



**HAL**  
open science

# Evaluation du comportement mécanique des matériaux particulaires en compression : couplage entre analyse des cycles de compression et évaluation microstructurale par microtomographie à rayons X

Imen Boudina

## ► To cite this version:

Imen Boudina. Evaluation du comportement mécanique des matériaux particulaires en compression : couplage entre analyse des cycles de compression et évaluation microstructurale par microtomographie à rayons X. Biomatériaux. Université de Montpellier, 2022. Français. NNT : 2022UMONG089 . tel-04059714

**HAL Id: tel-04059714**

**<https://theses.hal.science/tel-04059714v1>**

Submitted on 5 Apr 2023

**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 POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

**En sciences des biomatériaux**

**École doctorale** : GAIA Biodiversité, Agriculture, Alimentation, Environnement, Terre, Eau  
Filière Agroressources, Procédés, Aliments, Bioproduits

**Unité de recherche** : ICGM UMR 5253 / UMR95 QualiSud (CIRAD Montpellier)

**Evaluation du comportement mécanique des matériaux  
particulaires en compression : couplage entre analyse  
des cycles de compression et évaluation  
microstructurale par microtomographie à rayons X**

**Présentée par Imen BOUDINA  
Le 7 Octobre 2022**

**Sous la direction de Tahmer SHARKAWI et Éric RONDET**

**Devant le jury composé de**

Vincent MAZEL, Professeur des universités. Université de Bordeaux  
Sylvie CHEVALLIER, Ingénieur de Recherche. Université de Nantes  
Isidoro CARABALLO, Professeur des universités. Université de Séville  
Jean Yves DELENNE, Directeur de Recherche. INRAE Montpellier  
Abderrahim MICHRAFY, Ingénieur de Recherche. IMT Mines Albi  
Tahmer SHARKAWI, Maitre de conférences. Université de Montpellier  
Éric RONDET, Maitre de conférences. Université de Montpellier

Rapporteur  
Rapporteuse  
Examineur  
Examineur  
Examineur  
Directeur  
Co-directeur



**UNIVERSITÉ  
DE MONTPELLIER**

'Il est dur d'échouer ; mais il est pire de n'avoir jamais tenté de réussir'

*Franklin Delano Roosevelt.*

## Résumé

Ce travail de thèse s'est intéressé à développer une nouvelle approche de caractérisation du comportement mécanique des milieux particulaires, à travers l'analyse d'image obtenue par microtomographie à rayons X. Dans un premier temps, une méthodologie combinant l'analyse des cycles de compression avec un suivi de paramètres morphométriques caractérisant les particules à travers l'analyse des images microtomographiques, a été mise au point. Cette méthodologie a été ensuite validée pour deux applications ; dans le domaine alimentaire et dans le domaine pharmaceutique. Le suivi de l'évolution au cours de la compression des paramètres morphométriques des diamètres, diamètre équivalent en volume (ESDv) et le diamètre de l'épaisseur de la structure (St Th), ont montré deux évolutions différentes au cours de la compression selon le mécanisme de déformation (plastique ou fragmentaire) des particules. Il a été possible de mettre en évidence la nature du croustillant des particules alimentaires normalement validé par des méthodologies plus complexes d'analyse sensorielle, en vérifiant l'hypothèse que le croustillant était attribué à un phénomène physique de fragmentation des particules. Finalement, cette méthodologie a été proposée comme outils permettant le suivi de la transmission des contraintes dans des compacts pharmaceutiques, à travers la préservation des structures particulières pendant la compression. Il a été montré qu'en utilisant un excipient ductile, il est possible de préserver la morphologie de particules pouvant contenir des principes actifs au sein des systèmes multiparticulaires et donc potentiellement mieux maîtriser la libération de ces principes actifs.

*Mots clés : Matériaux particulaires, comportement mécanique, microtomographie à rayons X, croustillant, systèmes multiparticulaires*

## Abstract

This research work focused on developing a novel approach to characterize the mechanical behaviour of particulate media through image analysis obtained by X-ray microtomography by combining the analysis of compression cycles and by following the evolution of morphometric parameters which characterized the particles based on microtomographic images. This methodology was then validated in food and pharmaceutical industry applications. Monitoring the morphometric parameters of the Volume Equivalent Sphere Diameters (ESDv) and Structure Thickness (St Th) diameters showed two different evolutions during compression depending on the particle's deformation mechanism (plastic or brittle). It was possible to highlight the crispy nature of food particles normally validated through more complex sensory analysis methodologies, by verifying the hypothesis that the crispiness can be attributed to a physical phenomenon of particle fragmentation. Finally, this methodology was used to evaluate the stress transmission within the pharmaceutical tablets, through the preservation of the particle structures during compression. It has been shown that by using ductile excipients, it is possible to preserve the morphology of particles that may contain the active ingredients within the multiparticulate systems, and therefore, potentially better control the release of these active ingredients.

*Keywords: Particulate materials, mechanical behaviour, X-ray microtomography, crispiness, multiparticulate systems.*

## **Remerciements**

Cette thèse a été accordée dans le cadre du programme de bourses d'excellence Algérienne. Je tiens à remercier tout d'abord le Ministère Algérien de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique d'avoir financé cette thèse à travers toutes ces trois années.

Un grand merci est également adressé à l'Université de Montpellier de m'avoir accueillie dans les locaux de ses laboratoires : UMR Qualisud au sein de l'équipe 3 et à l'ICGM département C3M dans le site de la faculté de pharmacie.

Cette thèse est le fruit d'un travail d'équipe de trois ans qui a impliqué plusieurs personnes. La liste est longue, il me sera très difficile de les citer toutes.

Mes remerciements les plus profonds sont adressés à mes directeurs de thèse : Tahmer SHARKAWI et Eric RONDET. Merci de m'avoir introduit dans le monde de la recherche, de m'avoir accompagné durant ces trois années. Merci de votre gentillesse, votre confiance, patience, vos encouragements et précieux conseils. Merci de votre professionnalisme et rigueur scientifique, votre disponibilité sans faille, particulièrement pour la finalisation de ce document qui m'a permis de mener à terme ce travail. Vous étiez toujours le moteur essentiel durant ma thèse. J'ai beaucoup appris durant mon travail avec vous, cela m'a permis de s'épanouir tant que sur le fond que sur la forme. C'était un énorme plaisir de travailler avec vous et je vous remercie infiniment.

Un grand merci à Michele DELALONDE d'avoir participé à ce travail, merci pour ta gentillesse, tes conseils et pour ta disponibilité.

Mes remerciements sont également adressés aux membres de mon comité de suivi de thèse, Emmanuel BELAMIE, Saeid NEZAMABADI, Loyal DAHDOUH et mon référent auprès de l'école doctorale Bernard CUQ. Merci de l'intérêt que vous avez porté à ce travail, de votre suivi et orientations.

Je tiens à remercier également les membres de jury : Pr. Vincent MAZEL, Dr. Sylvie CHEVALLIER, Pr. Isidoro CARABALLO, Dr. Jean Yves DELENNE, Dr Abderrahim MICHRAFY. Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail, de votre disponibilité et le temps que vous avez consacré malgré vos occupations pour lire et examiner ce manuscrit.

A tout le personnel du laboratoire pharmacie galénique au sein de la faculté de pharmacie. Un grand merci à Adrien AUBERT pour ta gentillesse, ta disponibilité et ton intervention rapide en cas de problème. Merci au docteur Rihab BENABBAS d'avoir été à mes

côtés, merci pour ton soutien, tes encouragements, tes conseils. Merci également à docteur Yanis GUECH pour ta présence au sein du laboratoire et l'environnement familial que tu m'as offert.

Au personnel du CIRAD, à toi Léa OLLIER pour ta gentillesse, de m'avoir formé sur la microtomographie et de ta présence rapide en cas de soucis. A toi Romain DOMINGO de ta patience et tes propositions lors du travail sur l'acoustique. A Isabelle MARAVAL et Nelly FORESTIER responsables du laboratoire d'analyse sensorielle pour votre encadrement et le temps que vous avez consacré pour le bon déroulement de l'évaluation sensorielle. A tous les doctorants, que j'ai côtoyés au sein du laboratoire, ma copine de bureau luiza ainsi qu'à Askar, Johnrell, Kelly, Suha et tous les stagiaires qui ont passé durant ces trois ans, surtout à Laurene d'être intervenu pendant ce travail. Merci pour tous les moments multinationaux que nous avons partagé, la pause déjeunée, le café que nous prenons tous les jours, tous les moments de rire, de désespoir, et de folie. Je vous souhaite un très bon courage, vous allez tellement me manquer :(

Un immense merci à mes chères copines et ma famille montpellieraine, les futures docteurs et collègues : Ikram MADANI, Lamia DJEBOUR, Karima BELLABES, ainsi qu'à Lama BRAYSH pour tes délicieux plats libanais. A vous toutes, tous les mots ne suffisent pas pour exprimer ma gratitude, je ne pouvais jamais imaginer ces trois ans sans vous. Merci pour votre soutien durant tous les moments difficiles que nous avons passé ensemble, de partager toute la période de confinement et de pandémie du COVID. Merci pour tous les voyages que nous avons fait, les plats bizarres que nous avons essayé, les soirées, les moments de rire, de chagrin et de folie que nous avons partagé. Je vous aime énormément ^-^.

Et finalement je tiens à remercier toute ma famille, mes parents, mes frères et sœurs, vous êtes ma source de de motivation. Tous les mots de reconnaissance ne suffisent pas de vous remercier. Merci d'avoir cru en moi, de votre confiance, de votre soutien, et de vos conseils et encouragements tout au long de ma thèse. Je vous aime^^

Merci à toutes les personnes qui comptent pour moi, et qui m'ont soutenu de loin, merci pour vos mots d'encouragement et vos conseils.

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Classification physique des milieux particulaires en fonction du diamètre .....	18
<b>Figure 2 :</b> Exemples des milieux particulaires .....	20
<b>Figure 3:</b> Schématisation 2D de la mesure du diamètre de l'épaisseur de la structure (structure thickness) d'une particule non sphérique. ....	23
<b>Figure 4:</b> Porosité d'une particule .....	24
<b>Figure 5:</b> Une empreinte laissée sur la surface d'une particule de titane après un test d'indentation .....	29
<b>Figure 6:</b> Schéma de l'appareil œdométrique .....	30
<b>Figure 7:</b> Presse instrumentée pour la compression uniaxiale (Styl'One) pouvant simuler différentes presses industrielles.....	31
<b>Figure 8:</b> Les étapes de la compression uniaxiale .....	32
<b>Figure 9:</b> Aspect théorique d'un cycle de compression.....	34
<b>Figure 10:</b> cycle de compression selon Dürr et al .....	35
<b>Figure 11:</b> Illustration des différents comportements particulaires au cours de la compression .....	38
<b>Figure 12:</b> Exemple de la compressibilité et de la compactibilité des poudres.....	40
<b>Figure 13:</b> Courbe contrainte déformation des matériaux fragiles (fragmentaires) et ductiles (plastiques) .....	42
<b>Figure 14:</b> Courbe de Heckel obtenue avec un matériau purement plastique (1) et un matériau purement fragmentaire (2).....	45
<b>Figure 15:</b> Les différentes phases de compression selon le modèle de Heckel.....	46
<b>Figure 16 :</b> Comparaison entre la netteté de l'image avec trois résolutions .....	50
<b>Figure 17:</b> Une image en niveaux de gris, agrandissement d'une zone de l'image, et affichage des valeurs constituant la matrice image.....	51
<b>Figure 18:</b> Quantification des niveaux de gris .....	51
<b>Figure 19:</b> Image avant seuillage (à gauche) et image après seuillage (à droite).....	53
<b>Figure 20:</b> Principe de fonctionnement de la microtomographie à rayons X .....	54
<b>Figure 21:</b> Les différentes étapes d'analyse image par microtomographie à rayons X d'un comprimé pharmaceutique. ....	56
<b>Figure 22:</b> Maille de discrétisation utilisée dans le modèle FEM pour la présentation d'une cellule de cisaillement .....	59
<b>Figure 23:</b> Schéma récapitulatif de la résolution numérique à travers la DEM .....	61

<b>Figure 24:</b> Interactions structure-propriétés mécaniques-propriétés sensorielles .....	64
<b>Figure 25:</b> Les deux techniques utilisées pour générer le son d'un aliment croustillant (a) à travers la mastication (b) à travers un test de compression .....	71
<b>Figure 26:</b> Système de granulation à unités multiples (MUPS) .....	73

### Liste des tableaux

<b>Tableau I:</b> L'écoulement de la poudre selon Carr et Hausner .....	26
<b>Tableau II:</b> La traduction du mot croustillant dans les différentes langues.....	69

### Liste des équations

Équation 1: Calcul de l'indice de dispersion de la distribution (Span).....	22
Équation 2: Indice de sphéricité .....	23
Équation 3: Calcul de l'indice de Carr.....	25
Équation 4: Calcul de l'indice de Hausner .....	25
Équation 5: Formule de calcul de la compacité .....	26
Équation 6: Indice de vide.....	27
Équation 7: La dureté du matériau mesurée à travers la méthode d'indentation.....	27
Équation 8: Recouvrement élastique.....	38
Équation 9: Formule de calcul de la résistance à la rupture.....	39
Équation 10: Relation de la loi de Hooke .....	40
Équation 11: La loi exprimant la densification de la poudre .....	43
Équation 12: Simplification de la loi de densification .....	43
Équation 13: La première formule de l'équation de Heckel .....	43
Équation 14: La relation du modèle de Heckel .....	44
Équation 15: La relation de la porosité selon Heckel.....	44
Équation 16: La formule de calcul de la Strain Rate Sensitivity.....	47
<i>Équation 17: La première équation du modèle de Walker .....</i>	<i>48</i>
Équation 18: L'équation de Walker - Sonnergaard.....	48



