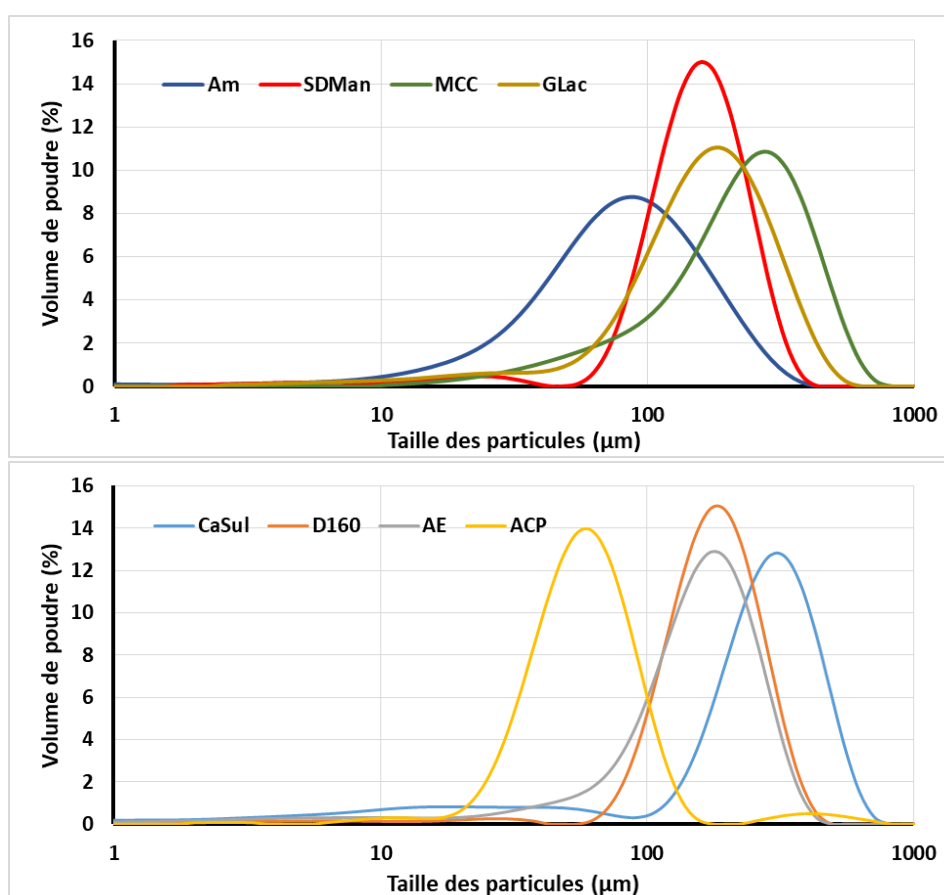


FIGURE 2.2: Granulométrie des excipients utilisés.

Poudre	Dx(10) (μm)	Dx(50) (μm)	Dx(90) (μm)	Mode (μm)
Lactose monohydrate (GLac)	67	166	312	183
Mannitol (SDMan)	87	154	249	160
Phosphate de calcium anhydre (ACP)	32	57	98	59
Phosphate de calcium anhydre (AE)	55	158	270	179
Phosphate de calcium dihydrate (D160)	101	176	285	183
Sulfate de calcium (CaSul)	21	267	453	307
Cellulose microcristalline (MCC)	73	229	427	275
Amidon de maïs (Am)	27	80	182	87

TABLE 2.2: Répartition de la taille des grains pour les excipients.

2.2.2 Les lubrifiants

Les lubrifiants utilisés se présentent sous forme de poudre et ils sont au nombre de deux :

- Stéarate de magnésium (StMg) (*Cooper, Melun, France*)
- Sodium stéaryl fumarate (SSF) (*JRS Pharma, Rosenberg, Allemagne*)

Poudres	Formules chimiques
Stéarate de magnésium (StMg)	$Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$
Sodium stéaryl fumarate (SSF)	$C_{22}H_{39}NaO_4$

TABLE 2.3: Formule chimique pour chaque lubrifiant.

Les lubrifiants présentés dans le tableau 2.3 possèdent de longues chaînes carbonées qui leur confèrent leurs propriétés lubrifiantes. Pour permettre une bonne dispersion du lubrifiant, la taille des grains est très petite comme on peut le voir sur les résultats de l'analyse granulométrique (figure 2.3 et tableau 2.4). Le mode de la distribution est pour le SSF de 10 μm et pour le StMg de 5 μm . C'est à dire qu'il y a un écart d'environ un facteur dix en taille de grain avec les excipients.

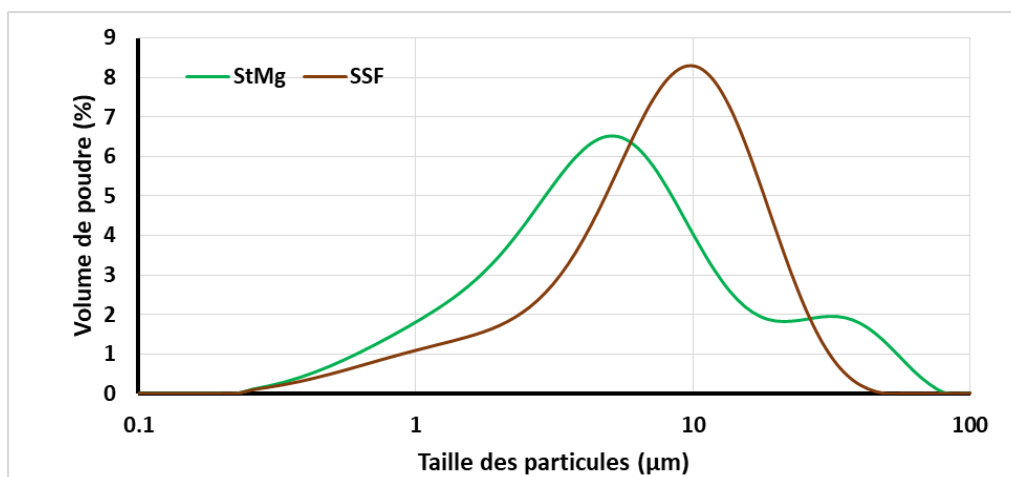


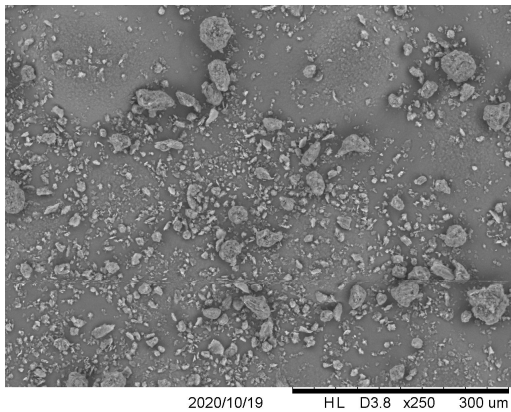
FIGURE 2.3: Granulométrie des lubrifiants utilisés.

Poudre	Dx(10) (μm)	Dx(50) (μm)	Dx(90) (μm)	Mode (μm)
Stéarate de magnésium (StMg)	1.2	5.0	24.9	5.1
Sodium stéaryl fumarate (SSF)	1.8	8.0	18.6	9.8

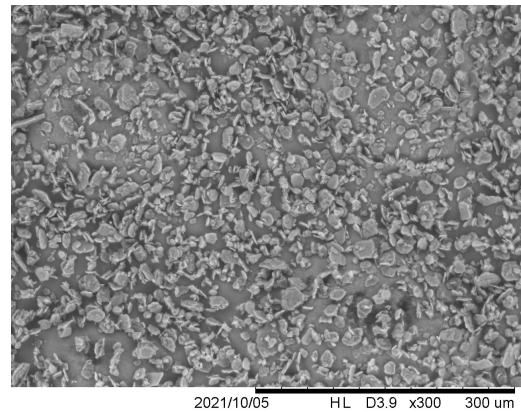
TABLE 2.4: Répartition de la taille des grains pour les lubrifiants.

En raison de la petite taille des grains, il est difficile de réaliser des photos MEB d'un seul grain. En revanche, la figure 2.4 permet de se rendre compte de manière visuelle de la répartition et de la forme des grains. Pour le StMg, comme nous pouvons le voir sur l'analyse granulométrique, la taille des grains est dispersée avec des gros agrégats (qui sont dispersés par un jet d'air comprimé lors de l'analyse granulométrique) et des petits grains. Concernant le SSF, les grains sont de taille homogène et la forme est plutôt aplatie et arrondie.

Dans la quasi-totalité des expériences présentées dans ce travail, la lubrification a été effectuée en externe c'est à dire en pulvérisant le lubrifiant sur les outils (cf. partie suivante). Dans les rares cas où une lubrification interne a été utilisée, le mélange lubrifiant excipient a été réalisé à l'aide d'un mélangeur Turbula (Type T2C, Willy A Bachofen, Muttenz, Switzerland) avec une vitesse de rotation de 49 rpm et un temps de mélange de 5 minutes.



(a) StMg



(b) SSF

FIGURE 2.4: Photographies MEB des lubrifiants utilisés.

2.3 Machines

2.3.1 Simulateur de compression

La machine de compression utilisée pour les approches expérimentales est un simulateur de compression de chez MedelPharm (Beynost, France) de type Styl'One Evolution (figure 2.5). Cette machine fait partie de la catégorie des presses mono-station. Grâce à la technologie intégrée et au pilotage informatique (logiciel Analis), cette machine permet de reproduire les cycles de compression des machines industrielles du marché dans un but de recherche et développement, notamment afin de préparer l'industrialisation d'une formulation. Ce type de pilotage donne la possibilité de créer des cycles de compression personnalisés, par exemple, dans le but de développer une nouvelle méthode de caractérisation.

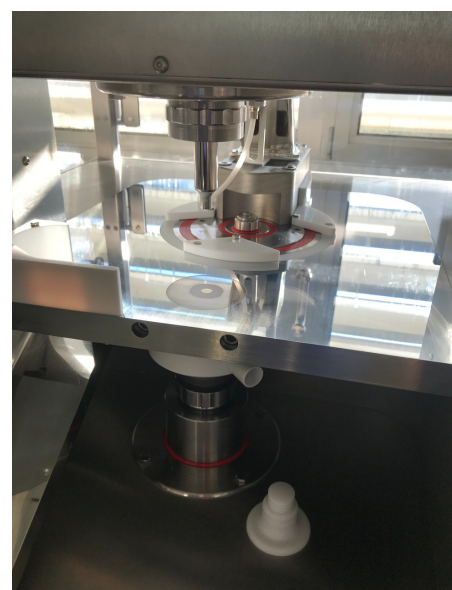


FIGURE 2.5: Photographies du simulateur de compression Styl'One Evolution (Medelpharm).

Sur ce type de machine, le mouvement de translation des poinçons est réalisé avec un système de vis à bille et piloté par deux moteurs électriques (un moteur par poinçon). Ce mode de pilotage permet de gérer le déplacement des poinçons de manière séparé offrant la possibilité d'effectuer des cycles de compression particuliers tout en respectant la limite en force sur les poinçons qui est de 50 kN.

Une des particularités et des points forts d'un simulateur de compression réside dans le fait de posséder une instrumentation complète qui permet de connaître en temps réel et durant tout le cycle de compression la position des poinçons et la force sur chacun d'eux. La machine est en effet équipée d'un capteur de déplacement incrémental (précision théorique à $\pm 0.2 \mu\text{m}$) et d'un capteur de force (précision $\pm 10 \text{ N}$) au niveau de chaque poinçon. Le tarage des capteurs de déplacement est effectué à partir d'un cycle dédié dans le logiciel de la machine en approchant les poinçons jusqu'à ce qu'ils touchent de part et d'autre une cale étalonnée en acier d'épaisseur 1 mm. La déformation machine en phase de compression est aussi estimée en mettant en pression les poinçons l'un contre l'autre ce qui permet d'obtenir des données de déformation et d'interpoler par un polynôme de degré 2 la déformation machine en fonction de la contrainte appliquée. De plus, il est possible d'utiliser une matrice instrumentée. Une jauge de déformation est intégrée dans la matrice ce qui permet d'obtenir la contrainte radiale au niveau de la matrice pendant le cycle de compression. Cette contrainte est calibrée en effectuant des compressions sur des élastomères (coefficient de Poisson de 0.5) de différentes épaisseurs. La contrainte radiale mesurée va alors dépendre de l'épaisseur du comprimé et de la déformation de la jauge. L'ensemble des capteurs donne la possibilité de mesurer et caractériser les phénomènes mécaniques se développant pendant le cycle de compression.

Pour réaliser la compression, l'acheminement de la poudre dans la matrice se fait à partir d'un sabot d'alimentation (trémie) qui vient se positionner au dessus de celle-ci avec un mouvement de rotation (figure 2.6). Deux choix de sabots d'alimentation sont disponibles pour remplir la matrice, le sabot avec un remplissage gravitaire et le sabot à alimentation forcée avec une pale qui permet de mieux faire couler la poudre. De plus, cette machine offre la possibilité d'installer trois sabots d'alimentation en même temps afin de réaliser des comprimés multicouches avec différentes poudres.

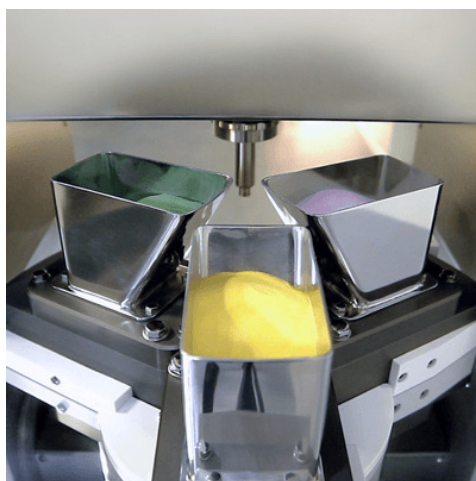


FIGURE 2.6: Photographie des sabots d'alimentation de la Styl'One Evolution (Medelpharm).

Le cycle de compression peut être personnalisé sur trois types de paramètres différents. Le premier concerne le nombre de couche pour fabriquer le comprimé. Il est possible d'effectuer au maximum 5 couches. Pour chaque couche une hauteur de remplissage est déterminée afin de remplir la matrice avec la quantité de poudre souhaitée. Le second type de paramètre concerne le nombre de compressions et le cycle de

compression pour une couche. Il est possible d'effectuer jusqu'à cinq compressions sur le comprimé avec des cycles de compression différents à chaque fois. Pour chaque compression, une consigne en force ou en déplacement est indiquée à la machine. Au cours des travaux réalisés, les poinçons ont toujours été pilotés en déplacement. Un cycle de compression dans le logiciel Analis prend en compte différentes phases : la compression, le maintien, le déchargement, la relaxation en matrice puis l'éjection. Pour chacune des étapes, le temps ou la vitesse peuvent être contrôlés. Enfin le dernier type de paramètre est le positionnement des poinçons dans la matrice. Il est possible de déterminer où se situera le centre du comprimé dans la matrice au maximum de compression, en effectuant une compression symétrique ou asymétrique (grâce à la présence des deux moteurs séparés). Par exemple, on peut décider d'effectuer une compression symétrique dans la partie la plus basse de la matrice (en fonction de la longueur des poinçons). En complément du logiciel Analis, le logiciel Profil'one permet de développer des cycles particuliers et a été utilisé dans ce travail.

Enfin, un module additionnel à la machine permet de mettre en place la lubrification dite externe. Le principe de ce module est de propulser dans un tuyau du lubrifiant à l'aide d'air comprimé. Avant la phase de remplissage, une buse vient se placer au dessus de la matrice et des poinçons puis le lubrifiant est soufflé sur les outils (dans notre cas à une pression de 5 bar pendant 1200 ms).

Dans ce travail, la plupart des comprimés ont été fabriqués sur ce simulateur de compression avec des poinçons possédant une surface active plane et circulaire de diamètre 11.28 mm (surface de compression de 1 cm²).

2.3.2 Analyseur de texture

L'analyseur de texture (TA.HD.Plus, Stable Micro Systems, Royaume-Uni) est une machine de traction/compression pilotée par un automate. Elle a été développée pour étudier les propriétés mécaniques d'objets de petites dimensions dans les domaines agro-alimentaires, cosmétiques ou pharmaceutiques. L'analyseur de texture est équipé d'un bâti et d'un bras mobile sur la partie supérieure (partie blanche) comme on peut le voir sur la figure 2.7. Le bras mobile se déplace verticalement à l'aide de deux vis sans fin cachées sous chaque soufflet noir sur la photo. Un capteur de déplacement (précision de $\pm 1 \mu\text{m}$) est installé au niveau de l'une des deux vis sans fin et la force est mesurée sur la partie mobile à l'aide d'un capteur de force en "S" (précision de $\pm 1 \text{ N}$ pour le capteur limité à 5kN). Le fabricant de la machine propose différents capteurs permettant d'utiliser celui qui est le plus adapté pour l'application choisie. Les capteurs peuvent supporter des forces de 0.05 kN pour le premier jusqu'à 7.5 kN pour le plus résistant. L'avantage du système de montage est d'avoir la possibilité de changer facilement le capteur pour installer celui qui est le plus adapté à l'expérience.

Différents outils peuvent être fixés sur le capteur comme des indenteurs de différentes tailles ou des supports pour appuyer sur des objets comme dans notre cas afin d'effectuer une compression.

Le fabricant de la machine a développé un logiciel permettant de piloter la machine depuis l'ordinateur. Ce logiciel donne la possibilité d'effectuer des essais mécaniques classiques comme des essais de traction ou compression jusqu'à la rupture, des essais de vibration, des essais de fluage et des essais de relaxation mais il est aussi possible de coder (dans le langage de la machine) des essais particuliers que l'utilisateur souhaiterait développer. Dans le cadre de ce manuscrit, l'analyseur de texture sera utilisé pour effectuer des tests de relaxation.

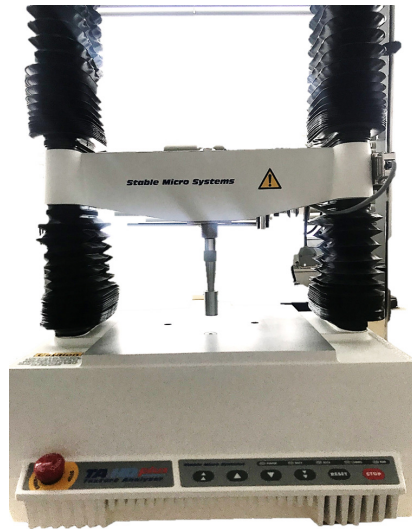


FIGURE 2.7: Photo de l'analyseur de texture TA.HD.Plus.

2.4 Logiciels

2.4.1 Traitements de données

Les données obtenues lors des expériences sont traitées à partir d'un logiciel permettant de faire du calcul numérique nommé MATLAB (MathWorks, Natick, Etats-Unis). Ce logiciel est généralement utilisé en écrivant des scripts dans le langage MATLAB puis ceux-ci sont exécutés à partir d'une interface en ligne de commande du logiciel. L'intérêt de ce logiciel est de pouvoir traiter un nombre de données important, tracer des courbes et faire des calculs (matriciels, équations, etc.) avec la possibilité d'automatiser l'ensemble.

2.4.2 Simulation numérique

Dans cette partie, la méthode de simulation par éléments finis est rapidement expliquée puis le pré-traitement de la simulation sera présentée pour le cas de la compression d'un matériau élasto-plastique. Le pré-traitement est le travail réalisé en amont avant l'utilisation du solveur. Dans cette partie les pièces sont créées ou importées puis elles sont discrétisées. Ensuite, le comportement des matériaux de chaque pièce est déterminé pour arriver aux conditions aux limites ainsi qu'aux conditions de contact entre les pièces. Une fois que l'ensemble est défini la simulation peut être exécutée.

La méthode des éléments finis (FEM) consiste à passer d'un domaine continu à un domaine discret, c'est à dire que l'on passe d'une infinité d'inconnues à un nombre fini d'inconnues en divisant la structure en un nombre fini d'éléments géométriques simples (triangle, quadrilatère, tétraèdre, hexaèdre ...) comme sur la figure 2.8.

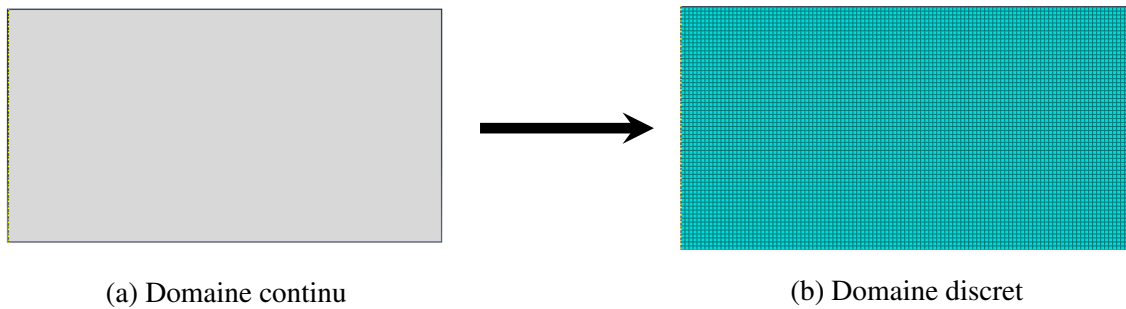


FIGURE 2.8: Passage d'un domaine continu à un domaine discret.

C'est ce que l'on appelle le maillage. A partir de ce maillage et des lois de comportement matériaux choisies préalablement, il est possible de définir les déplacements et les forces au niveau de chacun des noeuds dans le maillage. Ces données permettent ensuite d'obtenir les contraintes et les déformations.

Nous allons chercher à modéliser le comportement d'un comprimé lors d'un cycle de compression. Lors de simulation par les éléments finis, nous cherchons à représenter le minimum de pièces pour gagner un maximum de temps de calcul car il y aura moins de noeuds et d'éléments à prendre en compte pour les calculs effectués par le solveur. Dans notre cas, la presse à comprimer est représentée par les deux poinçons et la matrice. Le comprimé est considéré comme étant un solide continu (figure 2.9).

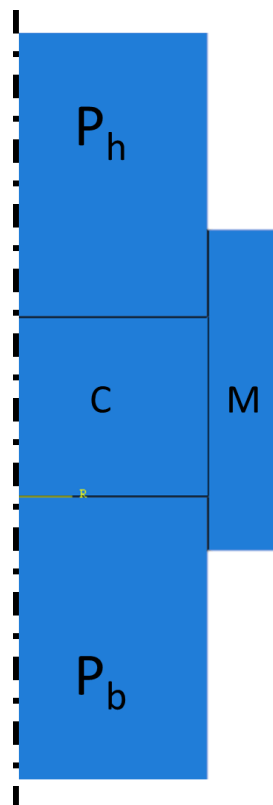


FIGURE 2.9: Représentation des éléments de la simulation : C Comprimé ; P_h Poinçon haut ; P_b Poinçon bas ; M Matrice.

Le système étudié comporte un axe de symétrie de rotation, c'est pourquoi l'ensemble du système est représenté dans le plan en définissant au départ les pièces comme étant axisymétriques. Cette simplification

permet à nouveau de gagner du temps de calcul pour la même raison que précédemment. La forme simple des pièces de la simulation nous permet d'utiliser aisément des éléments de type quadrilatère.

Une fois que la définition de la partie géométrique a été réalisée, les propriétés des matériaux ainsi que le type de contact qu'il y a entre les pièces et les conditions aux limites de l'ensemble restent à définir.

2.4.2.1 Les propriétés mécaniques des matériaux

Dans les simulations deux matériaux vont être considérés : la poudre et les outils. Pour chaque matériau, des propriétés mécaniques doivent être définies afin de représenter du mieux possible en simulation le comportement du matériau lorsqu'il est sollicité. Les deux matériaux sont considérés comme étant isotropes.

- Comportement des outils :

Dans le cas général, les outils sont représentés par des surfaces analytiques rigides, c'est à dire qui ne présentent aucune déformation (les déformations de la machine sont prises en compte dans les déplacements imposés dans la simulation). Dans les cas où la déformation des poinçons devait être intégrée à la simulation, ceux-ci ont été représentés par des cylindres possédant des propriétés hypoélastiques. Ceci sera traité dans le chapitre 4.

- Comportement de la poudre :

Pour la poudre/ le comprimé, il faut prendre en compte le comportement élastique et le comportement plastique car la limite d'élasticité va être atteinte. Lors du procédé de compression en matrice, le matériau de départ est une poudre qui progressivement va se transformer en un comprimé. Différents phénomènes interviennent comme un tassement des grains, des déformations élastiques, des déformations plastiques et un échappement de l'air. L'ensemble de ces phénomènes font que ce procédé de fabrication fait intervenir un changement de volume et une évolution des paramètres pour arriver au produit final. Dans la simulation, la loi de comportement élasto-plastique est dépendante d'une variable externe, la densité relative. Au fur et à mesure de la compression, la masse volumique du comprimé va évoluer, et donc sa densité relative aussi. Cette évolution permet d'adapter les paramètres elasto-plastiques à la masse volumique à chaque instant t .

La loi d'élasticité utilisée est une loi d'élasticité linéaire (équation 1.7) avec un module d'Young et un ratio de Poisson correspondant à chaque densité relative (l'exemple des paramètres du GLac est présenté dans la figure A.1 - Annexe A). Pour déterminer les modules d'Young et les ratios de Poisson, la méthodologie proposée dans la littérature a été utilisée [51]. Cette méthodologie consiste à effectuer une première compression jusqu'à une certaine porosité, soit une certaine densité relative. La contrainte de compression est relâchée puis une deuxième compression est effectuée en considérant que le matériau est dans un état élastique tant que la contrainte de la première compression n'est pas dépassée. Les résultats de cette deuxième compression permettent d'obtenir les modules pour la densité relative testée. Dans l'article [51], il a été montré qu'il est possible d'exprimer les deux équations suivantes lors de la deuxième compression :

$$\sigma_{rad} = \nu(\sigma_{ax} + \sigma_{rad}) + E\epsilon_{rad} \quad (2.1)$$

$$(\sigma_{ax} - 2\nu\sigma_{rad}) = E - E \frac{h}{h_0} \quad (2.2)$$

avec σ_{ax} et σ_{rad} les contraintes axiale et radiale, E et ν le module d'Young et le ratio de Poisson, h l'épaisseur du comprimé et h_0 son épaisseur finale après relaxation des contraintes.

Si à partir de l'équation 2.1, on trace σ_{rad} en fonction de $(\sigma_{ax} + \sigma_{rad})$ et que l'on obtient une droite alors la pente de la droite est le ratio de Poisson (ν).

Si à partir de l'équation 2.2, on trace $(\sigma_{ax} - 2\nu\sigma_{rad})$ en fonction de h et que l'on obtient une droite, l'ordonnée à l'origine donne le module d'Young (E).

Il suffit ensuite de reproduire ce test pour obtenir les paramètres élastiques sur toute la gamme de densité relative souhaitée.

La loi de plasticité utilisée est la loi de Drucker Prager Cap (DPC) décrite précédemment. Chaque paramètre est dépendant de la densité relative. La loi utilisée est une loi plastique avec un écrouissage isotrope (gonflement de la zone d'élasticité dans le plan p-q) et cinématique (décalage de la zone d'élasticité dans le plan p-q) ainsi qu'une limite d'élasticité qui évolue en fonction de la déformation volumique plastique. Les paramètres utilisés dans ce travail pour le lactose monohydrate (GLac) (Paramètres plastiques en Annexe - figure A.1) ont été déterminés au laboratoire dans des travaux antérieurs en utilisant la méthodologie proposée dans la littérature [22]. Cette méthode propose de déterminer dans un premier temps la droite de rupture avec les paramètres d et β en effectuant un test de compression diamétrale et un test de compression uniaxiale. Ensuite, les paramètres R et P_b du modèle sont déterminés à partir d'une compression en matrice en convertissant les contraintes axiale et radiale en contraintes équivalentes déviatorique et isostatique.

Enfin, dans la simulation, la variable externe (la densité relative) est calculée à chaque incrément à l'aide d'un script (écrit en langage Fortran90) exécuté par le logiciel de calcul. Le principe de ce script est de venir recalculer la densité relative à partir de la déformation volumique plastique de l'incrément précédent.

Une fois la géométrie et les lois de comportement définies, il reste à déterminer les conditions aux limites des pièces et les conditions de contact entre les pièces.

2.4.2.2 Les conditions aux limites

Ce que l'on nomme conditions aux limites dans le cadre des éléments finis correspond aux contraintes extérieures reçues par une pièce comme un déplacement ou une force imposée dans une direction.

La matrice ne pourra se déplacer ou faire des rotations dans aucunes des simulations. En revanche, en fonction de la modélisation souhaitée, les poinçons recevront une consigne de déplacement dans l'axe de compression ou une consigne empêchant l'un des poinçons de bouger (compression asymétrique). Le comprimé ne reçoit pas de conditions aux limites en terme de force ou de déplacement, il sera limité par les conditions de contact entre les pièces.

2.4.2.3 Définition du contact entre les pièces

La définition du contact entre les pièces à l'aide des lois de contact permet d'exprimer la manière dont les pièces se touchent. Si aucune loi de contact n'est ajoutée, le logiciel ne voit pas d'efforts, ni de déformations liés au contact entre les pièces. Les lois de contact définies entre les outils et le comprimé sont :

- Une loi de contact normal par défaut qui est une méthode par pénalité. La méthode consiste à faire

évoluer de manière proportionnelle la distance de pénétration entre les pièces et la force de contact.

- Une loi de contact tangentiel, qui permet de définir le frottement entre les deux objets. La loi utilise l'équation de Coulomb (équation 1.26) décrite dans la partie précédente. La loi de contact tangentiel sera amenée à évoluer à partir du chapitre 3 lorsque la notion de frottement entre la matrice et le comprimé dépendant de la vitesse de glissement aura été étudiée.

L'ensemble des simulations réalisées par la méthode des éléments finis dans ce manuscrit s'appuieront sur les paramètres de modélisation qui viennent d'être présentés. Par contre, certaines lois et paramètres pourront évoluer. Par exemple, lorsque la question de la viscoélasticité sera étudiée, la loi élastique de la poudre changera. Enfin, les simulations seront effectuées à l'aide du logiciel Abaqus (Abaqus Standard 6.13, Dassault Systèmes, Vélizy-Villacoublay, France).

2.5 Conclusion

Ce chapitre a présenté l'ensemble des matériaux, des appareillages et des méthodes qui seront utilisés dans les chapitres suivants. La présentation qui vient d'être faite est restée générale et des précisions sur les méthodologies seront apportées au fur à mesure du développement.

Le chapitre suivant va nous permettre de débiter la partie résultats de ce manuscrit en nous intéressant tout d'abord à la problématique des frottements.

CHAPITRE

3

FROTTEMENT DYNAMIQUE : CARACTÉRISATION DE LA DÉPENDANCE À LA VITESSE DE GLISSEMENT DANS LE CAS D'EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES

Sommaire

3.1	Introduction	104
3.2	Méthodologie expérimentale pour mesurer le coefficient de frottement dynamique	104
3.3	Résultats et discussions	106
3.3.1	Résultats	106
3.3.1.1	Évolution de la force utile pour pousser le comprimé (F_p)	106
3.3.1.2	Estimation de la contrainte radiale	108
3.3.1.3	Évolution du coefficient de frottement dynamique	109
3.3.2	Discussions et conséquences	110
3.3.2.1	Discussion	110
3.3.2.2	Généralisation à différents types de lubrifiants et de conditions de lubrification	114
3.3.2.3	Conséquences pratiques	116
3.4	Conclusion	119

3.1 Introduction

Nous allons étudier le premier paramètre dépendant de la vitesse de déformation : le frottement dynamique entre le comprimé et la matrice.

Dans ce chapitre nous proposons tout d'abord une démarche expérimentale permettant de mesurer le coefficient de frottement dynamique pour différentes vitesses de compression afin de caractériser la dépendance du coefficient de frottement à la vitesse de déformation pour différentes poudres. Le frottement sera observé à l'interaction entre la matrice et le comprimé. Le protocole de mesure a été défini pour séparer la vitesse de compression pendant la phase de mise en forme du comprimé (passage d'une poudre à un comprimé) et la vitesse des poinçons lors de la phase mesure du coefficient de frottement dynamique. De plus, la lubrification externe est utilisée, c'est à dire que la machine pulvérise du lubrifiant sur les poinçons et la matrice. Cette méthode de lubrification offre la possibilité d'avoir un niveau de lubrification indépendant de la vitesse de compression ce qui permet d'isoler la dépendance du coefficient de frottement dynamique du problème de migration du lubrifiant pendant la compression comme énoncé par Sun [74].

Enfin nous exploiterons les données obtenues afin de réaliser des simulations par éléments finis et de voir l'effet, dans les simulations, de l'utilisation d'un coefficient de frottement dépendant de la vitesse de déformation.

Une partie de ce chapitre a été développée à partir de l'article écrit pendant la thèse intitulé "Influence of the punch speed on the die wall/powder kinematic friction during tableting" [20]

3.2 Méthodologie expérimentale pour mesurer le coefficient de frottement dynamique

Comme expliqué dans l'introduction, l'objectif est d'étudier l'évolution du coefficient de frottement dynamique en fonction de la vitesse de déformation. Afin de réaliser cette expérience quatre excipients ont été sélectionnés après avoir effectué une série de tests sur un nombre plus important de produits. Nous allons utiliser le GLac, le SDMan, l'ACP et le CaSul. En effet, pour réaliser les expériences, nous avons besoin de poudres montrant une certaine contrainte radiale résiduelle afin de pouvoir mesurer une variation du coefficient de frottement dynamique. De plus, les poudres ne doivent pas coller sur les poinçons et surtout sur la matrice pour ne pas biaiser les résultats de frottement.

Pour effectuer cette étude, nous avons développé une méthodologie en essayant d'éliminer tout ce qui pourrait influencer la mesure du coefficient de frottement dynamique lors de la compression.

La première étape de la méthode consiste à fabriquer les comprimés toujours dans les mêmes conditions avec le même cycle et la même cinématique de compression. Nous avons choisi arbitrairement deux niveaux de compression : 150 MPa et 250 MPa. De plus, comme expliqué précédemment, la lubrification externe est utilisée afin de garder des conditions de lubrification constantes tout au long de l'expérience. A aucun moment la méthode de lubrification interne (en mélangeant un excipient et un certain pourcentage de lubrifiant) n'est utilisée dans un premier temps pour éviter tout problème de migration du lubrifiant vers la matrice pendant la compression [74].

La deuxième étape consiste à mesurer le coefficient de frottement en poussant le comprimé dans la matrice. Dans la littérature, cette poussée se fait généralement avec le poinçon bas pendant la phase d'éjection. Durant l'expérience, le coefficient de frottement est calculé en utilisant la loi de Coulomb (équation 1.26) qui peut être écrite dans notre cas :

$$\mu = \frac{F_p}{P_{rad}\pi Dh} \quad (3.1)$$

avec μ le coefficient de frottement dynamique, F_p la force pour déplacer le comprimé, P_{rad} est la contrainte radiale appliquée au comprimé, D est le diamètre du comprimé et h est l'épaisseur du comprimé. Toute la difficulté réside dans les choix effectués pour mesurer F_p , h et P_{rad} .

Si le pic de force utile pour mettre en mouvement le comprimé est pris comme F_p , μ est un coefficient de frottement statique. C'est ce que fait Sun dans son travail. Dans notre cas, nous voulons mesurer un coefficient de frottement dynamique donc F_p est mesuré lorsque le comprimé est en mouvement à une vitesse constante et que l'on obtient un plateau de force.

Dans l'article de Sun, la contrainte radiale résiduelle (P_{rad}) et l'épaisseur du comprimé h sont mesurées à la fin de la décompression. Ces mesures sont approximatives car :

- Des relaxations peuvent intervenir entre la phase de décompression et la phase d'éjection ce qui implique une évolution de la contrainte radiale.
- En raison de la force d'éjection, une légère recompression est effectuée sur le comprimé ce qui implique un changement de l'épaisseur h .

La raison de cette approximation est principalement due à la technologie utilisée pour la mesure de la contrainte radiale. Quand une jauge de déformation est utilisée, la mesure de la contrainte radiale est en lien avec l'épaisseur du comprimé. La valeur de la contrainte radiale peut seulement être connue lorsque les deux poinçons sont en contact avec le comprimé (afin d'avoir une mesure effective de l'épaisseur du comprimé), ce qui n'est pas le cas pendant la phase d'éjection. La contrainte radiale ne peut pas être mesurée correctement pendant l'éjection.

Pour trouver une solution à ce problème, nous avons changé la façon de mesurer le coefficient de frottement dynamique. Après avoir fabriqué le comprimé lors de la première compression, le poinçon bas va descendre dans la matrice. Le comprimé va alors être poussé vers le bas dans la matrice à l'aide du poinçon haut qui se déplace à une vitesse constante. Pendant cette étape, une force constante peut être atteinte ce qui correspond à la force utile pour déplacer le comprimé à une certaine vitesse constante. Cette force (F_p) est en lien avec le coefficient de frottement dynamique. Afin d'étudier l'influence de la vitesse sur la force utile et le coefficient de frottement, différentes vitesses du poinçon haut seront testées. A un moment donné, le comprimé arrive en contact avec le poinçon bas. A ce moment là, il est possible de mesurer la contrainte radiale ainsi que l'épaisseur du comprimé pour une vitesse de déplacement du poinçon haut (et par conséquent une certaine valeur de F_p). Ces valeurs sont utilisées pour calculer le coefficient de frottement dynamique correspondant à une valeur de vitesse du poinçon haut pour pousser le comprimé (équation 3.1).

Le protocole expérimental peut être résumé de la façon suivante (figure 3.1) :

1. Le comprimé est fabriqué en utilisant une compression symétrique avec des conditions cinématiques constantes et en visant le mieux possible la contrainte axiale maximum choisie.

2. Le poinçon bas descend, et le poinçon haut pousse le comprimé vers le bas dans la matrice. Pendant cette phase, la force utile pour déplacer le comprimé (F_p) est mesurée. La vitesse du poinçon haut est modifiée d'une expérience à l'autre pour observer son effet.
3. Lorsque le comprimé entre en contact avec le poinçon bas, il est possible de mesurer l'épaisseur exacte du comprimé ainsi que la valeur de la pression radiale.

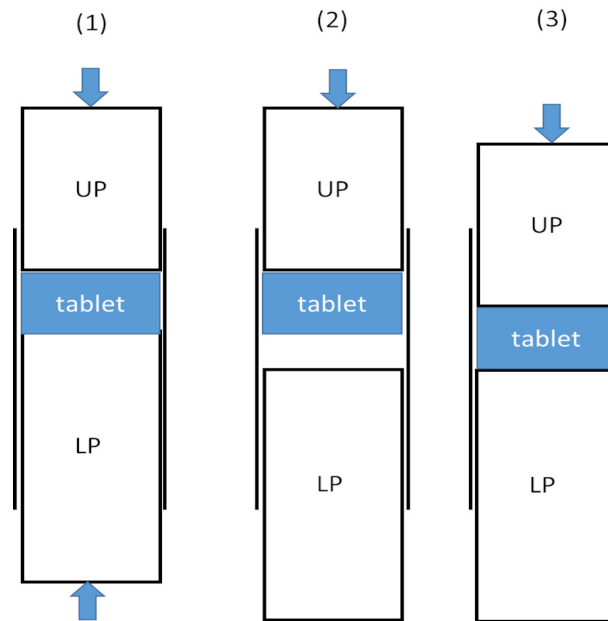


FIGURE 3.1: Représentation schématique du protocole de mesure du coefficient de frottement dynamique : UP Poinçon haut ("Upper Punch"); LP Poinçon bas ("Lower Punch").

Pendant la phase où le comprimé est poussé vers le bas dans la matrice, le poinçon atteint des vitesses constantes de 0.25 mm/s jusqu'à 40 mm/s. Six différentes vitesses sont utilisées dans cette expérience : 0.25, 1, 4, 10, 25 et 40 mm/s. La valeur exacte de la vitesse est mesurée pour tous les tests. Pour chaque condition, trois comprimés sont fabriqués et mesurés. L'ensemble des résultats seront présentés dans la suite du manuscrit.

3.3 Résultats et discussions

3.3.1 Résultats

3.3.1.1 Évolution de la force utile pour pousser le comprimé (F_p)

Dans la première partie de l'expérience, la force utile pour pousser le comprimé vers le bas est mesurée. Un exemple de signal obtenu avec le produit SDMan (comprimés réalisés dans les mêmes conditions de compression et donc de même épaisseur) à trois différentes vitesses est représenté dans la figure 3.2. On remarque que la force est presque constante sur la gamme de déplacement observée. Un léger pic de force est visible au début de la courbe pour la vitesse la plus lente (0.25 mm/s). Cela montre que dans les conditions de l'expérience, et notamment grâce à la lubrification externe, l'adhésion entre la poudre et la matrice est

très faible ce qui nous permet de mesurer un plateau de force (F_p). Le fait de ne pas avoir de pic ou un faible pic signifie qu'il n'y a pas de différence importante entre les coefficients de frottement statique et dynamique. Le signal de force pendant que le comprimé se déplace est presque constant ce qui signifie que nous arrivons à obtenir un état stationnaire. La valeur moyenne de la force au plateau est calculée et utilisée comme F_p . La comparaison des forces entre les trois vitesses donne une première idée de l'évolution du frottement avec la vitesse. Lorsque la vitesse de glissement augmente la force F_p également. On peut noter que pour les vitesses les plus importantes, la force semble augmenter au début et diminuer à la fin. Ceci est dû au changement de vitesse du poinçon. En effet, à haute vitesse, le poinçon met plus de temps à atteindre la vitesse souhaitée et ensuite la machine doit décélérer plus tôt pour être capable d'arrêter le poinçon au bon moment. Pour certains produits et certaines vitesses, la vitesse constante n'est pas obtenue sur l'ensemble du mouvement du poinçon. Dans ce cas, F_p est mesurée quand la vitesse du poinçon est stabilisée à la bonne vitesse et non sur tout le plateau.

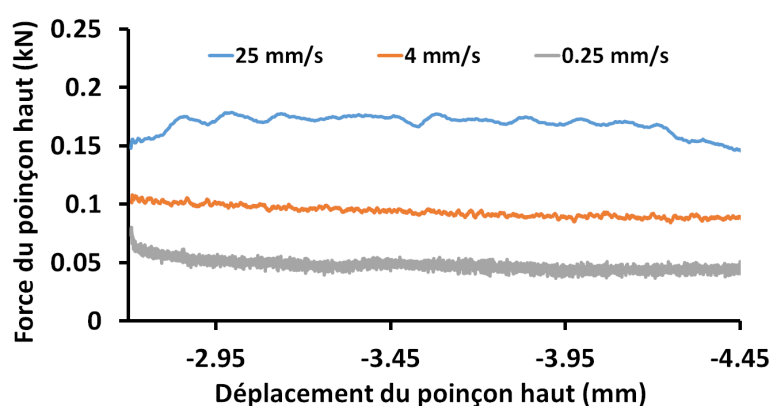


FIGURE 3.2: Force exercée sur le poinçon haut pendant qu'un comprimé de SDMan est poussé dans la matrice pour trois vitesses différentes.

Cette expérience a été réalisée pour quatre produits, en utilisant deux pressions différentes de première compression (150 MPa et 250 MPa). Les résultats de l'évolution de la force F_p en fonction de la vitesse sont représentés sur la figure 3.3.

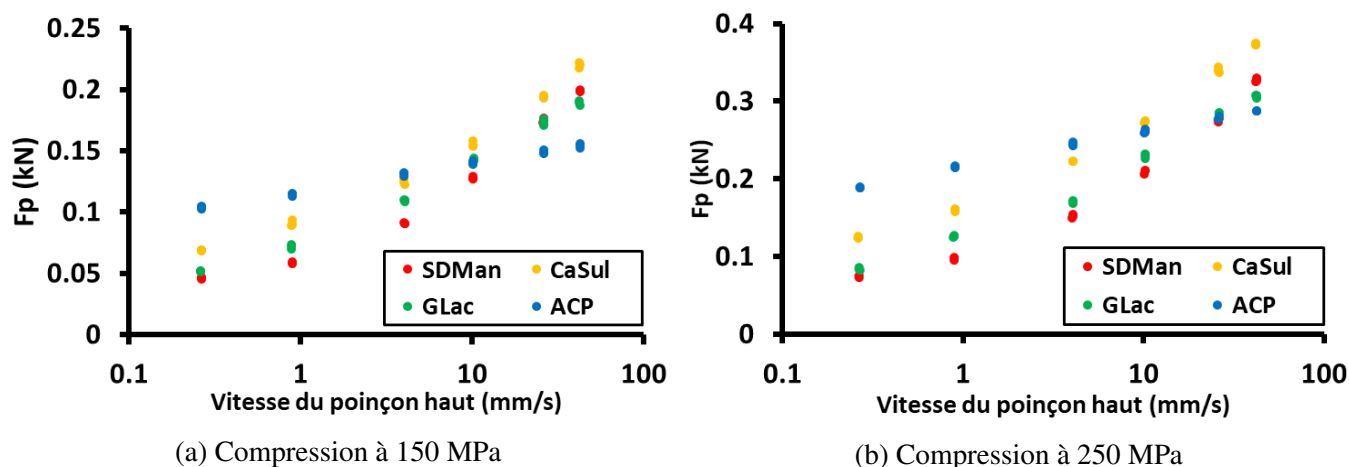


FIGURE 3.3: Evolution de la force utile pour pousser le comprimé dans la matrice (F_p) en fonction de la vitesse du poinçon haut pour les quatre produits.

Pour chaque produit et pour les deux pressions de compression, la même tendance est obtenue. F_p augmente lorsque la vitesse du poinçon croît. Ces résultats sont cohérents avec ceux publiés par Sun [74], qui a trouvé que la force d'éjection augmente en même temps que la vitesse d'éjection.

Néanmoins, dans notre cas, pour chaque vitesse, les comprimés obtenus ont été réalisés dans les mêmes conditions, et la lubrification externe garantit un état de lubrification reproductible. Cela signifie que l'hypothèse de la migration du stéarate de magnésium énoncée par Sun, n'est, dans notre cas, pas responsable de l'évolution de la force en fonction de la vitesse. Il est aussi intéressant de noter que la force F_p évolue de manière logarithmique avec la vitesse.

De manière plus quantitative, il est intéressant de noter que F_p peut être multipliée par un facteur quatre (par exemple le SDMan à 150 MPa) quand la vitesse de glissement augmente. Cela montre que l'effet de la vitesse de glissement est loin d'être marginal sur le comportement du comprimé. Il est évident que l'évolution de la force F_p seule ne donne pas assez d'information pour avoir une image complète du phénomène de frottement. Par exemple, actuellement, il n'est pas possible de comparer les produits entre eux ou entre les deux pressions de première compression car la pression radiale peut évoluer en fonction des situations. Pour aller plus loin, il est important d'étudier l'évolution de la pression radiale pour être capable de calculer le coefficient de frottement.

3.3.1.2 Estimation de la contrainte radiale

Comme expliqué précédemment, la pression radiale est mesurée lorsque le comprimé atteint le poinçon bas. Au même moment, la force sur le poinçon haut est aussi mesurée. Pour les faibles vitesses, cette force est presque égale à F_p , la force axiale sur le plateau. Pour les hautes vitesses, lorsque le comprimé touche le poinçon bas, la vitesse a déjà commencé à diminuer et la force est inférieure à la valeur de F_p correspondant à la vitesse de sollicitation. Pour être le plus cohérent possible, pour évaluer l'évolution de la pression radiale, la force considérée au niveau du poinçon est la première mesurée lorsque le comprimé touche le poinçon bas.

L'évolution de la contrainte radiale en fonction de la force du poinçon haut pour les quatre produits et les deux pressions de première compression est représentée dans la figure 3.4. Comme attendu, différentes pressions radiales ont été mesurées pour les différents produits car ce paramètre est en lien avec le comportement mécanique de la poudre. Les valeurs enregistrées pour la compression à 250 MPa sont plus importantes que celles obtenues pour la compression à 150 MPa comme attendu.

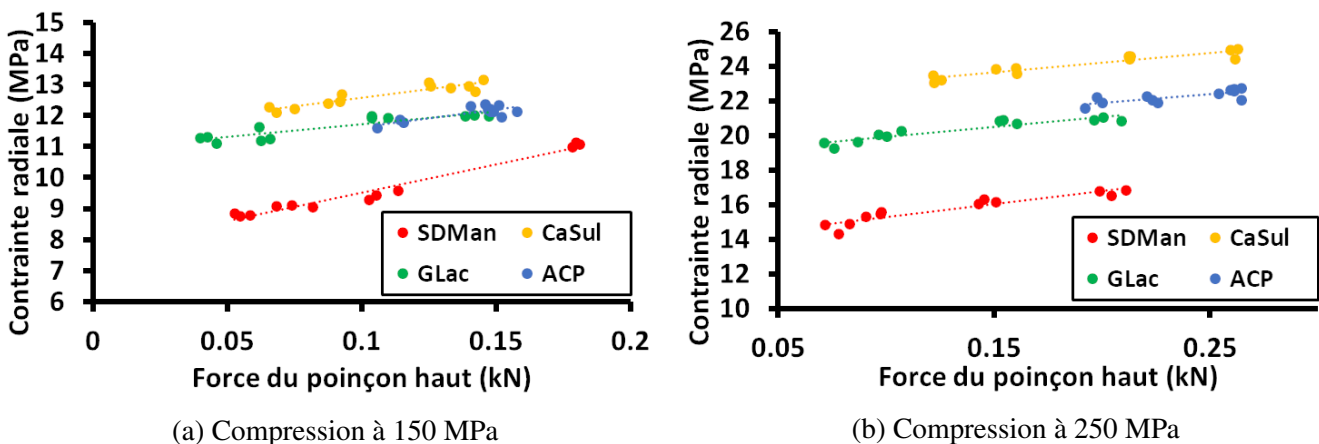


FIGURE 3.4: Evolution de la contrainte radiale en fonction de la force du poinçon haut.

Pour les deux contraintes de compression étudiées, la pression radiale augmente légèrement avec la force appliquée par le poinçon haut. Cette augmentation est généralement entre 1 et 2 MPa sur la gamme de force observée. Celle-ci peut s'expliquer par une faible recompression subie par le comprimé du fait de la force appliquée par le poinçon supérieur. Le lien entre la contrainte radiale et la force F_p peut être représenté par une relation linéaire. Cette relation linéaire va être utilisée pour calculer la valeur de la contrainte radiale pour chaque test afin d'être capable d'estimer correctement le coefficient de frottement dynamique.

3.3.1.3 Évolution du coefficient de frottement dynamique

Enfin, il est possible pour chaque expérience réalisée d'estimer le coefficient de frottement dynamique avec la loi de Coulomb en utilisant les paramètres expérimentaux déterminés. L'ensemble des résultats est présenté dans la figure 3.5.

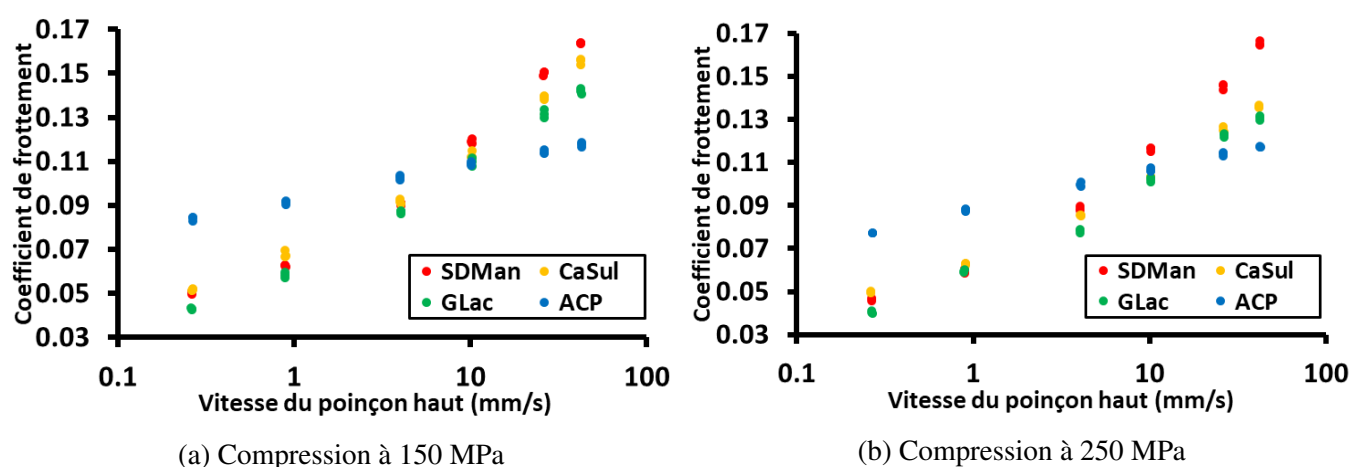


FIGURE 3.5: Evolution du coefficient de frottement dynamique en fonction de la vitesse du poinçon haut pour les quatre produits aux deux points de compression considérés.

Les résultats indiquent, pour tous les cas, que le coefficient de frottement dynamique augmente en même temps que la vitesse du poinçon haut. Ces résultats confirment ceux trouvés par Sun [74] mais grâce à notre méthodologie, il est possible d'affirmer que cette évolution du coefficient de frottement n'est pas en lien avec la migration du lubrifiant (StMg) lors de la phase de compression car les mesures ont été effectuées sur les comprimés pour différentes vitesses dans les mêmes conditions. Cette évolution est une propriété intrinsèque du frottement entre le comprimé et la matrice lubrifiée par le stéarate de magnésium avec la méthode de lubrification externe. Comme pour la force F_p , l'évolution du coefficient de frottement dynamique suit globalement une tendance logarithmique (graphiques en échelle semi-logarithmique).

Si nous comparons les différents produits, il semble que le SDMan, GLac et le CaSul aient tendance à évoluer de la même manière. A faible vitesse, ils donnent un coefficient de frottement dynamique similaire. A plus haute vitesse, les résultats sont légèrement différents, particulièrement pour le SDMan qui semble montrer un coefficient de frottement dynamique plus important. A l'inverse, l'ACP a un comportement différent avec un coefficient de frottement plus faiblement dépendant de la vitesse. Si nous considérons les comprimés obtenus à 150 MPa, l'augmentation du coefficient de frottement pour l'ACP est autour de 50% sur la gamme de vitesse observée, alors que pour les autres produits l'augmentation est de l'ordre de 200%.

Un autre point intéressant est de comparer les coefficients de frottement dynamique obtenus pour des comprimés ayant subi une pression de compression à 150 MPa et 250 MPa. Le fait de changer la pression pour réaliser le comprimé a deux conséquences principales. Premièrement, cela change la structure du comprimé et donc peut modifier l'interface entre le comprimé et la matrice. Deuxièmement, cela change aussi la valeur de la contrainte radiale subie par le comprimé. La comparaison des coefficients de frottement dynamique entre les deux situations pour les quatre produits est présentée dans la figure 3.6. En observant les résultats il est difficile d'obtenir une tendance générale. Pour le SDMan et l'ACP, nous ne voyons pas d'influence de la première compression. Pour le CaSul et le GLac, les résultats semblent indiquer une légère diminution du coefficient de frottement quand la pression de compression augmente, surtout pour les vitesses les plus importantes. Néanmoins, pour chaque produit, l'influence de la compression est nettement plus faible que l'influence de la vitesse de déplacement du poinçon.

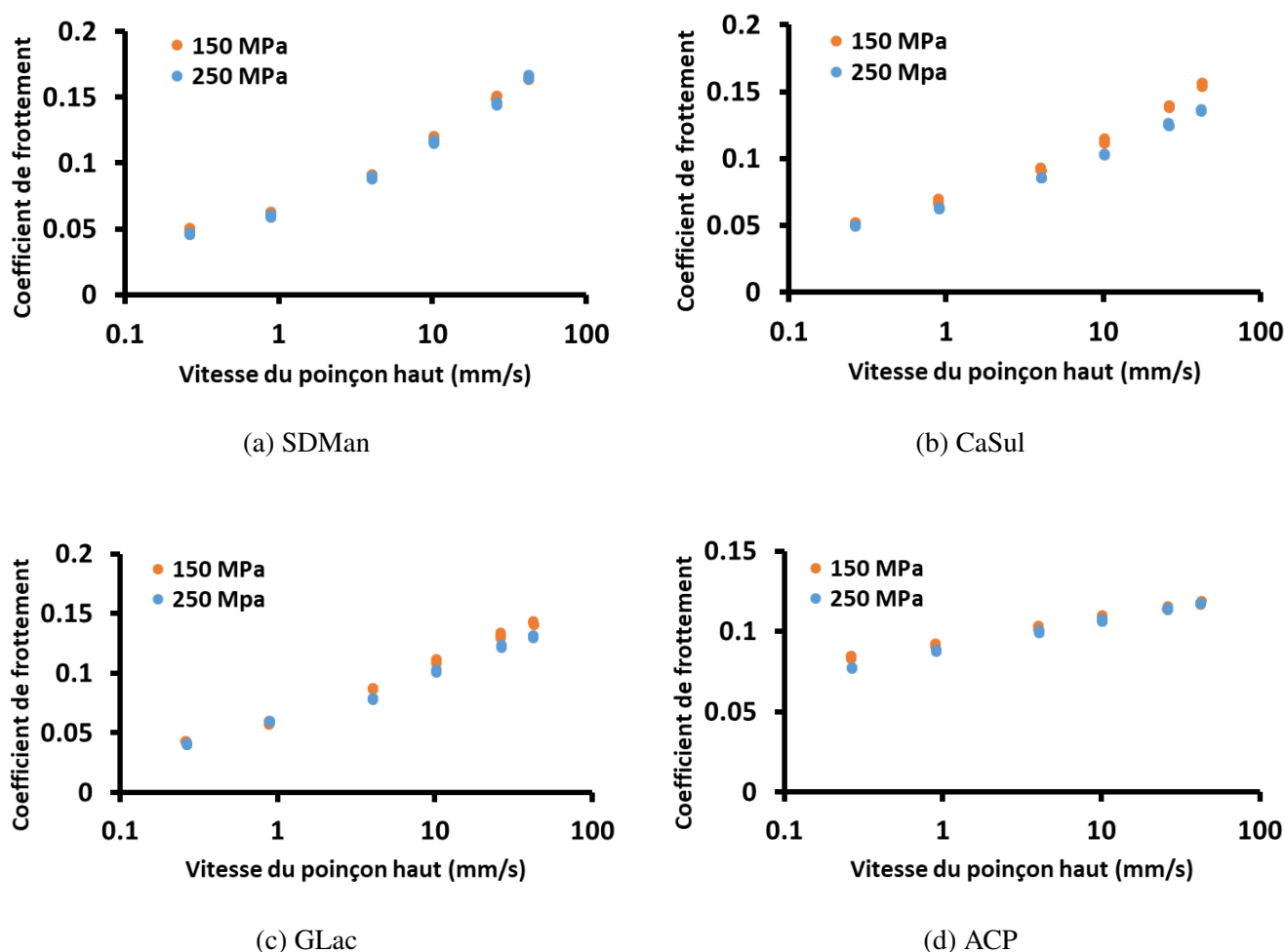


FIGURE 3.6: Influence de la pression pour fabriquer le comprimé sur l'évolution du coefficient de frottement dynamique en fonction de la vitesse pour les quatre produits.

3.3.2 Discussions et conséquences

3.3.2.1 Discussion

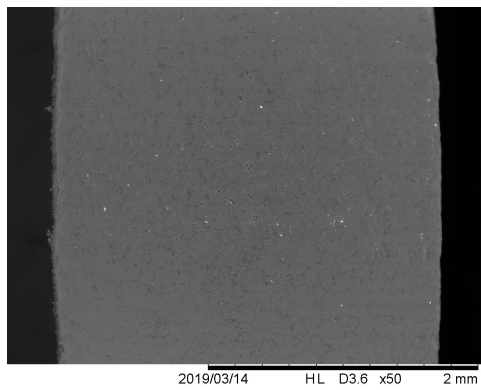
Le protocole défini précédemment permet d'affirmer que le coefficient de frottement dynamique entre le comprimé et la matrice est dépendant de la vitesse de glissement comme observé par Sun. Les

conditions pour obtenir les comprimés sont constantes pour chaque vitesse de glissement et la lubrification externe est utilisée. L'augmentation du coefficient de frottement dynamique peut donc être considérée comme une propriété intrinsèque du frottement entre le comprimé et la matrice lubrifiée par le stéarate de magnésium.

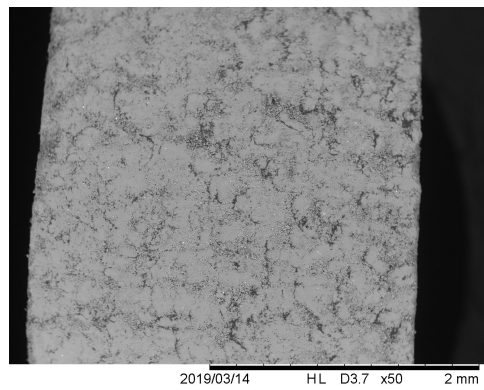
La lubrification utilisant le stéarate de magnésium est généralement considérée comme étant un mode de lubrification limite ou mixte car le stéarate de magnésium forme une fine pellicule entre les deux surfaces de glissement [55]. Dans ce type de situation, le film de lubrifiant permet de réduire l'interaction entre les surfaces qui glissent entre elles. Dans le cas de la lubrification limite, le lubrifiant est généralement adsorbé sur les deux surfaces ce qui permet d'améliorer le glissement sauf dans les zones où il y a des pics de rugosité. Par contre dans le cas de la lubrification mixte, l'épaisseur de lubrifiant est légèrement supérieure. Le lubrifiant peut alors laisser apparaître des zones subissant une contrainte de cisaillement. Un nombre important d'études montre que la résistance au cisaillement est dépendante de la vitesse de cisaillement, et par conséquent, le coefficient de frottement peut être dépendant de la vitesse de glissement [10]. Plus précisément, Campen [11] a récemment passé en revue un certain nombre d'études où le coefficient de frottement augmente avec la vitesse de glissement en suivant une tendance logarithmique. Les résultats présentés dans la figure 3.14 sont complètement cohérents avec la littérature citée précédemment. Dans la gamme de vitesse étudiée, le coefficient de frottement dynamique augmente avec la vitesse de glissement de façon logarithmique. Cela signifie que la contrainte de cisaillement du stéarate de magnésium est dépendante de la vitesse de cisaillement. Ce résultat a déjà été démontré pour l'utilisation de l'acide stéarique comme lubrifiant [75].

Le CaSul, le GLac et le SDMan donnent presque les mêmes résultats, ce qui est compréhensible car le frottement est principalement dirigé par les propriétés du film de stéarate de magnésium. Néanmoins, un certain nombre de contacts se produisent entre le comprimé et la matrice, ce qui peut expliquer que les valeurs du coefficient de frottement dynamique entre les produits ne sont pas complètement les mêmes. De plus, les propriétés d'interaction entre le lubrifiant et chaque surface peuvent être différentes. L'ACP montre un comportement différent par rapport aux trois autres produits lorsque l'on regarde l'évolution du coefficient de frottement sur la gamme de vitesse testée, avec une valeur de frottement plus importante à faible vitesse et une plus faible sensibilité à la vitesse. Pour essayer de comprendre les différentes tendances, la surface de glissement des comprimés (la surface en contact avec la matrice) est évaluée par observation en microscopie électronique à balayage (MEB).

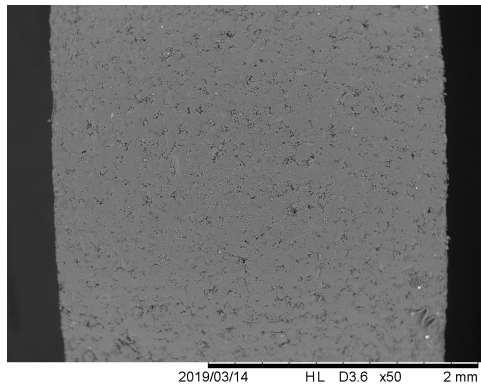
Les photographies des surfaces de glissement des comprimés pour les quatre produits obtenus pour une contrainte de première compression à 150 MPa peuvent être observées dans la figure 3.7. Ces images rendent possible la comparaison entre les quatre produits en termes de surface effective de contact entre le comprimé et la matrice.



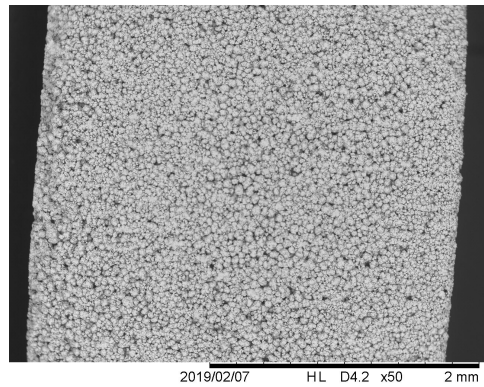
(a) SDMan



(b) CaSul



(c) GLac



(d) ACP

FIGURE 3.7: Photographies MEB de la surface de glissement des comprimés obtenus pour une pression de compression de 150 MPa pour les quatre produits.

Le GLac et le SDMan montrent une surface de glissement sur le comprimé relativement lisse et une surface plus poreuse est observée pour le CaSul. Néanmoins, pour ces trois produits, une importante partie de la surface de glissement est en contact avec la matrice. La situation est complètement différente pour l'ACP. Pour mieux visualiser la surface, une autre photographie avec un grossissement supérieur est présentée sur la figure 3.8. La surface n'est pas lisse et la structure des grains reste visible en surface du comprimé. Il est facile de voir les parties qui étaient en contact avec la matrice car elles présentent une surface très lisse.

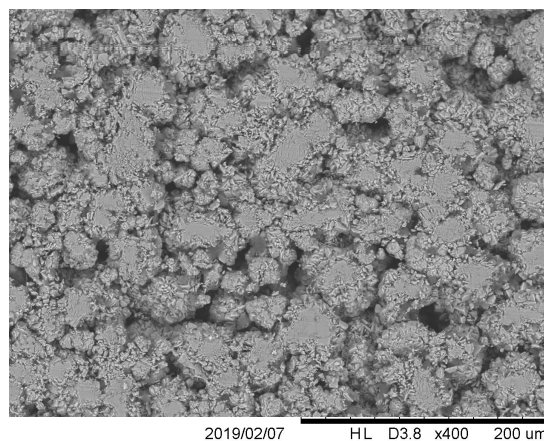
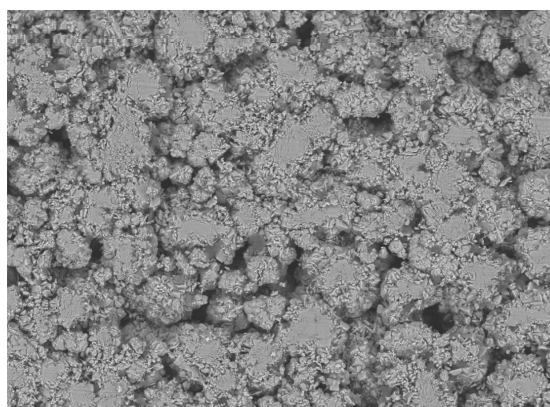


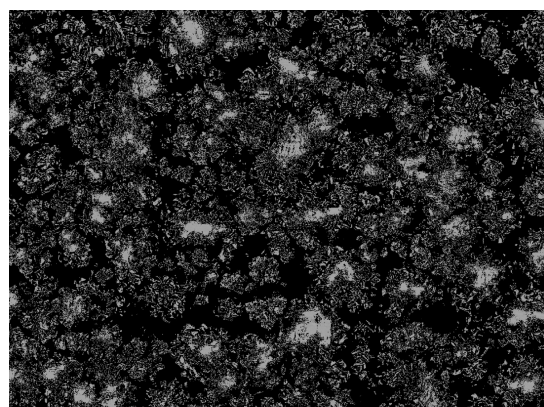
FIGURE 3.8: Photographie MEB de la surface de glissement d'un comprimé d'ACP obtenu avec une pression de compression de 150 MPa.

A l'aide du logiciel MATLAB, un programme a été développé dans le but d'évaluer sur une photographie prise avec le MEB le pourcentage de surface de glissement qui était en contact avec la matrice pour le cas de l'ACP. Afin de pouvoir détecter les surfaces, un certain nombre d'étapes sont effectuées dans le programme :

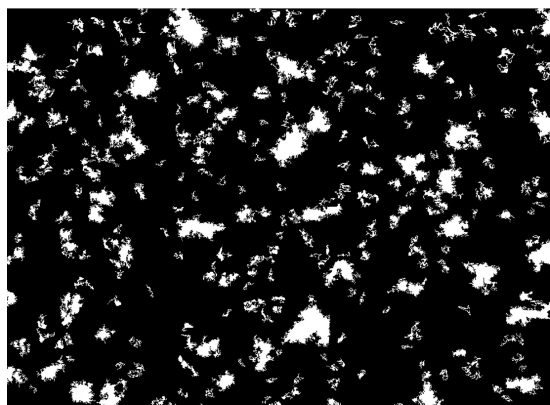
1. Importer l'image en nuance de gris et définir une zone d'observation représentative de l'échantillon. Pour obtenir une zone représentative plusieurs photographies ont été réalisées (figure 3.9a) .
2. Effectuer un premier seuillage sur les pixels de l'image. Cette opération est possible car les grains écrasés le long de la matrice ont une nuance de gris particulière. Le seuillage consiste à donner une valeur zéro aux pixels ne correspondant pas à la nuance de gris des grains écrasés. (figure 3.9b).
3. Passage de l'image en nuance de gris en une image binaire (blanc ou noir) afin d'obtenir deux familles : une couleur pour les pixels correspondant aux grains écrasés et une autre couleur pour le reste.
4. Le premier seuillage a exclu des pixels pouvant être entre deux pixels de grains écrasés. A l'aide d'une fonction disponible dans MATLAB, un filtre est appliqué afin d'homogénéiser et créer des surfaces continues pour représenter les surfaces écrasées en indiquant des limites de distance entre les pixels (figure 3.9c).
5. Détermination de la surface qui était en contact avec la matrice. Pour effectuer cette étape, la surface totale en pixel de grains écrasés a été calculée puis divisée par la surface totale en pixel (figure 3.9d).



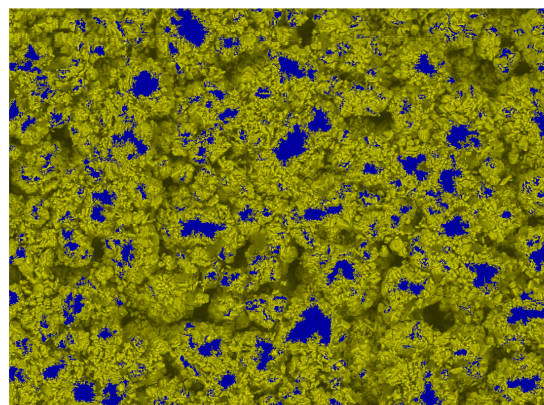
(a) Image originale recadrée.



(b) Image en niveau de gris seuillée.



(c) Image binaire filtrée.



(d) Superposition image originale / surfaces identifiées

FIGURE 3.9: Photographies MEB montrant les étapes du programme développé pour calculer le pourcentage de surface de glissement en contact avec la matrice.

Lorsque le programme est utilisé pour réaliser le traitement de l'image, les différentes images présentées dans la figure 3.9 sont visibles afin de vérifier la cohérence entre l'aspect visuel et l'estimation de la surface de glissement en contact avec la matrice.

Après avoir lancé le programme sur un certain nombre d'images de la surface de glissement de comprimé d'ACP, nous pouvons estimer que seulement 10 à 15% de la surface apparente était en contact avec la matrice.

Cela signifie que la pression radiale locale est bien plus importante que la valeur considérée globalement dans l'étude (qui prend en compte l'ensemble de la surface de glissement). Même s'il est difficile de proposer une explication complète de la variation observée, cette différence de surface de contact et de pression constitue une explication plausible du comportement particulier de cette poudre.

3.3.2.2 Généralisation à différents types de lubrifiants et de conditions de lubrification

Les conditions expérimentales utilisées précédemment pour mesurer le coefficient de frottement dynamique pendant la formation d'un comprimé pharmaceutique ont été réalisées, pour aller plus loin, dans des conditions de lubrification en interne. La lubrification interne est obtenue en mélangeant la poudre et le lubrifiant. Les résultats présentés ont été réalisés avec deux types de lubrifiants : le stéarate de magnésium (StMg) et le sodium stéaryl fumarate (SSF). Pour chaque poudre et chaque vitesse, trois comprimés sont fabriqués.

Dans une première étape, nous avons cherché à observer, si suivant la méthode de lubrification (interne ou externe), le frottement entre la matrice et le comprimé était différent. Pour cette première observation nous avons utilisé le stéarate de magnésium comme lubrifiant (StMg) afin de repartir des résultats précédents avec comme excipient de référence le lactose monohydrate (GLac). Trois niveaux de lubrification interne ont été utilisés avec le GLac : 0.5%, 1% et 2%. Les différents résultats obtenus sont présentés sur la figure 3.10.

Nous pouvons d'abord remarquer que les différences entre les résultats obtenus avec la lubrification interne et la lubrification externe sont faibles. L'ensemble des courbes présentent la même tendance avec un coefficient de frottement dynamique relativement faible à basse vitesse et un coefficient de frottement dynamique environ quatre fois plus important sur les vitesses les plus hautes (100 mm/s).

Dans les premiers résultats sur le frottement, nous avons montré que l'hypothèse émise par Sun [74] sur le fait que le lubrifiant migre de la poudre vers la matrice en fonction de la vitesse n'était pas vraie car nous obtenions les mêmes résultats que lui mais en lubrification externe (donc sans possibilité de migration). L'expérience confirme à nouveau ce que nous avons dit par rapport à l'hypothèse de Sun car l'effet du lubrifiant (pour le cas du StMg) est presque le même en lubrification interne ou externe dans nos conditions opératoires.

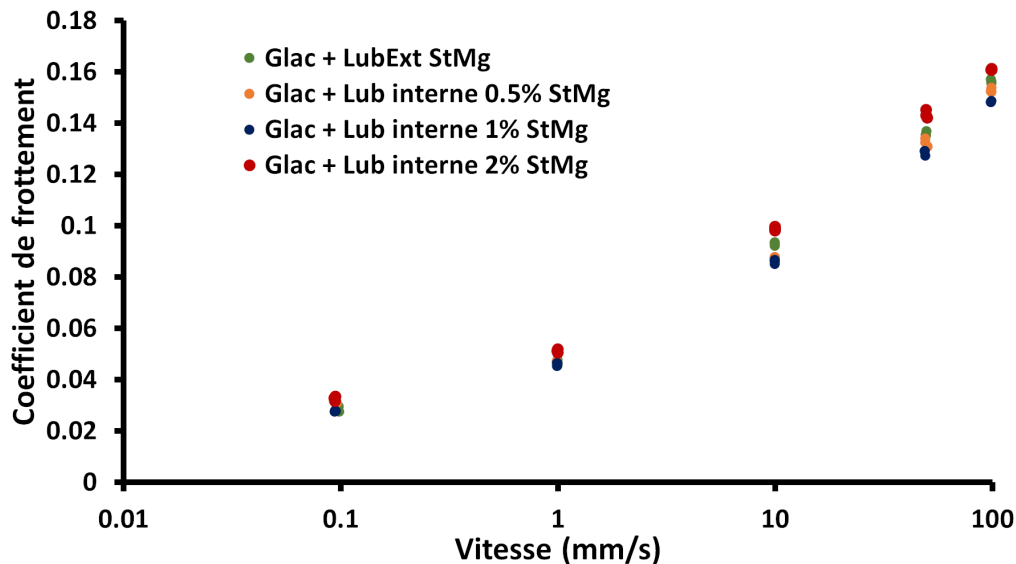


FIGURE 3.10: Evolution du coefficient de frottement dynamique pour le cas du StMg.