## Liste des abréviations

**2D/ 3D** : bi/ tridimensionnel

**DEM** : Méthode des éléments discrets

**ER**: Elastic recovery

**ESDs** : Diamètre équivalent en surface

**ESDv** : Diamètre équivalent en volume

**FEM** : La méthode des éléments finis

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**ISO** : Organisation Internationale de Normalisation

**MCC** : Cellulose microcristalline

**MUPS** : Multiple Unit Pellet System

**Ph. Eur** : Pharmacopée Européenne

**Ppp** : Points par pousse

**Py** : Yield Pressure

**SEM**: Scanning Electron Microscope

**SRS**: Strain Rate Sensitivity

**St Th**: Structure Thickness Diameter

**T S**: Tensile Strength

**XMT**: X ray microcomputed tomography

## Table des matières

Résumé .....	3
Abstract .....	3
Remerciements .....	4
Liste des figures .....	6
Liste des tableaux .....	7
Liste des équations .....	7
Liste des abréviations .....	8
Introduction générale.....	13
<b>Partie I : Etat de l'art.....</b>	<b>17</b>
I. Définition et domaines d'applications des milieux particulaires .....	18
II. Caractérisation morphologique et structurale des milieux particulaires .....	21
II.1. La caractérisation à l'échelle moléculaire .....	21
II.2. La caractérisation à l'échelle particulaire .....	21
II.2.1. Taille et morphologie des particules .....	21
II.2.2. La porosité particulaire .....	24
II.3. La caractérisation à l'échelle du lit de poudre .....	25
II.3.1. L'écoulement d'un lit de poudre.....	25
II.3.2. La densité d'un lit de poudre .....	26
III. La caractérisation mécanique des milieux particulaires .....	27
III.1. Les méthodes de sollicitation mécanique des milieux particulaires .....	27
III.1.1. L'indentation .....	27
III.1.2. La compression œdométrique.....	29
III.1.3. La compression uniaxiale dans une matrice .....	30
III.1.3.1. Etapes et cycle de la compression uniaxiale.....	31
III.1.3.2. Les paramètres énergétiques des cycles de compression .....	33
III.1.3.3. Les mécanismes de cohésion au sein du comprimé .....	36
III.1.3.4. Le comportement mécanique des particules au cours de la compression .....	37
III.1.3.5. Caractérisation du compact généré après compression .....	38
III.1.3.6. Caractérisation du mécanisme de déformation particulaire des matériaux .....	40
III.1.3.6.1. Représentation mathématique des lois de consolidation (relation pression/ porosité) .....	42
III.1.3.6.1.a Modèle de Heckel.....	43

III.1.3.6.b Modèle de Walker .....	48
III.2. Caractérisation des milieux particuliers par imagerie.....	49
III.2.1. Les méthodes d'analyse d'image utilisées pour la caractérisation des milieux particuliers 53	
III.2.1.1 La microtomographie à rayons X (X rays Microcomputed Tomography : XMT) ....	54
III.3. Caractérisation mécanique des milieux particuliers à travers la simulation numérique	57
III.3.1. La méthode des éléments finis (FEM).....	58
III.3.1.1 Présentation de la méthode.....	58
III.3.1.2 Exemples d'application dans le domaine des milieux particuliers.....	59
III.3.2. La méthode des éléments discrets (DEM).....	60
III.3.2.1 Présentation de la méthode.....	60
III.3.2.2 Exemples d'application dans le domaine des milieux particuliers.....	61
IV. Les milieux particuliers dans le domaine alimentaire et leur propriétés sensorielles .....	62
IV.1. L'analyse sensorielle .....	64
IV.1.1. Définition et historique.....	64
IV.1.2. Les méthodes de l'évaluation sensorielle.....	65
IV.1.2.1 Le test discriminatif .....	65
IV.1.2.2 Le test descriptif.....	66
IV.1.2.3 Le test hédonique .....	66
IV.1.3. L'évaluation sensorielle de la texture des aliments.....	66
IV.1.4. Le croustillant, un attribut textural complexe .....	67
IV.1.4.1 Le croustillant ; approche sensorielle.....	67
IV.1.4.2 Le croustillant, approche instrumentale .....	69
IV.1.5. Le croustillant et l'effet plastifiant .....	72
V. Les milieux particuliers dans le domaine pharmaceutique .....	73
Références bibliographiques .....	75
<b>Partie II: insight into tableted pellets by combining x-ray micro-computed tomography and experimental compaction .....</b>	<b>91</b>
Abstract .....	93
I. Introduction.....	94
II. Materials and methods.....	96
II.1. Materials .....	96
II.2. Methods .....	97
II.2.1. Powder density .....	97
II.2.2. Particle characterization.....	97

II.2.3. Tableting study .....	97
II.2.4. XMT analysis .....	99
III. Results and discussion.....	103
III.1. Morphology, tableability and compressibility .....	103
III.2. Heckel, Walker and elasto-plastic modeling.....	105
III.3. XMT evaluation of morphometric and granulometric parameters within compacts ....	110
III.3.1. Structure thickness diameter (St Th).....	113
3.3.2. Volume equivalent sphere diameter (ESD <sub>v</sub> ).....	114
IV. Conclusion .....	117
References .....	119
<b>Partie III: Mechanical approach for the evaluation of the crispiness of food granular products.....</b>	<b>124</b>
Abstract .....	126
I. Introduction.....	127
II. Materials and Methods .....	130
II.1. Materials .....	130
II.2. Methods .....	131
II.2.1. Granular materials properties .....	131
II.2.2. Modification of the water content of the granular samples .....	131
II.2.3. Study of the behavior of granular samples during compression .....	132
II.2.3.1. Experimental setup .....	132
II.2.3.2. Heckel modeling analysis (Py and SRS index) .....	132
II.2.4. Sorption isotherms.....	133
II.2.5. Sensory analysis .....	134
II.2.6. Acoustic measurements .....	134
II.2.7. X-Ray Microcomputed tomography analysis (XMT) .....	135
III. Results and discussion.....	138
III.1. Granular material properties.....	138
III.2. Calculation of indicators correlated to the crispiness: Py and SRS .....	139
III.4. Sensory analysis .....	145
III.6. X ray computed tomography analysis .....	147
IV. Conclusion .....	150
Acknowledgements .....	151
References .....	152
<b>Chapitre IV: Preserving multiparticulate delivery systems during compression.....</b>	<b>157</b>

Abstract .....	159
I.Introduction.....	159
II. Materiel and Method .....	161
II.1. Material.....	161
II.2. Method.....	162
II.2.1. Powder density .....	162
II.2.2. Powder mixtures preparation.....	162
II.2.3. Compression study .....	162
II.2.4. XMT analysis .....	163
III. Results and discussion.....	166
III.1. Compression study .....	166
III.1.1. Tabletability and compressibility results.....	166
III.1.2. Influence of the punch velocity on the mechanical behaviour.....	168
III.2. Xray Computed Tomography results .....	169
IV. Conclusion .....	174
References .....	176
Conclusion générale et perspectives.....	180
Résumé .....	184
Abstract .....	184

# **Introduction générale**

Dans les domaines agro-alimentaire, énergétique et pharmaceutique, de nombreux produits sont fabriqués à partir de la compression des matériaux particuliers. En guise d'exemples, il est possible de mentionner les compacts alimentaires, les lessives, des pastilles d'uranium et les médicaments. La compréhension des phénomènes micro-physiques qui se produisent pendant le procédé de compression est un verrou scientifique majeur pour l'optimisation du développement de ces produits. La caractérisation du comportement mécanique des matériaux particuliers en compression est d'un grand intérêt pour ces différents domaines d'applications. Lorsque les particules subissent une contrainte, elles se comportent généralement soit de façon ductile en subissant une déformation dite plastique ou de façon fragile en subissant de la fragmentation. La connaissance de ce comportement prend toute son importance pour différentes applications de mise en forme de ces matériaux particuliers.

La compréhension des propriétés mécaniques des milieux particuliers a fait l'objet de nombreuses études dans la littérature. Elles ont permis le développement de modèles (Heckel, Walker ou Kawakita) permettant de suivre l'évolution de la porosité ou du volume particulaire sous l'effet d'une contrainte de compression. Ces modèles sont généralement utilisés pour discerner le comportement plastique et fragmentaire lors de la compression. Il est cependant à noter que ces modèles sont également critiqués par certaines études, à cause de leur sensibilité aux paramètres expérimentaux comme la détermination de la densité ou de la granulométrie, ainsi que par rapport à l'interprétation mathématique des courbes issus de ces modèles.

Des méthodes basées sur l'analyse d'image sont également mises en œuvre pour caractériser le comportement mécanique des milieux particuliers. L'acquisition des images peut provenir d'outils analytiques classiques comme la microscopie électronique ou optique ou des outils plus rares comme la microtomographie à rayons X ou par résonance magnétique (IRM). Outre les informations sur les profils de densifications des lits particuliers et donc le profil de porosité, ces méthodes peuvent également permettre le suivi morphologique et spatial des particules individuelles au sein d'un lit de poudre.

Dans ce contexte, ce travail propose une approche originale visant à combiner la modélisation mathématique issue des cycles de compression expérimentale, avec une analyse des images des compacts après la compression qui sont acquises par microtomographie à rayons X. Cette combinaison d'approches permet d'enrichir la compréhension du comportement du lit de poudre avec des informations de l'ordre de l'échelle de la morphologie particulaire. Cette méthodologie a été appliquée pour deux applications industrielles : la caractérisation du

croustillant des poudres alimentaires, ainsi que la préservation des structures particulières de granulés pharmaceutiques pendant la compression au sein des systèmes multiparticulaires.

Afin d'illustrer ce travail, le manuscrit est présenté en cinq parties.

Tout d'abord, un état de l'art relatif aux travaux de cette thèse est présenté. Les principales propriétés et méthodes de caractérisation des milieux particuliers sont décrites. L'importance de la caractérisation morphologique et structurale ainsi que les méthodes de sollicitation et de caractérisation mécanique des milieux particuliers sont discutées. Il s'en suit un développement sur les cycles de compression ainsi que sur les modèles analytiques de Heckel et de Walker, sur l'analyse du retour élastique et l'évaluation de la cohésion du compact après compression. Les méthodes expérimentales permettant d'évaluer les distributions de densité dans un compact sont également présentées. Une revue détaillant les milieux particuliers dans le domaine agroalimentaire et leur propriétés texturales, en particulier le croustillant et les différentes approches permettant sa caractérisation, est présentée. Finalement, une partie concernant ces milieux particuliers dans le domaine pharmaceutique, et les différents aspects de leur mise en forme notamment au sein des systèmes multiparticulaires est détaillée.

Cette partie bibliographique servira de base pour définir les besoins concernant les méthodes de caractérisation particulières.

Le deuxième chapitre détaille la première série expérimentale concernant la caractérisation du comportement mécanique des milieux particuliers. Cette méthodologie est basée sur le couplage de la modélisation mathématique des cycles de compression que subit le lit de poudre, avec l'analyse d'image qui permet le suivi de la distribution granulométrique au cours de la compression. Cette partie est présentée sous forme d'un article publié :

Article 1 : Boudina et *al.* (2021). "Insight into tableted pellets by combining X-ray micro-computed tomography and experimental compaction." *Powder Technology*: 117083.

Un troisième chapitre expérimental est dédié à la mise en application de la méthodologie développée, dans le domaine agroalimentaire afin de caractériser une propriété senso-texturale à savoir le croustillant des poudres alimentaires. Ici, il a été montré que la méthodologie développée dans le chapitre précédent peut se substituer à une méthodologie beaucoup plus complexe et difficile à mettre en œuvre qui est l'analyse par un panel d'évaluation de propriétés senso-texturales des aliments. Cette partie est présentée sous forme d'un manuscrit soumis :



Article 2 : Boudina et *al.* (2022a). " Mechanical approach for the evaluation of the crispiness of food granular products". *Soumis à Journal Food structure*.

Un quatrième chapitre expérimental s'attachera à présenter une application de la méthodologie développée, dans le domaine pharmaceutique pour étudier l'influence du comportement mécanique des excipients de compression, sur la transmission des contraintes au sein des systèmes multiparticulaires à base de particules sphéronisées, et par conséquent, sur la préservation de l'intégrité des sphères contenant le principe actif au cours de la compression. Comme résultat de cette étude, la chitine a été proposée comme un nouvel excipient pouvant minimiser la déformation morphologique des sphères. Cette dernière partie est présentée sous la forme d'un projet d'article :

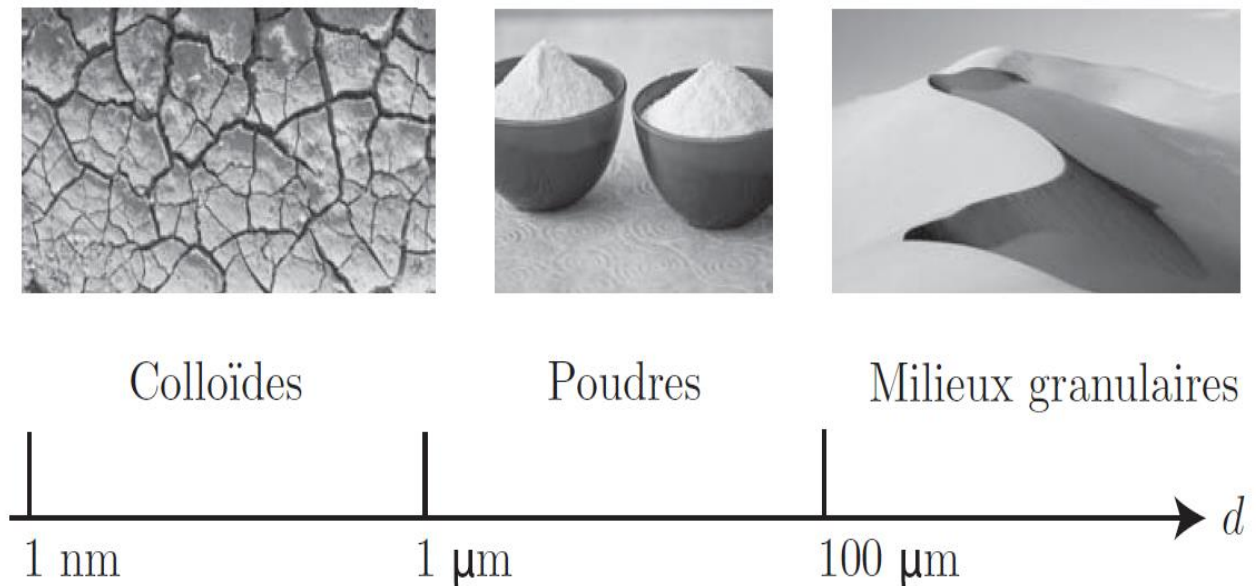
Article 3 : Boudina et *al.* (2022b). " Preserving multiparticulate delivery systems during compression".