L'écart entre les courbes est faible, néanmoins, on semble apercevoir une tendance. Si nous nous intéressons au pourcentage de lubrifiant dans la poudre, nous pouvons classer les mélanges de celui qui a le pouvoir de lubrification le plus fort au plus faible : GLac+ 1%StMg, GLac+ 0.5%StMg et GLac+ 2%StMg. On peut aussi noter que la poudre lubrifiée par la méthode externe se situe entre le GLac+0.5%StMg et le GLac+2%StMg. Cela semble indiquer qu'à partir d'un certain pourcentage de lubrifiant dans la poudre, la lubrification perd en efficacité (la courbe avec 2% de lubrifiant). Ceci est peut être du à un effet de saturation des surfaces de frottement. Ce résultat est cohérent avec la courbe de Stribeck (figure 1.19). En effet, lorsque l'on sur-lubrifie, le coefficient de frottement augmente pour passer d'un mode de lubrification mixte à un mode de lubrification hydrodynamique. Des études supplémentaires seraient nécessaires afin de valider cette hypothèse sur les poudres pharmaceutiques.

Par la suite, nous avons souhaité comparer le comportement d'un autre lubrifiant par rapport au StMg. Nous avons alors utilisé le protocole expérimental développé pour mesurer le coefficient de frottement dynamique sur des mélanges de poudre contenant du SSF. L'excipient utilisé est le lactose monohydrate (GLac) mais en mélange avec 1% et 2% de SSF. Pour effectuer cette comparaison, l'essai de référence sera réalisé avec du stéarate de magnésium (StMg) en lubrification externe avec du lactose monohydrate (GLac).

La différence de comportement entre les lubrifiants est visible sur la figure 3.11. Le comportement du SSF est différent du StMg si nous nous intéressons au coefficient de frottement dynamique. Nous remarquons que pour les faibles vitesses, le coefficient de frottement dynamique est plus important pour le mélange contenant comme lubrifiant du SSF. Par contre, au fur et à mesure que la vitesse augmente, nous constatons que la poudre contenant du SSF se rapproche petit à petit des coefficients de frottement des poudres étant lubrifiées par le StMg. Si l'on s'intéresse seulement aux poudres lubrifiées avec le SSF, pour les faibles vitesses, le pourcentage de lubrification a un effet important sur le coefficient de frottement. En revanche, lorsque la vitesse augmente, la différence entre les poudres lubrifiées à différents pourcentages n'est presque plus visible.

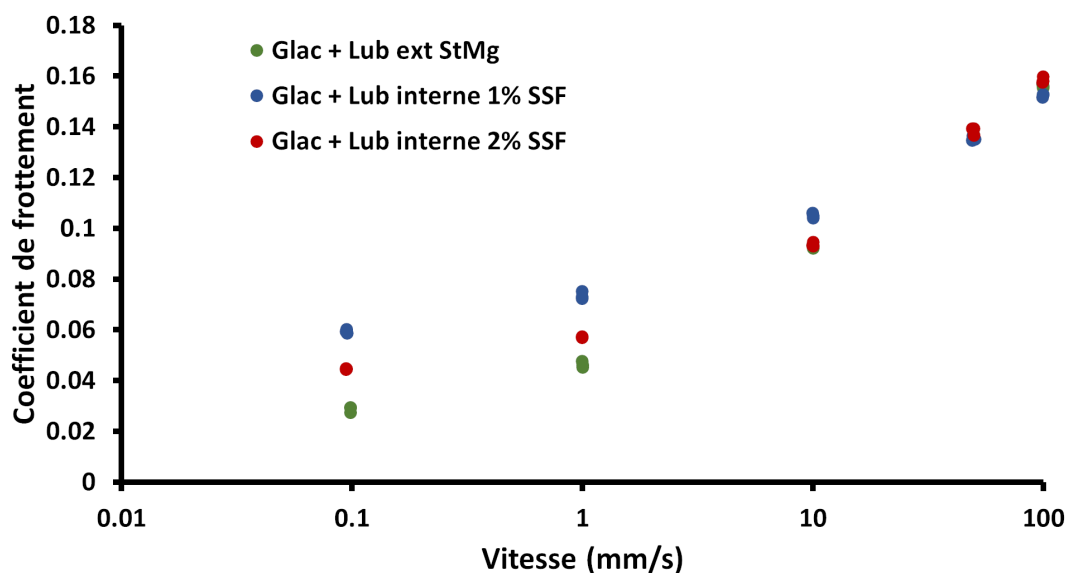


FIGURE 3.11: Comparaison du comportement des deux lubrifiants.

3.3.2.3 Conséquences pratiques

Augmenter la vitesse de glissement entre le comprimé et la matrice augmente le phénomène de frottement. Cet effet a évidemment des conséquences sur le procédé de compression. En premier lieu, il peut expliquer une partie de la sensibilité à la vitesse de déformation (SRS) observé pendant la compression. De plus, pendant le cycle de compression, la vitesse de glissement entre le comprimé et la matrice n'est pas constante pour deux raisons. D'une part la vitesse des poinçons change pendant les phases du cycle et d'autre part la vitesse de déformation n'est pas la même en tout point du comprimé suivant le type de compression (symétrique ou non). Ces raisons justifient que le coefficient de frottement dynamique n'est pas constant pendant le cycle de compression. Plus précisément, lorsque nous nous approchons du maximum de compression, la vitesse diminue et le frottement aussi. Ce résultat peut expliquer pourquoi très souvent, dans la littérature, le coefficient de frottement mesuré diminue pendant le cycle de compression [71, 22]. De plus, par exemple dans un cycle de compression symétrique, le centre du comprimé est fixe, cependant les parties du comprimé en contact avec les poinçons se déplacent à la vitesse des poinçons. Entre ces deux parties du comprimé, il existe donc un gradient de vitesse. Cela signifie que considérer un coefficient de frottement constant pour l'interaction entre le comprimé et la matrice est clairement une simplification de la réalité.

Le frottement dans la matrice pendant le cycle de compression est compliqué à décrire d'un point de vue analytique. Néanmoins, en utilisant la simulation numérique, il est possible de définir une loi de frottement la plus proche possible de la réalité.

Dans cette partie, nous voulons montrer les conséquences de la variation du coefficient de frottement avec la vitesse de glissement. Pour effectuer cela, nous avons choisi de simuler une expérience qui est généralement utilisée pour mesurer le coefficient de frottement. Cette expérience consiste à effectuer la compression d'un lit de poudre avec un seul poinçon mobile et l'autre reste fixe. Pendant ce test, le coefficient de frottement est mesuré grâce à la pression axiale sur les deux poinçons, la pression radiale et l'épaisseur du comprimé [70, 22, 53]. Dans les résultats publiés dans la littérature, il a été souvent remarqué que le coefficient de frottement diminue quand la pression axiale (et la pression radiale) augmente. Ceci a été interprété par Sinka comme une dépendance du coefficient de frottement à la contrainte normale [70]. Les résultats présentés dans ce manuscrit donne une autre explication. En effet, pendant le cycle de compression,

la vitesse des poinçons n'est pas constante. Principalement lorsque les poinçons décélèrent pour approcher le maximum de compression (car le poinçon doit s'arrêter puis repartir dans l'autre sens), la décroissance de la vitesse peut être responsable de la décroissance du coefficient de frottement observée.

Pour tester cette possibilité, un essai réel de compression va être simulé avec deux conditions différentes de frottement, en utilisant comme produit le GLac. La première condition consiste à considérer un coefficient de frottement constant égal à 0.15, et la seconde condition consiste à utiliser un coefficient de frottement dépendant de la vitesse de glissement. Les données ont été obtenues pour le GLac, en réalisant expérimentalement une compression avec un poinçon mobile et un poinçon fixe. La modélisation utilisée est celle présentée dans le Chapitre 2 avec les paramètres du GLac, soit une simulation avec un comportement élasto plastique. En revanche, ce qui va évoluer pour la simulation avec le coefficient de frottement variable est la condition de contact tangentielle entre le comprimé et la matrice. La loi de Coulomb (équation 1.26) sera toujours utilisée mais avec la possibilité de rendre dépendant le coefficient de frottement à la vitesse de glissement. Pour déterminer le coefficient de frottement sur une gamme de vitesse, nous nous sommes appuyés sur les résultats de l'expérience caractérisant l'évolution du coefficient en fonction de la vitesse de glissement par la méthode de la lubrification externe, et notamment dans le cas du GLac (figure 3.14). A partir de ce graphique, il est possible d'ajuster une courbe du type $y = a \ln(x) + b$ et de venir extrapoler les résultats obtenus expérimentalement sur une gamme de vitesse de glissement plus large (entre 0 et 200 mm/s) pour obtenir le coefficient de frottement dynamique en fonction de la vitesse de glissement comme présenté dans l'Annexe B. La valeur obtenue expérimentalement pour la vitesse la plus faible a été affectée à la vitesse nulle.

Les courbes expérimentales pour le déplacement du poinçon haut ont été utilisées pour programmer le mouvement de celui-ci et le poinçon bas est bloqué dans la simulation. Les résultats des deux simulations sont comparées avec les résultats expérimentaux dans la figure 3.12.

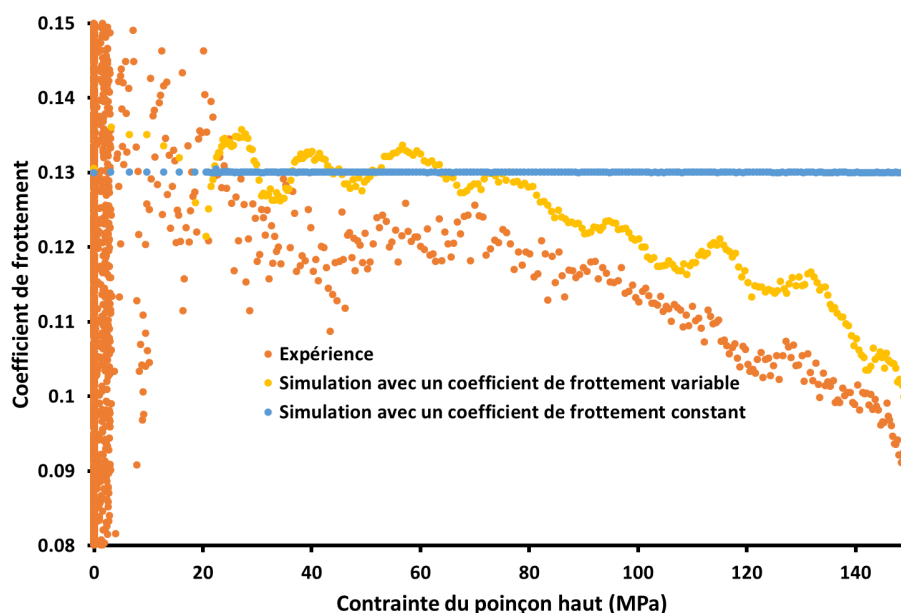


FIGURE 3.12: Comparaison entre les courbes expérimentales et simulées pour la détermination du coefficient de frottement pour une compression asymétrique.

Comme mentionné précédemment, la courbe expérimentale montre une décroissance du coefficient de frottement quand la force augmente sur le poinçon en mouvement (car il atteint la force maximale et

il ralentit). Pendant la simulation, si un coefficient de frottement constant est utilisé, nous voyons qu'il ne suit pas le profil d'évolution du coefficient de frottement expérimental. En revanche, quand le coefficient de frottement dépendant de la vitesse de glissement est utilisé, on remarque que la simulation représente correctement la décroissance du coefficient de frottement même si l'on sur-estime légèrement celui-ci par rapport aux données expérimentales.

Ce résultat montre bien que la décroissance du coefficient de frottement est en partie due à la variation de la vitesse. L'utilisation d'un coefficient de frottement dépendant de la vitesse de glissement permet de mieux représenter le comportement des matériaux pendant le cycle de compression.

On va maintenant chercher à voir si un effet de relaxation au sommet de compression est induit par la variation du coefficient de frottement dynamique à l'aide de la simulation.

Pour effectuer ces nouvelles simulations nous avons gardé les mêmes paramètres que les simulations précédentes, le seul paramètre ayant évolué est le mouvement des poinçons. Dans ce cas, nous allons simuler un cycle complet de compression (phase de chargement, de maintien et de déchargement). Le mouvement des poinçons est calculé à partir de l'équation de déplacement des poinçons proposée par Rippie et Danielson [63] afin d'obtenir le profil d'un cycle de compression réel d'une presse rotative (figure 3.13).

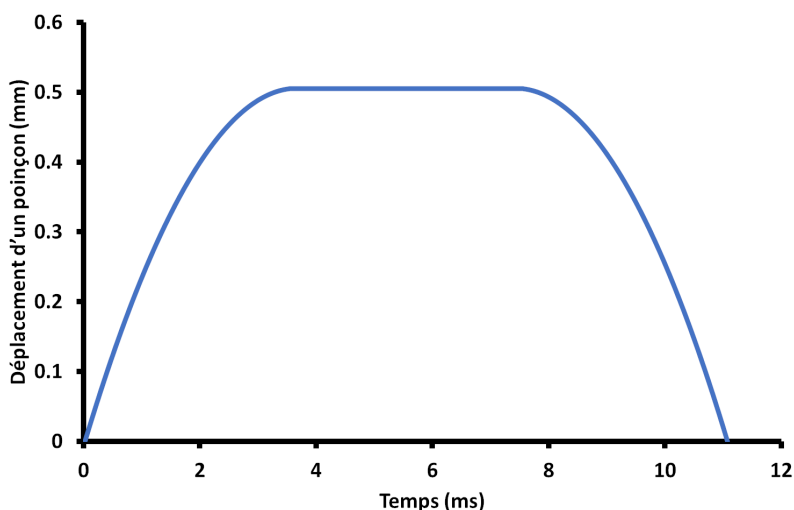


FIGURE 3.13: Déplacement des poinçons pendant le cycle de compression simulé.

Ce qui nous intéresse particulièrement dans cette simulation, c'est de comparer la phase de pause au sommet (phase de maintien) entre une situation avec un coefficient de frottement fixe (0.12) et variable. Les simulations ont été effectuées avec des vitesses de compression importantes (autour de 200 mm/s) afin de mettre en évidence la différence entre une coefficient de frottement fixe et variable.

Dans la figure 3.14, la pression axiale en fonction du temps est représentée par deux courbes, l'une représente la simulation avec un coefficient de frottement fixe et l'autre un coefficient de frottement variable.

Lors de la phase de chargement, un changement de pente est visible, ceci est dû à la loi de comportement élasto-plastique implémentée dans le code de calcul et aux paramètres que nous utilisons. Au départ le matériau à un comportement complètement élastique puis lorsque la limite d'élasticité est atteinte le comportement plastique vient se mettre aussi en place. La variation du coefficient de frottement dans le cas simulé a peu d'effet sur la phase de chargement, les deux courbes sont presque superposées. En revanche lorsque l'on approche du sommet de compression des différences sont visibles. Comme on peut le voir sur la figure 3.13, à l'approche du sommet, la vitesse des poinçons diminue pour arriver à une vitesse nulle pendant la phase de maintien. Pour la courbe ayant un coefficient de frottement dépendant de la vitesse,

lorsque celle-ci diminue le coefficient de frottement va lui aussi diminuer ainsi que la force de frottement (figure 3.14). Cet effet à pour conséquence en simulation, que la contrainte dans le comprimé va légèrement relaxer (de l'ordre de 2 MPa). Le résultat de la simulation montre donc que le frottement entre la matrice et le comprimé peut participer à la relaxation au sommet qui est généralement induite par des effets visqueux du matériau.

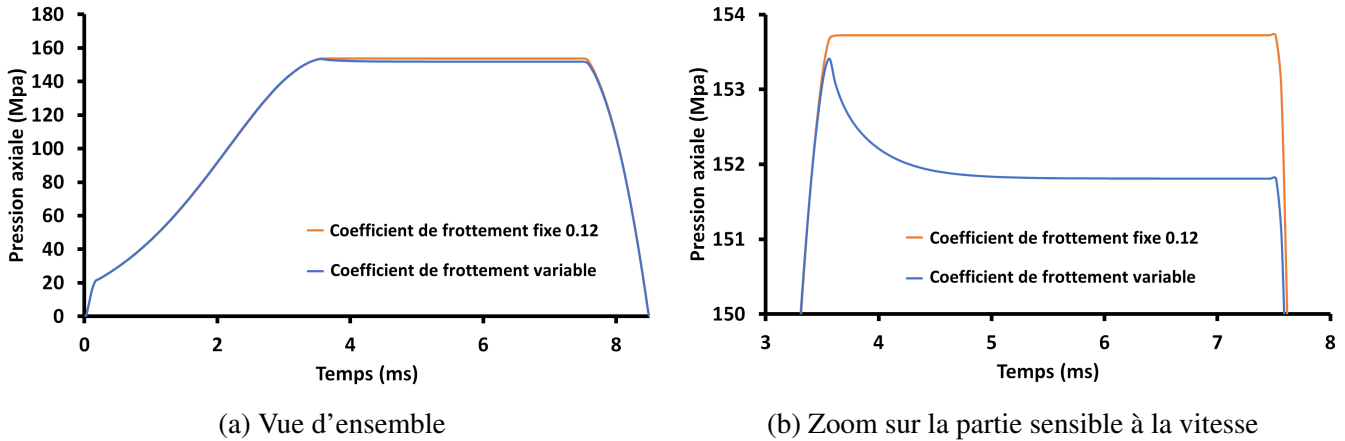


FIGURE 3.14: Cycle de compression simulé.

3.4 Conclusion

Dans cette partie du travail de thèse, nous avons démontré que le coefficient de frottement dynamique entre le comprimé et la matrice pendant le cycle de compression est dépendant de la vitesse de glissement. Grâce à la méthodologie développée, nous avons été capable de prouver que cet effet est obtenu indépendamment des phases du cycle pour fabriquer un comprimé. Cet effet représente une propriété intrinsèque du frottement entre le comprimé et la matrice dans le cas de l'utilisation du stéarate de magnésium comme dans celui d'utilisation du SSF.

Le frottement entre le comprimé et la matrice est dépendant de la cinématique de compression utilisée et il change pendant la phase de compression car la vitesse de glissement entre le comprimé/poudre et la matrice n'est pas constante pendant le cycle de compression. De plus, le frottement n'est pas le même dans toutes les zones du comprimé. Cet effet peut avoir des conséquences sur l'évolution des contraintes pendant la compression, et donc participer à la sensibilité à la vitesse de déformation (SRS).

Enfin, il a été montré que lorsque ce comportement est implémenté dans un logiciel de simulation numérique par éléments finis, il est possible d'obtenir des résultats de simulations plus réalistes. La simulation a aussi permis de mettre en évidence une légère relaxation au sommet due à la variation du coefficient de frottement dynamique lorsque le comprimé est fabriqué avec une vitesse importante de compression.

Le frottement dynamique entre le comprimé et la matrice a été caractérisé et modélisé. Ce comportement va être intégré dans les simulations afin de mieux caractériser les comportements dépendants de la vitesse de déformation. Nous allons maintenant passer au deuxième aspect de la SRS : le comportement viscoélastique des comprimés.

CHAPITRE

4

CARACTÉRISATION DE LA VISCOÉLASTICITÉ DES COMPRIMÉS PHARMACEUTIQUES

Sommaire

4.1	Introduction	121
4.2	Protocole expérimental pour la caractérisation de la viscoélasticité	121
4.2.1	Méthode expérimentale	122
4.2.2	Résultats	123
4.3	Modélisation du comportement viscoélastique dans les comprimés pharmaceutiques	128
4.3.1	Développement analytique de la série de Prony	128
4.3.2	Ajustement des paramètres à l'aide de la méthode des éléments finis	129
4.4	Simulation d'un essai de relaxation sur un comprimé pharmaceutique	131
4.5	Observation de la viscoélasticité lors de la phase de décharge	135
4.6	Conclusion	138

4.1 Introduction

Dans cette partie on s'intéresse à la viscoélasticité des comprimés. Précédemment, les différentes méthodes de détermination de la viscoélasticité ont été présentées avec deux approches principales : une approche de caractérisation en dehors de la matrice (après éjection), avec l'inconvénient que cette méthode ne permet pas de caractériser tous les comprimés, mais uniquement ceux qui sortent intacts après la phase d'éjection. De plus les forces utilisées pour la caractérisation sont souvent faibles et loin des forces utilisées lors de la compression. Enfin cette approche caractérise la viscoélasticité de façon unidirectionnelle, cela signifie que l'on obtient seulement un module élastique alors que pour caractériser correctement le comportement du comprimé en compression, nous avons besoin de deux modules élastiques.

La seconde méthode consistait à observer la viscoélasticité directement dans la matrice. Avec cette méthode de caractérisation, suivant la phase du cycle, il faut faire attention à ne pas observer plusieurs effets dépendants de la vitesse de déformation en même temps (viscoélasticité, viscoplasticité).

Dans ce travail, différentes expériences sont proposées : une première concerne le développement d'une méthodologie permettant de caractériser le comportement viscoélastique des comprimés directement dans la matrice. La méthodologie de caractérisation développée rend possible la séparation de l'effet viscoélastique et des autres effets dépendants de la vitesse de déformation. Ensuite, l'un des objectifs de cette étude est de modéliser le comportement viscoélastique des matériaux afin de l'intégrer dans un logiciel de simulation numérique par la méthode des éléments finis. Pour finir, nous allons visualiser le comportement viscoélastique à travers l'évolution de la contrainte radiale résiduelle à différentes vitesses de décompression.

Ce chapitre est fondé en partie sur l'article écrit pendant la thèse "Characterization and modeling of the viscoelasticity of pharmaceutical tablets" [19]

4.2 Protocole expérimental pour la caractérisation de la viscoélasticité

La méthode expérimentale de caractérisation décrite par la suite a été élaborée suite à différents essais. Nous avons tenté d'effectuer des essais de DMA en compression sur différents comprimés de MCC, d'Am, et de GLac. Malheureusement il a été compliqué d'obtenir des résultats satisfaisants avec les machines de DMA utilisées. Des problèmes de mise en position des échantillons ont été détectés en raison du caractère granulaire des échantillons testés ainsi que par l'atteinte de la limite en raideur de la machine avec les comprimés (notamment pour le GLac).

L'ensemble de ces essais nous a amené à réfléchir à une nouvelle méthodologie pour caractériser la viscoélasticité des comprimés. Pour la suite des expériences, quatre excipients ont été sélectionnés : le GLac, l'ACP, la MCC et l'Am. Ces excipients ont été choisis pour leurs propriétés mécaniques décrites dans la littérature. Deux sont considérés comme peu viscoélastiques, le GLac et l'ACP, et les deux autres ont un comportement viscoélastique assez important, la MCC et l'Am.

4.2.1 Méthode expérimentale

Afin de caractériser la viscoélasticité, il est important de réfléchir à une expérience où le comprimé se déforme uniquement élastiquement lors de la mesure. Par exemple, ce n'est pas le cas lors d'un test de relaxation réalisé au maximum de compression. C'est pour cette raison qu'un cycle de compression spécifique a été développé sur le simulateur de compression. Celui-ci est présenté dans la figure 4.1.

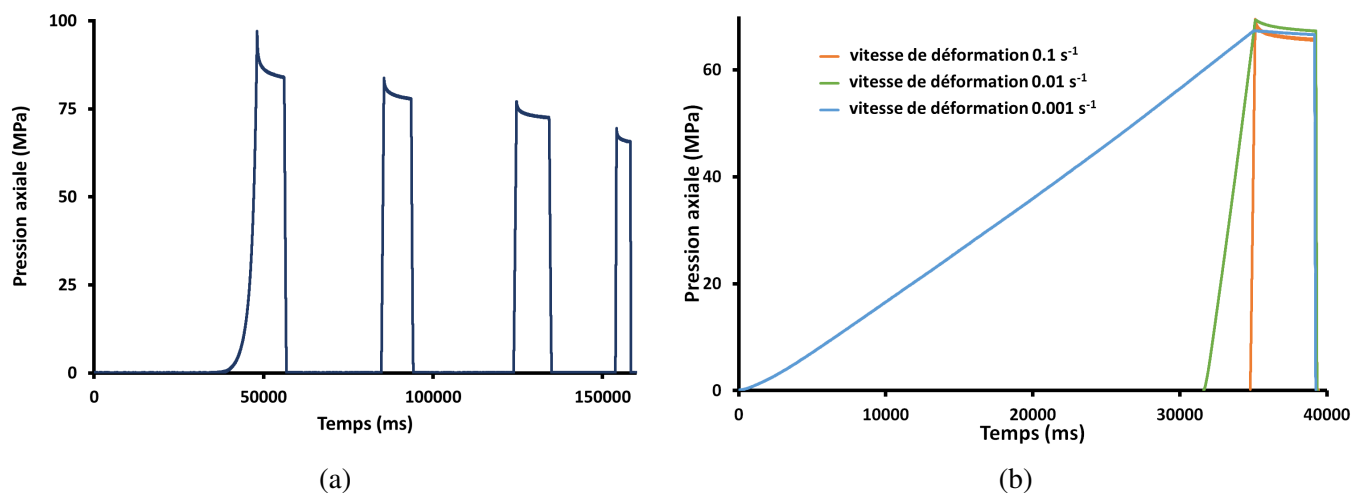


FIGURE 4.1: Evolution de la pression de compression en fonction du temps pour la méthodologie proposée : (a) Exemple de l'évolution de la pression pendant un cycle complet de compression ; (b) Exemple de l'évolution de la pression axiale pendant la 4^{ème} compression pour différentes vitesses de déformation.

Une première compression est effectuée pour fabriquer le comprimé à un niveau de pression déterminé. Un temps de pause ("dwell time") prolongé au sommet de compression est alors imposé pour essayer de dissiper le plus possible l'effet viscoplastique. Cette première compression définit le comportement du comprimé qui va être étudié. Dans ce travail, deux pressions de première compression différentes ont été choisies : 100 MPa et 200 MPa, ce qui permet pour chaque produit d'obtenir des comprimés à deux niveaux différents de porosité. Les deux pressions de première compression ont été choisies arbitrairement mais sont cohérentes avec les pressions classiques utilisées pour obtenir des comprimés. Ainsi, pour chaque produit, deux séries de données sont présentées : une pour les comprimés obtenus à 100 MPa et une pour les comprimés obtenus à 200 MPa.

Après avoir effectué une première compression (100 MPa ou 200 MPa) puis imposé une relaxation au sommet de compression, la contrainte de compression est finalement relâchée. Ensuite, deux compressions supplémentaires sont réalisées avec un temps de maintien ("dwell time") au sommet de compression (Il faut noter qu'au cours de ces cycles de compression, le comprimé n'est jamais éjecté et reste donc dans la matrice). Ces deux compressions sont réalisées à une pression plus faible que la première afin d'annihiler le plus possible l'effet des déformations plastiques. Le fait de ne pas dépasser la pression de première compression permet de ne pas créer de nouvelles déformations plastiques. Par contre, recharger à une pression légèrement inférieure à la première compression permet d'effectuer les dernières déformations viscoplastiques qui n'avaient pas eu le temps de se faire ou de renforcer les liaisons fragiles. Les trois compressions sont effectuées à une faible vitesse (environ 0.1 mm/s par poinçon) pour limiter les effets visqueux.

Finalement, les propriétés élastiques sont mesurées pendant la quatrième compression. Le déplacement

pendant cette compression se situe entre 50 et 100 μm , en fonction du produit et du niveau de la première compression appliquée. Le déplacement correspond à une déformation globale entre 1.75% et 3.5%. Ces valeurs ont été choisies comme un compromis entre une valeur de déplacement suffisamment importante pour pouvoir effectuer des mesures avec une certaine précision et dépasser l'élasticité non-linéaire que l'on peut retrouver avec certains produits dans le pied de courbe de contrainte en fonction de la masse volumique [9] ainsi qu'une valeur suffisamment faible pour rester dans le domaine de la viscoélasticité linéaire.

La vitesse de compression pour le quatrième chargement varie afin d'avoir des temps de chargement entre 30 et 30000 ms avec une vitesse presque constante. Le temps de chargement est ajusté en fonction du déplacement pour obtenir, pour chaque produit, une vitesse de déformation autour de 1, 0.1, 0.01 et 0.001 s^{-1} . Il doit être noté que pour l'ACP et le GLac, il est impossible, dans les conditions de l'expérience, d'obtenir des résultats exploitables pour la vitesse de déformation de 1 s^{-1} . Pour ces deux produits, seulement trois vitesses de déformation sont donc présentées. Les temps plus longs que 30000 ms ne sont pas étudiés car un temps de compression normal est souvent inférieur à quelques centaines de millisecondes. Les résultats présentés sont orientés sur la viscoélasticité intervenant pendant le cycle de compression et non sur des temps très longs (pendant des heures ou des jours). Avec le simulateur de compression utilisé, il n'est pas possible d'obtenir des signaux exploitables en dessous d'un temps de compression de 30 ms, principalement car la vitesse n'est pas constante pendant le chargement.

Pendant le quatrième chargement, durant les différentes vitesses de déformation (ou temps), le comportement viscoélastique du comprimé peut être approché par un comportement élastique linéaire apparent, avec des constantes élastiques apparentes qui changent d'un temps de chargement à l'autre [49]. On mesure le module d'Young apparent (E) et le coefficient de Poisson (ν) à partir de la méthode [52] puis le module isostatique (K) et le module de cisaillement (G) apparents sont calculés pour différentes vitesses de chargement en utilisant les équations 4.1 et 4.2 [41] :

$$K = \frac{E}{3(1 - 2\nu)} \quad (4.1)$$

$$G = \frac{E}{2(1 + \nu)} \quad (4.2)$$

Pour chaque condition et chaque produit, cinq comprimés sont fabriqués.

4.2.2 Résultats

Avant d'appliquer la méthodologie décrite, il est important de vérifier que la presse n'apporte pas d'effet viscoélastique par elle-même. Le système de compression a aussi des propriétés élastiques, par exemple, la machine se déforme élastiquement pendant la phase de compression ou de décompression. Il est donc important de vérifier que cette déformation élastique n'est pas dépendante du temps. Pour mesurer les déformations élastiques sur la presse, une cale en acier est comprimée entre les deux poinçons. La déformation de la cale, même si elle est faible, est prise en compte dans la mesure de la déformation de la presse (le module d'Young de la cale est $E = 220 \text{ GPa}$). Pour cette expérience, la cale est comprimée entre 0 et 90 MPa, plage qui couvre la gamme de contrainte utilisée dans la quatrième compression. La vérification a été réalisée pour les temps de compression de 30, 300, 3000 et 30000 ms, ce qui correspond à la gamme des temps de compression utilisée dans notre protocole pour déterminer la viscoélasticité du matériau. Les résultats sont présentés dans la figure 4.2. Les différentes courbes sont parfaitement superposées ce qui signifie qu'il n'y a pas d'effet viscoélastique introduit par la presse. Les propriétés élastiques de la presse sont

utilisées afin de prendre en compte les déformations de la presse pour la mesure du déplacement des poinçons.

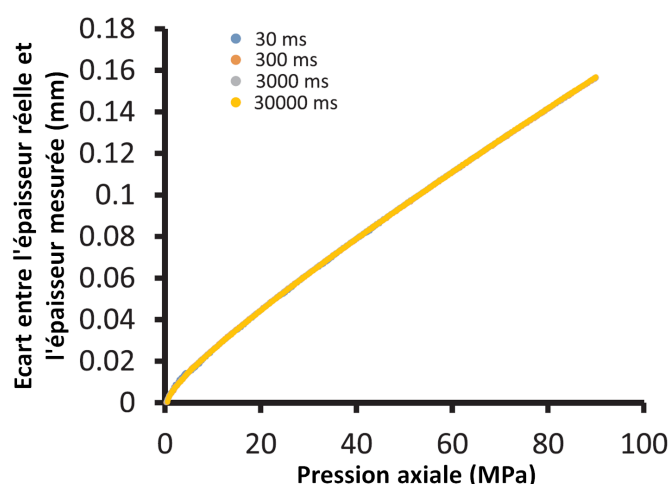


FIGURE 4.2: Ecart entre l'épaisseur réelle et l'épaisseur mesurée en fonction de la pression axiale pour différents temps de compression.

La méthode de caractérisation de la viscoélasticité décrite précédemment a été appliquée à quatre excipients pour déterminer leur comportement viscoélastique. Les porosités finales des comprimés obtenus pour chaque produit et pour chaque pression de première compression sont présentées dans le tableau 4.1.

Poudre	Masse volumique pycnométrique (g.cm ⁻³)	Pression de première compression (MPa)	Porosité (%)
GLac	1.549	100	16.2 ± 0.1
		200	10.2 ± 0.1
ACP	2.857	100	32.4 ± 0.1
		200	26.2 ± 0.1
MCC	1.566	100	12.3 ± 0.2
		200	5.9 ± 0.3
Am	1.485	100	10.5 ± 0.3
		200	5.9 ± 0.1

TABLE 4.1: Masse volumique pycnométrique des poudres utilisées et porosité obtenue après éjection.

On ne note pas de différences significatives entre les comprimés fabriqués avec le même produit et à la même pression de première compression alors que ces comprimés ont été sollicités à différents temps de chargement pour la dernière compression. En conséquence, seule une valeur de porosité pour chaque pression de compression est donnée dans le tableau 4.1.

Les modules élastiques apparents mesurés pendant l'expérience sont présentés dans le tableau 4.2, dans la figure 4.3 et dans la figure 4.4. Pour la MCC et l'Am, les résultats dans le tableau 4.2 indiquent que les modules K et G sont dépendants de la vitesse de déformation. Plus précisément, K et G augmentent quand la vitesse de déformation augmente. C'est ce que l'on attend dans le cas d'un matériau viscoélastique. Pour mieux illustrer les variations, les valeurs de G et de K ont été normalisées par la valeur obtenue pour la

plus petite vitesse de déformation (soit le plus long temps de chargement) et sont présentées dans la figure 4.3 et 4.4 .

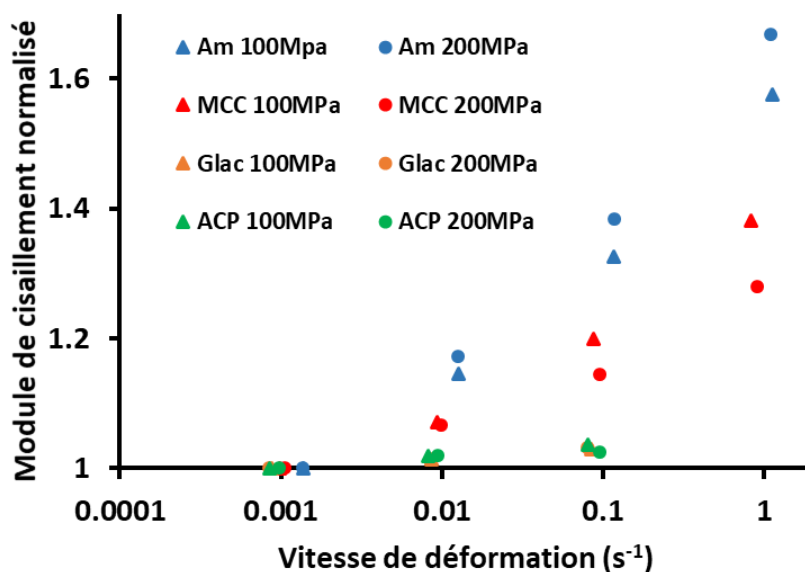


FIGURE 4.3: Module de cisaillement (G) normalisé en fonction de la vitesse de déformation.

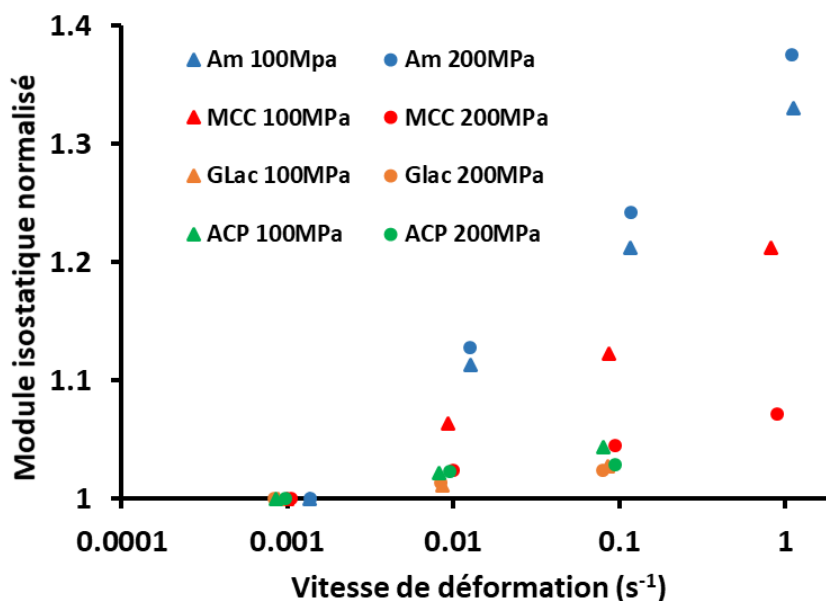


FIGURE 4.4: Module isostatique (K) normalisé en fonction de la vitesse de déformation.

Pour l'Am, entre les vitesses de déformation de 0.001 s^{-1} et 0.1 s^{-1} , l'augmentation est entre 32% et 38% pour G et entre 21% et 24% pour K . Pour la cellulose microcristalline (MCC), nous obtenons, entre les mêmes vitesses de déformation, une augmentation de G et K , respectivement entre 14% et 20%, et 4% et 12%. Par contre, les évolutions observées pour le phosphate de calcium (ACP) et le lactose monohydrate (GLac) sont toujours en dessous de quelques pourcent peu importe la vitesse de déformation.

Propriétés élastiques apparentes		E (MPa)			ν			G (MPa)			K (MPa)		
		100	200	100	200	100	200	100	200	100	200	100	200
Pression de première compression (MPa)		100	200	100	200	100	200	100	200	100	200	100	200
Poudre	Temps de chargement (<i>ms</i>)												
MCC	30000	1428(19.4)	2005(11.7)	0.323(0.002)	0.357(0.001)	540(7.6)	739(5.0)	1344(18.5)	2331(6.5)				
	3000	1529(19.1)	2130(16.3)	0.322(0.002)	0.351(0.002)	578(7.6)	788(6.9)	1429(16.6)	2386(8.8)				
	300	1700(27.5)	2273(25.5)	0.312(0.002)	0.344(0.002)	648(11.2)	845(10.5)	1508(14.9)	2436(4.5)				
	30	1941(27.3)	2517(25.6)	0.301(0.002)	0.332(0.002)	746(11.2)	945(11.1)	1629(15.8)	2498(13.9)				
Am	30000	634(2.8)	681(3.6)	0.337(0.001)	0.344(0.001)	237(1.1)	253(1.5)	649(3.1)	729(1.5)				
	3000	723(4.2)	795(2.1)	0.333(0.001)	0.339(0.001)	271(1.7)	297(0.9)	722(3.3)	822(0.8)				
	300	832(10.2)	931(4.7)	0.324(0.001)	0.329(0.001)	314(4.1)	350(1.9)	787(5.0)	906(2.5)				
	30	979(6.3)	1111(7.4)	0.311(0.004)	0.315(0.001)	373(3.2)	423(3.1)	864(15.6)	1003(5.1)				
ACP	20000	7336(51.1)	9755(36.4)	0.191(0.001)	0.195(0.001)	3079(22.3)	4082(17.2)	3959(24.4)	5330(19.3)				
	2000	7480(9.0)	9947(35.2)	0.192(0.001)	0.196(0.001)	3138(4.8)	4159(18.6)	4043(10.7)	5450(7.7)				
	200	7613(12.1)	10005(76.1)	0.193(0.001)	0.196(0.001)	3191(6.3)	4184(34.2)	4131(8.2)	5481(32.9)				
GLac	17000	4380(42.3)	5221(24.2)	0.244(0.001)	0.267(0.001)	1760(17.3)	2060(10.2)	2857(25.8)	3738(14.5)				
	1700	4441(16.1)	5282(10.7)	0.244(0.001)	0.268(0.001)	1785(6.9)	2083(5.0)	2890(10.4)	3789(11.7)				
	170	4505(13.2)	5374(14.2)	0.244(0.001)	0.266(0.001)	1810(6.2)	2123(6.0)	2936(6.1)	3827(7.5)				

TABLE 4.2: Propriétés élastiques apparentes obtenues pour tous les produits (l'écart-type est représenté entre parenthèses).

Les excipients utilisés dans cette étude ont été choisis pour leur comportement mécanique décrit dans la littérature comme énoncé précédemment. L'Am est connu pour avoir un comportement viscoélastique tout comme la MCC [47, 77]. Au contraire, on s'attend à ce que l'ACP et le GLac ne montrent pas de signe important de viscoélasticité. Les résultats présentés au-dessus sont totalement cohérents avec la littérature existante : l'Am est le plus viscoélastique des quatre produits et la MCC montre aussi un comportement viscoélastique important mais moins que l'Am. Par contre, la viscoélasticité du GLac et de l'ACP est très faible comme attendu. Ces résultats permettent de valider la méthodologie développée pour caractériser les propriétés viscoélastiques des comprimés pharmaceutiques en matrice. Comme nous l'avons vu, le GLac et l'ACP montrent une faible viscoélasticité même si la caractérisation a pu être réalisée seulement sur trois décades. La viscoélasticité, pour ces deux produits, peut donc être négligée sur la gamme de temps étudiée dans ce travail. La suite du travail sur la caractérisation de la viscoélasticité va donc être focalisée sur les résultats obtenus pour la MCC et l'Am.

En plus de montrer que la MCC et l'Am sont des produits viscoélastiques, la méthodologie développée permet d'étudier à la fois la partie déviatorique et la partie isostatique de la viscoélasticité. Généralement, dans la littérature, la partie isostatique de la viscoélasticité est négligée comparée à la partie déviatorique. Cela a été fait par exemple dans les études effectuées dans le domaine pharmaceutique sur l'observation de la décharge lors d'un cycle de compression [63]. Cette hypothèse sur la contrainte isostatique signifierait que K devrait rester constant et que G devrait varier avec la vitesse de déformation. Les résultats présentés dans la figure 4.3 et la figure 4.4 montrent clairement que la contribution de la partie isostatique pour caractériser la viscoélasticité ne peut pas être négligée dans le cas des comprimés pharmaceutiques. Même si G montre des variations plus importantes que K , ce dernier varie aussi avec la vitesse de déformation.

Comme expliqué précédemment, l'objectif d'utiliser deux pressions différentes de première compression (100 MPa et 200 MPa) est d'analyser la viscoélasticité avec deux comprimés différents pour un même produit. Les résultats de l'expérience reportés dans le tableau 4.2 montrent les différences entre deux pressions de première compression, c'est à dire pour deux comprimés avec une porosité différente (tableau 4.1). Comme attendu, pour tous les produits et pour chaque temps de chargement, K et G augmentent quand la pression de première compression augmente (soit quand la porosité diminue). Ces résultats étaient prévus selon la littérature [65]. Dans les figures 4.3 et 4.4, une évolution différente de la viscoélasticité pour chaque produit est visible quand la pression de première compression varie. Quand la pression de première compression augmente, les modules normalisés G et K augmentent pour l'Am, alors que pour la MCC, les modules normalisés diminuent. Ces résultats impliquent deux comportements différents. Pour l'Am, la viscoélasticité augmente et pour la MCC la viscoélasticité diminue quand la porosité diminue. Les résultats obtenus sont préliminaires, et une compréhension de ce phénomène nécessiterait des travaux supplémentaires qui dépassent les objectifs de cette étude.

Finalement, la méthode proposée rend possible la caractérisation de la viscoélasticité pour différents produits qualitativement et quantitativement. Pour chaque produit, nous obtenons un couple des modules G et K associé au temps de chargement (ou à la vitesse de déformation).

La suite de ce travail consiste à développer un modèle qui représente correctement le comportement viscoélastique afin de l'introduire dans un code de calcul par la méthode des éléments finis (FEM).

4.3 Modélisation du comportement viscoélastique dans les comprimés pharmaceutiques

Pour pouvoir utiliser les équations des contraintes isostatiques et déviatoriques en fonction du temps (équations 1.59 et 1.60) afin de représenter le comportement viscoélastique des comprimés, il est nécessaire de choisir une expression analytique de K et G . Comme souvent, pour modéliser la viscoélasticité, les séries de Prony ont été choisies. L'objectif de cette partie est de déterminer des coefficients de la série de Prony pour les modules G et K afin de représenter du mieux possible le comportement viscoélastique trouvé dans les expériences précédentes pour le cas de l'Am et de la MCC. La première étape consiste à trouver une approximation des coefficients de la série de Prony avec une approche analytique. Dans une seconde étape, en utilisant la simulation par la méthode des éléments finis (FEM), les coefficients de la série de Prony sont affinés avec la prise en compte du frottement entre le comprimé et la matrice évoluant en fonction de la vitesse de déformation.

4.3.1 Développement analytique de la série de Prony

Dans notre expérience, la vitesse de chargement est constante, ce qui implique que la vitesse de déformation est aussi approximativement constante :

$$\frac{d\epsilon(t)}{dt} = \frac{\epsilon}{t} = A \quad (4.3)$$

avec A la vitesse de déformation et dt un incrément de temps

Dans ce cas, les intégrales des équations 1.59 et 1.60 peuvent être calculées plus facilement. L'évolution de la contrainte isostatique (p) et de la contrainte déviatorique (q) en fonction du temps peut s'exprimer de la manière suivante :

$$q(t) = 2AG_{\infty} \left[t + \sum_{i=1}^n g_i e^{-t/\tau_i} \times \tau_i (e^{t/\tau_i} - 1) \right] \quad (4.4)$$

$$p(t) = AK_{\infty} \left[t + \sum_{i=1}^n k_i e^{-t/\tau_i} \times \tau_i (e^{t/\tau_i} - 1) \right] \quad (4.5)$$

En utilisant les équations 4.4 et 4.5, il est possible de calculer les modules apparents G et K pour différents temps de chargement. Les modules apparents trouvés sont calculés en fonction des paramètres de la série de Prony utilisée. Le but est alors de trouver la série de Prony qui permette d'obtenir analytiquement les modules apparents les plus proches possible de ceux trouvés expérimentalement (tableau 4.2).

Nous devons dans un premier temps décider du nombre de termes de la série de Prony que nous allons utiliser. Il est courant de considérer un temps caractéristique (τ_i) par décade de temps. Compte tenu du protocole analytique développé, nous avons choisi d'utiliser trois temps caractéristiques : 30 ms, 300 ms et 3000 ms. Nous utilisons donc des séries de Prony avec trois termes. Les données expérimentales avec un temps de chargement à 30000 ms sont considérées comme correspondant à un chargement quasi-statique et sont utilisées comme une première approximation pour estimer le module isostatique (K_{∞}) et le module

déviatorique (G_∞) quasi-statique. Finalement, pour déterminer les différents g_i et k_i , une méthode par identification inverse avec les expériences est utilisée. Les valeurs de g_i et k_i sont ajustées manuellement jusqu'à ce que les modules apparents calculés correspondent aux valeurs expérimentales.

Poudre	Pression de première compression(g.cm ⁻³)	Vitesse de déformation(s ⁻¹)	G (MPa)		K (MPa)	
			Expérience	Analytique	Expérience	Analytique
MCC	100	1.000	746	747	1629	1632
		0.100	648	649	1508	1511
		0.010	578	580	1429	1431
		0.001	540	541	1344	1346
	200	1.000	945	946	2498	2502
		0.100	845	847	2436	2440
		0.010	788	790	2386	2390
		0.001	739	741	2331	2335
Am	100	1.000	373	374	864	865
		0.100	314	315	787	788
		0.010	271	272	722	724
		0.001	237	237	649	650
	200	1.000	423	423	1003	1005
		0.100	350	351	906	907
		0.010	297	297	823	824
		0.001	253	254	730	731

TABLE 4.3: Comparaison des modules G et K entre les données expérimentales et l'approche analytique pour la MCC et l'Am.

La comparaison entre les valeurs expérimentales et les valeurs calculées à la fin du processus d'ajustement est proposée dans le tableau 4.3. Comme nous pouvons le voir, les séries de Prony permettent de représenter le comportement viscoélastique obtenu expérimentalement avec une bonne précision (le pourcentage d'erreur est toujours inférieur à 1%). Cela montre que l'approche analytique proposée donne de bon résultat. Néanmoins, l'approche analytique contient une simplification comparée à l'expérimentation. En effet, nous considérons que l'ensemble du comprimé est soumis à une contrainte homogène, ce qui n'est pas strictement le cas en raison du frottement entre le comprimé et la matrice. De plus, comme nous l'avons montré dans le chapitre concernant la caractérisation du frottement entre le comprimé et la matrice, le frottement dépend de la vitesse de déformation. Afin de prendre en compte cet effet, la méthode des éléments finis est utilisée pour caractériser au mieux la viscoélasticité.

4.3.2 Ajustement des paramètres à l'aide de la méthode des éléments finis

Le modèle de viscoélasticité basé sur les séries de Prony est déjà implémenté dans le code de calcul par éléments finis. Néanmoins, dans Abaqus, la formulation des séries de Prony est légèrement différente de l'expression présentée dans l'étude analytique. Dans les équations 4.1 et 4.2, g_i et k_i correspondent à des modules normalisés par rapport aux modules infinis (G_∞, K_∞). Dans Abaqus, les paramètres correspondent aux modules normalisés par rapport aux modules initiaux (modules instantanés). Les paramètres calculés précédemment sont donc transformés pour être implémentés dans le code. Par contre, pour des raisons de

clarté, dans la suite du texte, nous allons toujours exprimer les paramètres des séries de Prony basées sur les modules infinis formulés dans les équations 4.1 et 4.2.

Les simulations réalisées représentent des compressions correspondant aux temps de chargement expérimentaux utilisés (environ 30 ms, 300 ms et 3000 ms). La simulation nous permet d'obtenir l'évolution des forces axiales, radiales et de l'épaisseur du comprimé. Ces valeurs sont utilisées pour calculer les contraintes et les déformations sur le comprimé lors du chargement et ainsi déterminer les modules élastiques apparents comme expliqué dans la partie expérimentale. Les paramètres de la simulation sont les mêmes que dans les simulations sur le frottement, la seule différence est que le comportement du comprimé est seulement représenté par une loi viscoélastique (plus de prise en compte de la déformation plastique).

Les simulations sont dans un premier temps réalisées avec les paramètres déterminés analytiquement, puis ils sont modifiés pour trouver les modules élastiques apparents les plus proches possible des valeurs expérimentales en prenant en compte les frottements entre la matrice et le comprimé dépendant de la vitesse de déformation. Les calculs ont été appliqués aux deux produits viscoélastiques étudiés précédemment, la MCC et l'Am.

La seule différence entre l'approche analytique et la méthode des éléments finis est l'introduction du frottement. Les résultats obtenus dans la simulation montrent que le frottement favorise seulement une légère augmentation de tous les modules apparents d'une valeur presque constante. Par conséquent, pour améliorer les correspondances entre les valeurs simulées et les valeurs expérimentales, il est seulement nécessaire de diminuer légèrement (environ 0.5%) les modules infinis sans changer les valeurs des paramètres g_i et k_i . Les valeurs obtenues sont très proches de celles présentées dans le tableau 4.3 avec une erreur entre les valeurs expérimentales et les valeurs numériques toujours inférieures à 1%. Cela signifie que les séries de Prony sont bien adaptées pour représenter le comportement viscoélastique des comprimés pharmaceutiques lors de simulation par la méthode des éléments finis.

Le tableau 4.4 montre les coefficients des séries de Prony obtenus dans la simulation pour la MCC et l'Am. Les g_i et k_i montrent la même tendance que ceux trouvés dans les figures 4.3 et 4.4. Par exemple, les g_i sont supérieurs aux k_i ce qui signifie que le comportement déviatorique est plus important que le comportement isostatique. Néanmoins, les paramètres des séries de Prony permettent d'aller plus loin dans la caractérisation du comportement viscoélastique car ils donnent accès à l'importance des différents temps caractéristiques. Il est intéressant de noter que la viscoélasticité est présente à la fois aux temps caractéristiques longs et courts. Un comportement viscoélastique à des temps caractéristiques longs était attendu. Il est en effet bien connu que les comprimés d'Am et de MCC continuent de s'expandre après l'éjection, et que cette expansion se poursuit pendant plusieurs heures. Le terme à 3000 ms pourrait correspondre à une expansion juste après la phase de décharge du comprimé. Bien sur, il est possible que des temps plus longs soient également à considérer mais ils dépassent les objectifs de cette étude qui sont plus focalisés sur les temps caractéristiques intervenant pendant le cycle de compression.

Les résultats présentés dans le tableau 4.4 montrent également que la viscoélasticité n'est pas seulement limitée aux temps longs. Le terme à 30ms montre les coefficients g_i et k_i les plus grands pour les deux matériaux et donc un comportement viscoélastique important sur les temps courts. Les termes aux temps caractéristiques courts dans les séries de Prony sont ceux s'exprimant le plus lors de la compression (le cycle de compression dure généralement bien moins de 1s). Cela signifie que la viscoélasticité joue bien un rôle lors de la compression. Ainsi, l'inclure dans la simulation numérique est indispensable pour représenter

correctement le comportement pendant un cycle de compression de certains types de produits.

Produit	Pression de première compression (MPa)	g_i	k_i	T_i	E_∞ (MPa)	ν_∞
MCC	100	0.2330	0.1345	30	1400.8	0.323
		0.1390	0.0290	300		
		0.1130	0.1090	3000		
	200	0.1990	0.0377	30	1978.7	0.358
		0.0540	0.0107	300		
		0.1120	0.0405	3000		
Am	100	0.3410	0.1685	30	619.7	0.338
		0.1490	0.0480	300		
		0.2430	0.1950	3000		
	200	0.3860	0.1880	30	664.7	0.346
		0.1780	0.0590	300		
		0.2880	0.2200	3000		

TABLE 4.4: Les paramètres des séries de Prony pour la MCC et l'Am en simulation.

4.4 Simulation d'un essai de relaxation sur un comprimé pharmaceutique

Le comportement viscoélastique vient d'être caractérisé pour deux produits : la cellulose microcristalline (MCC) et l'amidon (Am). Nous allons maintenant simuler le comportement viscoélastique d'un comprimé lors d'un test de relaxation afin de comparer les résultats avec les données expérimentales.

Afin de représenter du mieux possible le comportement viscoélastique du comprimé, le cycle de compression développé pour la caractérisation de la viscoélasticité sera utilisé en cherchant notamment à modéliser la quatrième compression avec la relaxation au sommet car le comprimé est dans un état de déformation élastique (figure 4.1).

Le déplacement symétrique des poinçons est extrait à partir des données expérimentales au cours de la quatrième compression. Malheureusement le signal est bruité ce qui implique de le modifier à l'aide d'une fonction d'interpolation et/ou d'ajustement pour éviter des instabilités lors de la simulation (figure 4.5). L'épaisseur du comprimé au début de la quatrième compression est utilisée comme référence pour le début de la simulation. La variation du coefficient de frottement dynamique est aussi prise en compte dans la simulation. Comme nous l'avons vu précédemment, le coefficient de frottement peut être responsable d'une légère relaxation. Le comportement viscoélastique du comprimé est défini par les paramètres élastiques (E et ν) et une loi de Prony à trois temps caractéristiques. Les paramètres utilisés correspondent à la MCC à 100 MPa dans le tableau 4.4.

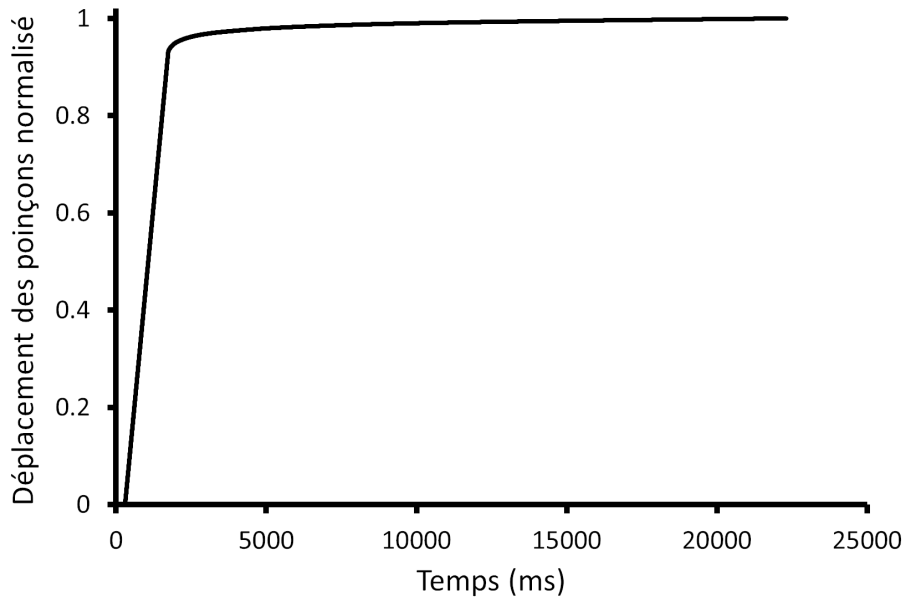


FIGURE 4.5: Déplacement des poinçons pendant le cycle de compression après ajustement.

Dans cette simulation un nouvel effet est pris en compte : la déformation de la machine. Lors d'une compression, la contrainte appliquée sur le comprimé est importante (200 MPa), ce qui induit aussi une déformation élastique (la machine n'a pas de déformation dépendante du temps comme montré dans la figure 4.2) au niveau de l'ensemble des pièces en contact avec les poinçons. Sur la figure 4.5, on voit que les poinçons continuent de se déplacer pendant la phase de relaxation (partie de la courbe où le déplacement des poinçons augmente faiblement). Le déplacement est lié à la déformation élastique de la machine. Pendant la phase de relaxation, la pression diminue du fait de la relaxation viscoélastique de la poudre. Ceci a pour conséquence une diminution de la déformation de la machine (qui dépend de la pression) et donc aussi une diminution de l'épaisseur du comprimé. Les pièces mécaniques ayant un impact sur la déformation de la machine impliquent des déformations élastiques non-linéaires comme on peut le voir sur la figure 4.2. L'intérêt de représenter la déformation de la machine est de simuler du mieux possible le comportement du comprimé viscoélastique lors d'un test de relaxation.

Pour représenter du mieux possible ce comportement, nous allons modéliser la déformation élastique non-linéaire par une loi hypoélastique. Afin de déterminer les paramètres de la loi, une compression sur une cale en acier de 5mm d'épaisseur et de diamètre 11.28mm est réalisée. Cette compression permet de mesurer l'ensemble des variations de longueur (Δh_{totale}) dû aux déformations élastiques avec :

$$\Delta h_{totale} = \Delta h_{machine} + \Delta h_{cale} \quad (4.6)$$

La déformation de la cale (ϵ_{cale}) est estimée à l'aide de la loi de Hooke (équation 1.7) car nous connaissons le module d'Young de la cale ($E_{cale}=210000$ MPa). Cette déformation permet de calculer la variation de longueur de la cale (Δh_{cale}). La variation de longueur totale (Δh_{totale}) est mesurée à l'aide des capteurs de déplacement de la machine. Le calcul et la mesure des deux variations de longueur permettent d'obtenir la variation d'épaisseur due à la machine ($\Delta h_{machine}$). Dans la partie expérimentale, nous ne parlons pas de déformation de la machine mais de variation de la distance car nous ne connaissons pas exactement la distance entre les capteurs de la machine et cette donnée n'est pas utile pour la suite dans la partie modélisation. Nous connaissons actuellement la variation de la longueur entre les capteurs de la machine pour une gamme de pression étudiée (de 0 à 200 MPa). Dans la simulation, une longueur arbitraire de 8mm a été choisie pour représenter chaque ensemble lié aux poinçons (la partie de la machine qui se

déforme). La déformation des poinçons et de la machine est alors calculée par rapport à cette longueur de référence.

Les paramètres utiles dans la loi hypoélastique implémentée dans le logiciel de calcul sont : le module d'Young et le coefficient de Poisson. Un coefficient de Poisson nul est considéré car nous nous intéressons seulement à la déformation de la machine dans la direction de compression. Dans la loi hypoélastique le module d'Young évolue en fonction de l'invariant du tenseur des déformations I_1 :

$$I_1 = tr(\underline{\underline{\epsilon}}) \quad (4.7)$$

avec $\underline{\underline{\epsilon}}$ le tenseur des déformations.

La déformation des poinçons est considérée uniaxiale dans la direction de compression (ϵ_{11}) donc :

$$I_1 = \epsilon_{11} \quad (4.8)$$

Cela signifie que le module d'Young des poinçons évolue en fonction de la déformation reçue comme sur la figure 4.6 . Il est important de noter que le module d'Young utilisé dans la simulation n'est pas un module réel du matériau mais un module apparent défini à partir de la longueur choisie pour les poinçons dans la simulation.

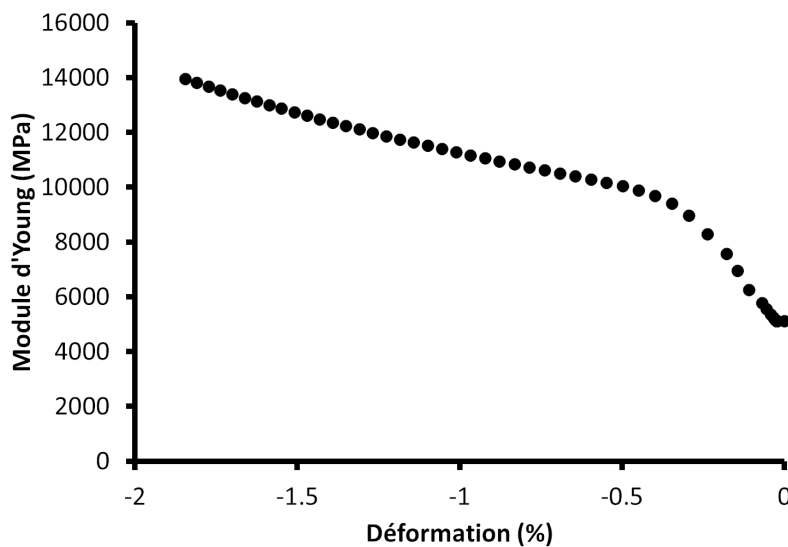
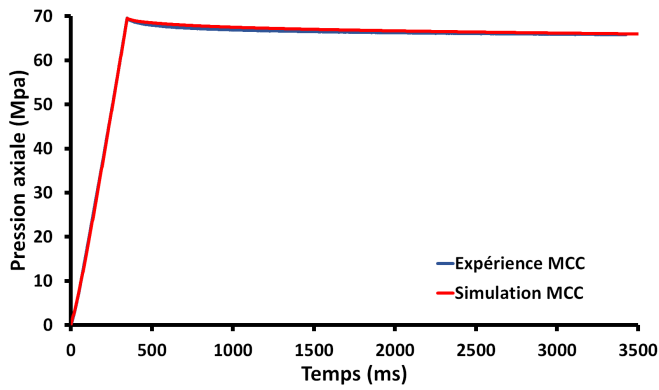


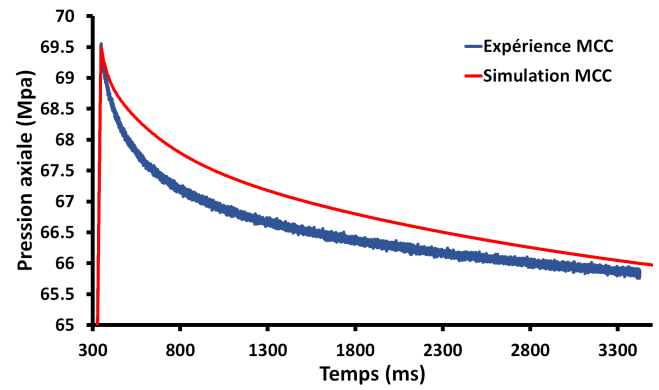
FIGURE 4.6: Evolution du module d'Young dans le cas d'une loi hypoélastique.

Finalement, les résultats des simulations par éléments finis nous permettent de comparer les contraintes axiale et radiale par rapport aux résultats expérimentaux comme nous pouvons le voir dans les figures 4.7 et 4.8.

La phase de chargement est très bien représentée puisque les deux courbes sont quasi-superposées ainsi que la contrainte axiale maximum au sommet. En revanche, sur la phase de relaxation en simulation, la contrainte axiale est légèrement sur-estimée surtout au début de la relaxation (environ 0.5 MPa au maximum). Afin d'avoir une meilleure caractérisation et une chute plus importante de la contrainte en simulation au début de la relaxation, nous aurions besoin de caractériser le comportement viscoélastique sur des temps plus courts.

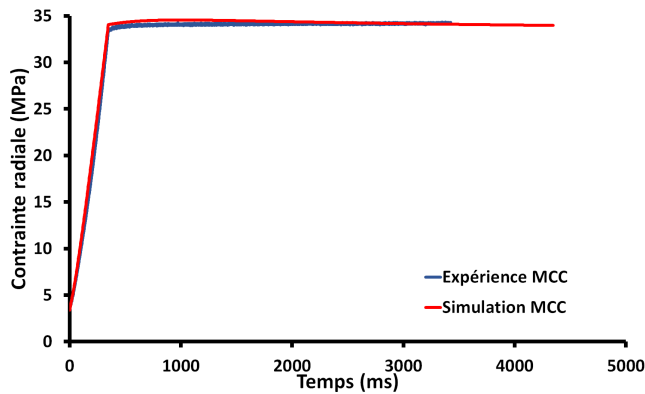


(a) Vue d'ensemble

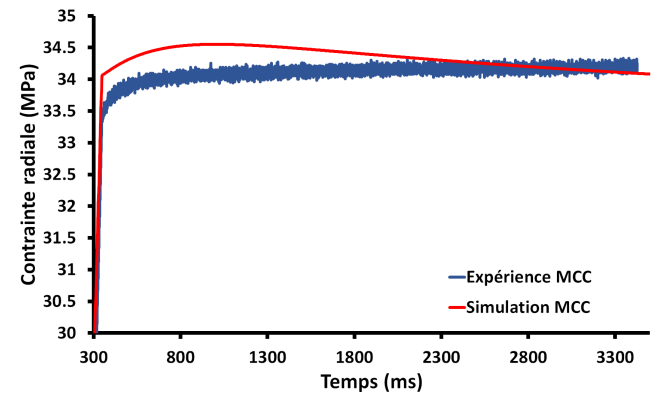


(b) Zoom sur la phase de relaxation

FIGURE 4.7: Comparaison entre l'expérience et la simulation de la contrainte axiale en fonction du temps pour un essai de relaxation.



(a) Vue d'ensemble



(b) Zoom sur la phase de relaxation

FIGURE 4.8: Comparaison entre l'expérience et la simulation de la contrainte radiale en fonction du temps pour un essai de relaxation.

La contrainte radiale est légèrement sur-estimée aussi (1 MPa au maximum) pendant la phase de chargement lors de la simulation. Ensuite pendant la phase de relaxation deux comportements différents sont visibles. La contrainte radiale sur la courbe expérimentale continue de légèrement augmenter en raison du signal de déplacement des poinçons. Par contre, dans le cas de la simulation, la contrainte radiale maximum monte plus haut que l'expérience puis ensuite elle relaxe jusqu'à se retrouver sur la courbe expérimentale, voire en dessous. Le fait que la contrainte radiale augmente dans l'expérience et dans la simulation peut s'expliquer de la manière suivante :

A partir du tenseur des contraintes ($\underline{\underline{\sigma}}$) et de l'expression de la contrainte équivalente isostatique (p) et déviatorique (q), on peut écrire que :

$$p = \frac{\sigma_{ax} + 2\sigma_{rad}}{3} \quad (4.9)$$

$$q = |\sigma_{ax} - \sigma_{rad}| \quad (4.10)$$

avec σ_{ax} et σ_{rad} les contraintes axiale et radiale.

Dans la cas où la contrainte axiale est toujours plus grande que la contrainte radiale on peut écrire :

$$\sigma_{ax} = p + \frac{2}{3}q \quad (4.11)$$

$$\sigma_{rad} = p - \frac{q}{3} \quad (4.12)$$

A partir de l'équation 4.12, on voit que si la contrainte q diminue beaucoup plus fortement que la contrainte p alors il est possible d'avoir au cours de la relaxation une contrainte radiale qui augmente en même temps qu'une contrainte axiale qui diminue. c'est ce qui se passe au début de la relaxation.

Les paramètres de la simulation permettent tout de même de représenter correctement le comportement viscoélastique d'un comprimé de manière qualitative et quantitative.

4.5 Observation de la viscoélasticité lors de la phase de décharge

Une dernière expérience est réalisée concernant la viscoélasticité afin d'observer le comportement du matériau lors de la phase de décharge. Le cadre expérimental utilisé se rapproche des tests réalisés par Rippie [63] et Danielson [16]. Avec l'aide des connaissances acquises dans les expériences précédentes nous allons tenter de voir les effets viscoélastiques sur la dernière phase du cycle de production. L'expérience consiste à effectuer un cycle de compression classique et à mesurer la contrainte radiale résiduelle, c'est à dire lorsque la contrainte axiale devient nulle. Il est relativement difficile de mesurer de manière précise et reproductible cette contrainte radiale. Nous avons fait le choix de mesurer la contrainte radiale pour une valeur de 1 MPa en contrainte axiale car cette valeur est proche du point de mesure de la contrainte radiale résiduelle réelle (contrainte axiale nulle). L'avantage est que la mesure est reproductible et qu'elle rend facilement possible l'automatisation du traitement des données à l'aide d'un programme.

L'idée est de décharger le matériau à deux vitesses différentes mais de garder le même temps de chargement et de maintien. Il est important de noter que lors de la phase de décharge, la viscoélasticité risque de ne pas être le seul phénomène observé.

Le changement de vitesse d'une étape du cycle de compression est effectuée en faisant évoluer le temps de celle-ci alors que le déplacement des poinçons reste le même entre deux essais à des vitesses différentes. La phase de chargement est très lente, environ 4500 ms (1 mm/s), afin de minimiser l'effet visqueux. Une consigne sur le temps de maintien au sommet de 100 ms est demandée à l'automate mais ce temps n'est pas complètement respecté. Lorsque le temps de déchargement est de 100 ms (10 mm/s) le temps de maintien au sommet est d'environ 110 ms et, lorsque le temps de déchargement est de 4500 ms (0.1 mm/s) le temps de maintien est d'environ 140 ms. Un léger biais est présent sur le temps de maintien comme on peut le voir sur la figure 4.9 à travers l'exemple de la MCC pour une pression axiale maximum de 100 MPa.

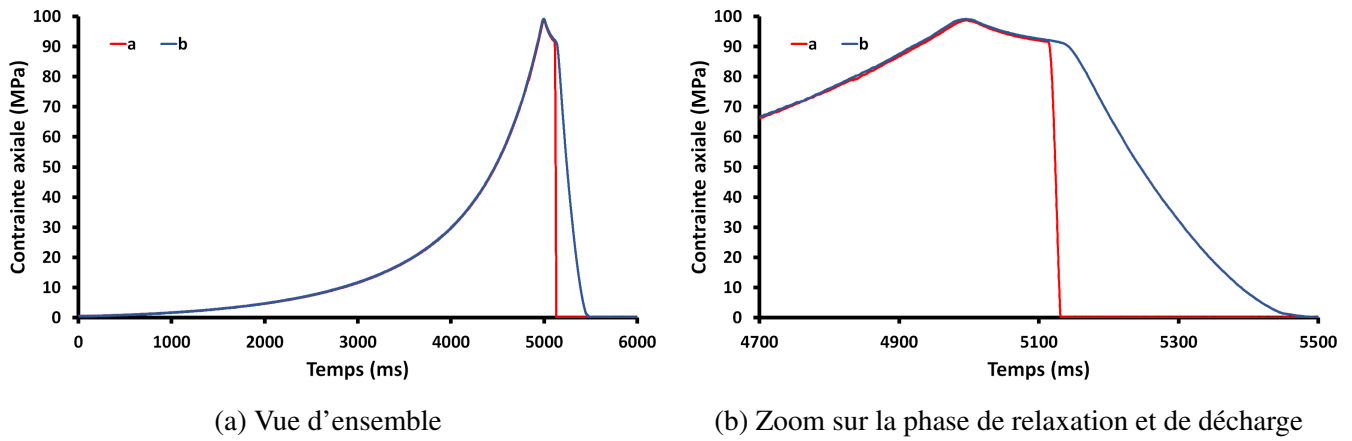


FIGURE 4.9: Cycle de compression de l'expérience concernant la phase de déchargement : Courbe a) chargement en 4500 ms, maintien 100 ms et déchargement 100 ms / Courbe b) chargement en 4500 ms, maintien 100 ms et déchargement 4500 ms.

Cette méthodologie a été appliquée sur les quatre poudres utilisées précédemment dans la partie sur la viscoélasticité : MCC, Am, GLac et ACP. Pour chaque vitesse et chaque poudre dix comprimés sont fabriqués pour deux pressions axiales maximales différentes choisies arbitrairement : 100 MPa et 200 MPa (pour l'ACP et le GLac) ou 250 MPa (pour la MCC ou l'Am). La contrainte radiale résiduelle dépend de la contrainte axiale maximale utilisée. Pour chaque expérience, afin d'éviter un biais sur la mesure due à la légère variation de la contrainte axiale d'un comprimé à l'autre, nous avons tracé l'évolution de la contrainte radiale à 1 MPa en fonction de la contrainte axiale sur l'intervalle considéré (c'est à dire autour de la valeur cible). Puis un ajustement linéaire a été effectué et l'équation obtenue a été utilisée pour calculer la contrainte radiale à 1 MPa pour la contrainte cible (figure 4.10).

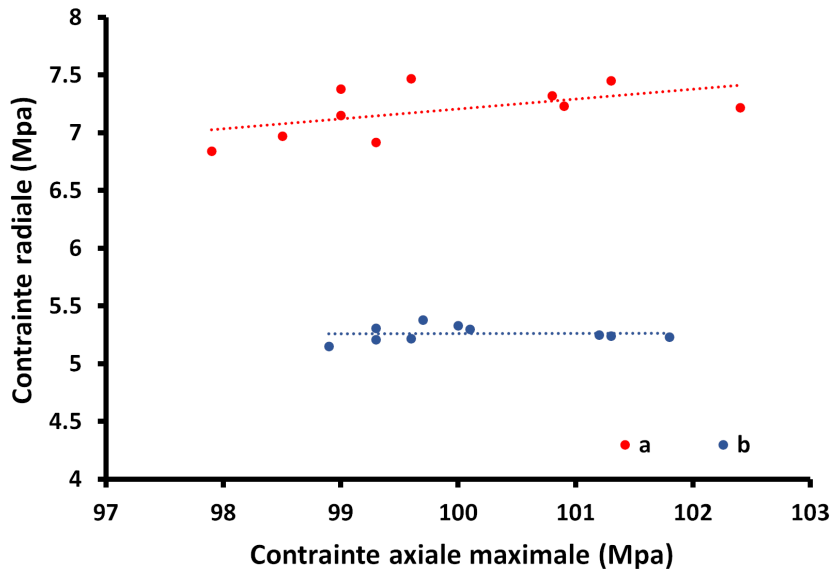


FIGURE 4.10: Exemple des droites d'interpolations pour le cas de la MCC à 100 MPa : Courbe a) chargement en 4500 ms, maintien 100 ms et déchargement 100 ms / Courbe b) chargement en 4500 ms, maintien 100 ms et déchargement 4500 ms.

L'ensemble des résultats sont présentés dans le tableau 4.5 pour les différentes poudres. Les temps de chargement, maintien et déchargement sont les temps que l'automate reçoit en consigne. Pour chaque

essai une valeur de contrainte radiale interpolée obtenue au moment de la décharge pour une pression axiale de 1 MPa est mesurée (CRPP1). Afin de mieux se rendre compte de l'effet de la vitesse de déformation, le rapport entre la valeur obtenue pour la vitesse de déchargement la plus rapide (100ms) et celle obtenue pour la valeur de la vitesse de déchargement la plus lente (4500ms) est calculé pour tous les produits et toutes les pressions de compression (Ratio).