Ce manuscrit se termine par une conclusion générale incluant une discussion sur les perspectives qu'ouvre ce travail de thèse, dans le but d'élargir le champ d'application de cette étude.

# **Partie I : Etat de l'art**

## I. Définition et domaines d'applications des milieux particulaires

Les milieux particulaires forment une famille extrêmement vaste de matériaux composés de particules entourés de vide [1,2]. Plusieurs définitions caractérisent un milieu particulaire, comme un ensemble de particules solides macroscopiques de taille supérieure à  $100\ \mu\text{m}$  (Figure 1). [1, 3-7]. Selon Andreotti et *al.* [1], cette définition ne considère que les particules solides ou peu déformables, elle exclut alors les particules molles ou celles qui se fragmentent lors d'un écoulement. Ils précisent que l'appellation « milieu particulaire » ou « poudre » comme indiqué dans la Figure 1 est réservée aux particules sèches, et que dans le cas où elles sont mouillées ou plongées dans un liquide, on parle plutôt de suspensions dans lesquelles les interactions hydrodynamiques sont plus importantes.



**Figure 1:** Classification physique des milieux particulaires en fonction du diamètre [1]

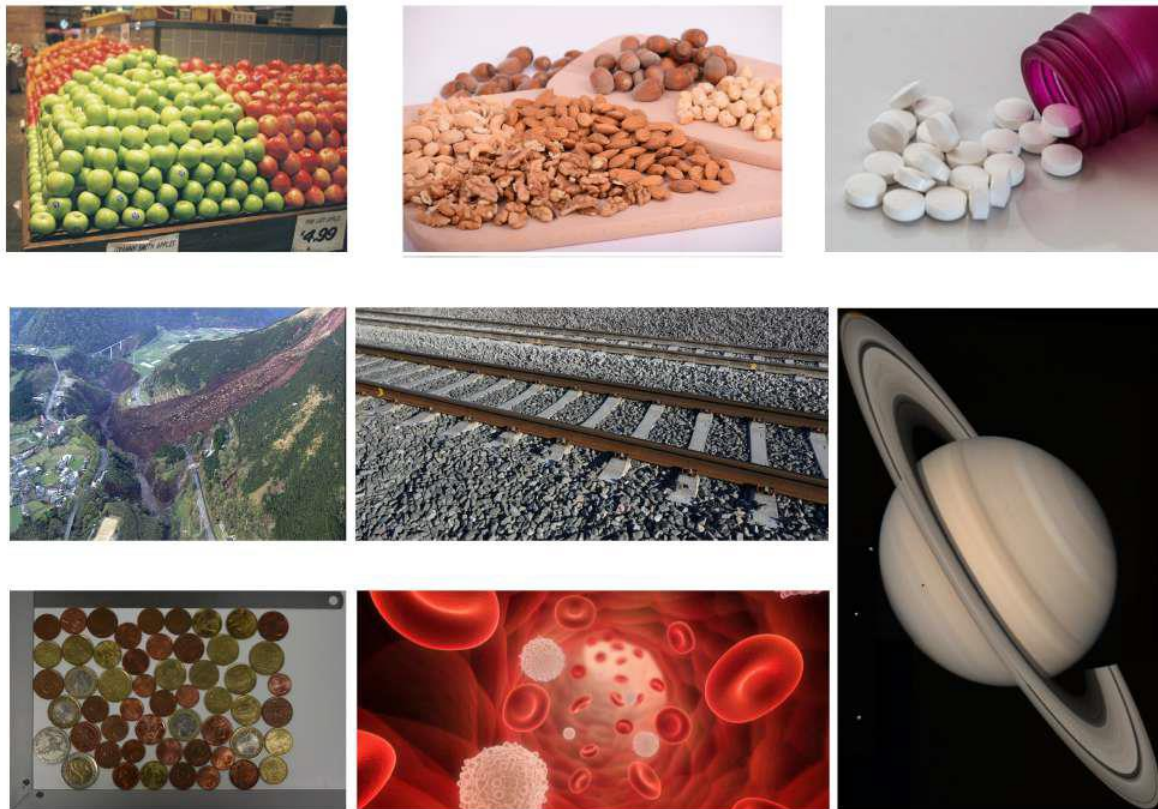
Une des principales motivations d'étudier les milieux particulaires est leur présence dans les différents secteurs industriels [8]. Les milieux particulaires sont utilisés ; dans le domaine de la construction et du génie civil dans la manipulation du ciment ou de sa transformation en béton. Ce dernier étant considéré comme un matériau saturé en eau, sa mise en œuvre nécessite le contrôle de plusieurs propriétés comme la viscosité et ses propriétés d'écoulement. Ils sont également utilisés dans l'industrie alimentaire (sucre, farine, céréales)

dont la mise en œuvre nécessite un bon contrôle durant toutes les étapes des procédés de transformation à partir du transport de la matière première jusqu'à l'expédition du produit fini.

L'industrie pharmaceutique utilise des principes actifs et des excipients qui sont dans la plupart des cas sous forme de matériaux particuliers et qui subissent différents modes de sollicitation en fonction de leur transport, du conditionnement, et de la mise en forme. Il est nécessaire de bien connaître les propriétés qui peuvent influencer leur comportement dans ces différentes étapes. Par exemple, l'écoulement et les propriétés mécaniques doivent être pris en compte lorsqu'on comprime ces matériaux particuliers.

Les matériaux particuliers sont également présents dans l'industrie de l'énergie ou pour le stockage du CO<sub>2</sub> en couches géologiques profondes, ce qui nécessite une bonne connaissance des propriétés des sous-sols pour anticiper les problèmes qui peuvent survenir au cours du processus d'extraction ou du stockage.

On retrouve également ces milieux particuliers dans l'industrie phytosanitaire pour produire des engrais et des fertilisants, ou dans l'industrie chimique pour la fabrication des pastilles de détergents pour lave-vaisselles ou de pastilles de chlore pour le traitement de l'eau de piscine. Ainsi, il est évident qu'une bonne compréhension des propriétés de ces milieux particuliers est primordiale au bon fonctionnement des différents procédés de mise en forme, ainsi que pour assurer les propriétés d'usages des différents objets issus de ces milieux particuliers.



**Figure 2 :** Exemples des milieux particulaires [9]

Il existe une grande richesse de travaux dans la littérature qui s'intéressent à la complexité des propriétés des milieux particulaires. Cette complexité vient selon Lecompte [10] de l'influence cruciale du caractère du milieu divisé, ce qui rend impossible l'adoption d'une approche basée sur les milieux continus. Plusieurs raisons expliquent cette complexité. Tout d'abord, les interactions entre les particules demeurent complexes bien qu'elles soient globalement bien décrites. Le comportement rhéologique de ces matériaux peut s'apparenter selon le mode de sollicitation aux solides, gaz ou liquides. Par exemple, une poudre qui prend la forme du récipient qu'elle occupe en se comportant comme un liquide, conserve ses caractéristiques une fois stabilisée en prenant la forme d'un bloc solide. Si le récipient est incliné, elle s'écoule à nouveau comme un liquide. Et enfin, si elle est soumise à une contrainte, elle devient compressible d'une manière analogue aux gaz en réduisant son volume [11].

La bonne compréhension des différentes propriétés, nécessite une caractérisation à différentes échelles. A l'échelle moléculaire d'abord en citant sa composition et son organisation atomique, ainsi que les différents arrangements moléculaires (cristalline,

amorphe). Ensuite, on peut monter dans l'échelle de caractérisation, en vue d'étudier une caractérisation individuelle à l'échelle particulaire. Et finalement, si on considère le milieu particulaire comme un milieu continu, il est primordial de le caractériser non plus à l'échelle particulaire individuelle, mais plutôt par rapport à l'ensemble du lit de poudre.

Cette déclinaison dans l'échelle de caractérisation fera l'objet de la prochaine partie de cet état de l'art.

## **II. Caractérisation morphologique et structurale des milieux particuliers**

### **II.1 La caractérisation à l'échelle moléculaire**

La composition moléculaire et l'organisation de cette composition (structure moléculaire) sont deux caractéristiques pouvant influencer le comportement des matériaux particuliers. La nature des atomes et des fonctions chimiques des molécules composant le matériau, détermine souvent les différentes interactions à faibles distances qui peuvent avoir lieu. Ensuite, l'arrangement moléculaire ordonné ou désordonné donne naissance à des structures ; soit cristallines ou amorphes. Pour les matériaux cristallins, les ions, les atomes et les molécules constituant le matériau sont régulièrement disposées avec une répétition quasi parfaite dans les trois directions de l'espace. L'exemple typique de la structure cristalline est le diamant, d'ailleurs, c'est cette structure ordonnée qui lui confère la dureté réputée de ce matériau. A l'inverse, un solide amorphe ne présente aucune structure moléculaire ordonnée. Son état amorphe est souvent doté d'une température de transition vitreuse en dessous de laquelle le matériau est dit dans un état vitreux, et au-dessus de laquelle il est dans un état caoutchouteux et pouvant entraîner des variations importantes de ses propriétés, en fonction de la température à laquelle il est exposé et/ou sollicité.

### **II.2 La caractérisation à l'échelle particulaire**

#### **II.2.1 Taille et morphologie des particules**

L'analyse de la granulométrie ou la taille des particules est primordiale car elle impacte les propriétés mécaniques et fonctionnelles de la poudre. Le tamisage, la granulométrie laser et

l'imagerie, sont des techniques qui sont les plus utilisées pour la détermination de la distribution de la taille granulométrique des matériaux particuliers.

Comme les particules présentes dans le milieu ont souvent des tailles différentes, des paramètres représentatifs de l'ensemble de ces tailles peuvent être calculés. Nous retenons deux critères permettant la détermination de la taille de ces particules.

- **Les paramètres statistiques de distribution** :  $d_{10}$ ,  $d_{50}$  et  $d_{90}$ , pour lesquels le volume de la population se situe en dessous du pourcentage de la valeur indiquée pour chaque diamètre. A partir de ces diamètres, une valeur indiquant la dispersion de la population peut être calculée :

$$Span = \frac{d_{90}-d_{10}}{d_{50}}$$

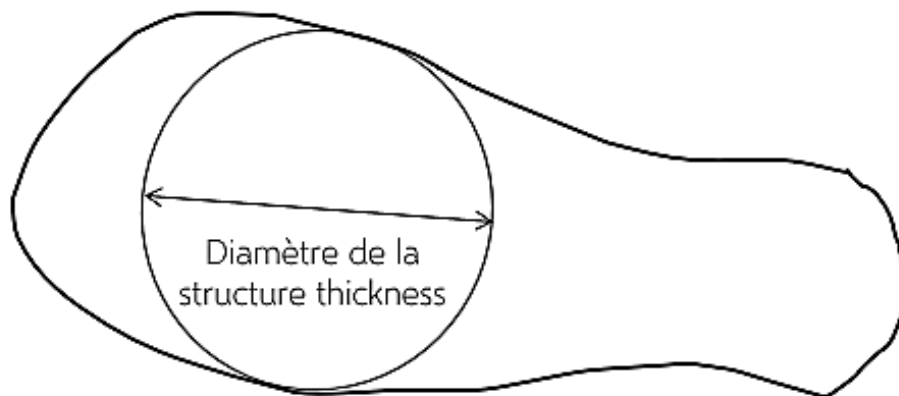
*Équation 1: Calcul de l'indice de dispersion de la distribution (Span)*

- **Les diamètres moyens** : les plus utilisés sont le diamètre moyen en volume-surface  $d[3,2]$  connu sous le terme diamètre de Sauter [12] qui est le diamètre de la sphère ayant le même ratio volume/ surface que la particule. Ainsi que le diamètre moyen en poids-volume noté  $d[4,3]$ .

Bien que les particules ont souvent des géométries mal définies, on applique régulièrement une théorie applicable aux particules sphériques comme base commune aux différentes mesures expérimentales de leur taille [13, 14]. Deux paramètres morphométriques peuvent ainsi être définis :

- **Les diamètres équivalents (ESD)** : sont les diamètres d'une sphère ayant les mêmes dimensions que la particule en question. Les plus utilisés sont : le diamètre équivalent en volume (ESD<sub>v</sub>) et en surface (ESD<sub>s</sub>). On peut trouver également : les diamètres équivalents en surface spécifique, en surface projetée et en périmètre [15]
- **L'épaisseur locale de la structure (Structure thickness)** : est un paramètre qui a été introduit pour la première fois par Hildebrand et Rügsegger [16], et qui nécessite des

images tridimensionnelles pour calculer le diamètre de la plus grande sphère inscrite à l'intérieur de la particule (Figure 3). Ceci aboutit à une distribution de l'épaisseur qui permet de quantifier les changements d'épaisseur dans les structures subissant une déformation physique. Il est possible de combiner ce paramètre avec d'autres paramètres morphométriques comme la surface, le volume, l'anisotropie et la connectivité pour donner une quantification détaillée des structures tridimensionnelles. A ce titre, ce travail propose dans la première partie expérimentale, la combinaison de ce diamètre avec le diamètre équivalent en volume, pour déterminer le comportement mécanique des particules au cours de la compression.