Produit	Pression axiale maximum (MPa)	Chargement (ms)	Maintien (ms)	Déchargement (ms)	CRRP1 (MPa)	Ratio
ACP	100	4500	100	4500	10.54	1.17
		4500	100	100	12.30	
	200	4500	100	4500	26.30	1.07
		4500	100	100	28.21	
GLac	100	4500	100	4500	9.95	1.13
		4500	100	100	11.26	
	200	4500	100	4500	27.07	1.13
		4500	100	100	30.71	
MCC	100	4500	100	4500	5.26	1.37
		4500	100	100	7.21	
	250	4500	100	4500	6.36	1.59
		4500	100	100	10.13	
Am	100	4500	100	4500	3.29	1.64
		4500	100	100	5.40	
	250	4500	100	4500	4.20	1.90
		4500	100	100	7.98	

TABLE 4.5: Mesure de la contrainte radiale pour une pression axiale de 1 MPa pendant la phase de déchargement.

Les valeurs de CRPP1 données dans le tableau 4.5, indiquent clairement que la contrainte radiale pour une pression axiale de 1 MPa n'est pas du tout la même entre les produits. Il y a clairement deux catégories. L'ACP et le GLac ont une contrainte radiale résiduelle élevée alors que pour la MCC et l'Am la contrainte radiale est beaucoup plus faible. Ces résultats sur le paramètre CRPP1 compliquent la comparaison entre les produits, c'est pourquoi nous avons calculé le ratio entre les valeurs pour les différentes vitesses de déchargement afin de pouvoir comparer la variation de la contrainte radiale en pourcentage.

Le ratio de la contrainte radiale résiduelle à 1 MPa est supérieur à un pour toutes les poudres. Cela signifie que la contrainte radiale est plus importante lorsque la vitesse de déchargement augmente. Lors de la caractérisation de la viscoélasticité, nous avons vu que l'ACP et le GLac sont très peu viscoélastiques

alors que la MCC et l'Am le sont plus fortement. Les comportements que nous avons décrits se retrouvent aussi dans cette expérience avec l'ACP et le GLac montrant les ratios les plus petits (ratio 1.17 et 1.13 au maximum pour le l'ACP et le GLac). L'Am a le ratio le plus fort comme nous pouvions nous y attendre (ratio de 1.90 au maximum) et la MCC a une sensibilité légèrement moins importante (ratio de 1.59 au maximum) que l'Am comme dans la partie de la caractérisation de la viscoélasticité.

L'expérience développée permet effectivement de voir l'effet viscoélastique des matériaux, surtout pour les plus sensibles, au cours de la phase de déchargement. Par contre, d'autres effets dépendants de la vitesse peuvent intervenir lors de cette phase de déchargement comme un comportement viscoplastique lié à la rupture de liaisons entre les grains au sein du comprimé. Les résultats peuvent être légèrement modifiés par cet effet. Cela peut être la raison pour laquelle nous voyons une certaine sensibilité à la vitesse de déchargement de l'ACP et du GLac.

On remarque aussi que les ratios évoluent pour un même produit entre les essais avec deux pressions axiales maximales différentes. Pour l'ACP et le GLac la variation des ratios est faible par contre une différence importante est visible pour la MCC (passage d'un ratio de 1.37 pour 100 MPa à 1.59 pour 250 MPa) et l'Am (passage d'un ratio de 1.64 pour 100 MPa à 1.90 pour 250 MPa). Pour fabriquer un comprimé à 250 MPa la déformation est plus importante que pour un comprimé fabriqué 100 MPa. Cette remarque est aussi valable pour la déformation élastique. Cela signifie que la phase de déchargement dure plus longtemps pour un comprimé réalisé avec une contrainte maximale à 250 MPa. Nous avons vu que le comportement viscoélastique est lié aux temps caractéristiques sollicités. Le fait de mettre plus de temps à décharger le comprimé peut impliquer de solliciter des temps caractéristiques différents et donc augmenter le comportement viscoélastique.

4.6 Conclusion

La méthodologie de caractérisation développée dans ce travail a permis d'isoler la viscoélasticité du matériau avec un cycle de compression spécial en utilisant différentes vitesses de déformations. Quatre excipients pharmaceutiques différents ont été étudiés avec succès et il a été trouvé, comme attendu, que le GLac et l'ACP ont un comportement viscoélastique très faible, contrairement à la MCC et à l'Am. De plus, l'Am s'est avéré plus viscoélastique que la MCC.

Les séries de Prony ont été utilisées pour représenter le comportement viscoélastique analytiquement. Les termes des séries de Prony ont d'abord été identifiés en utilisant l'approche analytique. Ensuite une approche numérique par la méthode des éléments finis (FEM) a été utilisée pour affiner les résultats en prenant en compte le frottement dépendant de la vitesse de déformation. Nous avons constaté que les séries de Prony permettent de représenter correctement le comportement viscoélastique des comprimés pharmaceutiques. De plus, les paramètres des séries de Prony obtenus ont permis de quantifier le comportement viscoélastique.

En plus d'une nouvelle méthode pour quantifier le comportement viscoélastique, cette étude met en évidence deux résultats importants. Premièrement, dans le cas des comprimés pharmaceutiques, le comportement viscoélastique ne se limite pas aux termes déviatoriques. La partie isostatique, même si elle est moins importante, ne peut être négligée, contrairement à ce qui a été supposé dans la littérature pharmaceutique. L'autre point est que la viscoélasticité est présente à des temps courts et longs. Les termes aux temps courts indiquent que la viscoélasticité peut jouer un rôle pendant la compression et pas seulement après

la compression pendant la phase de relaxation. Il faut noter que des effets avec des temps caractéristiques plus courts peuvent être présents mais il n'est pas possible de les caractériser avec la méthodologie développée.

Les modules élastiques apparents des comprimés pharmaceutiques peuvent être influencés par la vitesse de déformation. Ceci est important à considérer quand on compare les résultats des modules élastiques trouvés dans différentes études, car les conditions peuvent différer considérablement d'une étude à l'autre.

De plus, les séries de Prony peuvent être utilisées dans les simulations numériques pour représenter le comportement viscoélastique des poudres pendant la compression comme nous l'avons vu pour un test de relaxation. Cette simulation met en évidence que la méthodologie développée permet de caractériser correctement le comportement viscoélastique des comprimés pendant la phase de chargement et de relaxation. Néanmoins, certaines limitations dans le code de calcul sont apparues. Par exemple, dans la version actuelle d'Abaqus (6.13), il n'est pas possible d'utiliser simultanément la loi de comportement viscoélastique et plastique. L'utilisation de ce modèle pourrait donc nécessiter le développement d'une loi de comportement par l'utilisateur à implémenter dans le code de calcul par éléments finis utilisé.

Enfin, dans une dernière expérience, le comportement viscoélastique des comprimés a été observé lors de la phase de décharge. Nous retrouvons à nouveau un comportement viscoélastique important pour l'Am suivi de la MCC. Le GLac et l'ACP montrent un comportement légèrement visqueux mais il faut être vigilant pendant l'expérience de décharge car un comportement viscoplastique peut aussi intervenir. C'est à présent cet aspect de viscoplasticité qui va être envisagé dans la dernière partie de ce manuscrit.

CHAPITRE

5

CARACTÉRISATION DE LA VISCOPLASTICITÉ DES COMPRIMÉS PHARMACEUTIQUES

Sommaire

5.1	Introduction	142
5.2	Etude préliminaire : Observation de l'effet viscoplastique lors la phase de chargement et de maintien	142
5.2.1	Méthodologie	143
5.2.2	Résultats	144
5.3	Première approche pour la caractérisation de la viscoplasticité lors de la phase de chargement : Compression à vitesse constante	147
5.3.1	Observation expérimentale : Evolution de la contrainte en fonction de la masse volumique du comprimé dans la matrice	148
5.3.1.1	Méthodologie expérimentale	148
5.3.1.2	Résultats expérimentaux	148
5.3.2	Caractérisation de la viscoplasticité pour les cas du GLac et de l'AE	150
5.3.2.1	Hypothèses à prendre en compte pour la caractérisation	150
5.3.2.2	Introduction à la méthode de caractérisation	151
5.3.2.3	Détermination de la vitesse de déformation	152
5.3.2.4	Développement de la méthode de caractérisation	153
5.3.2.5	Résultats de la caractérisation	154
5.4	Deuxième approche pour la caractérisation de la viscoplasticité : variation de la vitesse de déformation et relaxation pendant le cycle de compression	156
5.4.1	Méthodologie de la deuxième approche	156

5.4.2	Résultats de l'expérience du Cas 1 : Compression à vitesse variable sans relaxation	158
5.4.3	Résultats de l'expérience du Cas 2 : Compression à vitesse variable avec relaxation	159
5.5	Combien de temps faut-il pour que le matériau atteigne un état d'équilibre?	162
5.5.1	Méthodologie	162
5.5.2	Résultats	163
5.6	Pour aller plus loin : Essais d'écroissage sur des matériaux viscoélastiques et visco-plastiques	164
5.6.1	Écroissage à vitesse constante	165
5.6.2	Écroissage à vitesse variable sans relaxation	165
5.6.3	Écroissage à vitesse variable avec relaxation	167
5.7	Conclusion	167

5.1 Introduction

Un dernier aspect de la dépendance à la vitesse de déformation va être étudié dans ce chapitre. Précédemment, nous avons caractérisé et modélisé le comportement viscoélastique en effectuant différentes expériences. A présent, nous allons chercher à caractériser l'autre effet visqueux intervenant dès le début de la compression d'un milieu granulaire : la viscoplasticité.

Dans la littérature de la compression pharmaceutique, le sujet de la viscoplasticité est très souvent oublié et pourtant il est fondamental vis-à-vis des propriétés finales du comprimé. Le comprendre et le caractériser pourrait permettre par la suite de mieux interpréter l'effet de la vitesse de compression sur la compressibilité et sur la cohésion finale du comprimé. Ces aspects sont fondamentaux dans les problématiques de transposition industrielle mais aussi dans l'apparition des défauts par exemple. Comme présenté dans la partie état de l'art, aucun travail portant spécifiquement sur le sujet de la viscoplasticité n'a été effectué dans le domaine de la compression pharmaceutique. Dans la suite de ce manuscrit nous allons nous appuyer sur les méthodes expérimentales développées et les résultats publiés dans des domaines parallèles comme les métaux ou les céramiques.

Dans ce chapitre, un certain nombre d'expériences sont réalisées afin de comprendre le comportement viscoplastique des comprimés pharmaceutiques. Pendant le cycle de compression deux types de comportements plastiques, et donc potentiellement viscoplastiques, peuvent exister. Le premier comportement intervient pendant la phase de chargement et de maintien, lorsque les grains se déforment. Le second intervient pendant la phase de déchargement et correspond à des phénomènes de rupture des liens entre les grains. Dans le cadre de ce travail, nous allons nous intéresser au comportement viscoplastique lié à la déformation des grains pendant la phase de chargement et de maintien.

Une première expérience est réalisée pour mettre en évidence l'effet viscoplastique. Pour cela, nous étudions d'abord l'influence de la variation de la vitesse de chargement et du temps de maintien sur la masse volumique finale des comprimés. Cette expérience permet de savoir comment agit le comportement viscoplastique sur les deux phases de fabrication du comprimé : chargement et maintien. Nous ne nous intéressons pas à la phase de déchargement dans ce manuscrit car, comme dit précédemment, c'est un autre mécanisme qui intervient, à savoir la rupture de liens entre les grains. Pour comprendre et analyser la phase de chargement, une expérience cherchant à étudier la viscoplasticité pendant cette phase a ensuite été mise en place par des essais d'écroutissage à vitesse constante. Puis, une seconde série d'expériences est réalisée avec des essais d'écroutissage à vitesse de déformation variable et pouvant comporter des étapes de relaxation. Ces essais permettent de reproduire des effets d'accélération, de ralentissement et de relaxation que l'on peut retrouver dans un cycle de compression. Enfin, des essais de relaxation sont réalisés dans le but d'observer le temps dont les matériaux ont besoin pour revenir dans un état d'équilibre.

5.2 Etude préliminaire : Observation de l'effet viscoplastique lors la phase de chargement et de maintien

Dans une première observation, nous souhaitons mettre en évidence l'effet viscoplastique lors de la phase de chargement et de maintien en utilisant la masse volumique du comprimé une fois éjecté comme paramètre de référence. Comme nous l'avons dit dans la partie état de l'art, il est connu que la compressibilité (évolution de la fraction solide en fonction de la pression de compression) peut évoluer en fonction de la

vitesse de chargement, c'est à dire que pour une même pression de compression, la fraction solide finale et donc la masse volumique est différente pour des comprimés obtenus à même pression de compression, mais avec deux vitesses de chargement. Or un changement de masse volumique est lié à une modification de la déformation plastique au cours de la compression. Cette modification de la déformation plastique en fonction de la vitesse de compression correspond donc à la signature d'un comportement viscoplastique.

5.2.1 Méthodologie

Afin d'observer l'effet viscoplastique lors de la phase de chargement et de maintien une méthodologie a été mise en place. Celle-ci consiste à effectuer une seule compression mais en faisant varier la vitesse de chargement et le temps de maintien du comprimé sous pression, la vitesse de déchargement étant fixée.

Deux temps de chargement (permettant de fixer deux vitesses de chargement) ont été choisis, 250 ms ($\approx 10\text{mm/s}$) et 3000ms ($\approx 1\text{mm/s}$), ainsi que deux temps de maintien, 250 ms et 3000 ms. Pendant la phase de décharge le temps est fixé à 3000 ms ($\approx 1\text{mm/s}$). Les temps choisis correspondent au temps total de déplacement des poinçons (ou de maintien) pendant chaque phase. Pendant la phase de chargement cela comprend le temps du tassement et de la compression et pendant la phase de déchargement, le contact entre les poinçons et le comprimé est perdu rapidement, c'est à dire bien avant la fin de déplacement des poinçons. Ainsi, les temps de chargement et de déchargement ne correspondent donc pas aux temps réels de compression et de décompression (voir figure 5.1). Enfin, pour chaque matériau, deux pressions maximales de compression ont été testées : 100 MPa et 200 MPa. Les comprimés sont fabriqués avec des poinçons de diamètre 11.28 mm et avec une surface active plane. Les matériaux étudiés pendant cette expérience sont essentiellement les mêmes que dans la partie sur la viscoélasticité : le GLac, l'ACP, la MCC et l'Am auxquels le D160 est ajouté. Le GLac, l'ACP et le D160 ont été sélectionnés car ils ne sont pas ou peu viscoélastiques, ce qui veut dire que si un comportement dépendant de la vitesse de déformation apparaît au cours des essais alors il correspondra à un effet viscoplastique. Enfin, la MCC et l'Am ont été choisis pour observer le comportement des matériaux viscoélastiques et viscoplastiques.

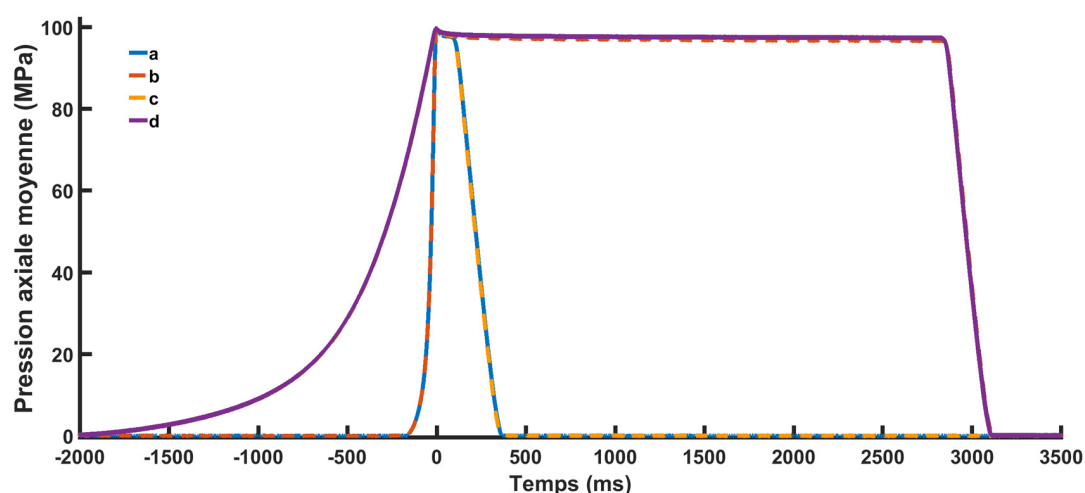


FIGURE 5.1: Exemple de cycles pour observer l'effet viscoplastique pendant la phase de chargement et maintien : a) Chargement 250 ms / Maintien 250 ms / Déchargement 3000 ms b) Chargement 250 ms / Maintien 3000 ms / Déchargement 3000 ms c) Chargement 3000 ms / Maintien 250 ms / Déchargement 3000 ms d) Chargement 3000 ms / Maintien 3000 ms / Déchargement 3000 ms.

Pour évaluer le comportement viscoplastique au cours des phases de chargement et de maintien, nous nous intéressons à la masse volumique du comprimé après éjection. Les mesures d'épaisseur, de diamètre et

de masse sont réalisées 48 heures après la fabrication pour annuler tout effet de la viscoélasticité. Pendant la phase de production puis de stockage, les comprimés sont conservés dans un milieu régulé en température (autour de 22°) et en hygrométrie (autour de 40% d'humidité). Pour toutes les conditions, 3 comprimés sont fabriqués au minimum.

5.2.2 Résultats

Les résultats pour les essais effectués sont représentés dans les figures 5.2, 5.3, 5.4, 5.5 et 5.6 (ainsi que dans le tableau des données pour chaque condition dans l'Annexe A). Les séries de données dans la légende des figures sont nommées par trois nombres. Le premier correspond au temps de chargement imposé à la machine, le second au temps de maintien et le dernier au temps de déchargement en milliseconde.

L'interpolation linéaire est réalisée en représentant la masse volumique des comprimés d'un essai en fonction de la contrainte axiale maximale.

En observant les différentes figures, on peut constater que certains produits montrent des variations de la masse volumique plus importantes (A_m) que d'autres (D160). Malgré de faibles écarts dans certains cas, la reproductibilité des mesures permet d'assurer que pour tous les produits et pour toutes les pressions, des différences significatives peuvent être observées lorsque les temps de chargement et de maintien varient.

L'ACP à 100 MPa montre une masse volumique plus importante lorsque le chargement et le maintien durent longtemps (figure 5.2). De plus, le fait d'effectuer un chargement rapide avec un temps de maintien long ou un chargement lent avec un temps de maintien court conduit approximativement au même résultat en terme de masse volumique finale. Enfin, les échantillons avec une vitesse de chargement rapide et un temps de maintien court (250ms) présentent une masse volumique légèrement plus faible. Les échantillons obtenus sous une contrainte de 200 MPa font apparaître que lorsque le temps de maintien est long, la vitesse de chargement a peu d'effet. Par contre lorsque le temps de maintien est court, on remarque un léger effet de la vitesse de chargement sur ce produit, plus elle est rapide et moins le comprimé est dense.

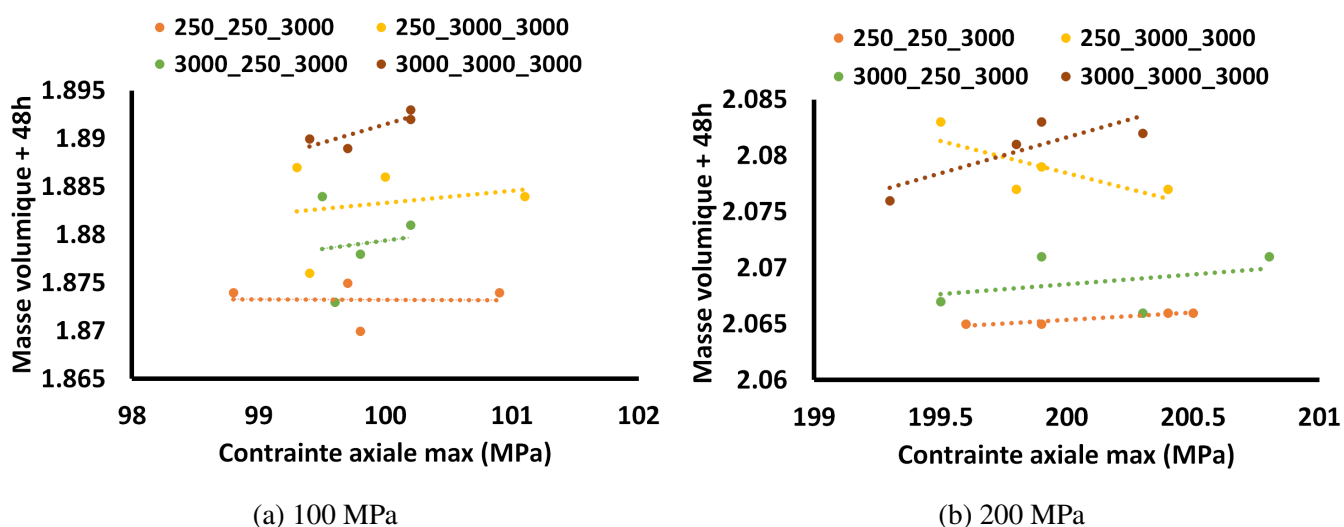


FIGURE 5.2: Masse volumique + 48h (g/cm^3) en fonction de la pression axiale maximale pour l'ACP.

Le comportement du GLac (figure 5.3) à 100 MPa est le même que décrit précédemment pour l'ACP. En revanche, à 200 MPa l'ordre des masses volumiques évoluent différemment. Pour obtenir une masse vo-

lumique la plus haute possible, il faut effectuer une compression rapidement puis maintenir longtemps plutôt que de charger lentement et de maintenir longtemps. Enfin, il reste plus intéressant de charger rapidement et de maintenir peu de temps plutôt que de charger lentement et de maintenir pendant un temps court. L'ordre obtenu pour ce produit n'est pas celui attendu intuitivement.

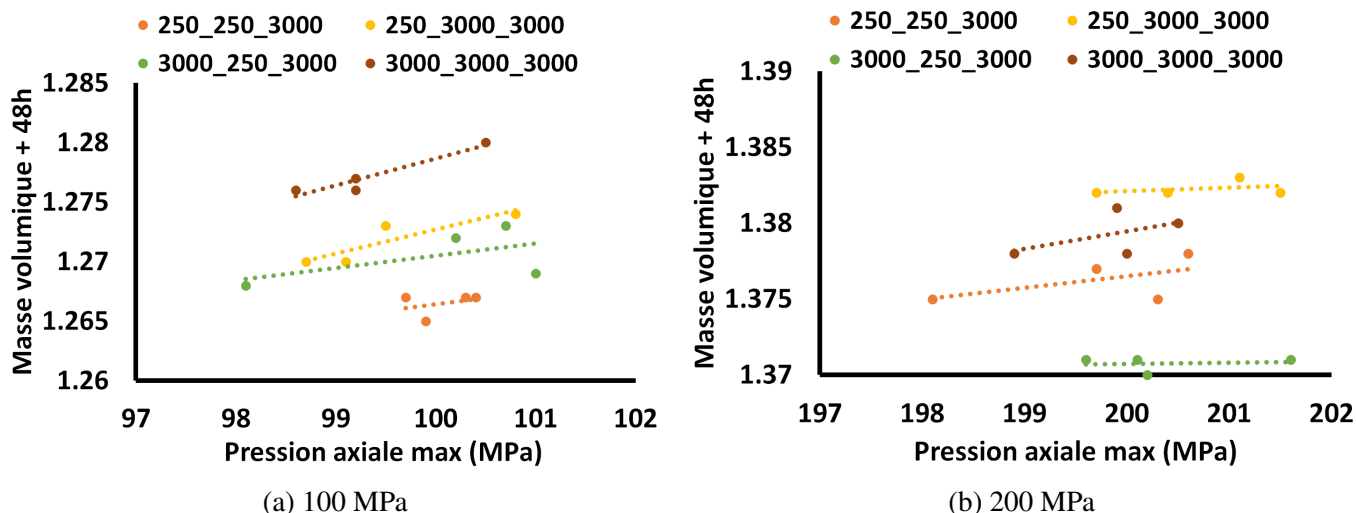


FIGURE 5.3: Masse volumique + 48h (g/cm^3) en fonction de la pression axiale maximale pour le GLac.

Le comportement du D160 (figure 5.4) à 100 MPa montre un faible effet visqueux. Par contre le comportement du D160 à 200 MPa est plus proche du comportement du GLac avec une masse volumique maximale obtenue en comprimant rapidement et en maintenant longtemps la contrainte de compression. La masse volumique la plus faible est obtenue avec une chargement lent et un temps de maintien court. Enfin, les deux masses volumiques intermédiaires ont presque les mêmes valeurs, ce qui veut dire que pour une compression à 200 MPa, il revient au même de faire une compression rapide avec un temps de maintien faible que de faire une compression lente et un temps de maintien long.

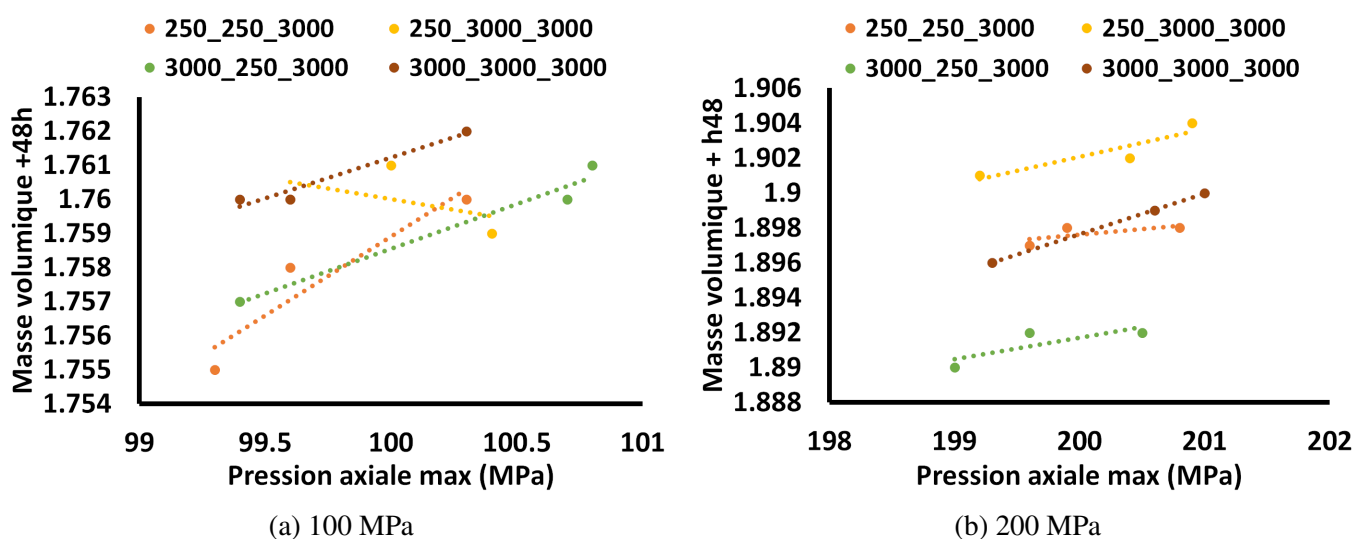


FIGURE 5.4: Masse volumique + 48h (g/cm^3) en fonction de la pression axiale maximale pour le D160.

La MCC (figure 5.5) et l'Am (figure 5.6) présentent globalement le même comportement. Lorsque l'on regarde l'évolution de la masse volumique, à 100 MPa, il ressort que charger rapidement et maintenir

longtemps permet d'obtenir une masse volumique plus élevée plutôt que de charger lentement et maintenir longtemps. De même, charger rapidement et maintenir peu de temps est plus intéressant que de charger lentement et de maintenir peu de temps. Par contre à 200 MPa, il est toujours plus favorable de charger rapidement et de maintenir longtemps pour avoir la masse volumique la plus élevée possible. En revanche, les masses volumiques intermédiaires sont obtenues avec un chargement rapide et un temps de maintien court suivi de l'échantillon avec un temps de chargement lent et un temps de maintien long. Enfin la dernière masse volumique est le cas avec un chargement lent et un temps de maintien court.

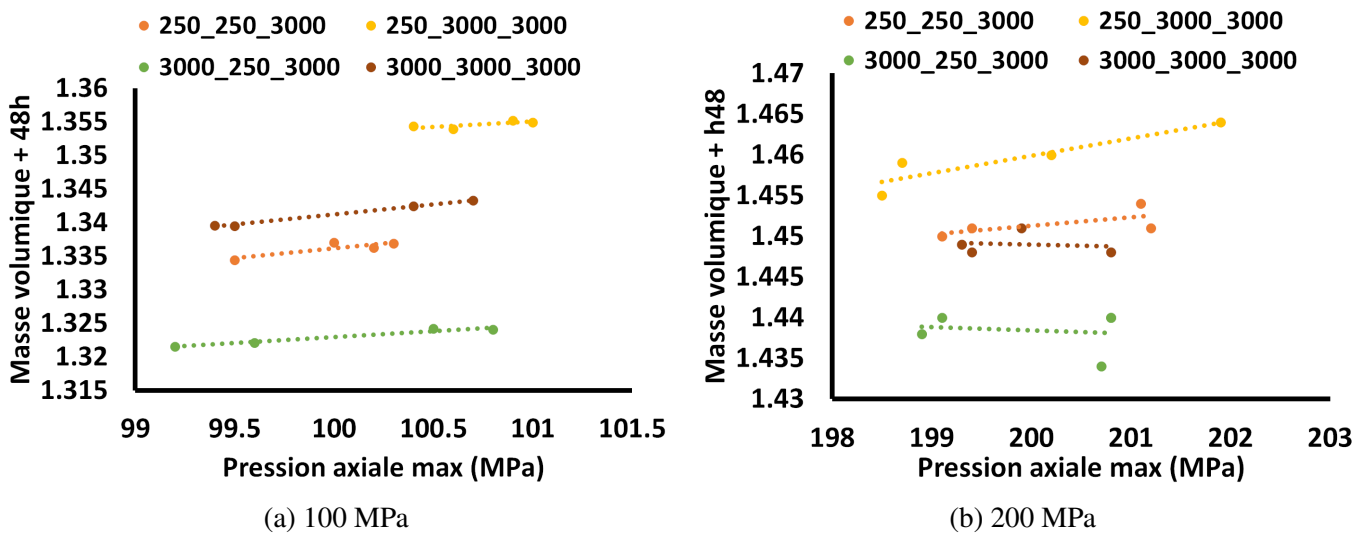


FIGURE 5.5: Masse volumique + 48h (g/cm^3) en fonction de la pression axiale maximale pour la MCC.

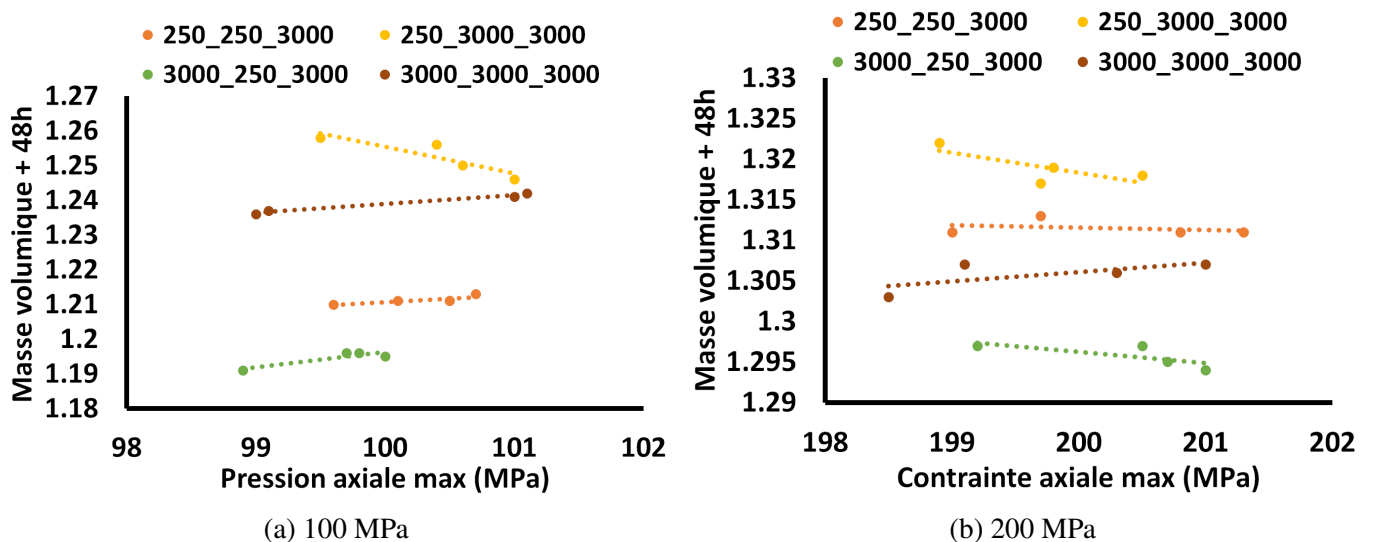


FIGURE 5.6: Masse volumique + 48h (g/cm^3) en fonction de la pression axiale maximale pour l'Am.

A travers les résultats présentés, différents effets sont mis en évidence. Comme nous l'avons dit précédemment, tous les produits sont sensibles à la vitesse de chargement et au temps de maintien lorsque l'on observe la masse volumique après avoir laissé relaxer le comprimé pendant 48 heures. Le comportement viscoplastique des matériaux est complexe. A travers les différents échantillons, on voit clairement un couplage entre la vitesse de chargement et le temps de maintien sur la masse volumique finale du comprimé. L'effet du temps de maintien semble plus important lorsque la contrainte est basse (100 MPa). Par contre,

l'effet de la vitesse de compression augmente lorsque la pression axiale augmente. Nous remarquons que pour les comprimés d'Am et de MCC fabriqués pour une pression de compression de 100 MPa et que pour les comprimés fabriqués à 200 MPa pour tous les matériaux, la masse volumique la plus élevée est obtenue avec une vitesse de compression rapide. Cet effet n'est pas visible sur l'ACP et le D160 à 100 MPa mais il commence à apparaître à 200 MPa pour l'ACP et il est présent pour le D160. Il est possible qu'en comprimant l'ACP à une pression plus importante, l'effet aurait été visible. Ces produits, qui sont tous les deux des phosphates de calcium, ont une compressibilité faible, c'est à dire que leur porosité varie lentement avec la pression. L'effet n'est pas non plus visible pour le GLac à 100 MPa. Pour tous les autres essais, cet effet est mis en évidence. Il est particulièrement visible sur l'Am et la MCC qui sont deux matériaux polymères. Nous remarquons aussi que pour obtenir une masse volumique la plus haute possible, il faut maintenir longtemps le comprimé sous pression. En revanche, avec les résultats obtenus nous ne sommes pas capable d'étudier l'effet du temps de chargement seul car un temps de maintien est toujours appliqué pendant les essais du fait de contraintes expérimentales (les temps de maintien plus courts voire nuls subissent l'influence de la vitesse de chargement ce qui rend les résultats difficilement exploitables). L'intérêt d'étudier seulement le temps de chargement serait de voir si l'on obtient toujours une masse volumique maximale sans le temps de maintien ou si c'est un couplage entre les deux qui permet de maximiser la masse volumique.

Finally, par cette approche expérimentale préliminaire, il est possible de dire qu'en augmentant la pression de compression, pour tous les produits, la masse volumique la plus élevée peut être obtenus en chargeant rapidement le comprimé puis en effectuant un maintien long. Les phénomènes viscoplastiques interviennent donc au cours des deux phases et sont possiblement couplés. Nous allons donc par la suite nous intéresser à ces deux phases en commençant par la phase de chargement.

5.3 Première approche pour la caractérisation de la viscoplasticité lors de la phase de chargement : Compression à vitesse constante

La viscoplasticité pendant la phase de chargement va être étudiée en réalisant des tests d'écrasement avec une vitesse de déformation constante. Cette étude est divisée en deux parties. La première consiste à observer l'évolution de la contrainte axiale en fonction de la masse volumique du comprimé dans la matrice. Puis, à partir des résultats obtenus, une méthode de caractérisation de la viscoplasticité sera mise en place.

Les matériaux choisis pour cette étude sont le GLac, l'AE et le D160 car ils ne montrent pas de comportement viscoélastique mais ils semblent avoir une dépendance à la vitesse de déformation comme nous venons de le voir. Cela permet donc d'isoler le comportement viscoplastique, ce qui serait compliqué pour l'Am ou la MCC qui sont à la fois viscoélastiques et viscoplastiques. L'ACP n'est pas utilisé car après avoir effectué des tests, le comprimé est trop friable ce qui a pour conséquence une mauvaise répétabilité sur la détermination de la masse. Or pour cette expérience, la masse a besoin d'être mesurée parfaitement pour que les différentes courbes se superposent correctement lorsque l'on regarde l'évolution de la pression en fonction de la masse volumique.

5.3.1 Observation expérimentale : Evolution de la contrainte en fonction de la masse volumique du comprimé dans la matrice

5.3.1.1 Méthodologie expérimentale

La méthodologie développée permet de suivre la dépendance à la vitesse de déformation tout au long de la phase de compression en matrice. Les différents essais ont été réalisés sur le simulateur de compression. La démarche consiste à effectuer une compression dans la matrice avec une vitesse constante dans l'intention de regarder le comportement du matériau à une vitesse de compression donnée. Un cycle spécial de compression a été développé afin d'avoir une vitesse de compression la plus constante possible. En fin de compression, la machine doit ralentir jusqu'à s'arrêter pour respecter la consigne indiquée par l'automate comme on peut le voir sur la figure 5.7. Pour palier ce problème, nous avons extrait les données correspondant uniquement à la partie de la phase de chargement à vitesse constante.