**Figure 3:** Schématisation 2D de la mesure du diamètre de l'épaisseur de la structure (structure thickness) d'une particule non sphérique.

Le diamètre équivalent d'une sphère reste trop approximatif comme paramètre lorsque la forme irrégulière des particules influence son comportement [17]. Il devient donc nécessaire de décrire une particule en s'intéressant à d'autres paramètres et facteurs de forme qui tiennent compte de ces formes irrégulières. On retrouve l'indice de sphéricité qui est défini selon Wadell [18] ; comme le rapport de la surface d'une sphère du même volume que la particule, sur la surface effective de la particule. Il est calculé selon la relation présentée dans l'équation (2).

$$\Psi = \frac{\pi^{1/3}(6Vg)^{2/3}}{Ag}$$

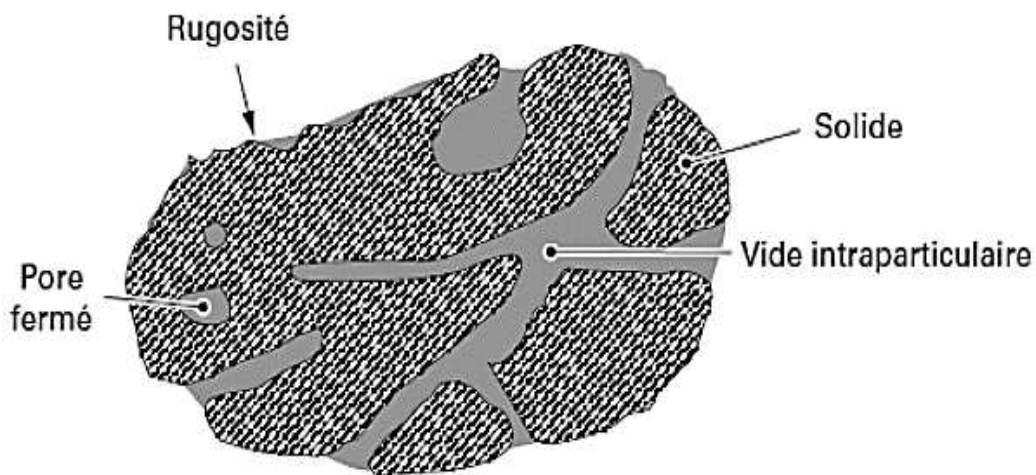
*Équation 2: Indice de sphéricité*



$V_g$  et  $A_g$  sont le volume et la surface de la particule respectivement. Une forte sphéricité est représentée par un indice proche de 1, qui est la valeur correspondante à la sphère modèle. La description peut être plus précise en étudiant l'écart à la sphéricité à travers des paramètres tels que : l'indice d'allongement et l'indice d'aplatissement.

## II.2.2 La porosité particulaire

Le volume d'une particule délimité par son contour est constitué soit de solide soit de cavités (les pores). Une porosité particulaire est donc définie donc comme le rapport entre le volume des pores et le volume délimité par le contour de la particule [15]. Il existe des pores fermés (Figure 4) présents dans la structure interne d'une particule, et des pores ouverts qui ont une continuité avec la surface de la particule. La porosité peut être caractérisée par la taille des pores : une microporosité dont le diamètre des pores n'excède pas les 2 nanomètres ; une mésoporosité relative aux pores dont le diamètre est compris entre 2 et 50 nanomètres ; et une macroporosité caractérisant les pores dont le diamètre est supérieur à 50 nanomètres [19].



**Figure 4:** Porosité d'une particule [20]

## II.3 La caractérisation à l'échelle du lit de poudre

En plus de ces éléments de caractérisation relatifs à l'état statique des particules, il est utile de comprendre comment peuvent interagir les particules entre elles, en caractérisant certaines propriétés à l'état dynamique notamment à l'échelle d'un ensemble des particules constituant un lit de poudre.

### II.3.1 L'écoulement d'un lit de poudre

L'aptitude d'une poudre à s'écouler est une propriété qui peut être déterminée par, l'angle de talus, défini comme l'angle que forme la pente du tas de matière empilée non tassée et l'horizontale [21] ; et les indices de compressibilité (Carr et Hausner) qui sont les plus utilisés dans le domaine de la pharmacie et dont la méthode de calcul est détaillée selon les équations suivantes :

$$\text{Indice de Carr} = \frac{\rho_{\text{tappée}} - \rho_{\text{non tappée}}}{\rho_{\text{tappé}}} \times 100$$

*Équation 3: Calcul de l'indice de Carr*

$$\text{Indice d'Hausner} = \frac{\rho_{\text{tappée}}}{\rho_{\text{non tappée}}}$$

*Équation 4: Calcul de l'indice de Hausner*

$\rho$  est la densité de la poudre donnée en (kg/ m<sup>3</sup>) qui est mesurée expérimentalement. Après calcul, en se référant au tableau ci-dessous il devient possible de caractériser la nature de l'aptitude à l'écoulement (Tableau1).

**Tableau I:** L'écoulement de la poudre selon Carr et Hausner

Nature de l'écoulement	Indice de Hausner	Indice de Carr
Excellent	1- 1.11	< 10
Bon	1.12- 1.18	11- 15
Acceptable	1.19- 1.25	16- 20
Passable	1.26- 1.34	21- 25
Mauvais	1.35- 1.45	26- 31
Très mauvais	1.46- 1,59	32- 37
Presque pas d'écoulement	>1.60	> 38

### II.3.2 La densité d'un lit de poudre

Contrairement aux liquides et aux gaz dont la densité dépend des paramètres externes comme la température et la pression, la densité des milieux particulaires est reliée fortement à l'organisation spatiale des particules au sein du milieu. Ainsi, il existe différents types de densités qui peuvent être définis :

- Le rapport entre la masse des particules constituant le lit de poudre divisée sur le volume total qu'elles occupent donne **la densité apparente** ou masse volumique apparente ou en vrac. On peut déterminer **une densité apparente aérée** si la valeur est prise sur une masse connue de poudre versée dans un récipient gradué, et **une densité apparente tassée** si le volume considéré est le nouveau volume après tassement de la poudre en utilisant un volumétre de tassage.
- Le rapport entre la masse d'une poudre divisée sur le volume qu'elle occupe sans aucune porosité donne **la densité vraie**, qui dépend de la composition du matériau ou du solide. La pycnométrie est la méthode la plus fiable pour mesurer cette densité [22-25].

La compacité (C) ou la fraction solide, est définie comme le pourcentage qu'occupe le volume du solide (Vs) par rapport au volume total (Vt). Elle représente le complément à 100% de la porosité ( $\varepsilon$ ) (Equation 5).

$$C (\%) = (1 - \varepsilon) \times 100$$

*Équation 5: Formule de calcul de la compacité*

On peut mentionner également l'indice du vide  $e$  défini comme le rapport entre le volume du vide ( $V_v$ ) et le volume du solide ( $V_s$ ).

$$e = \frac{V_v}{V_s}$$

*Équation 6: Indice de vide*

### **III. La caractérisation mécanique des milieux particuliers**

#### **III.1 Les méthodes de sollicitation mécanique des milieux particuliers**

Dans cette partie, nous exposons des exemples des méthodes qui permettent de solliciter mécaniquement les milieux particuliers, que ce soit à l'échelle de la particule individuelle ou de l'ensemble du lit de poudre. Une attention particulière sera portée sur la compression uniaxiale utilisée dans le cadre de ce travail de thèse.

##### **III.1.1 L'indentation**

L'indentation est une technique de mesure des propriétés mécaniques des matériaux. Elle consiste à appliquer une charge sur la surface d'un matériau en utilisant un indenteur ou un pénétrateur d'une géométrie spécifiée avec une force contrôlée. Elle induit une déformation élastoplastique, qui peut aller jusqu'à la rupture du matériau, avec l'apparition des fissurations en fonction de la nature de l'échantillon. Après le retrait de l'indenteur, on observe une empreinte résiduelle (Figure 5) que l'on peut mesurer et étudier [26]. Tout en enregistrant le déplacement et la force appliquée en fonction du temps, la dureté ( $H$ ) du matériau peut être mesurée selon l'équation 7, par le ratio entre la charge maximale appliquée ( $P$ ), et une aire représentative ( $A$ ) de l'empreinte résiduelle obtenue après retrait de l'indenteur. Ce dernier doit être plus dur que le matériau testé [27].

$$H = \frac{P}{A}$$

*Équation 7: La dureté du matériau mesurée à travers la méthode d'indentation*

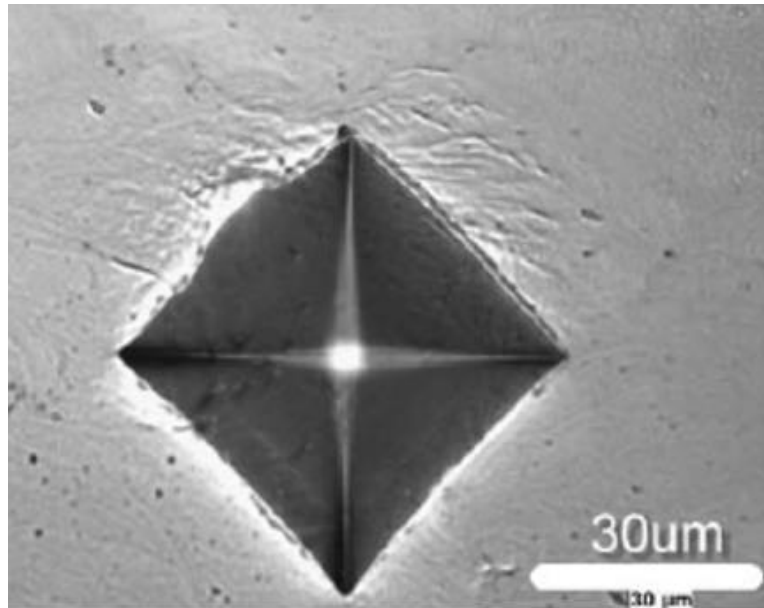
Les méthodes exploitées pour interpréter les courbes de l'indentation sont fortement impactées par la définition de l'aire représentative (A) indiquée dans l'équation. Il est donc possible de considérer soit l'aire de contact réelle entre l'indenteur et le matériau, soit l'aire projetée sur la surface du matériau. La différence de définition peut amener à une différence des valeurs de dureté. Pour cela, l'aire projetée est souvent choisie [27].

Suivant la charge exercée par l'indenteur, on peut distinguer trois techniques ; la macro-indentation (charge supérieure à 10N), la micro-indentation (charge comprise entre 0.1 et 10N) et la nano-indentation (charge inférieure au newton) [28].

L'utilisation de l'indentation dans le domaine des milieux particuliers a été discutée dans plusieurs travaux. Tailor et *al.* [29] ont utilisé la nano-indentation pour caractériser mécaniquement une particule d'une poudre pharmaceutique, alors que Kumar et Wang [30], l'ont utilisée sur des biocéramiques. Goldbaum et *al.* ont utilisé la nano- et la micro-indentation pour caractériser une poudre de titane (Figure 5) [31]. La micro-indentation a été également employée par Zhang pour caractériser une poudre métallique de nickel [32].

La technique peut également être appliquée sur des poudres compactées. Nous pouvons citer l'étude de Hancock et *al.* [33] dans laquelle l'indentation a été utilisée pour comparer le comportement mécanique des compacts pharmaceutiques. Lee [34] a employé la micro-indentation pour caractériser l'hétérogénéité structurale au sein des comprimés en utilisant deux excipients avec deux comportements mécaniques différents.

L'indentation comme méthode de détermination des propriétés mécaniques des matériaux est avantageuse car, elle est rapide d'exécution, ne nécessite pas de forme d'échantillon particulière et est simple à mettre en place. A l'issue de l'essai, seulement un faible volume de l'échantillon est endommagé [27].



**Figure 5:** Une empreinte laissée sur la surface d'une particule de titane après un test d'indentation [31]

### III.1.2 La compression œdométrique

Introduite au début du vingtième siècle dans la pratique de la mécanique des sols, la compression œdométrique est l'essai le plus utilisé dans les études géotechniques des sols compressibles et peu perméables. Cet essai permet de décrire à la fois l'amplitude et la vitesse du tassement de ces sols [35]. L'essai s'effectue sur un échantillon de matériau placé dans une enceinte cylindrique rigide (œdomètre). Les variations de la hauteur de l'échantillon qui subit un effort vertical pendant l'essai sont mesurées en fonction de la durée d'application de la charge (Figure 6). Cet essai permet d'établir pour un échantillon donné, une courbe de compressibilité (le tassement total en fonction du logarithme de la contrainte appliquée), et une courbe de consolidation (le tassement en fonction du temps d'application d'une contrainte constante). La méthode a été utilisée par Ramirez et *al.* [36] pour déterminer les propriétés mécaniques du sucre et des produits pulvérulents de l'agriculture comme le blé et le maïs.

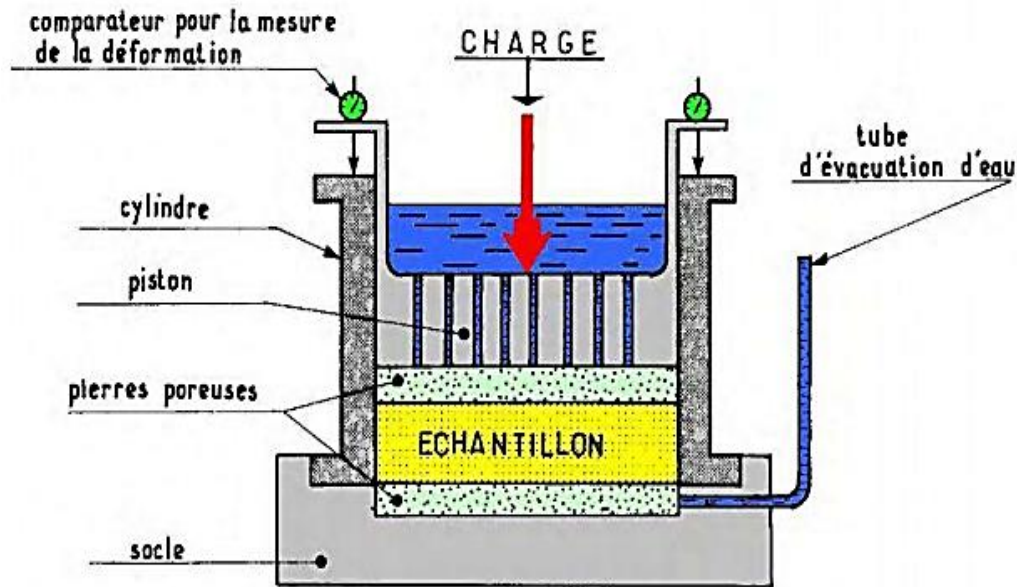


Figure 6: Schéma de l'appareil œdométrique [37]

### III.1.3 La compression uniaxiale dans une matrice

La compression uniaxiale des poudres est un processus de mise en forme pour produire des compacts dans différents domaines d'application, par exemple, dans le secteur pharmaceutique pour générer des comprimés. La compression consiste à densifier un lit de poudre en réduisant son volume via l'application d'une contrainte. Cette densification peut donner une consolidation de l'ensemble de particules individuelles en un compact plus ou moins cohésif. Le dispositif de compression est constitué d'une matrice et de deux poinçons [38] et est réalisé à l'aide d'une presse à comprimer (Figure 7).

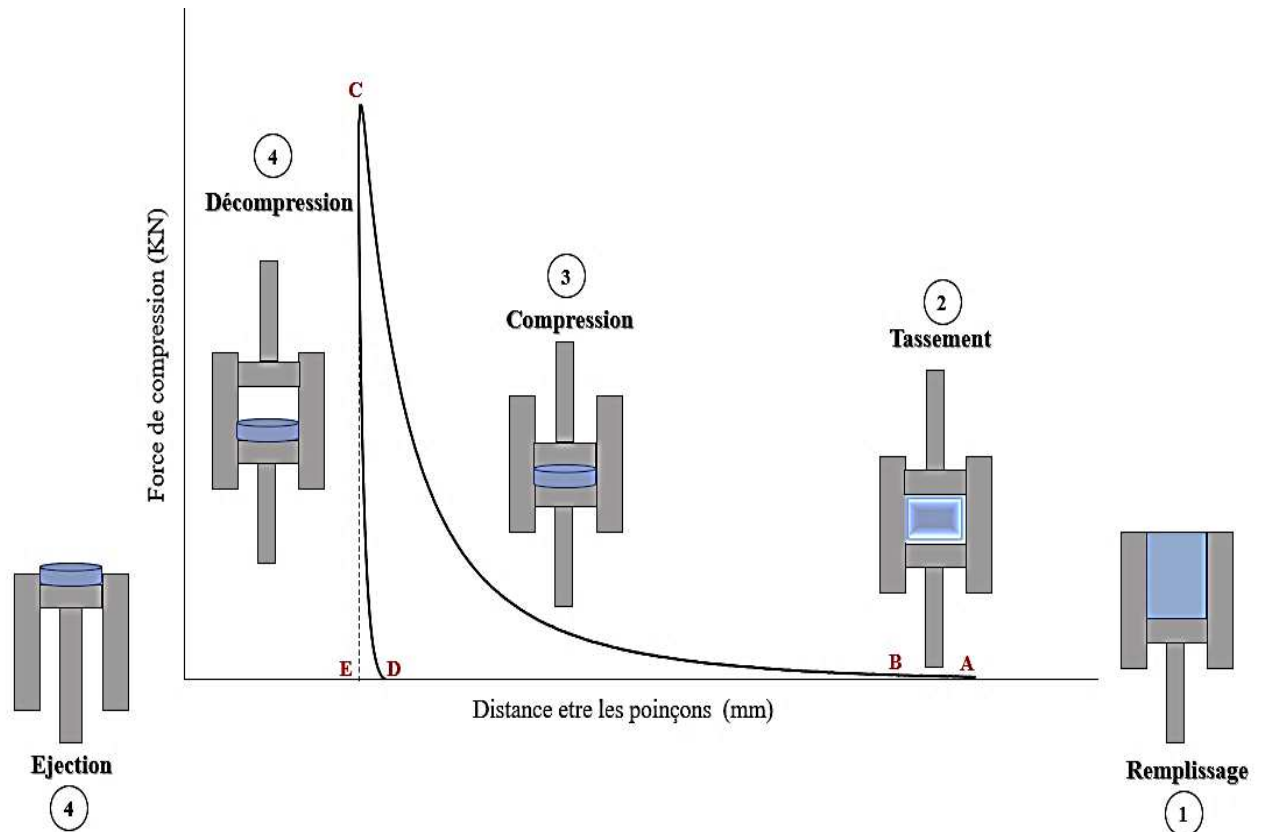


**Figure 7:** Presse instrumentée pour la compression uniaxiale (Styl'One) pouvant simuler différentes presses industrielles

### III.1.3.1 Etapes et cycle de la compression uniaxiale

Les étapes de la compression uniaxiale peuvent être illustrées selon la Figure 8 ci-dessous. Les signaux des capteurs que contiennent les deux poinçons ; supérieur et inférieur, rendent possible de tracer des cycles de compression, qui sont une représentation graphique de la force en fonction du déplacement des poinçons  $F=f(d)$  dont la schématisation visuelle (Figure 8) a été proposée dans la littérature et se décompose comme suit : [39] (Figure 8)





**Figure 8:** Les étapes de la compression uniaxiale

- Etape de remplissage

La poudre est introduite dans la matrice à travers un sabot d'alimentation. Le poinçon inférieur descend dans la matrice en fonction de la hauteur souhaitée de remplissage. L'écoulement de la poudre doit être optimal pour assurer un bon remplissage de la matrice. La poudre occupe dans cette étape son volume vrac.

- Etape de tassement (A-B)

Le poinçon supérieur descend dans la matrice et est en contact direct avec la poudre. Le volume du lit de poudre diminue et les particules se réarrangent en remplissant les espaces inter-particulaires. La poudre occupe alors son volume tassé.

- Etape de compression (B-C)

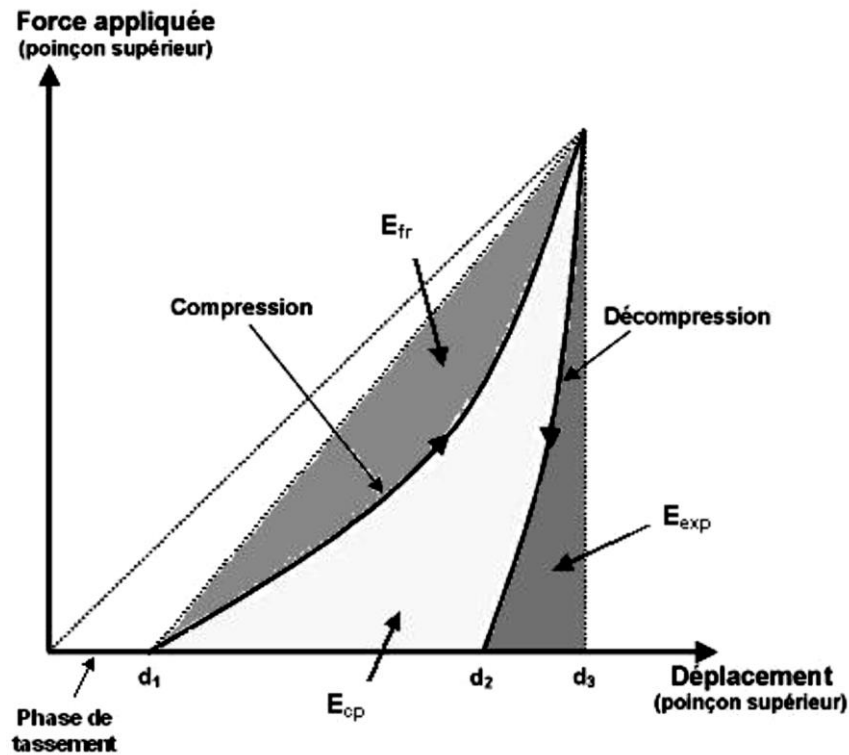
Lorsque le réarrangement n'est plus possible, les particules subissent une déformation ou une fragmentation en fonction de leurs propriétés mécaniques. Cette déformation ou fragmentation permet d'augmenter les surfaces de contact ce qui favorise la consolidation des particules en compact.

- Etape de décompression (C-D) et éjection

La décompression se produit lorsque le poinçon supérieur atteint son déplacement maximal et commence à se retirer. Il y a une perte de contact entre les particules et le poinçon supérieur, et l'éjection du compact se fait ensuite par le poinçon inférieur qui remonte dans la matrice. C'est à ce moment qu'il peut avoir une restitution de l'énergie de compression ; soit par un retour élastique axiale dans la matrice ou une expansion du compact après éjection en fonction de la nature des matériaux.

### **III.1.3.2 Les paramètres énergétiques des cycles de compression**

En plus du découpage visuel des cycles de compression mentionné dans le paragraphe précédent, une méthode permettant de donner une interprétation plus approfondie de ces cycles a été également proposée (Figure 9). L'approche est basée sur des paramètres énergétiques associés à chaque étape de compression. Ce découpage donne la possibilité de corrélérer les énergies avec les propriétés mécaniques et la compressibilité des milieux particuliers. Guyot et *al.* [39] se sont intéressés à étudier l'optimisation de ces cycles. Ils considèrent qu'un profil d'un cycle de compression associé à un matériau plastique idéal, doit représenter un triangle rectangle. Pratiquement, la montée du cycle correspondant à l'étape de compression doit être la plus linéaire possible. Tout écart par rapport à la linéarité peut être un indicateur d'une mauvaise plasticité. Un retour vertical du cycle représentant une absence totale de contrainte au retrait des poinçons est attendu lorsqu'il n'y a pas de retour élastique du lit de poudre compacté.



**Figure 9:** Aspect théorique d'un cycle de compression [40]

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

En effet, les énergies intervenant pendant la compression peuvent être consommées sous les formes suivantes [41-43] :

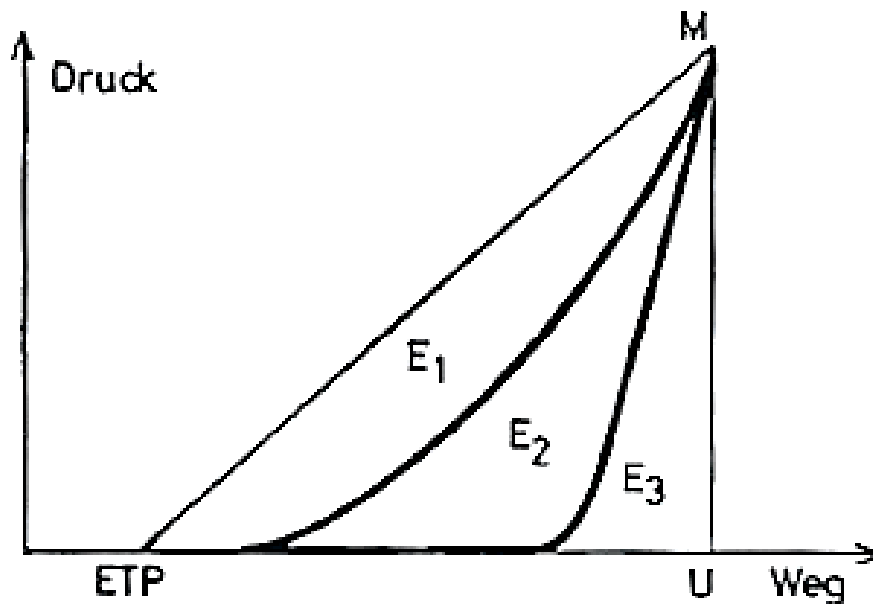
- ✓ Friction particule/ particule.
- ✓ Friction matrice/ particule.
- ✓ Déformation plastique ou fragmentation.
- ✓ Retour élastique.

Ces formes d'énergies correspondent à des aires limitées par différentes bornes d'intégration [40].

- ✓ **Energie totale mise en jeu ( $E_{tot}$ )** : correspond à l'aire donnée par l'intégration de ( $d1 - d3$ ).
- ✓ **Energie de friction ( $E_{fr}$ )** : l'énergie dissipée sous forme de frictions inter-particulaires et entre les particules et la matrice.
- ✓ **Energie d'expansion ( $E_{exp}$ )** : consommée suite à une expansion immédiate du comprimé dans la matrice, (bornes d'intégration :  $d3 - d2$ ).

- ✓ **Energie nette de compression ( $E_{cp}$ )** : qui est obtenue par  $E_{tot} = E_{fr} + E_{cp} + E_{exp}$ . Elle représente l'énergie réellement utilisée pour acquérir de la cohésion.