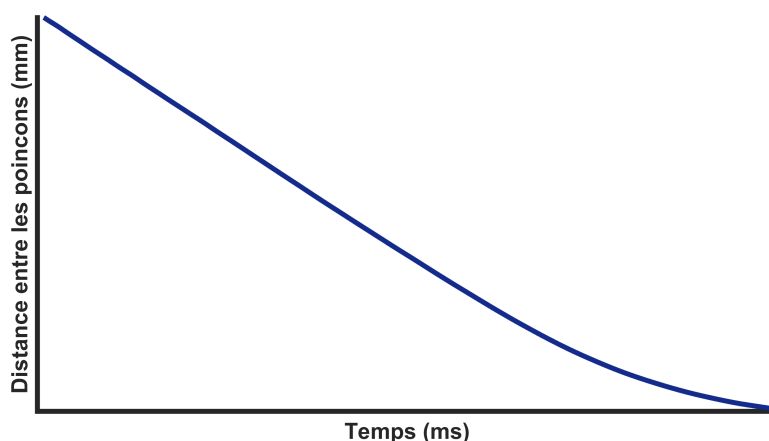


FIGURE 5.7: Evolution de la distance entre les poinçons en fonction du temps pour un essai d'écrouissage à vitesse quasi-constante.

Dans cette expérience, l'ensemble des matériaux seront étudiés (GLac, D160, AE) pour une contrainte axiale pouvant aller jusqu'à 200 MPa avec une vitesse constante. La dépendance à la vitesse de compression sera étudiée en réalisant des compressions à plusieurs vitesses de déformation. Les comprimés sont fabriqués à cinq vitesses de compression différentes : 0.01 mm/s (chargement en 100s), 0.1 mm/s (chargement en 10s), 1 mm/s (chargement en 1s), 10 mm/s (chargement en 0.1s) et 100 mm/s (chargement en 0.01 s). Pour chaque échantillon, trois comprimés sont fabriqués afin de pouvoir observer la reproductibilité des résultats.

La méthodologie développée permet d'observer l'évolution de la contrainte axiale en fonction de la masse volumique pour différentes vitesses de compression dans le but de voir l'évolution du comportement viscoplastique pendant la phase de chargement.

5.3.1.2 Résultats expérimentaux

Nous allons d'abord discuter de la reproductibilité de l'expérience. La figure 5.8 représente l'évolution de la pression axiale en fonction de la masse volumique des trois comprimés réalisés dans la matrice à 0.01 mm/s et 10 mm/s pour le cas du GLac. Pour ces deux vitesses, nous remarquons que les courbes sont

quasi-superposées les unes sur les autres ce qui montre que l'expérience développée est très reproductible. Ce résultat nous permet par la suite de choisir une courbe pour chaque vitesse, et donc de les comparer entre elles pour un même matériau.

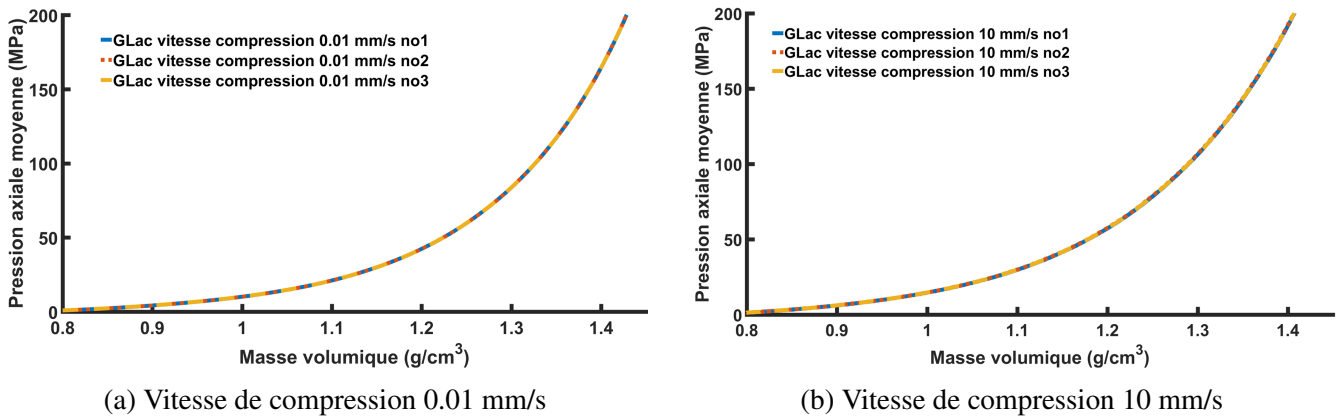


FIGURE 5.8: Graphiques montrant la reproductibilité de l'expérience d'écroutissage à vitesse constante pour le GLac.

La figure 5.9 montre l'évolution de la contrainte axiale en fonction de la masse volumique pour différentes vitesses et ceci pour chaque matériau testé. Pour l'ensemble des graphiques, les cinq vitesses sont représentées (de 0.01 mm/s à 100 mm/s).

Le graphique du GLac nous indique clairement que les courbes sont différentes suivant la vitesse de compression. Plus la vitesse de compression est importante et plus la contrainte sera élevée pour une même masse volumique. Ce comportement montre bien une dépendance à la vitesse de déformation. Dans la précédente partie nous avons vu que le GLac est très peu viscoélastique, cela veut dire que la réponse obtenue est un comportement viscoplastique du matériau.

Nous pouvons aussi remarquer que l'écart entre les courbes semble maximal pour une masse volumique approximativement de 1.25 g/cm^3 . Une fois que cette masse volumique est dépassée, l'écart entre les courbes se réduit alors que la compression est effectuée avec la même vitesse de compression du début à la fin. L'évolution de l'écart entre les courbes pendant la compression peut être le signe que le comportement viscoplastique évolue avec l'augmentation de la masse volumique et donc de la déformation. Ce point sera étudié plus en détail par la suite.

L'AE semble avoir un comportement moins viscoplastique car l'écart entre les courbes est plus faible que pour le GLac, notamment entre les courbes à hautes vitesses (10 mm/s et 100 mm/s). Il est possible que ce matériau soit sensible sur une autre gamme de vitesse plus large mais que nous ne pouvons pas observer avec nos outils. En revanche, lorsque l'on approche les 200 MPa les courbes ne semblent pas se rapprocher comme on a pu le voir pour le GLac. Cet effet donne l'impression que le comportement viscoplastique évolue peu.

Enfin le D160 (figure 5.9c) exprime un comportement viscoplastique faible avec la méthodologie développée car les courbes à vitesse constante sont presque toutes superposées. Un faible écart est visible entre les courbes pour une masse volumique comprise entre 1.2 g/cm^3 et 1.75 g/cm^3 puis ensuite, comme pour le cas du GLac, les courbes se rejoignent jusqu'à se superposer.

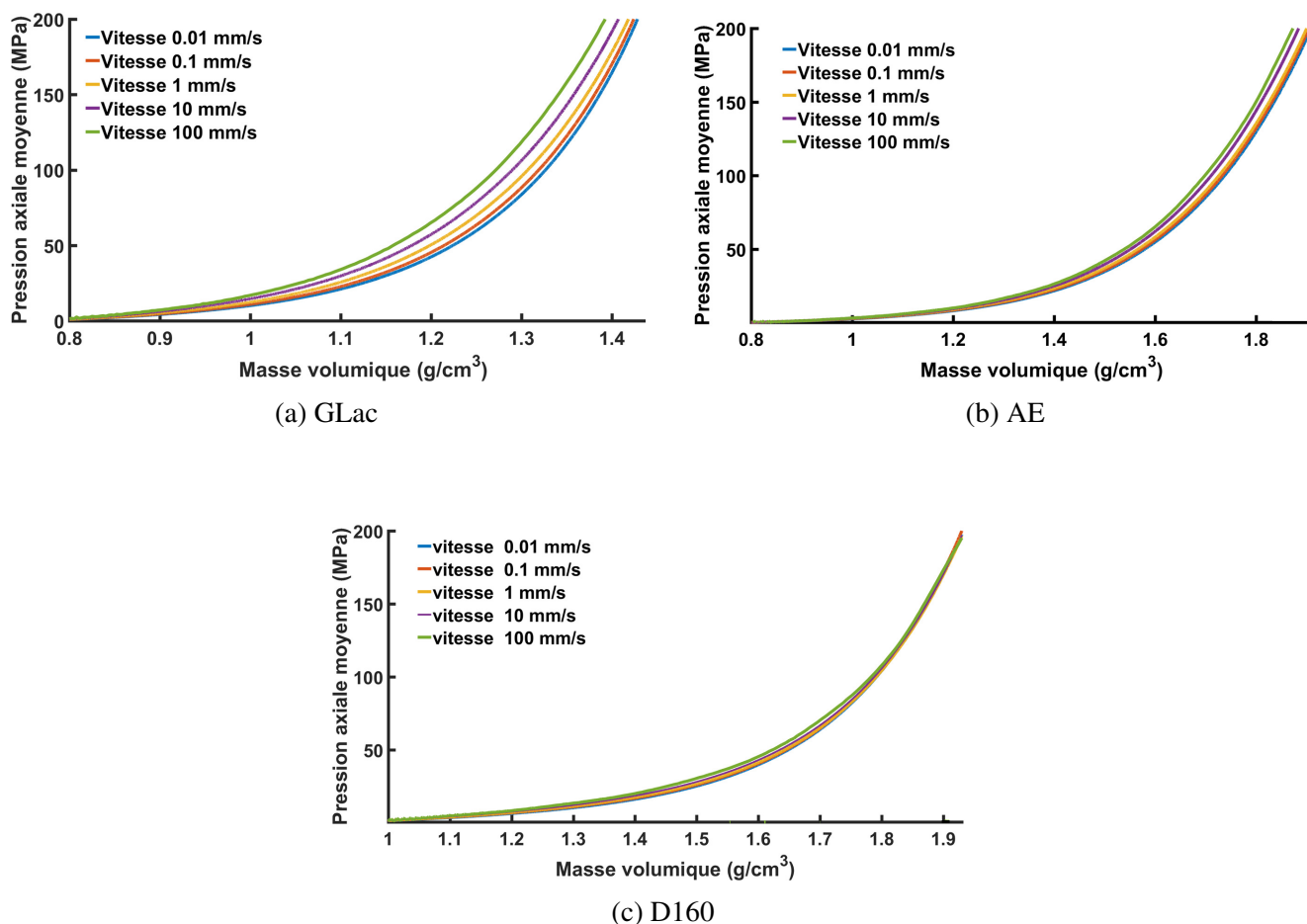


FIGURE 5.9: Compression à des vitesses constantes pour le GLac, l'AE et le D160.

La méthodologie développée nous permet de mettre en évidence la dépendance à la vitesse de déformation des matériaux à l'aide de tests d'écrasement avec des vitesses constantes. On sait que trois matériaux sont peu ou pas viscoélastiques (GLac, AE et D160) ce qui veut dire que le comportement dépendant de la vitesse de déformation observé est bien un comportement viscoplastique. Cette approche permet ainsi de mettre en place un critère qualitatif, en classant les matériaux par rapport à leur comportement viscoplastique, du plus au moins viscoplastique : le GLac > l'AE > D160.

Pour finir, il est difficile graphiquement de voir comment évolue le comportement viscoplastique d'un matériau en fonction de la déformation (ou de la masse volumique). C'est ce que nous allons essayer de caractériser dans la partie suivante.

5.3.2 Caractérisation de la viscoplasticité pour les cas du GLac et de l'AE

5.3.2.1 Hypothèses à prendre en compte pour la caractérisation

Pour caractériser le comportement des comprimés pharmaceutiques, certaines hypothèses doivent être mises en place afin de pouvoir caractériser au mieux le comportement viscoplastique de ceux-ci :

- **1^{ère} hypothèse** : Dans la partie précédente, nous venons de montrer que les poudres et les comprimés pharmaceutiques peuvent avoir un comportement viscoélastique. Certaines poudres sont très viscoélastiques (l'Am ou la MCC) et d'autres sont très peu viscoélastiques (GLac et AE). Les poudres caractérisées par la suite seront choisies pour leur comportement faiblement viscoélastique. Nous considérerons alors que le GLac et l'AE expriment seulement un comportement viscoplastique.

- **2^{ème} hypothèse** : Dans le cas de la compression, on peut écrire la déformation totale de la manière suivante :

$$\epsilon_{total} = \epsilon_{lastique} + \epsilon_{plastique} \quad (5.1)$$

Nous cherchons à caractériser le comportement plastique ou viscoplastique du matériau. Or nous savons que la déformation élastique des poudres est faible (surtout pour les poudres que l'on a choisi de caractériser) par rapport à la déformation plastique. Nous pouvons affirmer cela à travers des observations expérimentales. En effet, lors du recouvrement élastique, l'augmentation de l'épaisseur du comprimé par rapport à l'épaisseur minimale sous compression est généralement inférieure à 100 µm alors que la variation totale d'épaisseur lors de la compression est de plusieurs millimètres. Nous allons donc faire l'hypothèse que :

$$\epsilon_{total} \approx \epsilon_{plastique} \quad (5.2)$$

Nous ferons la même hypothèse sur la vitesse de déformation totale ($\dot{\epsilon}_{total}$) en écrivant :

$$\dot{\epsilon}_{total} \approx \dot{\epsilon}_{plastique} \quad (5.3)$$

avec $\dot{\epsilon}_{plastique}$, la vitesse de déformation plastique.

Cette hypothèse est particulièrement utile pour caractériser l'évolution de la viscoplasticité à l'aide de la loi de Norton-Hoff.

5.3.2.2 Introduction à la méthode de caractérisation

Le comportement viscoplastique est caractérisé seulement pour le cas du GLac et de l'AE à partir des courbes étudiées pendant les essais d'écroutissage à vitesse constante. Le D160 ne va pas être caractérisé, car, comme nous l'avons vu précédemment, il montre une faible dépendance à la vitesse de déformation.

La méthode de caractérisation développée ici pour les poudres pharmaceutique s'appuie sur les travaux de Laptev et Zavaliangos dans le domaine des céramiques [42]. Pour caractériser le comportement des comprimés, le modèle viscoplastique de Norton-Hoff est utilisé :

$$\dot{\epsilon}^* = \left(\frac{\sigma}{K} \right)^N \leftrightarrow \sigma = K \dot{\epsilon}^{*1/N} \quad (5.4)$$

avec $\dot{\epsilon}^*$ la vitesse de déformation plastique (s^{-1}), K et N les paramètres viscoplastiques du matériau à une certaine température.

La gamme de masse volumique observée pendant la phase de compression est discrétisée avec un incrément de 0.01 g/cm^3 . Pour chaque masse volumique nous allons déterminer l'exposant de Norton N et le paramètre K . L'évolution de ces deux paramètres permet de comprendre la manière dont évolue la viscoplasticité. Pour appliquer le modèle nous devons déterminer la vitesse de déformation dans le comprimé.

5.3.2.3 Détermination de la vitesse de déformation

Pour déterminer la vitesse de déformation ($\dot{\epsilon}$) lors de la compression, nous allons utiliser une équation de la déformation de la mécanique des milieux continus ainsi que la masse volumique.

La déformation infinitésimale ($d\epsilon$) peut s'exprimer comme étant :

$$d\epsilon = -\frac{dl}{l} \quad (5.5)$$

avec dl la variation de longueur entre deux incréments de temps et l l'épaisseur à un instant t de la sollicitation.

Et la masse volumique (ρ) du comprimé est :

$$\rho = \frac{m}{v} = \frac{m}{sl} \quad (5.6)$$

avec m la masse, v le volume, s la surface qui est un disque dans notre cas et l l'épaisseur du comprimé.

A partir de ces deux équations, nous pouvons désormais exprimer la vitesse de déformation dans le cas de la compression pharmaceutique :

$$\begin{aligned} d\rho &= \frac{m}{s} d\left(\frac{1}{l}\right) \\ d\rho &= -\frac{m}{s} \times \frac{dl}{l^2} \end{aligned} \quad (5.7)$$

$$\boxed{d\rho = \frac{m}{sl} \times -\frac{dl}{l}}$$

On voit apparaître les équations 5.5 et 5.6 dans l'équation 5.8, donc la vitesse de déformation est :

$$\begin{aligned} d\rho &= \rho \times d\epsilon \\ \dot{\rho} &= \rho \dot{\epsilon} \end{aligned} \quad (5.8)$$

$$\boxed{\dot{\epsilon} = \frac{\dot{\rho}}{\rho}}$$

La vitesse de déformation ($\dot{\epsilon}$) est dépendante de la masse volumique à un instant t_n et de l'incrément de masse volumique ($\dot{\rho}$) entre un temps t_{n-1} et t_n . L'incrément de masse volumique s'écrit :

$$\dot{\rho} = \frac{\rho_n - \rho_{n-1}}{t_n - t_{n-1}} \quad (5.9)$$

5.3.2.4 Développement de la méthode de caractérisation

La méthode pour caractériser la viscoplasticité est expliquée en utilisant l'exemple du GLac mais les résultats seront présentés aussi pour l'AE. A partir des courbes étudiées dans la figure 5.10, des mesures de la vitesse de déformation et des pressions axiales sont associées pour chaque masse volumique considérée.

Dans l'exemple du tableau 5.1 et de la figure 5.10 extraits des résultats du GLac, on remarque que pour une masse volumique ρ_1 , plusieurs mesures de vitesses de déformation et de pressions axiales sont obtenues. Cette opération est répétée autant de fois que l'on a de masses volumiques à tester.

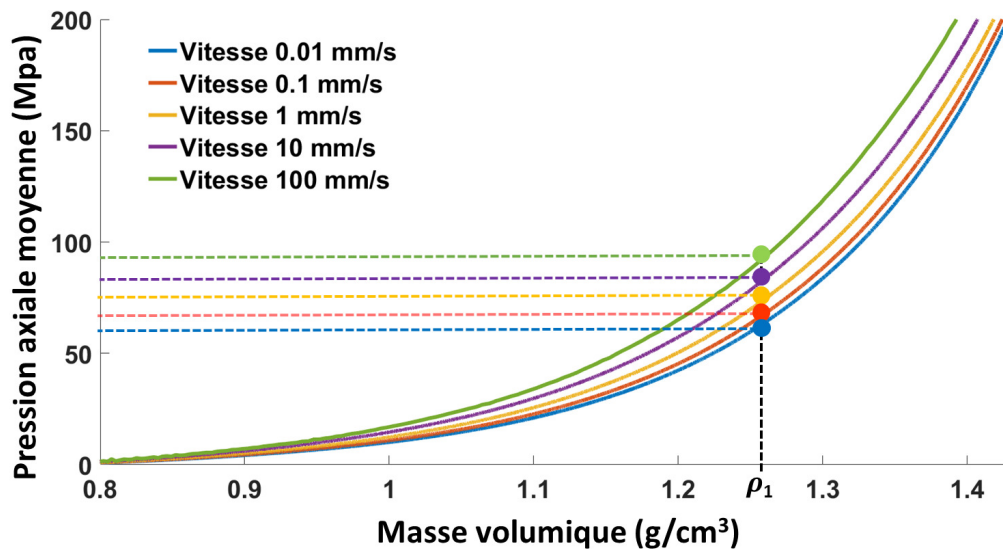


FIGURE 5.10: Représentation de la méthode de mesure de la vitesse de déformation et de la pression.

ρ (g/cm ³)	$\dot{\rho}$ (s ⁻¹)	P_{ax} (MPa)
ρ_1	$\dot{\epsilon}_1$	P_1
ρ_1	$\dot{\epsilon}_2$	P_2
ρ_1	$\dot{\epsilon}_3$	P_3
ρ_1	$\dot{\epsilon}_4$	P_4
ρ_1	$\dot{\epsilon}_5$	P_5

TABLE 5.1: Exemple de données obtenues pour une masse volumique.

A partir de toutes les données collectées et du logiciel MATLAB utilisé pour effectuer le traitement, il est maintenant possible d'exprimer la pression axiale en fonction de la vitesse de déformation pour différentes masses volumiques comme dans la figure 5.11 qui est représentée en échelle logarithmique. Chaque courbe de couleur représente l'évolution de la pression axiale en fonction de la vitesse de déformation pour une masse volumique. La masse volumique la plus basse dans cet exemple est de 0.92 g/cm³ ce qui permet de se situer dans un état faiblement comprimé. La masse volumique maximale est de 1.46 g/cm³. Elle correspond à la masse volumique pour laquelle au cours de l'expérience la vitesse des poinçons commence à diminuer (approche du sommet de compression).

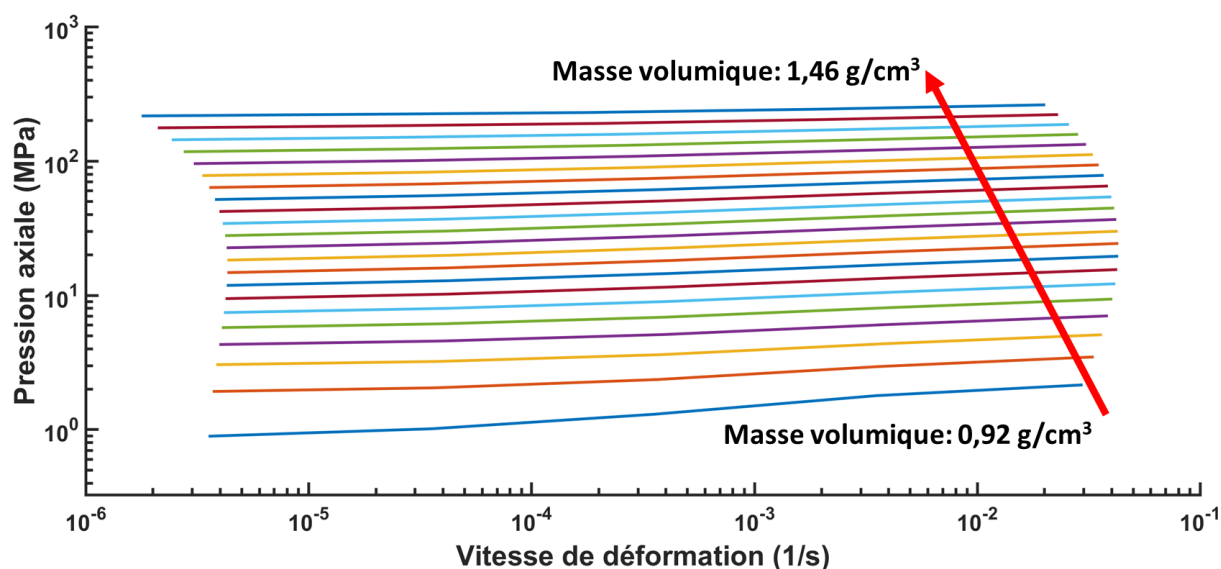


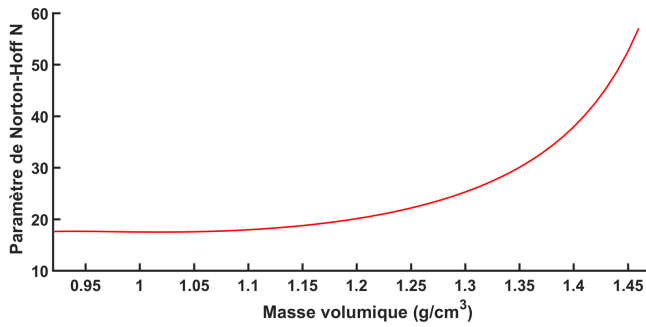
FIGURE 5.11: Pression axiale en fonction de la vitesse de déformation pour différentes masses volumiques pour le cas du GLac.

Les données de chaque masse volumique indiquent que l'évolution de la pression en fonction de la vitesse de déformation est linéaire en échelle logarithmique. Le comportement suit donc la loi de Norton-Hoff. En ajustant chacune des droites par une fonction du type $y = ax^b$ en échelle logarithmique, il est possible de déterminer le coefficient K correspondant au coefficient a et N correspondant à $1/b$ et ce pour chacune des masses volumiques.

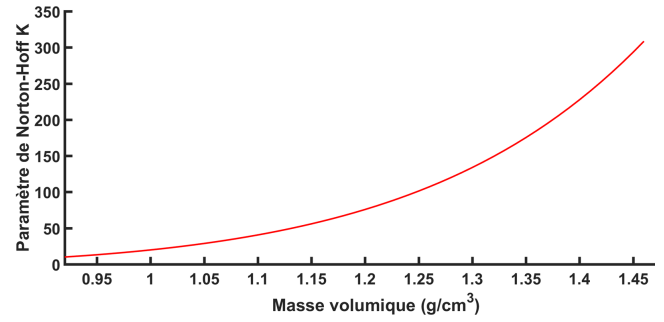
5.3.2.5 Résultats de la caractérisation

Les coefficients de la loi de Norton ont été déterminés à l'aide de la méthode développée dans les paragraphes précédents. L'exposant N de la loi de Norton-Hoff est présenté dans la figure 5.12a pour le GLac et dans la figure 5.13a pour l'AE. Le coefficient K de la loi de Norton-Hoff est représenté dans les figures 5.12b et 5.13b pour le GLac et l'AE.

L'importance de la viscoplasticité dans la loi de Norton-Hoff est ordonnée par l'exposant de Norton N , le coefficient K permet de rendre compte de l'évolution de la pression en fonction de la masse volumique dans la loi viscoplastique. Nous pouvons remarquer que pour les deux matériaux l'exposant N augmente avec la masse volumique. La loi de Norton-Hoff s'exprime avec une puissance du type $1/N$, ce qui signifie que lorsque l'exposant N augmente le comportement viscoplastique diminue. Pour le cas du GLac, le coefficient N est constant environ jusqu'à 1.15 g/cm^3 puis ensuite il augmente fortement, le comportement viscoplastique est donc fort au début puis ensuite il diminue. La forme de la courbe est différente pour l'AE, l'exposant de Norton-Hoff augmente dès le début de la compression pour ensuite se stabiliser sur une valeur plateau, ce qui veut dire que l'on a un comportement viscoplastique qui diminue en cours de compression.

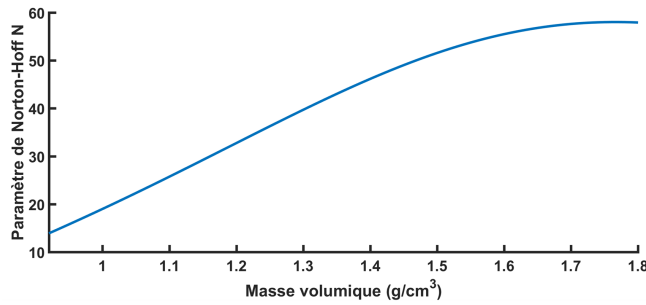


(a) Paramètre de Norton-Hoff N

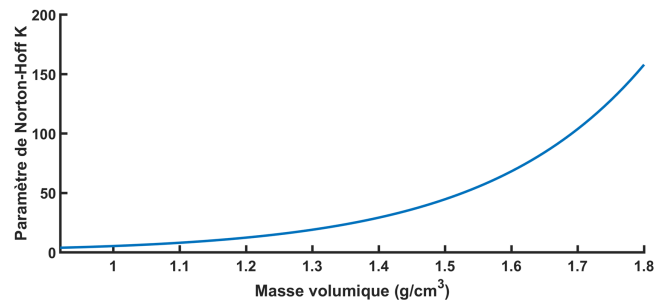


(b) Paramètre de Norton-Hoff K

FIGURE 5.12: Evolution des paramètres de la loi viscoplastique de Norton-Hoff pour le GLac.



(a) Paramètre de Norton-Hoff N



(b) Paramètre de Norton-Hoff K

FIGURE 5.13: Evolution des paramètres de la loi viscoplastique de Norton-Hoff pour l'AE.

Les figures utilisées précédemment ne permettent pas de comparer les matériaux entre eux car la gamme de masse volumique obtenue est différente pour les deux matériaux. Afin de les comparer, nous avons représenté l'exposant N de la loi de Norton-Hoff pour les deux matériaux en fonction de la pression axiale que l'on aurait obtenue à une vitesse de 0.01 mm/s dans la figure 5.14. On remarque directement que le comportement entre les deux matériaux n'est pas le même pour une même pression. N est plus grand pour l'AE que pour le GLac, ce qui confirme que le GLac est plus viscoplastique que l'AE comme nous avons pu le supposer à partir des résultats présentés sur la figure 5.9.

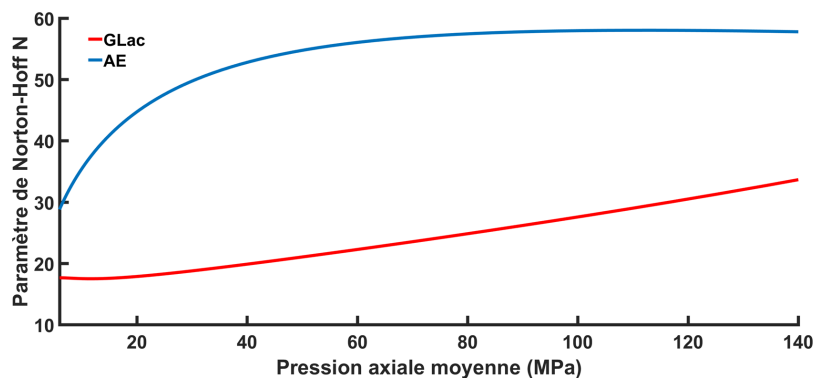


FIGURE 5.14: Evolution de l'exposant N de la loi viscoplastique de Norton-Hoff en fonction de la pression axiale afin de comparer le GLac et l'AE.

Pour conclure, avec l'augmentation de la masse volumique, on s'approche de plus en plus de la déformation plastique maximale possible, ce qui veut dire que l'on peut faire de moins en moins de

déformation plastique et donc que le comportement viscoplastique diminue.

Il peut être intéressant de comparer les résultats obtenus dans cette partie à ceux que nous avons présentés dans l'expérience préliminaire. Tout d'abord, cette dernière a montré que l'on obtient un comprimé plus dense lorsque la compression est réalisée rapidement et qu'un temps de maintien est appliqué. Or, les expériences d'écrasement à vitesse constante ont montré qu'une vitesse lente permet d'obtenir une masse volumique (sous pression) plus importante. Ces deux résultats peuvent donc paraître contradictoires, mais ils signifient vraisemblablement un effet couplé entre la vitesse de chargement et le temps de relaxation.

Un autre résultat apparemment contradictoire a aussi été obtenu dans le cas du D160. En effet, l'expérience préliminaire a montré un effet des vitesses de chargement et des temps de maintien sur la masse volumique finale du comprimé. Or les expériences d'écrasement semblent pourtant montrer un comportement viscoplastique très faible (notamment si l'on considère les vitesses utilisées dans l'expérience préliminaire).

Une des raisons pour expliquer ces différences provient probablement du fait que le cycle de compression réel, utilisé dans l'expérience préliminaire, présente des accélérations/décélérations et un temps de maintien contrairement aux expériences d'écrasement que nous venons de présenter. Ces aspects vont donc être étudiés dans les expériences suivantes.

5.4 Deuxième approche pour la caractérisation de la viscoplasticité : variation de la vitesse de déformation et relaxation pendant le cycle de compression

Dans cette partie, nous allons repartir de l'expérience précédente mais en ajoutant, dans un premier temps, des changements de vitesse de déformation pendant la phase de compression. Dans une deuxième partie de l'expérience, en plus des changements de vitesse de déformation, des temps de relaxation sous contrainte sont ajoutés entre les phases de changement de vitesse. Le but principal de cette expérience est de montrer le comportement des poudres pharmaceutiques lors des changements de vitesse et des temps de maintien.

5.4.1 Méthodologie de la deuxième approche

L'expérience présentée est une évolution de l'expérience précédente réalisée à une vitesse de compression constante. Elle consiste à faire varier la vitesse plusieurs fois pendant la compression. Dans la littérature nous retrouvons ce type d'approche sous le nom de "Jump test" [39]. La méthodologie va être divisée en deux cas. Le premier cas consiste à effectuer une compression en faisant varier la vitesse de compression de manière rapide d'une vitesse à l'autre. Dans le second cas nous ajouterons entre deux changements de vitesse un temps de relaxation sous contrainte.

La figure 5.15 représente un cycle de compression avec l'évolution de la distance entre les poinçons en fonction du temps pour le cas 1. Cinq changements de vitesse sont appliqués au fur et à mesure de la compression avec deux vitesses différentes. Les deux vitesses sont représentées par les lettres A et B dans la figure 5.15. Comme on peut le constater les vitesses changent de l'une à l'autre au fur et à mesure. Pendant toute la durée de l'expérience, les valeurs des vitesses sont 0.1 mm/s et 1 mm/s. La vitesse A peut prendre la valeur de 0.1 mm/s et la vitesse B la valeur de 1 mm/s comme sur le schéma. Les vitesses peuvent aussi être inversées. Le choix des vitesses a été réalisé en fonction des limites de la machine. La vitesse la plus basse

de 0.1 mm/s a été choisie principalement en fonction du temps de réalisation d'un essai et de la capacité de la machine à enregistrer les données. Concernant la vitesse la plus haute, des essais ont été effectués avec des vitesses supérieures à 1 mm/s mais il n'a pas été possible sur la machine de réaliser un saut de vitesse rapide (inférieur à 10 ms) en respectant la consigne de vitesse. De plus, des problèmes de régulation sont apparus avec notamment des dépassements de consigne. Cette régulation de la vitesse n'est pas souhaitable dans l'expérience car elle peut apporter des erreurs sur les résultats.

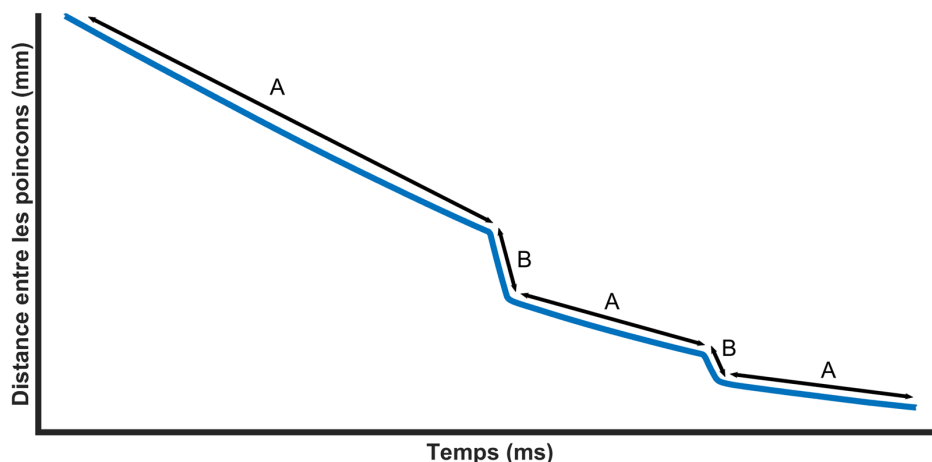


FIGURE 5.15: Evolution de la distance entre les poinçons en fonction du temps pour un essai de compression à vitesse variable.

Dans le cas 2, le cycle de compression est exactement le même que dans le paragraphe précédent mais entre deux changements de vitesse un temps de relaxation sous contrainte d'environ 16 secondes est appliqué comme représenté sur la figure 5.16.

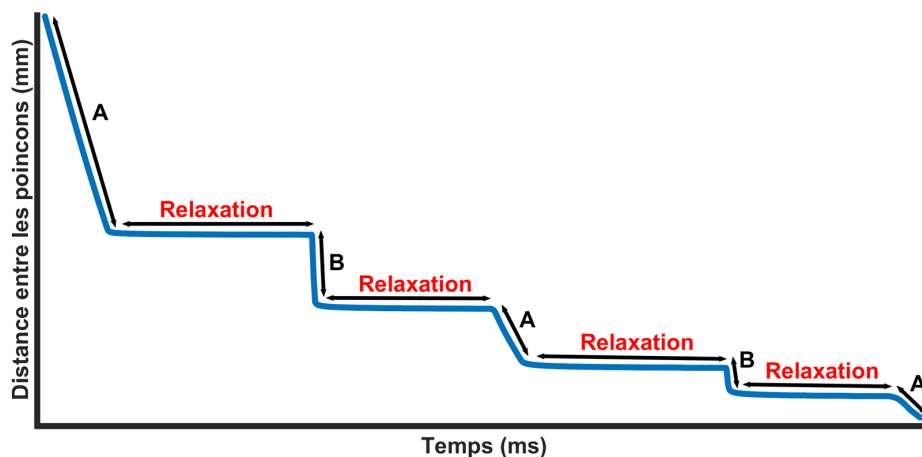


FIGURE 5.16: Evolution de la distance entre les poinçons en fonction du temps pour un essai de compression à vitesse variable comprenant des temps de relaxation.

Les matériaux utilisés dans l'ensemble de cette expérience sont le GLac, l'AE et le D160 afin de vérifier si l'on obtient des résultats différents par rapport à l'expérience précédente et surtout si de nouveaux effets liés aux changements de la vitesse apparaissent. Pour chaque matériau et chaque essai, trois comprimés sont fabriqués.

5.4.2 Résultats de l'expérience du Cas 1 : Compression à vitesse variable sans relaxation

Les différentes poudres ont été testées en faisant varier la vitesse, en commençant la compression à une vitesse de 0.1 mm/s puis à une vitesse de 1 mm/s. Les courbes de compression obtenues avec les vitesses variables sont comparées avec les courbes de l'expérience précédente à vitesse constante pour des vitesses de 0.1 mm/s et 1 mm/s. Les résultats obtenus pour le GLac, l'AE et le D160 sont présentés dans la figure 5.17 montrant la pression axiale en fonction de la masse volumique du comprimé pendant la compression.

L'exemple du GLac est présenté sur la figure 5.17a. On peut voir que la courbe avec la vitesse variable vient se positionner, à chaque changement de vitesse, sur la courbe correspondant à la vitesse de compression à vitesse constante, c'est à dire que lorsque l'on passe d'une vitesse de 0.1 mm/s à 1 mm/s la courbe se positionne sur la courbe de compression à vitesse constante de 1 mm/s et de même dans l'autre sens.