Afin de limiter l'influence de la friction entre la matrice et la poudre, Dürr et *al.* [44] ont proposé un autre découpage basé sur les mêmes zones avec des termes différents  $E_1$ ,  $E_2$  et  $E_3$  associés au cycle de compression du poinçon inférieur (Figure 10). Ils ne considèrent pas  $E_1$  comme une énergie de friction mais comme une valeur de référence. Certaines études se sont intéressées à corrélérer  $E_2$  avec la rupture sous contraintes des comprimés [45]. Stamm et Mathis [46] ont proposé un découpage identique à celui de Dürr et *al.*, mais avec un départ à partir du zéro pour la  $E_1$ . Ils ont défini  $E_1$  comme étant une énergie perdue au cours de la montée de la pression par frottement des particules contrairement à Dürr et *al.*



**Figure 10:** cycle de compression selon Dürr et *al.* [44]

Prenant en considération la variation de la densité vrac d'un matériau à un autre, il est nécessaire de normaliser les énergies mesurées en les divisant par la masse du comprimé formé, pour obtenir ainsi l'énergie spécifique (en  $J \cdot g^{-1}$ ) [47, 48]

### III.1.3.3 Les mécanismes de cohésion au sein du comprimé

Le procédé de compression permet d'augmenter les surfaces de contact inter-particulaires entraînant des interactions entre les particules. Ces interactions permettent une cohésion particulaire, et sont responsables de la consolidation du lit de poudre en compact. La force de cohésion des compacts obtenus peut varier selon la nature et la quantité de ces interactions.

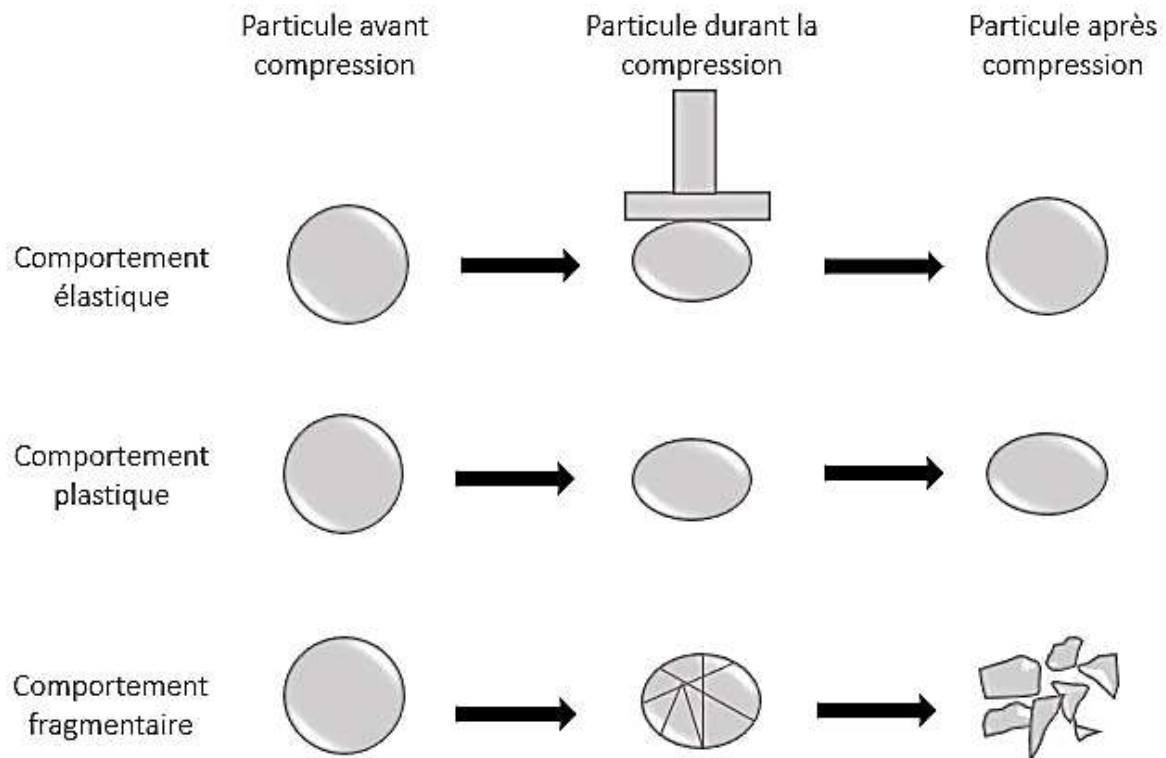
Les interactions inter-particulaires sont largement décrites dans la littérature, et résultent de différents mécanismes physiques ou origines physico-chimiques [49, 50]. Il est possible de synthétiser les différentes liaisons comme suit :

- Les ponts solides : sont formés par diffusion des molécules entre les particules au niveau des points de contact sous l'effet des températures très élevées. Ces dernières sont le résultat de la friction qui peut avoir lieu entre les particules elles-mêmes, ou entre les particules et la matrice. Cette élévation de température permet la création des ponts solides par fusion, frittage, réaction chimique et cristallisation des substances dissoutes.
- Forces d'attraction : ces interactions sont possibles lorsque la distance interparticulaire est faible (moins de  $0.01 \mu\text{m}$ ). Elles sont négligeables pour des distances supérieures à  $1 \mu\text{m}$ , et jouent un rôle très important quand la taille des particules est inférieure à  $100 \mu\text{m}$  [51]. Des liaisons de nature électrostatique, Van der Waals, hydrogènes sont caractéristiques aux poudres sèches. Alors qu'avec les poudres humides, des forces d'attraction de type capillaire sont prépondérantes. La présence d'une petite quantité de liquide peut changer considérablement les propriétés cohésives des milieux particulaires [52]. Ce changement est causé par les forces associées aux ponts liquides interstitiels entre les particules [53]
- Enchevêtrements : ce type d'interaction est fortement lié à la morphologie particulaire. La forme irrégulière ou en aiguille contrairement à la forme parfaitement sphérique, favorise la possibilité aux particules de s'enchevêtrer entre elles.

### **III.1.3.4 Le comportement mécanique des particules au cours de la compression**

Les matériaux particuliers destinés à la compression peuvent avoir des propriétés mécaniques variées, ce qui implique un comportement différent lorsqu'ils subissent une contrainte. Ainsi, les interactions particulières et les propriétés du compact en sont impactées. Il est noté que ces propriétés sont également modifiées par les paramètres du procédé de compression, comme la cinématique et le niveau de contrainte. En ce qui concerne les comportements mécaniques des particules subissant une contrainte, il est possible de différencier trois grands comportements illustrés dans la Figure 11. Pour les contraintes les plus faibles, une déformation élastique réversible est dominante pour tous les matériaux. Lorsque le niveau de contrainte augmente, les matériaux ductiles subissent une déformation plastique irréversible. Cette déformation a lieu quand la contrainte est supérieure au seuil d'écoulement plastique défini comme, la pression minimale nécessaire pour engendrer une déformation permanente des particules. Alors qu'avec les matériaux fragiles, l'application d'une contrainte supérieure à la limite d'élasticité des particules entraîne une fragmentation des particules [54]. Que ce soit une déformation plastique irréversible ou une fragmentation, ces comportements permettent d'augmenter les surfaces de contact inter-particulaires et de favoriser les interactions entre les particules, afin de produire des compacts cohésifs.

La compréhension des comportements mécaniques des particules relève donc d'une importance particulière, pour maîtriser les propriétés des compacts dans différentes applications comme par exemple la sélection de formulations optimales pour les comprimés pharmaceutiques. Il a été rapporté qu'en fonction du comportement mécanique, l'ajout d'un lubrifiant peut avoir différents effets sur les propriétés d'un comprimé [55]. Lors de l'étape du mélange, les particules du lubrifiant vont couvrir les surfaces des particules des éléments de la formulation pour limiter les adhésions aux outils de production (matrice et poinçons). Dans le cas des excipients plastiques (comme la cellulose microcristalline), le lubrifiant peut également influencer la cohésion des particules entre elles, donnant ainsi des compacts moins cohésifs. Pour les excipients fragmentaires (comme le phosphate dicalcique ou le lactose), la fragmentation va créer de nouvelles surfaces de contact non lubrifiées permettant ainsi d'assurer la cohésion du compact tout en limitant l'adhésion aux outils de production. Une connaissance du mécanisme de déformation ou fragmentation du matériau permet d'anticiper l'impact de la formule sur les propriétés du compact [56].



**Figure 11:** Illustration des différents comportements particulaires au cours de la compression

### III.1.3.5 Caractérisation du compact généré après compression

#### - Mesure du recouvrement élastique

C'est au cours de l'étape de décompression discutée au-dessus et illustrée dans la Figure 8, que le comprimé peut restituer une partie de l'énergie transmise sous forme d'une relaxation appelée une énergie élastique ou recouvrement élastique (ER elastic recovery). Il est calculé selon Armstrong et Haines-Nutt [57] à travers l'équation suivante :

$$ER (\%) = \frac{H_e - H_c}{H_c} \cdot 100$$

*Équation 8: Recouvrement élastique*

Où  $H_e$  est la hauteur du comprimé après éjection et  $H_c$  est la hauteur du comprimé avant éjection. Une étude menée par Haware et *al.* [58] sur des excipients pharmaceutiques a montré que le recouvrement élastique dépend fortement du temps et qu'il peut se poursuivre durant plusieurs jours jusqu'à ce que le matériau atteigne un état stable.

#### - **Evaluation de la compactibilité des comprimés**

L'application d'une contrainte au cours de la compression permet de densifier le lit de poudre afin d'obtenir un compact cohésif ou compactable. La compactibilité est la capacité d'une poudre à former un compact cohésif (Figure 12) [59-62].

Elle peut être évaluée en corrélant la contrainte appliquée pour produire le compact et sa résistance à la rupture selon l'équation :

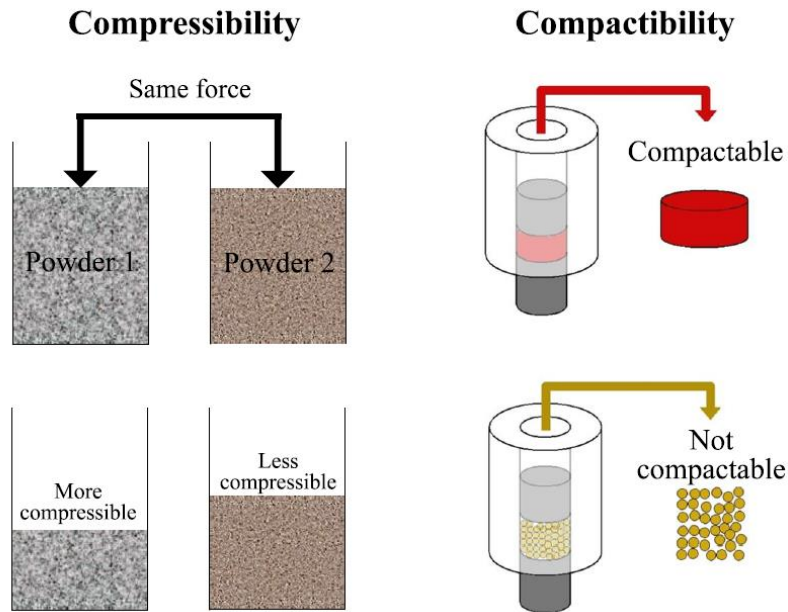
$$\sigma' = \frac{2F}{\pi \cdot d \cdot h}$$

*Équation 9: Formule de calcul de la résistance à la rupture*

Où  $\sigma'$  est la résistance à la rupture exprimée en unité de pression. F est la force nécessaire pour rompre la cohésion du compact. d et h sont le diamètre et l'épaisseur du comprimé respectivement.

Le terme compactibilité n'est pas à confondre avec la compressibilité (Figure 12). Cette dernière est la capacité d'une poudre à réduire son volume sous l'effet d'une contrainte appliquée [63]. Elle peut être influencée par plusieurs paramètres tel que le réarrangement particulaire initial de la poudre, ou celui consécutif à la fragmentation ou à la déformation des particules [64].





**Figure 12:** Exemple de la compressibilité et de la compactibilité des poudres [65]

### III.1.3.6 Caractérisation du mécanisme de déformation particulière des matériaux

La caractérisation des propriétés mécaniques pour les formes solides continues est facilitée par la singularité de la forme bien définie. Les premières investigations, portèrent sur la façon dont le solide retourne à son état initial après l'application de la contrainte suite à une déformation élastique. L'étude de Robert Hooke [66] a donné la loi de Hooke selon (équation 10). Cette loi modélise le comportement des matériaux solides soumise à des contraintes dans laquelle la déformation élastique est une fonction linéaire des contraintes.

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

*Équation 10: Relation de la loi de Hooke*

- $\sigma$  est la contrainte en unité de pression ;
- $E$  est le module de Young (en unité de pression) ;
- $\varepsilon$  est la déformation.

Le module de Young est la contrainte mécanique qui engendre l'allongement de 100% de la longueur initiale, mais réellement, le matériau se déforme bien avant que cette valeur soit atteinte. Des valeurs de module de Young très élevées indiquent des matériaux très rigides.

Le coefficient de Poisson fait aussi partie des constantes élastiques. Il caractérise la contraction de la matière perpendiculairement à la direction de la contrainte appliquée. Il est défini par le rapport entre la contraction transversale unitaire et l'allongement axiale unitaire [67].

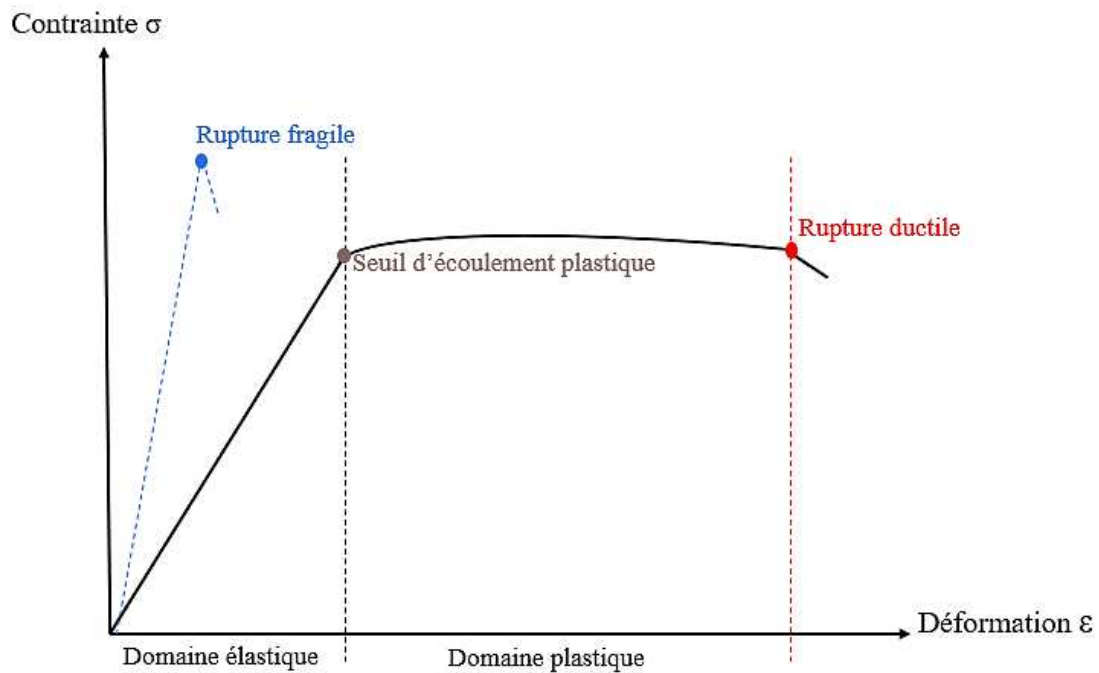
La loi de Hooke qui utilise le module de Young dans sa relation linéaire nécessite deux conditions pour que cette linéarité soit respectée. Ces deux conditions selon Garrigues [68] sont :

- La loi est valable uniquement pour des intensités faibles.
- La loi est appliquée qu'en dessous du seuil d'écoulement plastique.

Le seuil d'écoulement plastique est défini comme la limite d'élasticité indiquant une valeur seuil à partir de laquelle le matériau n'est plus dans le domaine élastique, et donc, ne reprend pas sa forme initiale lors du relâchement de la contrainte (Figure 13).

Quand le matériau subit des contraintes qui dépassent la limite d'élasticité, on peut distinguer deux types de comportements [56] :

- On parle d'un matériau fragile dans le cas où le matériau subit une rupture dite fragile avec peu de déformation plastique.
- On parle d'une rupture ductile quand le matériau subit une déformation plastique plus importante.



**Figure 13:** Courbe contrainte déformation des matériaux fragiles (fragmentaires) et ductiles (plastiques)

Pratiquement, la caractérisation des propriétés mécaniques des solides continus se fait à travers des essais de traction et de compression. Dans le cas des solides divisés, les théories appliquées aux solides continus sont plus difficilement applicables. Et donc, des méthodes alternatives ont été proposées pour pouvoir caractériser le comportement mécanique des matériaux particuliers sous contraintes.

### III.1.3.6.1 Représentation mathématique des lois de consolidation (relation pression/ porosité)

La représentation mathématique des lois de consolidation repose sur l'analyse de la relation entre la contrainte appliquée, et la réduction du volume du lit de poudre et de la densité relative du compact obtenu après compression. Plusieurs modèles mathématiques ont été définis dans la littérature pour décrire cette relation, et deux d'entre eux ; le modèle de Heckel et de Walker, sont particulièrement utilisés dans le domaine pharmaceutique et seront développés ci-après. Ces deux modèles ont été largement utilisés pour décrire les propriétés mécaniques en étudiant la compressibilité de matériaux pulvérulents [69]. Ce sont des modèles empiriques qui diffèrent par rapports aux paramètres utilisés pour caractériser la compressibilité [70].

Il est noté que d'autres modèles existent dans la littérature mais que nous ne détaillerons pas, tel que le modèle de Kawakita et Ludd [71], le modèle de Cooper et Eaton [72], et celui d'Adams et McKeown [73].

### III.1.3.6.1.a Modèle de Heckel

Heckel [74] a proposé son modèle pour expliquer l'évolution de la porosité au cours de la densification. Initialement développée sur des poudres métalliques, la relation est assimilée à une cinétique d'une réaction chimique de premier ordre dans laquelle le réactif serait la porosité du lit de poudre.

Cette densification est décrite par une relation entre la porosité et le dérivé de la compacité, par rapport à celle de la pression tel que démontré dans les travaux de la littérature par les relations suivantes [64] :

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

*Équation 11: La loi exprimant la densification de la poudre*

- Où C : est la compacité  
P : est la pression appliquée  
n= 1-C : est la porosité sous pression  
K : est le coefficient de proportionnalité.

Après intégration, on obtient :

$$\ln\left(\frac{1}{1-C}\right) = KP + \ln\left(\frac{1}{1-C_0}\right)$$

*Équation 12: Simplification de la loi de densification*

Où C<sub>0</sub> est la compacité obtenue à une pression nulle ; c'est-à-dire :

$$n = \varepsilon_0 \exp(-KP)$$

*Équation 13: La première formule de l'équation de Heckel*

Où  $\varepsilon_0$  est la porosité à une pression nulle.

En remplaçant le terme  $\ln\left(\frac{1}{1-c_0}\right)$  en une constante A, la relation prend la forme :

$$\ln\left(\frac{1}{1-c}\right) = KP + A$$

*Équation 14: La relation du modèle de Heckel*

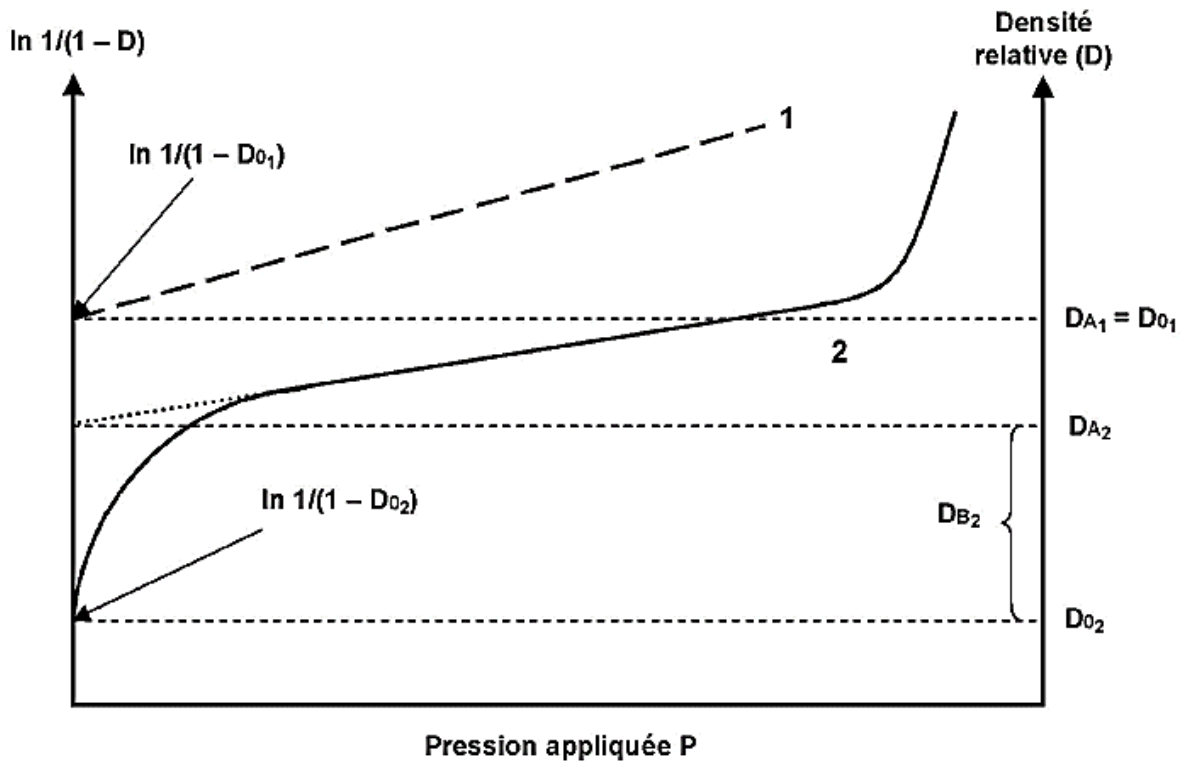
C'est-à-dire n qui est la porosité définie par 1- C est calculée par :

$$n = e^{-A}e^{-KP}$$

*Équation 15: La relation de la porosité selon Heckel*

Où le terme  $e^{-A}$  est une constante ajustable d'après les données expérimentales.

La forme mathématique finale la plus utilisée de la loi est celle décrite dans l'équation 14, à partir de laquelle il est possible de représenter qualitativement la compression dans la partie linéaire de la densification en fonction de la pression. Ainsi, selon Heckel, la densification des matériaux est plus aisée pour les matériaux ayant des déformations plutôt plastiques impliquant une linéarité du profil (Figure 14.1). Initialement, l'équation d'Heckel s'appliquait aux données de compression des poudres métalliques ductiles, mais par la suite cette équation a été élargie aux matériaux fragmentaires notamment dans le domaine pharmaceutique et avec des profils montrant des écarts à la linéarité pour les faibles pressions de compression (Figure 14.2).



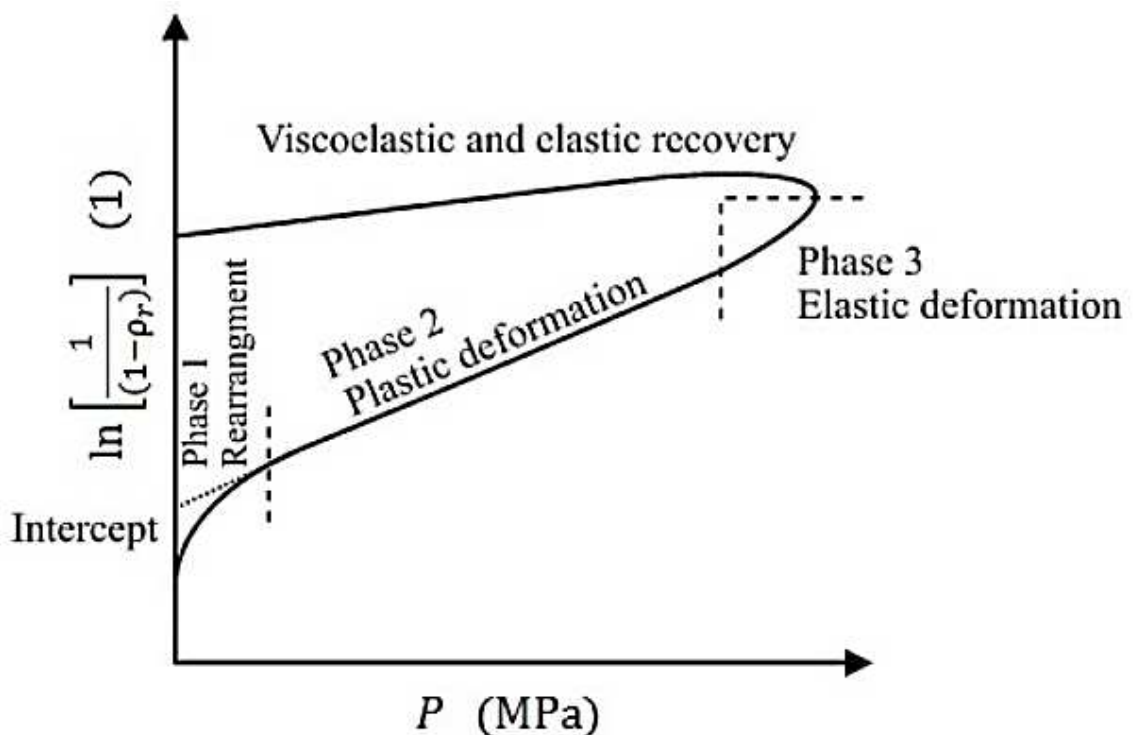
**Figure 14:** Courbe de Heckel obtenue avec un matériau purement plastique (1) et un matériau purement fragmentaire (2) [40]

D'après Hersey et Rees [75], l'inverse du paramètre K (la pente de la partie linéaire de la courbe d'Heckel) donne un seuil d'écoulement plastique ( $P_y$  : Mean Yield Pressure) relié à la capacité de la poudre de se déformer plastiquement. Ce seuil est utilisé comme un indicateur du mécanisme de déformation particulaire. Il regroupe les matériaux en deux catégories : ceux ayant un  $P_y$  faible caractérisant une déformation plastique, et ceux ayant une valeur de  $P_y$  plus élevée caractérisant des matériaux fragmentaires.

Une valeur seuil de  $P_y$  de 80 MPa a été proposée comme limite en dessous de laquelle le matériau est considéré comme plastique, et au-dessus de laquelle le matériau est plutôt fragmentaire [63, 76-78]. Cette valeur seuil a été proposée en se basant sur la cellulose microcristalline (MCC), un excipient pharmaceutique considéré comme une référence des matériaux plastiques. D'autres études rapportent que les matériaux ductiles et durs ont une valeur de  $P_y$  inférieure à 40 MPa, tandis que les matériaux très fragiles ont une valeur de  $P_y$  supérieure à 200 MPa [79].