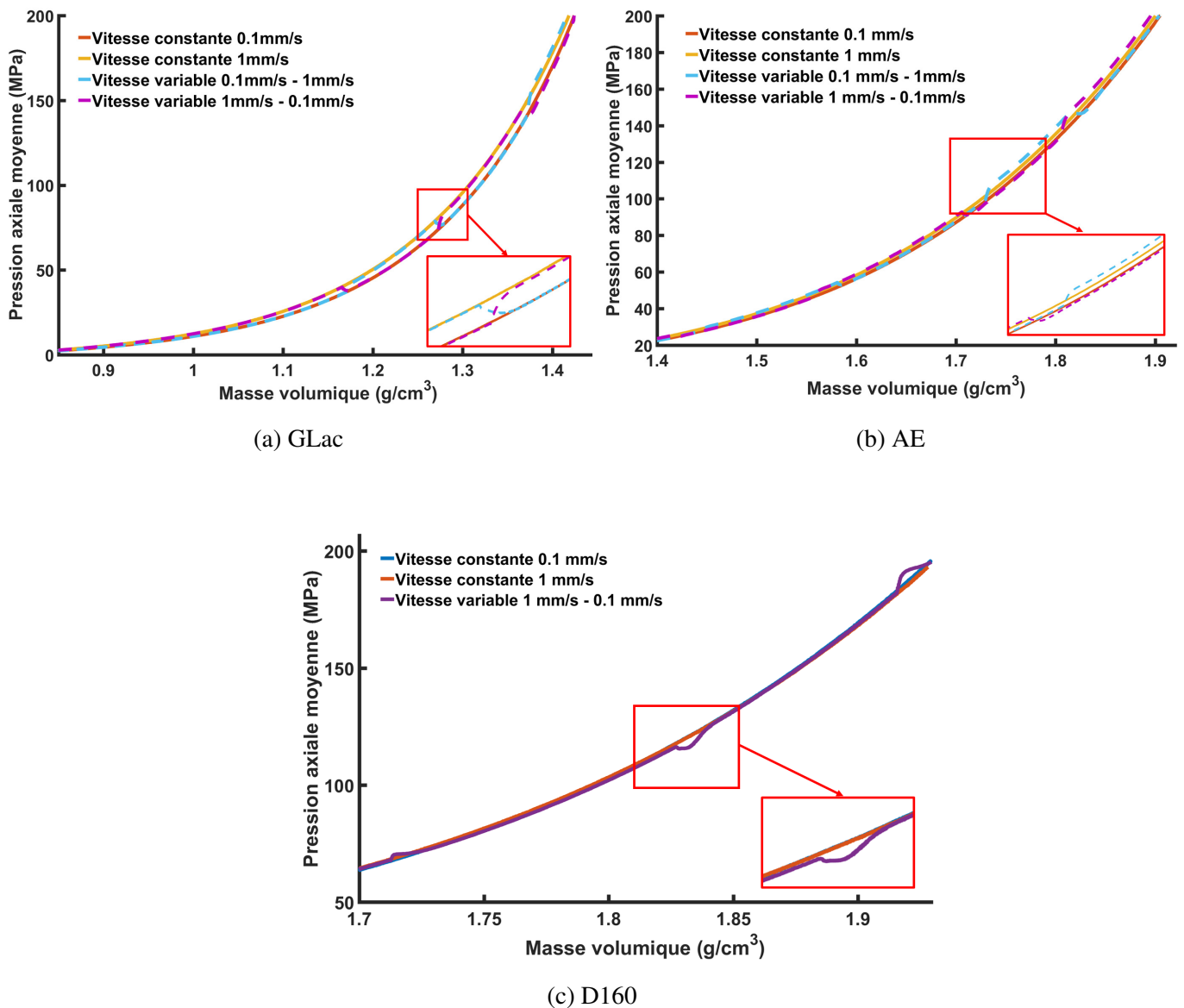


FIGURE 5.17: Résultats du cas 1 : Compression à vitesse variable sans relaxation pour le AE, le D160 et le GLac.

Le comportement de l'AE est similaire à celui du GLac. Néanmoins, lorsque la vitesse augmente on voit un léger écart avec les courbes de compression à vitesse constante à partir de 100 MPa. En effet, dans l'expérience à vitesse variable, lorsque la vitesse vaut 1 mm/s la pression est légèrement supérieure à celle observée lors de l'expérience à vitesse constante. Cet écart est néanmoins assez faible et relativement constant. Les résultats obtenus pour le GLac et l'AE sont donc cohérents avec ceux trouvés par Krempl lors de "jump test" [39] (figure 1.47). Cette expérience confirme à nouveau que les deux matériaux sont bien viscoplastiques.

En revanche, le D160 (figure 5.17c) présente un comportement différent des deux autres poudres. Dans l'expérience précédente nous avons vu que l'écart entre les courbes à vitesse constante était très faible, ce que l'on retrouve ici avec la superposition des courbes des expériences à vitesse constante 0.1 mm/s et 1 mm/s. Une seule courbe d'expérience à vitesse variable est représentée (en commençant par la vitesse de 1 mm/s) pour plus de clarté sur le graphique mais le résultat est le même lorsque l'on commence le cycle de compression avec une vitesse variable à 0.1 mm/s. Par contre, un nouvel effet apparaît sur les phases de changement de vitesse. Un phénomène assez important de "sur-contrainte" lorsque la vitesse augmente et de "sous-contrainte" lorsque la vitesse diminue est visible. Ce phénomène est transitoire, c'est à dire que la courbe revient ensuite sur celle des expériences à vitesse constante. Ce phénomène de sur ou sous-contrainte n'a, à notre connaissance, jamais été décrit pour les matériaux pharmaceutiques. Néanmoins, ce phénomène est similaire à celui que nous avons décrit dans le chapitre 1, et qui est nommé dans la littérature vieillissement dynamique sous déformation ("dynamic strain aging") [36]. Il s'agit d'un effet viscoplastique. Malgré la quasi superposition des différentes courbes de compression à vitesse constante vu précédemment, le phénomène observé ici montre que le D160 possède des propriétés viscoplastiques.

Pour conclure sur le cas numéro 1, les expériences de jump test donnent des résultats similaires à ceux attendus dans le cas d'un matériau viscoplastique tel que décrits par Krempl [37]. De plus, un effet supplémentaire similaire à du vieillissement dynamique sous déformation a été observé dans le cas du D160.

5.4.3 Résultats de l'expérience du Cas 2 : Compression à vitesse variable avec relaxation

Après avoir effectué une partie de l'expérience en faisant varier la vitesse de compression entre 0.1 mm/s et 1 mm/s, nous allons maintenant présenter les résultats obtenus lorsque nous ajoutons un temps de relaxation entre chaque changement de vitesse. Il est important de noter que les phases de relaxation de 16 secondes représentent un temps de pause très long par rapport au temps de maintien (quelques millisecondes) lors d'un cycle de compression industriel. De plus, par rapport au cas précédent, du fait des relaxations (et donc de l'arrêt des poinçons) chaque segment à vitesse constante commence par une accélération.

Sur l'ensemble des graphiques présentant les résultats de l'expérience du cas 2 (figure 5.18), deux courbes avec la vitesse variable sont présentées, l'une avec une vitesse commençant par 0.1 mm/s et l'autre par 1 mm/s ainsi que trois courbes avec une vitesse constante, les deux courbes avec une vitesse de 0.1 mm/s et 1 mm/s, comme dans le cas précédent, ainsi qu'une nouvelle courbe avec une vitesse constante de 0.01 mm/s. La vitesse de 0.01 mm/s est très faible par rapport à des vitesses de compression industrielles (temps de compression de l'ordre de 100 s). On pourrait penser qu'à cette vitesse, la déformation est presque quasi-statique, c'est à dire que le matériau est toujours en état d'équilibre. Lors d'un chargement à vitesse

quelconque suivi d'une relaxation, la contrainte devrait tendre vers celle obtenue lors de la transformation quasi-statique. Donc, si la courbe obtenue avec une vitesse de 0.01 mm/s est effectivement proche de la courbe quasi-statique, lors des relaxations introduites dans les expériences à vitesse variable, la courbe devrait tendre vers celle obtenue avec la vitesse 0.01 mm/s.

Pour tous les produits, la phase de relaxation entre deux changements de vitesse fait chuter la contrainte axiale. Si cet effet était attendu pour Glac et AE, il est aussi présent pour le D160 malgré la superposition des courbes à vitesse constante. Ceci montre à nouveau que le D160 possède des propriétés viscoplastiques. De plus, dans tous les cas, la phase de relaxation d'environ 16 s permet de faire diminuer la contrainte axiale jusqu'à une valeur inférieure à celle obtenue sur la courbe de l'expérience à 0.01 mm/s (qui correspond à une compression de plusieurs minutes). Ce résultat semble montrer que la déformation effectuée à une vitesse de 0.01 mm/s ne peut pas être considérée comme quasi-statique.

Pour le GLac en début de compression les courbes à vitesse variable sont bien superposées avec la courbe à vitesse constante correspondante (figure 5.18a) comme nous l'avons déjà remarqué sur les précédents essais d'écroutissage. Lorsque l'on regarde les courbes avec une vitesse variable après la phase de relaxation, on remarque qu'au moment du changement de vitesse, la contrainte dépasse légèrement la courbe obtenue à vitesse constante. Dans la plupart des cas, la courbe à vitesse variable redescend ensuite sur la courbe à vitesse constante. Ce phénomène est similaire au vieillissement dynamique sous déformation vu précédemment. En revanche, dans le cas où la dernière vitesse vaut 1 mm/s (courbe rouge), il semble que la sur-contrainte soit plus importante et que la courbe ne revienne plus sur la courbe à vitesse constante correspondante.

Le comportement de l'AE (figure 5.18b) est assez proche de ce dernier cas. Lors d'un changement de vitesse, après la phase d'accélération, un dépassement de la contrainte par rapport à la courbe à vitesse constante est visible et la contrainte ne diminue pas ensuite, mais elle reste à une valeur supérieure à la courbe obtenue à vitesse constante. Ceci a déjà été observé dans le cas 1 pour les fortes pressions. Il semble donc que l'introduction de relaxations amplifie le phénomène.

Sur la figure 5.18c, le D160 a toujours un comportement différent des autres matériaux. Outre la relaxation déjà évoquée plus haut, le seul effet visible est le vieillissement dynamique sous déformation. Cet effet semble d'autant plus fort que le changement de vitesse est important.

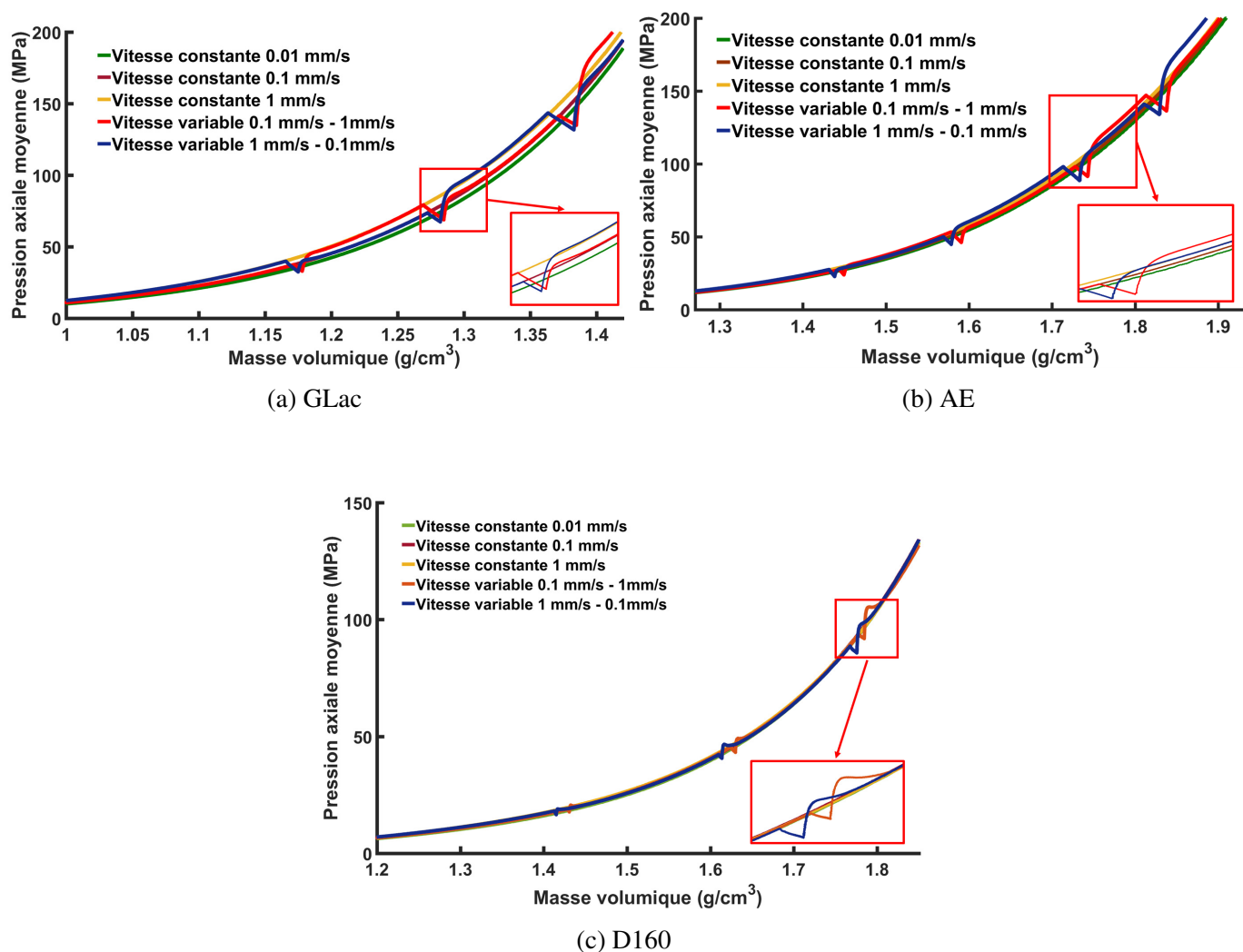


FIGURE 5.18: Résultats du cas 2 pour le GLac, l'AE et le D160 : Compression à vitesse variable avec relaxation.

Le cas numéro 2 de l'expérience, qui consiste à effectuer une compression à une vitesse variable en ajoutant une relaxation entre chaque changement de vitesse permet d'avoir une description plus complète du comportement viscoplastique des matériaux étudiés en augmentant l'effet transitoire de la viscoplasticité (vieillessement dynamique sous déformation). Ce comportement peut se retrouver lors de production industrielle pendant un cycle de compression simple ou un cycle avec une double compression. De plus, les résultats semblent montrer que la déformation effectuée à une vitesse de 0.01 mm/s ne peut pas être considérée comme quasi-statique. L'expérience développée ne permet donc pas de savoir à partir de combien de temps on peut considérer le comprimé comme étant dans un état d'équilibre. C'est ce dernier point qui est abordé dans l'expérience suivante.

5.5 Combien de temps faut-il pour que le matériau atteigne un état d'équilibre ?

Afin d'étudier le temps dont le matériau a besoin pour être considéré comme dans un état d'équilibre, un test de relaxation a été mis en place sur des temps longs. Ces temps ne permettent pas de réaliser cette expérience sur le simulateur de compression. Nous utiliserons donc l'analyseur de texture.

5.5.1 Méthodologie

L'analyseur de texture a été équipé d'une matrice et d'un poinçon bas fixe (une cale cylindrique en acier). La matrice est remplie à la main. Le poinçon haut est posé sur le lit de poudre afin de pouvoir comprimer la poudre. Préalablement, la matrice et les poinçons ont été lubrifiés de manière externe en pulvérisant du stéarate de magnésium sur l'ensemble. Pour effectuer le test de relaxation, nous voulions que le maximum de compression soit au minimum à 50 MPa pour se situer dans un état comprimé. Les poinçons utilisés jusqu'à maintenant avaient un diamètre de 11.28 mm mais la limite du capteur disponible sur la machine est de 5000N. Avec cette dimension de poinçons, une contrainte de compression de 50MPa correspond à la limite du capteur. Afin de garder notre objectif d'effectuer une compression à 50MPa nous avons fait le choix de diminuer le diamètre des poinçons à 8mm. Avec ces nouveaux poinçons, la force maximale est de 2500N ce qui permet d'effectuer l'essai sans risque pour la machine. Enfin la vitesse de compression du poinçon haut est de 0.01 mm/s, qui est la vitesse minimale accessible sur la machine. Dans ces conditions, la vitesse de compression globale correspond à la moitié de la plus petite vitesse de compression effectuée lors des précédentes expériences (où les deux poinçons étaient mobiles).

L'essai de relaxation réalisé consiste à effectuer une déformation jusqu'à atteindre 50 MPa en compression puis ensuite à maintenir cette déformation pendant 1h ou 10h suivant les échantillons (exemple de la figure 5.19). Les essais ont été effectués sur le GLac qui est le matériau non viscoélastique montrant le plus de viscoplasticité. Des compressions ont également été réalisées en appuyant directement les poinçons l'un sur l'autre afin de vérifier la dérive de la machine.

Le montage de l'expérience a été testé et modifié plusieurs fois jusqu'à atteindre des résultats satisfaisants en termes de répétabilité. Afin de palier les problèmes de répétabilité, pour tous les comprimés (poudre ou cale en acier) et à chaque comprimé, l'ensemble poinçon bas et matrice sont démontés et remis en place en effectuant une première compression jusqu'à 19 MPa en mettant en contact les deux poinçons pour que le poinçon bas se positionne correctement sur la plateforme. A partir de ce moment un essai de relaxation peut être effectué.

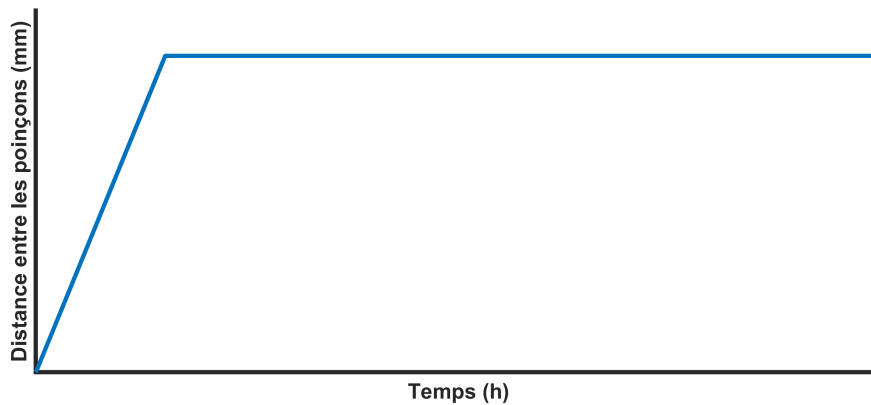


FIGURE 5.19: Schéma représentant l'évolution de la distance entre les poinçons en fonction du temps pour un essai de relaxation.

5.5.2 Résultats

Des tests de répétabilité ont été réalisés sur des essais de relaxation pendant une durée d'une heure représentés dans la figure 5.20 avec la contrainte normalisée en fonction du temps.

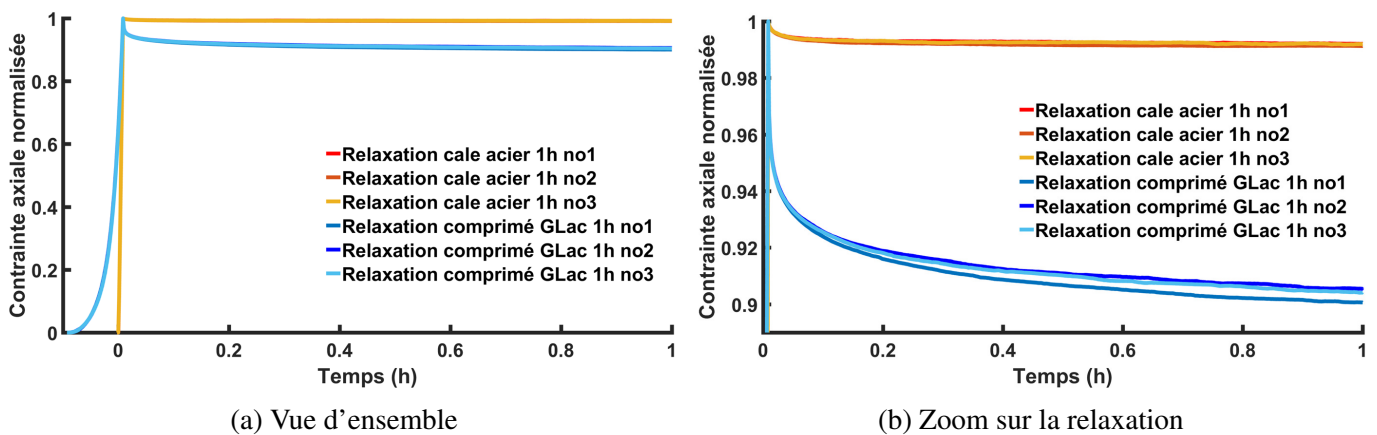


FIGURE 5.20: Graphiques montrant la reproductibilité de l'expérience sur 1h de relaxation.

La machine montre une légère dérive en début de relaxation avec une faible diminution de la contrainte puis ensuite elle ne montre plus de signe de relaxation. La dérive de la machine est très faible (contrainte normalisée 0.992 après 1h) par rapport à la relaxation des comprimés de GLac (contrainte normalisée 0.905 après 1h).

Entre les courbes du GLac, on peut remarquer une légère dispersion surtout après 1h de relaxation. Cela peut dépendre des conditions de mise en place comme le centrage de la matrice, le remplissage de la poudre ou le placement du poinçon haut sur le lit de poudre. Les deux courbes les plus écartées du GLac après une heure de relaxation montrent une contrainte normalisée de 0.905 et 0.901. L'écart reste faible par rapport à la chute de la contrainte globale qui approche les 10% en 1h.

Le comportement du GLac montre une forte chute de la contrainte dans les premières secondes (150 s) pour ensuite avoir une diminution plus douce de la contrainte jusqu'à presque 10% en 1h. Pourtant la compression a été effectuée à une vitesse faible de 0.01 mm/s. Ces résultats confirment bien ce que nous

avons vu précédemment lors des phases de relaxation. Les poudres utilisées, pour beaucoup d'entre elles, comme le GLac, sont sensibles à la vitesse de déformation même lorsque la compression est réalisée à une vitesse de compression de 0.01 mm/s. On peut aussi dire que l'état d'équilibre n'est pas obtenu après 1h de relaxation car la contrainte continue de diminuer.

Afin de voir si nous pouvons obtenir l'état d'équilibre du GLac, la méthodologie a été recommencée en faisant des essais de relaxation pendant 10h (figure 5.21). Cette courbe montre qu'après 1h de relaxation, le matériau avait effectué une partie importante de la relaxation mais que celle-ci continue par la suite. Après 10h d'expérience, le GLac continue de relaxer et il a déjà perdu 12.3% de la contrainte axiale initiale (50 MPa). Nous n'avons pas réussi à voir à partir de combien temps le GLac est dans un état d'équilibre. Par contre il est démontré qu'en utilisant une vitesse de compression de 0.01 mm/s, la déformation doit être considérée comme dynamique et donc que le comportement visqueux s'exprime aussi.

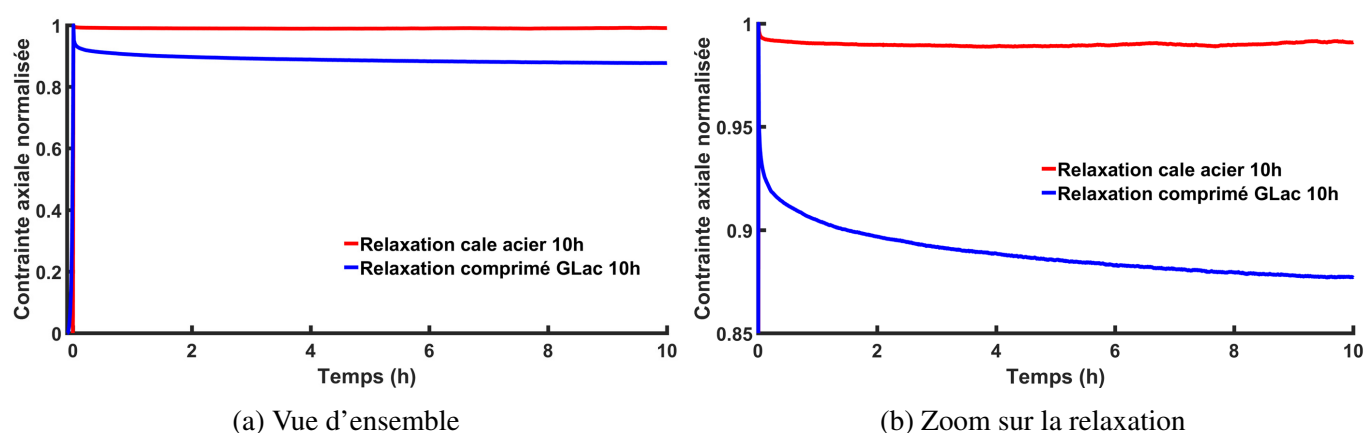


FIGURE 5.21: Graphiques montrant les résultats de l'expérience sur 10h de relaxation.

Ces résultats indiquent que lors d'un cycle de compression, la viscoplasticité est importante pendant toutes les phases de la compression, aussi bien pendant les phases dynamiques (chargement et déchargement) que pendant la phase de maintien qui s'approche plus d'une relaxation.

5.6 Pour aller plus loin : Essais d'écroutissage sur des matériaux viscoélastiques et viscoplastiques

Précédemment, nous avons observé le comportement de poudres considérées comme étant seulement viscoplastiques. Dans cette section nous allons observer des matériaux ayant un comportement viscoélastique et viscoplastique afin de voir s'il est possible de différencier les deux effets. Les matériaux utilisés pour cette étude sont la MCC et l'Am dont la viscoélasticité a été étudiée dans le chapitre 4. Les différentes expériences d'écroutissage, c'est à dire le test d'écroutissage avec une vitesse de chargement constante, le test d'écroutissage avec une vitesse de chargement variable et le test d'écroutissage avec une vitesse de chargement variable comportant des phases de relaxation ont été réalisés sur les deux matériaux.

5.6.1 Écrouissage à vitesse constante

Les résultats des essais d'écrouissage à vitesse constante pour la MCC et l'Am sont présentés dans la figure 5.22. On remarque que pour les deux produits un écart est visible entre les courbes et cet écart semble maximal autour de la masse volumique de 1.35 g/cm^3 . Ensuite, avec l'augmentation de la pression les courbes se rapprochent à nouveau comme pour le cas du GLac. L'Am montre un écart plus important entre les courbes que la MCC.

Les résultats de l'expérience d'écrouissage à vitesse constante sur des poudres viscoélastiques et viscoplastiques ne montrent aucune différence par rapport aux résultats obtenus pour les produits seulement viscoplastiques. Les deux phénomènes, viscoélasticité et viscoplasticité, ont pour conséquence une augmentation de la résistance à la déformation (élastique et plastique) qui provoque une augmentation de la contrainte avec la vitesse de chargement dans les deux cas. Il est donc probable que les deux effets s'additionnent.

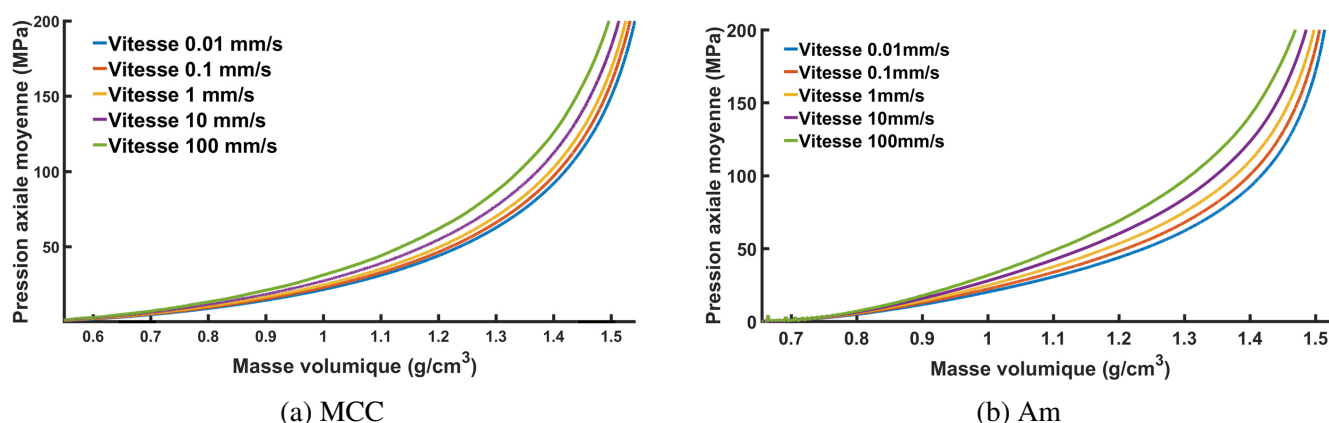


FIGURE 5.22: Compression à des vitesses constantes pour la MCC et l'Am.

5.6.2 Écrouissage à vitesse variable sans relaxation

Pour les essais d'écrouissage à vitesse variable (figure 5.23) on voit, pour les deux matériaux, que la courbe obtenue à vitesse variable revient après chaque changement de vitesse sur la courbe à vitesse constante correspondante. En revanche, ces produits sont particulièrement sensibles aux changements de vitesse car on remarque dès les premières variations une sur-contrainte lorsque la vitesse augmente ou une sous-contrainte lorsque la vitesse diminue pour ensuite revenir sur la courbe de vitesse constante correspondante. L'effet transitoire de vieillissement dynamique sous déformation est fortement présent pour ces deux produits. A nouveau, aucun effet supplémentaire dû à la viscoélasticité n'est visible sur les courbes.

Les mêmes résultats que les matériaux seulement viscoplastiques sont obtenus, à la petite différence, que les deux matériaux testés ici sont plus réactifs au comportement transitoire de la viscoplasticité lors des changements de vitesse.

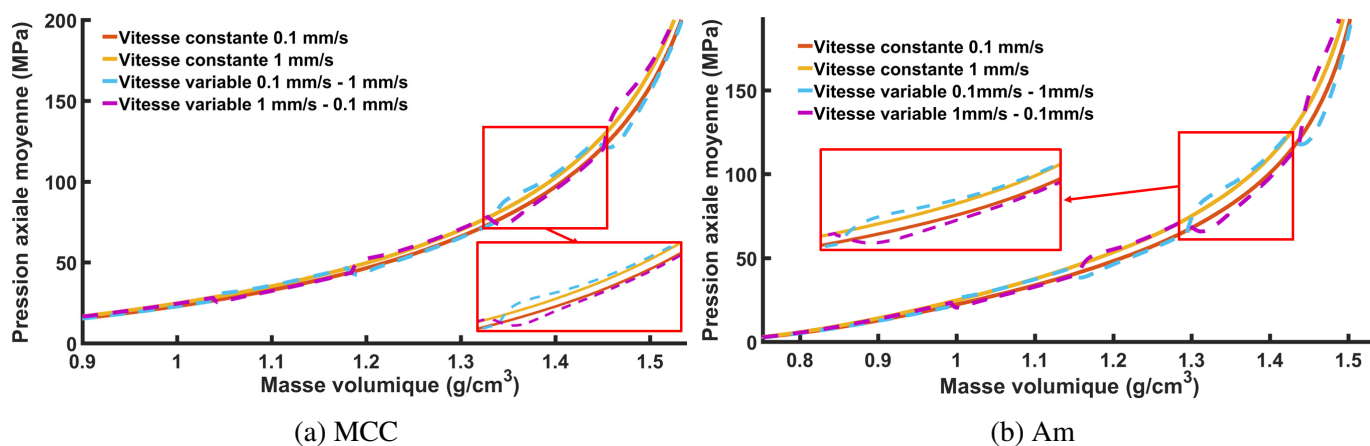


FIGURE 5.23: Résultats du cas 1 : Compression à vitesse variable sans relaxation pour la MCC et l'Am.

Dans l'expérience précédente (écrouissage à vitesse constante) nous avons vu que les deux effets (viscoélasticité et viscoplasticité) pouvaient se cumuler. Il est intéressant d'observer, dans le cas de changements de vitesse quel serait l'effet de la viscoélasticité. Pour cela, une simulation numérique a été mise en place. Cette simulation représente la compression en matrice d'un produit purement viscoélastique (pas de plasticité). Les paramètres viscoélastiques utilisés sont ceux déterminés au chapitre 4 pour la MCC à 100 MPa. Trois cas ont été simulés. Les deux premiers sont des compressions à vitesse constante (1mm/s et 10mm/s). Le troisième cas représente une compression où la vitesse change régulièrement entre 1mm/s et 10mm/s. Le résultat des simulations est présenté sur la figure 5.24. Les trois simulations débutent à un même volume au départ de la simulation, il suffit d'observer l'évolution de la pression axiale en fonction de l'épaisseur du comprimé pour pouvoir comparer les comportements. On retrouve qu'une augmentation de la vitesse provoque une augmentation de la contrainte et inversement, qu'une diminution de la vitesse provoque une diminution de la contrainte. Néanmoins, ces changements de contrainte sont lents et il n'y a pas d'effet de sur ou sous contrainte au moment du changement de vitesse (par rapport aux courbes obtenues à vitesse constante). Ce type de comportement ne permet pas de rendre compte des effets expérimentaux observés sur la figure 5.23. Il devrait même diminuer les dépassements de contrainte observés. Les résultats expérimentaux obtenus grâce aux changements de vitesse semblent donc montrer le caractère viscoplastique de la MCC et de l'Am.

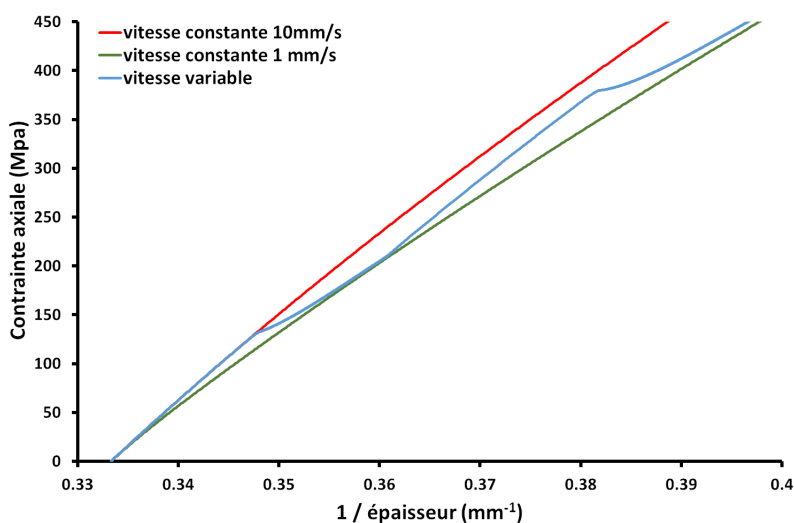


FIGURE 5.24: Simulation d'une compression à vitesse variable avec un comportement viscoélastique.

5.6.3 Écrouissage à vitesse variable avec relaxation

Le dernier test effectué sur les matériaux viscoélastiques et viscoplastiques est un essai d'écrouissage à vitesse variable avec une phase de relaxation (16 secondes) à chaque changement de vitesse. Les résultats sont présentés sur la figure 5.25.

Pendant la phase de relaxation, la contrainte diminue jusqu'à se retrouver en dessous de la contrainte obtenue à une vitesse constante de 0.01 mm/s pour les deux produits. Ensuite, après la phase d'accélération suite à la relaxation, le phénomène transitoire de sur-contrainte est amplifié par rapport à l'essai d'écrouissage à vitesse variable sans temps de relaxation. Pour les faibles masses volumiques, après la sur-contrainte, la courbe revient sur la courbe de vitesse obtenue pour la vitesse constante correspondante. En revanche, lorsque la masse volumique devient plus importante (par exemple une masse volumique de 1.4 g/cm³ pour les deux matériaux), la contrainte ne parvient plus à revenir sur la courbe à vitesse constante correspondante. Soit il faudrait continuer plus longtemps à cette vitesse pour que la contrainte redescende, soit l'effet transitoire (le vieillissement sous déformation), à partir d'une certaine masse volumique, bloque le matériau dans un état de déformation plastique.

Les résultats montrent exactement le même comportement que pour les matériaux seulement viscoplastiques comme le GLac.

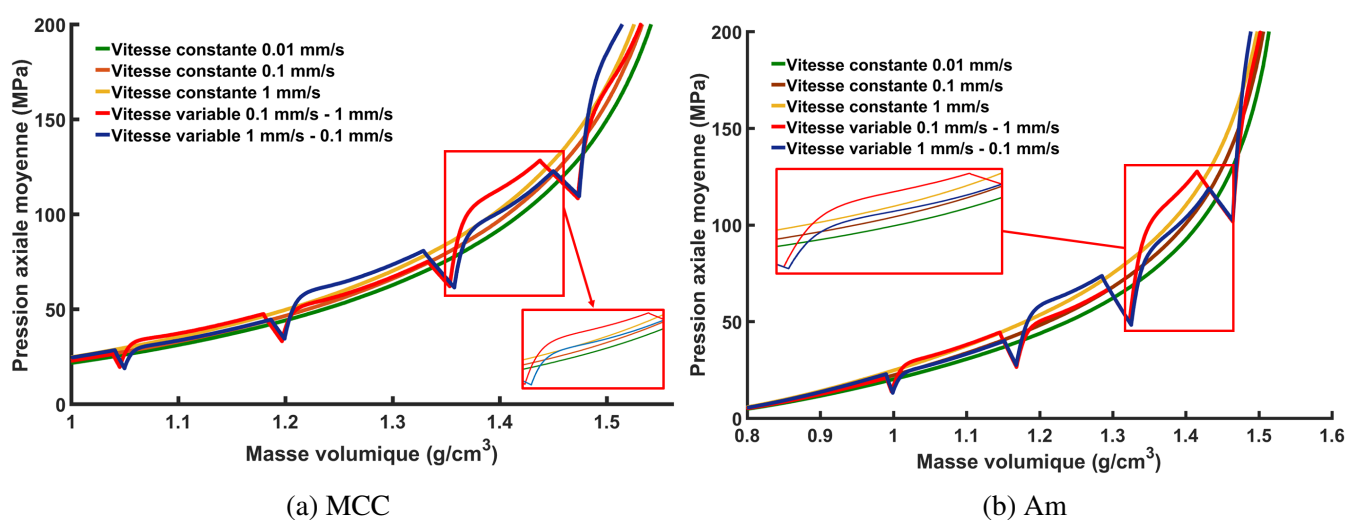


FIGURE 5.25: Résultats du cas 2 pour la MCC et l'Am : Compression à vitesse variable avec relaxation.

Les trois expériences d'écrouissage ne montrent pas d'effets supplémentaires dus à la viscoélasticité. Par contre les effets viscoplastiques sont nettement visibles pour les deux produits. Cela semble indiquer que pendant les phases de compression, l'effet viscoplastique domine le comportement visqueux du matériau.

5.7 Conclusion

Les expériences mises en place dans ce chapitre ont permis de montrer le comportement viscoplastique des comprimés avec des matériaux n'étant pas ou peu viscoélastiques (GLac, ACP, D160). Les différentes expériences ont permis de mettre en évidence plusieurs points importants. Les expériences d'écrouissage à vitesse constante ont montré que, pour une même déformation, la pression augmente avec la vitesse de déformation, ce qui traduit l'augmentation de la résistance à la déformation plastique que l'on attend, en général, d'un matériau viscoplastique. L'introduction de changements de vitesse a par ailleurs mis en

évidence, dans certains cas, l'apparition de phénomènes transitoires similaires au vieillissement dynamique sous déformation. Ces phénomènes sont amplifiés par l'introduction de temps de relaxation. L'observation des relaxations a aussi permis de montrer que les phénomènes viscoplastiques interviennent même à des vitesses qui peuvent paraître extrêmement lentes à l'échelle d'un cycle normal de compression. Les relaxations viscoplastiques se prolongent en effet pendant plusieurs heures.

Les mêmes expériences ont été réalisées sur des poudres viscoélastiques et viscoplastiques (MCC et Am) afin de voir la différence entre tous les types de matériau. Les résultats obtenus sont les mêmes que les matériaux seulement viscoplastiques. Ceci semble montrer la prédominance des phénomènes viscoplastiques parmi les phénomènes visqueux qui ont lieu pendant la phase de compression.

Ces résultats nous permettent d'éclairer les comportements que nous avons obtenus lors de l'expérience préliminaire. En effet, pour la plupart des produits nous avons vu que pour obtenir une masse volumique plus importante, il valait mieux charger rapidement et maintenir longtemps plutôt que de charger lentement et maintenir peu de temps. Ces résultats avaient alors pu paraître contre-intuitifs. Néanmoins les résultats obtenus par la suite permettent d'expliquer ce comportement. Tout d'abord, même lent, le chargement est très loin d'être quasi-statique. De plus, les relaxations sont toujours présentes, même pour les produits semblant peu sensibles à la vitesse de chargement comme le D160. C'est le couplage entre la sensibilité à la vitesse de chargement et le phénomène de relaxation qui permet d'expliquer les résultats préliminaires. Les figures 5.26 et 5.27 permettent d'illustrer cet effet. Comme pendant l'expérience d'écrasement, moins de déformations sont effectuées pendant la phase de chargement lorsque celui-ci est rapide. Par contre, nous voyons clairement le couplage avec le temps de maintien. Plus le matériau est chargé rapidement et plus l'effet du temps de maintien est important sur la relaxation (figure 5.26). A cours de cette relaxation, une masse volumique plus grande est finalement obtenue à la fin de la relaxation (figure 5.27), ce qui permet d'obtenir un comprimé final avec une masse volumique plus élevée.

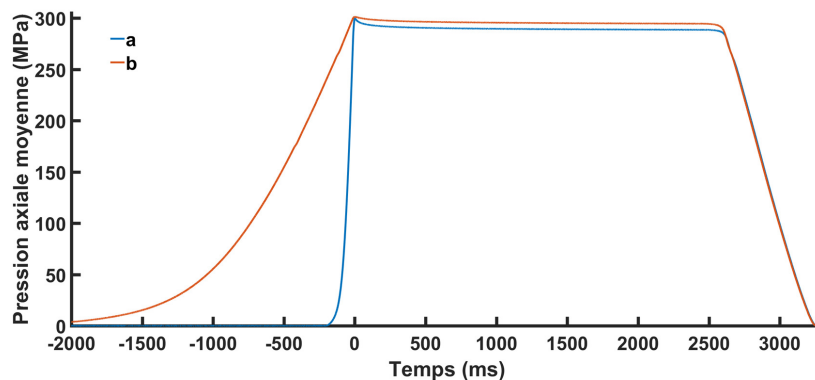


FIGURE 5.26: Pression axiale en fonction du temps : Comportement du GLac pendant la phase de chargement et maintien : a) temps de chargement de 250 ms / temps de maintien de 3000 ms / temps de déchargement de 3000 ms b) temps de chargement de 3000 ms / temps de maintien de 3000 ms / temps de déchargement de 3000 ms.

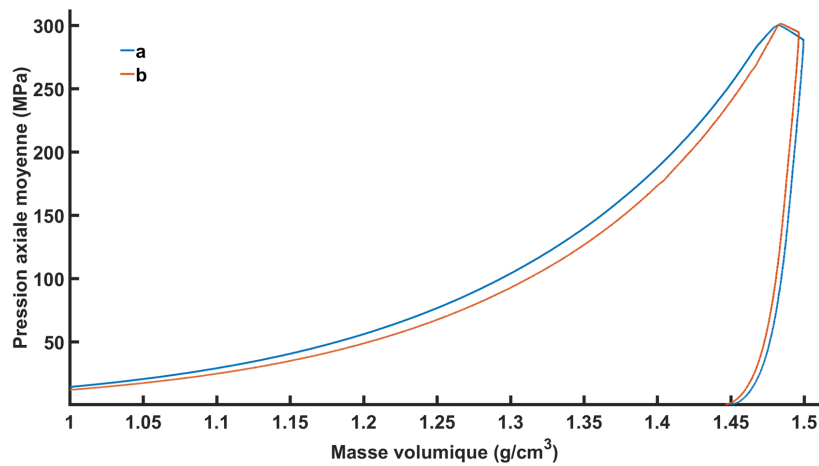


FIGURE 5.27: Pression axiale en fonction de la masse volumique : Comportement du GLac pendant la phase de chargement et maintien : a) temps de chargement de 250 ms / temps de maintien de 3000 ms / temps de déchargement de 3000 ms b) temps de chargement de 3000 ms / temps de maintien de 3000 ms / temps de déchargement de 3000 ms.

Pour finir, des études préliminaires pour modéliser le comportement viscoplastique ont été réalisées. Cette étude n'a pas été développée dans ce manuscrit car nous sommes encore à l'étape de développement. Comme nous l'avons dit dans le premier chapitre, un modèle viscoplastique disponible est le modèle de Drucker Prager Cap (DPC) par fluage. Dans la littérature, des auteurs ont montré qu'il est efficace pour des essais de relaxation, fluage ou pendant la phase de décharge [23]. Néanmoins, les essais préliminaires ont mis en évidence qu'il ne permet pas de rendre compte d'un effet de changement de vitesse pendant la phase de chargement. Pour ce faire, des modèles utilisant le principe de la sur-contrainte (overstress) seraient plus adaptés. Malheureusement le couplage de ce type de loi de comportement avec le modèle DPC n'est pas implémenté dans le logiciel de calcul utilisé (ni dans les autres logiciels auxquels nous avons eu accès comme ANSYS). Un autre modèle plastique utilisé pour les mousses ("Crushable Foam") prenant en compte la variation de la déformation volumique plastique proche du modèle DPC est implémenté et il est possible de le rendre viscoplastique par sur-contrainte. Néanmoins, ce modèle est implémenté pour représenter le cas d'une compression uniaxiale (et non en matrice). Malgré nos essais d'adaptation, il n'a pas été possible de l'utiliser pour représenter correctement le comportement d'une poudre pharmaceutique lors de la compression en matrice.

Actuellement, dans le logiciel ABAQUS, aucun modèle viscoplastique ne permet de représenter correctement le comportement des comprimés pendant la phase de compression.

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

Conclusion générale

Le travail de recherche effectué dans le cadre de la thèse a permis d'étudier et de comprendre une partie de la sensibilité à la vitesse de déformation (SRS) lors de la fabrication des comprimés dans le domaine pharmaceutique. Nous avons étudié trois paramètres intervenant dans la SRS : le frottement entre le comprimé et les outils, la viscoélasticité et la viscoplasticité. L'ensemble de ces paramètres permet de comprendre plus globalement le comportement du comprimé lors d'un changement de vitesse sur les différentes phases du procédé de compression (chargement, maintien et déchargement).

Dans la première partie de ce travail nous avons étudié l'évolution du coefficient de frottement entre le comprimé et la matrice pendant le cycle de compression en fonction de la vitesse de compression. La méthodologie expérimentale a permis de démontrer que le coefficient de frottement dynamique entre la matrice et le comprimé évolue en fonction de la vitesse de glissement de façon logarithmique. Grâce à l'utilisation de la lubrification externe nous avons de plus montré que cet effet n'est pas dû à la migration du lubrifiant [74] mais que cette évolution est une propriété intrinsèque du frottement entre le comprimé et la matrice lubrifiée par le stéarate de magnésium. D'autres essais ont ensuite été réalisés avec des poudres lubrifiées en interne et ont menés au même type de résultats. Enfin, cette dépendance à la vitesse de glissement concerne aussi d'autres lubrifiants comme le SSF.

Suite aux observations expérimentales, nous avons cherché à modéliser le coefficient de frottement dépendant du temps en utilisant la méthode des éléments finis. Dans un premier temps, nous avons effectué une simulation permettant de montrer que l'ajout du coefficient de frottement variable permet de représenter plus fidèlement les essais expérimentaux. Dans un second temps, la simulation nous a permis de remarquer que le coefficient de frottement dynamique dépendant de la vitesse de compression implique une légère chute de la contrainte pendant la phase de maintien. Les paramètres du coefficient de frottement dynamique déterminés dans ce chapitre ont été utilisés dans toute la suite du manuscrit.

Dans la deuxième partie, nous nous sommes intéressés au comportement viscoélastique des comprimés pharmaceutiques dans la matrice. Après avoir développé une méthode expérimentale avec un cycle de compression spécial permettant d'exprimer seulement le comportement viscoélastique des comprimés, les résultats ont permis d'identifier des matériaux peu ou non-viscoélastiques (GLac et ACP) et d'autres exprimant effectivement un comportement viscoélastique (MCC et Am). Afin de représenter ce comportement nous avons utilisé les séries de Prony, dans une première approche de manière analytique puis ensuite de manière numérique pour optimiser les paramètres en prenant en compte le coefficient de frottement dynamique. Cette méthode de représentation a permis de mettre en évidence deux résultats importants : le comportement viscoélastique concerne les termes déviatoriques mais aussi les termes isostatiques même s'ils sont moins importants et la viscoélasticité est présente sur des temps courts et des temps longs. Enfin, des expériences concernant la phase de déchargement ont permis de montrer que le comportement viscoélastique s'exprime de manière visible pendant cette phase, ce que l'on peut voir à travers l'évolution de la pression radiale résiduelle en fonction de la vitesse de déchargement.

La dernière propriété étudiée dans ce manuscrit est le comportement viscoplastique pendant la phase de chargement et de maintien. Une première observation globale a été développée et a permis de mettre en évidence la sensibilité à la vitesse de chargement et au temps de maintien des matériaux étudiés. Pour presque tous les matériaux, le comprimé le plus dense est obtenu en effectuant une compression rapide et un temps de maintien long. La suite de l'étude s'est ensuite focalisée sur le cas des produits non-viscoélastiques afin d'étudier seulement le comportement viscoplastique. Pour mieux comprendre les phénomènes ayant lieu pendant la phase de chargement, des essais d'écrouissage à différentes vitesses constantes ont été réalisés. L'ensemble des produits montrent un comportement viscoplastique. Ce comportement a été modélisé par la loi de Norton-Hoff ce qui nous a permis de représenter l'évolution de la viscoplasticité en fonction de la masse volumique du comprimé. Les résultats montrent clairement que le comportement viscoplastique diminue avec l'augmentation de la masse volumique. Afin de se rapprocher des conditions de compressions industrielles, une évolution de l'expérience d'écrouissage a été apportée en faisant varier la vitesse de chargement et en ajoutant des temps de relaxation. Cette évolution a permis de mettre en évidence un nouvel effet viscoplastique transitoire lors des changements de vitesse. Cet effet transitoire est caractérisé par une sur-contrainte ou une sous-contrainte lors d'un changement de vitesse et il est similaire à celui désigné dans la littérature sous le nom de vieillissement dynamique sous déformation. De plus, l'expérience de relaxation a mis en évidence le fait que même les plus faibles vitesses utilisées (par exemple 0.01 mm/s) ne correspondent pas à des sollicitations quasi-statiques. Nous avons pu montrer que les relaxations viscoplastiques durent en fait plusieurs heures. Enfin, le même type d'essai a été effectué sur les produits à la fois viscoélastiques et viscoplastiques. Les résultats semblent montrer qu'en cours de chargement, la viscoplasticité est prépondérante dans le comportement visqueux du matériau.

Perspectives

Les résultats présentés ont permis d'améliorer notre compréhension de la dépendance à la vitesse de déformation lors d'une compression pharmaceutique. Cette compréhension est fondamentale dans le développement d'un comprimé notamment pour faire face aux problèmes apparaissant lors des étapes de transfert d'échelle (variation de la tablétabilité, apparition de défauts, etc.). Si ces résultats constituent une première étape importante, certains aspects pourraient encore être approfondis dans des études ultérieures afin de pouvoir développer une approche prédictive de ces phénomènes.

Concernant le comportement viscoélastique, il est possible de réfléchir à deux perspectives. La première concerne la caractérisation du comportement viscoélastique pour différentes pressions de compression en commençant par des faibles pressions. Dans ce manuscrit, nous avons vu que les paramètres des séries de Prony, pour les deux matériaux étudiés, évoluent peu entre 100 MPa et 200 MPa mais il est possible que le comportement soit différent sur des gammes de pression plus faibles (par exemple 10 MPa, 50 MPa).

La deuxième perspective concerne la partie modélisation numérique par la méthode des éléments finis. Nous avons vu dans le chapitre 4, lors de la modélisation, que dans le logiciel de simulation utilisé, il n'était pas possible d'utiliser à la fois un modèle viscoélastique et plastique. Implémenter ce type de loi dans ABAQUS (en utilisant une UMAT) permettrait de représenter le comportement viscoélastique en même temps qu'un comportement plastique dont les paramètres évoluent avec la densité relative. Pour que le modèle soit réaliste, cela nécessiterait aussi de connaître l'évolution des paramètres de viscoélasticité en fonction de la densité relative et d'implémenter cette évolution dans le modèle.

Expérimentalement nous avons étudié le comportement viscoplastique lors de la phase de chargement et de maintien. Comprendre et caractériser ce qui se passe pendant la phase de déchargement permettrait de compléter les résultats obtenus dans ce travail de recherche. Il pourrait aussi être intéressant de réussir à déterminer l'origine physique du phénomène transitoire avec sur-contrainte que nous avons observé.

Sur la partie numérique, il faudrait commencer par trouver un modèle ou développer un modèle qui représente correctement le comportement viscoplastique des comprimés. Ensuite il faudrait implémenter ce modèle en prenant en compte à la fois le comportement viscoélastique et le comportement viscoplastique. Enfin, intégrer le comportement transitoire, le vieillissement dynamique sous déformation, dans la simulation permettrait d'avoir une description fidèle du comportement viscoplastique. Des modélisations du vieillissement dynamique sous déformation existent mais avec des modèles sans déformation volumique plastique [36].

Pour l'ensemble des études, la température et son évolution n'ont jamais été considérées explicitement. Des études existent [11, 59] montrant que le comportement visqueux des matériaux est plus important lorsque la température augmente. Or, il est connu que cette dernière augmente effectivement avec la vitesse de compression lors de la fabrication de comprimés [81]. Il pourrait être intéressant de regarder l'effet de ce paramètre sur le comportement de la poudre.

Pour finir, dans ce manuscrit, nous n'avons pas étudié les effets de l'échappement de l'air que l'on retrouve pour certains matériaux particuliers et qui pourraient intervenir dans la sensibilité à la vitesse de déformation. Dans de futures études, développer une méthodologie expérimentale pour comprendre cet effet puis le modéliser permettrait de conclure sur les effets dépendants de la vitesse de déformation dans le cadre de la compression pharmaceutique.

ANNEXES

Annexe A : Paramètres élastiques et plastiques du GLac en simulation

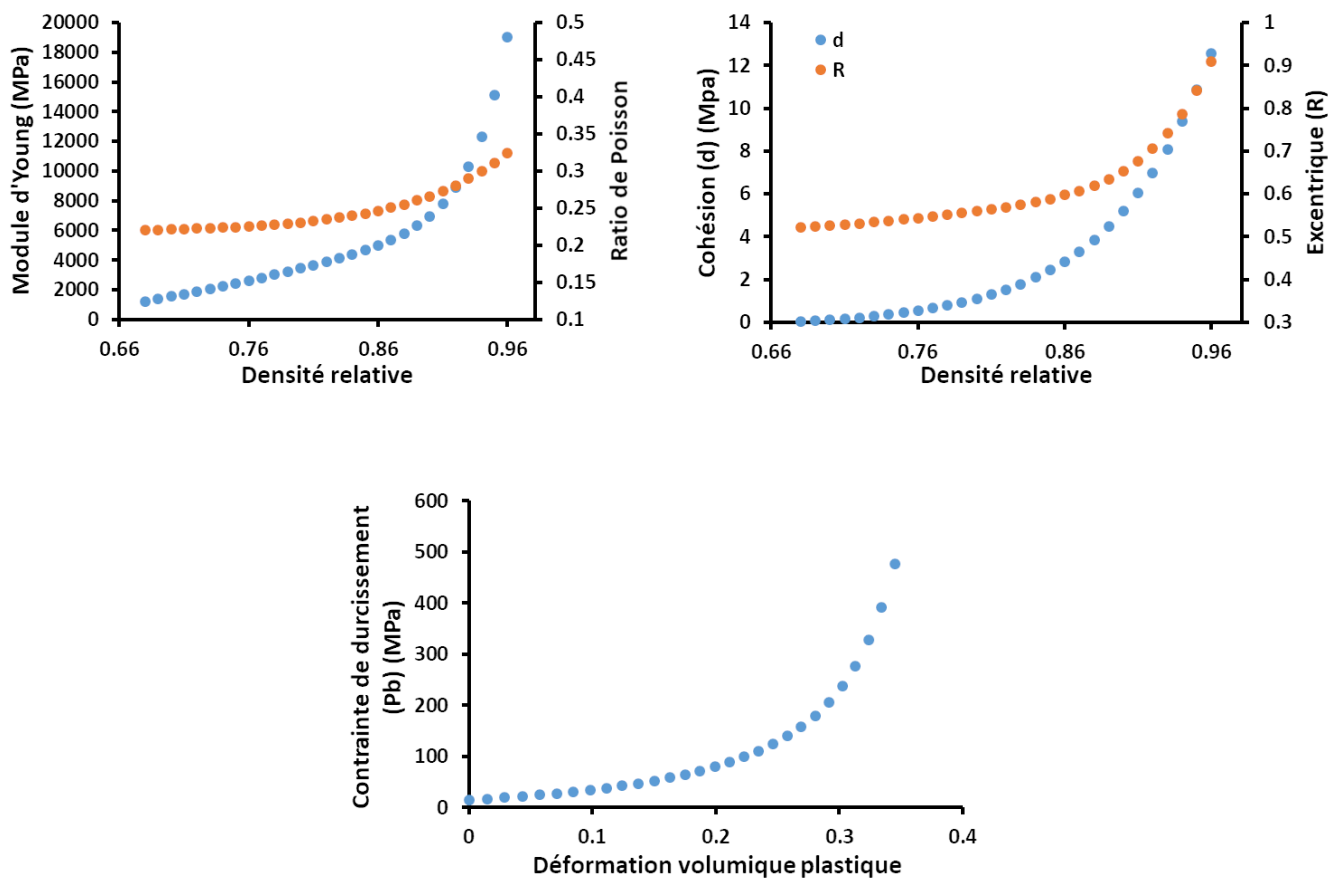


FIGURE A.1: Paramètres élastiques et plastiques utilisés en simulation pour le GLac.

Annexe B : Données extrapolées de l'évolution du coefficient de frottement en fonction de la vitesse de glissement pour le cas du GLac.

Vitesse de glissement (mm/s)	Coefficient de frottement
0	0.040
10	0.110
20	0.124
30	0.132
40	0.138
50	0.143
60	0.146
70	0.149
80	0.152
90	0.154
100	0.156
110	0.158
120	0.160
130	0.162
140	0.163
150	0.164
160	0.166
170	0.167
180	0.168
190	0.169
200	0.170

TABLE B.1: Tableau simplifié du coefficient de frottement utilisé pour la simulation.

Annexe C : Observation graphique de la masse volumique pour évaluer le comportement viscoplastique des différents matériaux testés.

Produit	Pression axiale maximum (MPa)	Chargement (ms)	Maintien (ms)	Déchargement (ms)	$\rho + h48$ (g/cm³)
ACP	100	250	250	3000	1.873
		250	3000	3000	1.883
		3000	250	3000	1.874
		3000	3000	3000	1.892
	200	250	250	3000	2.066
		250	3000	3000	2.080
		3000	250	3000	2.072
		3000	3000	3000	2.082
GLac	100	250	250	3000	1.266
		250	3000	3000	1.273
		3000	250	3000	1.273
		3000	3000	3000	1.279
	200	250	250	3000	1.376
		250	3000	3000	1.381
		3000	250	3000	1.371
		3000	3000	3000	1.380
D160	100	250	250	3000	1.759
		250	3000	3000	1.763
		3000	250	3000	1.758
		3000	3000	3000	1.761
	200	250	250	3000	1.897
		250	3000	3000	1.901
		3000	250	3000	1.892
		3000	3000	3000	1.897
MCC	100	250	250	3000	1.337
		250	3000	3000	1.352
		3000	250	3000	1.322
		3000	3000	3000	1.341
	200	250	250	3000	1.452
		250	3000	3000	1.458
		3000	250	3000	1.439
		3000	3000	3000	1.450
Am	100	250	250	3000	1.211
		250	3000	3000	1.255
		3000	250	3000	1.196
		3000	3000	3000	1.239
	200	250	250	3000	1.312
		250	3000	3000	1.324
		3000	250	3000	1.297
		3000	3000	3000	1.306

TABLE C.1: Observation de la masse volumique ($\rho + 48h$) pour évaluer le comportement viscoplastique des poudre étudiées.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *Abaqus Theory Guide (6.14)*.
- [2] Rida B ARIEBY et Hameed N HAMEED. "Experimental Investigation and Constitutive Modeling of Volume Strain under Uniaxial Strain Rate Jump Test in HDPE". 8 (2014).
- [3] N ARMSTRONG. "Time-dependent factors involved in powder compression and tablet manufacture". *International Journal of Pharmaceutics* 49 (1989), p. 1-13.
- [4] Samantha ASCANI et al. "The influence of core tablets rheology on the mechanical properties of press-coated tablets". *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 135 (2019), p. 68-76.
- [5] M.E. AULTON et K. TAYLOR. *Aulton's Pharmaceutics : The Design and Manufacture of Medicines*. Churchill Livingstone/Elsevier, 2013.
- [6] A. R. BAICHWAL et L. L. AUGSBURGER. "Variations in the friction coefficients of tablet lubricants and relationship to their physicochemical properties". *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 40 (1988), p. 569-571.
- [7] S. R. BODNER et Y. PARTOM. "Constitutive Equations for Elastic-Viscoplastic Strain-Hardening Materials". *Journal of Applied Mechanics* 42 (1975), p. 385-389.
- [8] F. P. BOWDEN, Frank Philip BOWDEN et David TABOR. *The Friction and Lubrication of Solids*. Clarendon Press, 2001. 432 p.
- [9] Peter R. BREWIN et al. *Modelling of Powder Die Compaction*. Springer Science & Business Media, 2007.
- [10] B. J. BRISCOE et D. TABOR. "Shear Properties of Thin Polymeric Films". *The Journal of Adhesion* 9 (1978), p. 145-155.
- [11] Sophie CAMPEN et al. "On the Increase in Boundary Friction with Sliding Speed". *Tribol Lett* 48 (2012), p. 237-248.
- [12] Metin ÇELİK et Michael E. AULTON. "The Viscoelastic Deformation of Some Tableting Materials as Assessed by Indentation Rheology". *Drug Development and Industrial Pharmacy* 22 (1996), p. 67-75.
- [13] E. P. CERNOCKY et E. KREMPL. "A theory of viscoplasticity based on infinitesimal total strain". *Acta Mechanica* 36 (1980), p. 263-289.

- [14] Wufan CHEN et al. “A modified unified viscoplasticity model considering time-dependent kinematic hardening for stress relaxation with effect of loading history”. *International Journal of Mechanical Sciences* 133 (2017), p. 883-892.
- [15] J. C. CUNNINGHAM, I. C. SINKA et A. ZAVALIANGOS. “Analysis of tablet compaction. I. Characterization of mechanical behavior of powder and powder/tooling friction”. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 93 (2004), p. 2022-2039.
- [16] Douglas W. DANIELSON, William T. MOREHEAD et Edward G. RIPPIE. “Unloading and Postcompression Viscoelastic Stress versus Strain Behavior of Pharmaceutical Solids”. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 72 (1983), p. 342-345.
- [17] S. T. DAVID et L. L. AUGSBURGER. “Plastic Flow during Compression of Directly Compressible Fillers and Its Effect on Tablet Strength”. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 66 (1977), p. 155-159.
- [18] C. S. DESAI et D. ZHANG. “Viscoplastic model for geologic materials with generalized flow rule”. *Int. J. Numer. Anal. Methods Geomech.* 11 (1987), p. 603-620.
- [19] Léo DESBOIS, Pierre TCHORELOFF et Vincent MAZEL. “Characterization and modeling of the viscoelasticity of pharmaceutical tablets”. *International Journal of Pharmaceutics* 587 (2020).
- [20] Léo DESBOIS, Pierre TCHORELOFF et Vincent MAZEL. “Influence of the Punch Speed on the Die Wall/Powder Kinematic Friction During Tableting”. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 108 (2019), p. 3359-3365.
- [21] H. DIARRA et al. “Comparative study between Drucker-Prager/Cap and modified Cam-Clay models for the numerical simulation of die compaction of pharmaceutical powders”. *Powder Technology* 320 (2017), p. 530-539.
- [22] H. DIARRA et al. “Finite Element Method (FEM) modeling of the powder compaction of cosmetic products : Comparison between simulated and experimental results”. *Powder Technology* 224 (2012), p. 233-240.
- [23] Harona DIARRA et al. “FEM simulation of the die compaction of pharmaceutical products : Influence of visco-elastic phenomena and comparison with experiments”. *International Journal of Pharmaceutics* 453 (2013), p. 389-394.
- [24] A.D. DROZDOV, A.-L. HØG LEJRE et J. deC. CHRISTIANSEN. “Viscoelasticity, viscoplasticity, and creep failure of polypropylene/clay nanocomposites”. *Composites Science and Technology* 69 (2009), p. 2596-2603.
- [25] Wilhelm FLÜGGE. *Viscoelasticity*. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 1975.
- [26] Ehsan HAGHIGHAT et al. “A viscoplastic model of creep in shale”. *GEOPHYSICS* 85 (2020), p. 155-166.
- [27] L.H. HAN et al. “A modified Drucker-Prager Cap model for die compaction simulation of pharmaceutical powders”. *International Journal of Solids and Structures* 45 (2008), p. 3088-3106.
- [28] Bruno C. HANCOCK, Chad R. DALTON et Sophie-Dorothee CLAS. “Micro-scale measurement of the mechanical properties of compressed pharmaceutical powders. 2 : The dynamic moduli of microcrystalline cellulose”. *International Journal of Pharmaceutics* 228 (2001), p. 139-145.
- [29] Bruno C. HANCOCK et al. “An investigation into the kinetic (sliding) friction of some tablets and capsules”. *International Journal of Pharmaceutics* 384 (2010), p. 39-45.

- [30] S. P. HANNULA, M. A. KORHONEN et C. Y. LI. “Strain aging and load relaxation behavior of type 316 stainless steel at room temperature”. *MTA* 17 (1986), p. 1757-1767.
- [31] R W HECKEL. “Density-Pressure Relationships in Powder Compaction”. *Transactions of the metallurgical society of aime* (1961), p. 671-675.
- [32] E.N. HIESTAND et al. “Physical Processes of Tableting”. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 66 (1977), p. 510-519.
- [33] Arne W. HÖLZER et John SJÖGREN. “Friction coefficients of tablet masses”. *International Journal of Pharmaceutics* 7 (1981), p. 269-277.
- [34] Ian HUTCHINGS et Philip SHIPWAY. “Friction”. *Tribology*. Elsevier, 2017.
- [35] D. JALOCHA, A. CONSTANTINESCU et R. NEVIERE. “Revisiting the identification of generalized Maxwell models from experimental results”. *International Journal of Solids and Structures* 67-68 (2015), p. 169-181.
- [36] Kenji KANEKO et Takanobu OYAMADA. “A viscoplastic constitutive model with effect of aging”. *International Journal of Plasticity* (2000).
- [37] E. KREMPL et S. H. CHOI. “Viscoplasticity theory based on overstress : the modeling of ratchetting and cyclic hardening of AISI type 304 stainless steel”. *Nuclear Engineering and Design* 133 (1992), p. 401-410.
- [38] E. KREMPL, J.J. MCMAHON et D. YAO. “Viscoplasticity based on overstress with a differential growth law for the equilibrium stress”. *Mechanics of Materials* 5 (1986), p. 35-48.
- [39] E. KREMPL et al. *The Role of Servocontrolled Testing in the Development of the Theory of Viscoplasticity Based on Total Strain and Overstress*. ASTM International, 1982.
- [40] Erhard KREMPL. “Viscoplasticity Based on Total Strain. The Modelling of Creep With Special Considerations of Initial Strain and Aging”. *Journal of Engineering Materials and Technology* 101 (1979), p. 380-386.
- [41] L. D. LANDAU et E. M. LIFSHITZ. *Course of Theoretical Physics*. Elsevier, 2013.
- [42] Alexander LAPTEV et Antonios ZAVALIANGOS. “Deformation behavior of Pb-Al₂O₃ powder mixtures by creep in die pressing”. *European congress on advanced materials and processes* (1999).
- [43] Jean LEMAITRE, Jean-Louis CHABOCHE et Ahmed BENALLAL. *Mécanique des matériaux solides*. Dunod, 2009.
- [44] Jinjiang LI et Yongmei WU. “Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms”. *Lubricants* 2 (2014), p. 21-43.
- [45] M.C.M. LIU et E. KREMPL. “A uniaxial viscoplastic model based on total strain and overstress”. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids* 27 (1979), p. 377-391.
- [46] J.D. LUBAHN et R.P. FELGAR. *Plasticity and Creep of Metals, by J.D. Lubahn [and] R.P. Felgar*. Wiley series on the science and technology of materials. Wiley, 1961.
- [47] S MALAMATARIS et J REES. “Viscoelastic properties of some pharmaceutical powders compared using creep compliance, extended Heckel analysis and tablet strength measurements”. *International Journal of Pharmaceutics* 92 (1993), p. 123-135.
- [48] Severino P. C. MARQUES et Guillermo J. CREUS. *Computational Viscoelasticity*. SpringerBriefs in Applied Sciences and Technology. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2012.

- [49] G. MATTEI et A. AHLUWALIA. "A new analytical method for estimating lumped parameter constants of linear viscoelastic models from strain rate tests". *Mech Time-Depend Mater* 23 (2019), p. 327-335.
- [50] Vincent 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, 2018.
- [51] Vincent MAZEL et al. "Measurements of Elastic Moduli of Pharmaceutical Compacts : A New Methodology Using Double Compaction on a Compaction Simulator". *Journal of Pharmaceutical Sciences* 101 (2012), p. 2220-2228.
- [52] Vincent MAZEL et al. "Measurements of Elastic Moduli of Pharmaceutical Compacts : A New Methodology Using Double Compaction on a Compaction Simulator". *Journal of Pharmaceutical Sciences* 101 (2012), p. 2220-2228.
- [53] A. MICHRAFY, J.A. DODDS et M.S. KADIRI. "Wall friction in the compaction of pharmaceutical powders : measurement and effect on the density distribution". *Powder Technology* 148 (2004), p. 53-55.
- [54] Derek V. MOE et Edward G. RIPPIE. "Nondestructive Viscoelastic Analysis of Anisotropy in Compressed Tablets". *Journal of Pharmaceutical Sciences* 86 (1997), p. 26-32.
- [55] G. MOODY, M. H. RUBINSTEIN et R. A. FITZSIMMONS. "Tablet lubricants I. Theory and modes of action". *International Journal of Pharmaceutics* 9 (1981), p. 75-80.
- [56] Shuji OHSAKI et al. "Numerical study for tableting process in consideration of compression speed". *International Journal of Pharmaceutics* 575 (2020).
- [57] B. N. J PERSSON. *Sliding friction : physical principles and applications*. Berlin ; London : Springer, 2011.
- [58] *Pharmacopée européenne. 4 volumes, 7.0 (2 tomes), 7.1, 7.2 7e édition - Conseil de l'Europe*. 2011.
- [59] Donald J. PLAZEK. "Temperature Dependence of the Viscoelastic Behavior of Polystyrene". *J. Phys. Chem.* 69 (1965), p. 3480-3487.
- [60] Galen W. RADEBAUGH, Suresh R. BABU et Joseph N. BONDI. "Characterization of the viscoelastic properties of compacted pharmaceutical powders by a novel nondestructive technique". *International Journal of Pharmaceutics* 57 (1989), p. 95-105.
- [61] J. E. REES et P. J. RUE. "Time-dependent deformation of some direct compression excipients*". *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 30 (1978), p. 601-607.
- [62] M. REHULA, R. ADAMEK et V. SPACEK. "Stress relaxation study of fillers for directly compressed tablets". *Powder Technology* 217 (2012), p. 510-515.
- [63] Edward G. RIPPIE et Douglas W. DANIELSON. "Viscoelastic stress/strain behavior of pharmaceutical tablets : Analysis during unloading and postcompression periods". *Journal of Pharmaceutical Sciences* 70 (1981), p. 476-482.
- [64] R J ROBERTS et R C ROWE. "The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials". *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 37 (2011), p. 377-384.
- [65] R.J. ROBERTS, R.C. ROWE et P. YORK. "The Poisson's ratio of microcrystalline cellulose". *International Journal of Pharmaceutics* 105 (1994), p. 177-180.
- [66] Barbara Jane ROBINSON. "Characterization of the viscoelastic behavior of pharmaceutical powders". Master of Science. Drexel University, 2009.

- [67] M B RUGGLES. “The rate-dependent mechanical behavior of modified 9wt.%Cr- 1wt.%Mo steel at 538 °C”. *Materials Science and Engineering* (1994).
- [68] M. H. H. ES-SAHEB. “Powder compaction interpretation using the power law”. *J Mater Sci* 28 (1993), p. 1269-1275.
- [69] Stephen SHLANTA et George MILOSOVICH. “Compression of Pharmaceutical Powders I.” *Journal of Pharmaceutical Sciences* 53 (1964).
- [70] I.C SINKA, J.C CUNNINGHAM et A ZAVALIANGOS. “The effect of wall friction in the compaction of pharmaceutical tablets with curved faces : a validation study of the Drucker–Prager Cap model”. *Powder Technology* 133 (2003), p. 33-43.
- [71] I.C SINKA, J.C CUNNINGHAM et A ZAVALIANGOS. “The effect of wall friction in the compaction of pharmaceutical tablets with curved faces : a validation study of the Drucker–Prager Cap model”. *Powder Technology* 133 (2003), p. 33-43.
- [72] R. M. SPRIGGS. “Expression for Effect of Porosity on Elastic Modulus of Polycrystalline Refractory Materials, Particularly Aluminum Oxide”. *Journal of the American Ceramic Society* 44 (1961), p. 628-629.
- [73] Changquan SUN et David J. W. GRANT. “Influence of Elastic Deformation of Particles on Heckel Analysis”. *Pharmaceutical Development and Technology* 6 (2001), p. 193-200.
- [74] Changquan Calvin SUN. “Dependence of ejection force on tableting speed—A compaction simulation study”. *Powder Technology* 279 (2015), p. 123-126.
- [75] “The shear properties of Langmuir—Blodgett layers”. *Proc. R. Soc. Lond. A* 380 (1982), p. 389-407.
- [76] USP. *1062 Tablet Compression Characterization USP41*. 2017.
- [77] K. VAN DER VOORT MAARSCHALK et al. “Stress relaxation of compacts produced from viscoelastic materials”. *International Journal of Pharmaceutics* 151 (1997), p. 27-34.
- [78] Jennifer WANG, Hong WEN et Divyakant DESAI. “Lubrication in tablet formulations”. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 75 (2010), p. 1-15.
- [79] C.-Y. WU et al. “Modelling the mechanical behaviour of pharmaceutical powders during compaction”. *Powder Technology* 152 (2005), p. 107-117.
- [80] K. J. YOON et C. T. SUN. “Characterization of Elastic-Viscoplastic Properties of an AS4/PEEK Thermoplastic Composite”. *Journal of Composite Materials* 25 (1991), p. 1277-1296.
- [81] Antonios ZAVALIANGOS et al. “Temperature evolution during compaction of pharmaceutical powders”. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 97 (2008), p. 3291-3304.
- [82] Z.-L. ZHAN et J. TONG. “A study of cyclic plasticity and viscoplasticity in a new nickel-based superalloy using unified constitutive equations. Part I : Evaluation and determination of material parameters”. *Mechanics of Materials* 39 (2007), p. 64-72.
- [83] Fengxi ZHOU, Liye WANG et Hongbo LIU. “A fractional elasto-viscoplastic model for describing creep behavior of soft soil”. *Acta Geotech.* 16 (2021), p. 67-76.