La différence entre les valeurs de  $P_y$  trouvées dans la littérature est expliquée par la sensibilité de ce modèle à plusieurs paramètres. Dans une étude critique du modèle de Heckel, Sonnergaard [80] a proposé différentes raisons pour lesquelles il y a un manque de reproductibilité des valeurs du seuil d'écoulement plastique  $P_y$  dans la littérature. La détermination de la densité vraie du matériau est citée comme un facteur responsable de la variation de ces valeurs. Il est montré qu'une erreur de 1% dans la valeur de la densité vraie peut entraîner une variation de 10% dans la valeur de  $P_y$  [80]. On trouve que le  $P_y$  est aussi fortement influencé par la contrainte maximale avec laquelle le matériau est sollicité [81-83]. La valeur de  $P_y$  peut varier entre 200 et 400 MPa quand la pression maximale est augmentée de 100 à 200 MPa [80].

Le choix de la région d'interprétation du  $P_y$  dans la courbe de Heckel est aussi une source de variation. Bien qu'il soit recommandé de quantifier le  $P_y$  dans la partie linéaire de la courbe où le coefficient de corrélation est proche de 1, les limites de cette zone linéaires ne sont pas définies, et on peut voir que la courbe dévie de la linéarité lors de la phase de réarrangement particulaire [84] et aux contraintes élevées correspondant à une déformation élastique (Figure 15).



**Figure 15:** Les différentes phases de compression selon le modèle de Heckel [65]

En plus des facteurs expérimentaux, la variation des valeurs de  $P_y$  peut être attribuée à d'autres paramètres physiques, comme l'influence de la distribution granulométrique [76]. Les valeurs du  $P_y$  du lactose ont été influencées par la distribution granulométrique [85]. Patel et *al.* [86] ont montré que le  $P_y$  du paracétamol augmentait en fonction de la taille des particules.

Malgré les nombreuses critiques, le modèle de Heckel reste très utilisé à cause de sa simplicité et la facilité d'application. Ce travail utilisera ce modèle comme indicateur comparatif en utilisant des matériaux de références largement connus pour soit un comportement de déformation plastique comme la cellulose microcristalline, ou soit un matériau ayant plutôt un comportement fragmentaire comme le lactose ou le phosphate dicalcique.

Le seuil d'écoulement plastique est aussi influencé par la vitesse d'application de la contrainte au cours de la compression. Pour comparer la sensibilité du  $P_y$  à cette vitesse, Roberts et Rowe [87] ont proposé un terme qui évalue le pourcentage de variation de  $P_y$  en fonction de la vitesse d'application de la contrainte, défini par le seuil de sensibilité à la vitesse ou 'Strain Rate Sensitivity' (SRS) selon l'équation 16 :

$$SRS (\%) = \frac{P_{y2} - P_{y1}}{P_{y2}} \cdot 100$$

*Équation 16: La formule de calcul de la Strain Rate Sensitivity*

Avec ;

$P_{y1}$  : le seuil d'écoulement plastique à une vitesse de 0.033 mm/s

$P_{y2}$  : le seuil d'écoulement plastique à une vitesse de 300 mm/s

Il est établi que les matériaux fragmentaires sont très peu sensibles à la vitesse d'application d'une contrainte, alors que les matériaux plastiques y sont sensibles. Cependant, de nombreux travaux [87-89] ont montré que le seuil d'écoulement plastique augmente lorsque la vitesse d'application de la contrainte augmente quel que soit le comportement mécanique du matériau (plastique ou fragmentaire), suggérant ainsi une difficulté de la poudre à se comprimer à certaines vitesses de compression.



Il est noté que l'application du SRS nécessite des vitesses très différentes afin de pouvoir distinguer au mieux la sensibilité du Py à la vitesse. Puisqu'il n'est pas toujours possible d'appliquer des grandes différences de vitesses, l'interprétation doit se faire selon les capacités limites en vitesses des presses utilisées [90]

### III.1.3.6.b Modèle de Walker

Le modèle de Walker existait bien avant le précédent modèle. C'est en 1923 que Walker a développé son modèle [91] dont l'équation est décrite comme suit :

$$V = -K \cdot \log(P) + C$$

*Équation 17: La première équation du modèle de Walker*

V est le volume relatif, P est la pression de compression et K, C sont des constantes dépendantes de la poudre. Ce modèle s'intéresse à l'étude de la compressibilité des poudres en reliant la réduction du volume relatif au cours de la compression avec la pression appliquée. Dans la littérature, il est mentionné que ce modèle est plus reproductible et moins sensible que le modèle de Heckel [80].

Des tentatives d'amélioration du modèle ont été proposées par la suite. Sonnergaard [80] a remplacé le volume relatif par le volume spécifique en omettant la normalisation par rapport à la densité vraie [92]. Pour des raisons pratiques, le volume relatif a été multiplié par 100 afin d'obtenir le coefficient de compressibilité W selon la relation suivante :

$$V' = 100V = -W \cdot \log(P) + C$$

*Équation 18: L'équation de Walker - Sonnergaard*

Où V' est le volume spécifique du comprimé (qui se calcule théoriquement en prenant l'inverse de la densité relative du compact 1/D), W est une constante représentant le coefficient de compressibilité calculé à partir de la pente de la partie linéaire de la courbe de Walker. Il est rapporté qu'une faible valeur de W indique une faible aptitude à la compression [80] alors que des valeurs élevées indiquent un comportement plastique du matériau [93].

### **III.2 Caractérisation des milieux particuliers par imagerie**

L'analyse d'image est une science vaste, qui trouve des applications dans plusieurs domaines industriels : dans le domaine militaire, de la sécurité, de l'astronomie, de la biologie, de la médecine. Dans cette partie, nous expliquons la caractérisation des milieux particuliers à travers l'analyse d'image en utilisant plusieurs techniques, mais nous allons centrer notre description sur la microtomographie à rayons X, dans la mesure où elle constituera la méthode adoptée dans ce travail. Avant d'entamer la caractérisation des milieux particuliers à travers l'analyse d'image, il s'avère très important de rappeler quelques notions de base utiles à savoir, avant de mener n'importe quel travail centré sur l'analyse d'image.

- **Une image**

Une image d'une manière générale est une représentation visuelle ou mentale des objets. Mais dans le domaine de la science, lorsque l'on parle d'une image, on fait toujours référence à une image numérique. Cette dernière est définie comme étant l'ensemble des images acquises, créées, traitées et stockées sous forme d'information binaire. Ce type d'image peut être généré par plusieurs systèmes d'imagerie tel qu'un scanner ou un appareil photo numérique [94].

- **Un pixel**

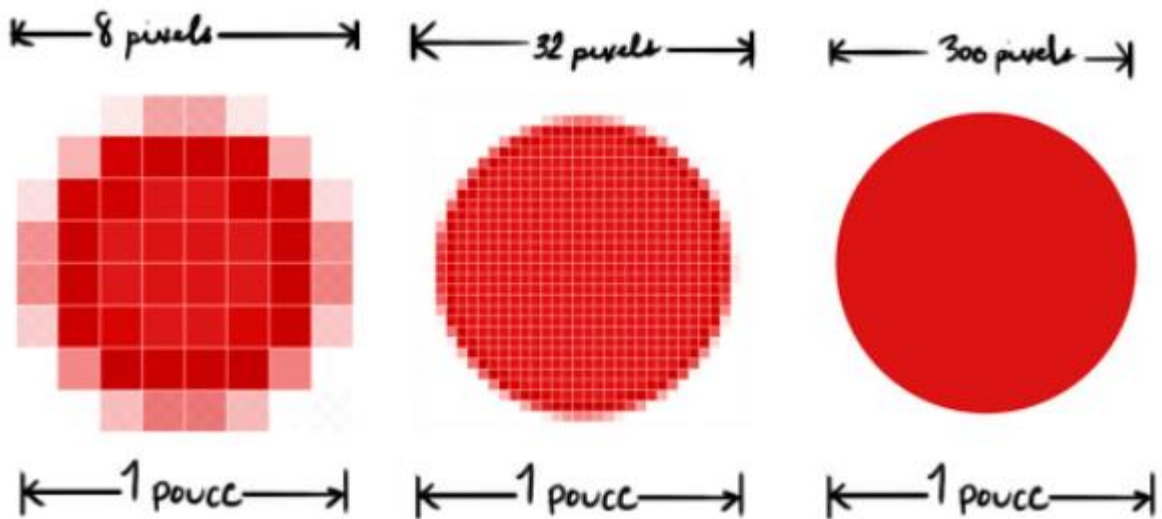
Le pixel est la forme abrégée du terme anglais 'Picture element', il représente la plus petite surface homogène qui peut constituer l'image. Il est approximativement rectangulaire ou carré. L'ensemble des pixels contenus dans un tableau à deux dimensions constitue l'image. Il est l'unité de base permettant de mesurer la définition d'une image numérique.

- **La définition d'une image**

La définition d'une image est le nombre de points que comporte une image numérique en largeur et en hauteur (par exemple, une image qui a une définition de 1600x1200 est une image qui a 1600 pixels en hauteur et 1200 pixels en largeur).

- **La résolution d'une image**

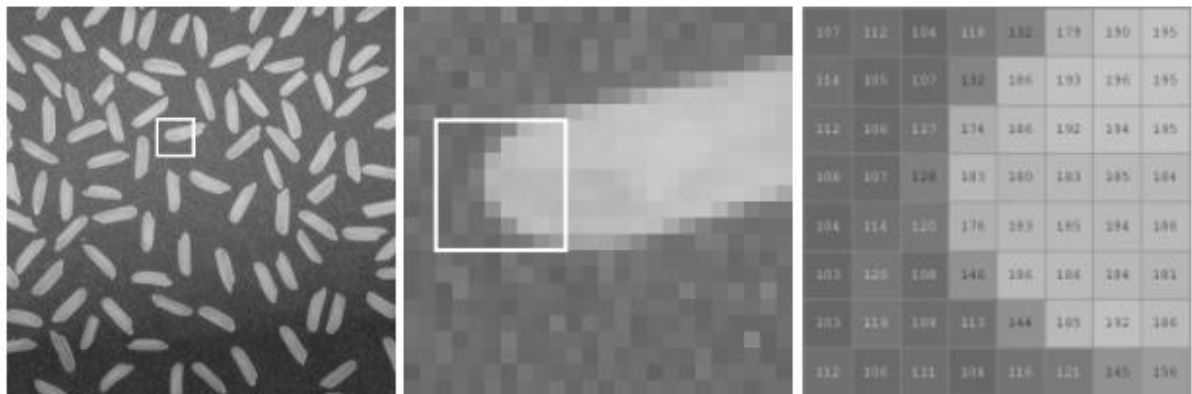
La résolution d'une image exprime sa taille en pixels [95]. Elle est définie par le nombre de pixels (points) par unité de longueur. C'est une correspondance entre la taille de l'image et sa dimension physique [96]. Elle exprime la densité en termes de pixels pouvant influencer la netteté de l'image. Une résolution plus élevée signifie une image plus nette et donc contenant plus de détails (Figure 16). Elle est généralement exprimée en ppp (point par pouce) ou dpi (dots per inch pour le terme en anglais) ou parfois points par centimètre.



**Figure 16 :** Comparaison entre la netteté de l'image avec trois résolutions [97]

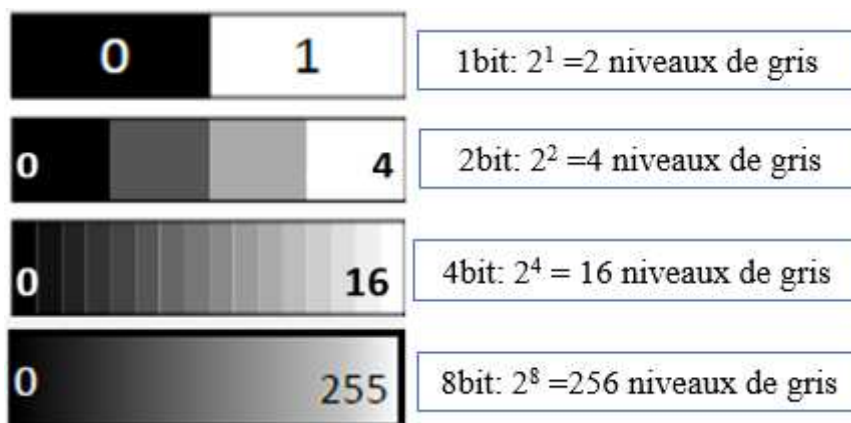
- **Les images en niveaux de gris**

Dans une image en niveaux de gris (Figure 17), chaque pixel est noir, blanc ou d'une couleur entre les deux, même les images en couleurs contiennent des informations en niveaux gris. Les pixels sont représentés par des valeurs d'intensité ou de luminance qui seront mesurées sur une échelle allant du noir pour une intensité nulle, au blanc pour une intensité maximale. Le plus souvent, le nombre de niveaux de gris est codé sur 256 valeurs (le noir est codé pour 0 et le blanc pour 255) correspondant au 8 bits et représentant le nombre minimum de valeurs qu'une image peut contenir.



**Figure 17:** Une image en niveaux de gris, agrandissement d'une zone de l'image, et affichage des valeurs constituant la matrice image [98]

Le système adopté par l'ordinateur est le système binaire (soit 1 ou 0) correspondant aux valeurs de l'unité de base qui est le bit. Ces bits sont le plus souvent regroupés en octets. Le nombre possible d'octets différents correspondant à 8 bits par exemple est égal à  $2^8=256$ . En quantifiant les niveaux de gris sur un octet, on peut ainsi représenter 256 niveaux de gris différents (Figure 18). Des images avec un nombre de niveaux de gris plus élevé peuvent être acquises à travers des systèmes d'acquisition plus puissants allant jusqu'à 12, 14 ou 16 bits, permettant de représenter jusqu'à 4096, 16384 ou 65536 niveaux de gris différents respectivement.



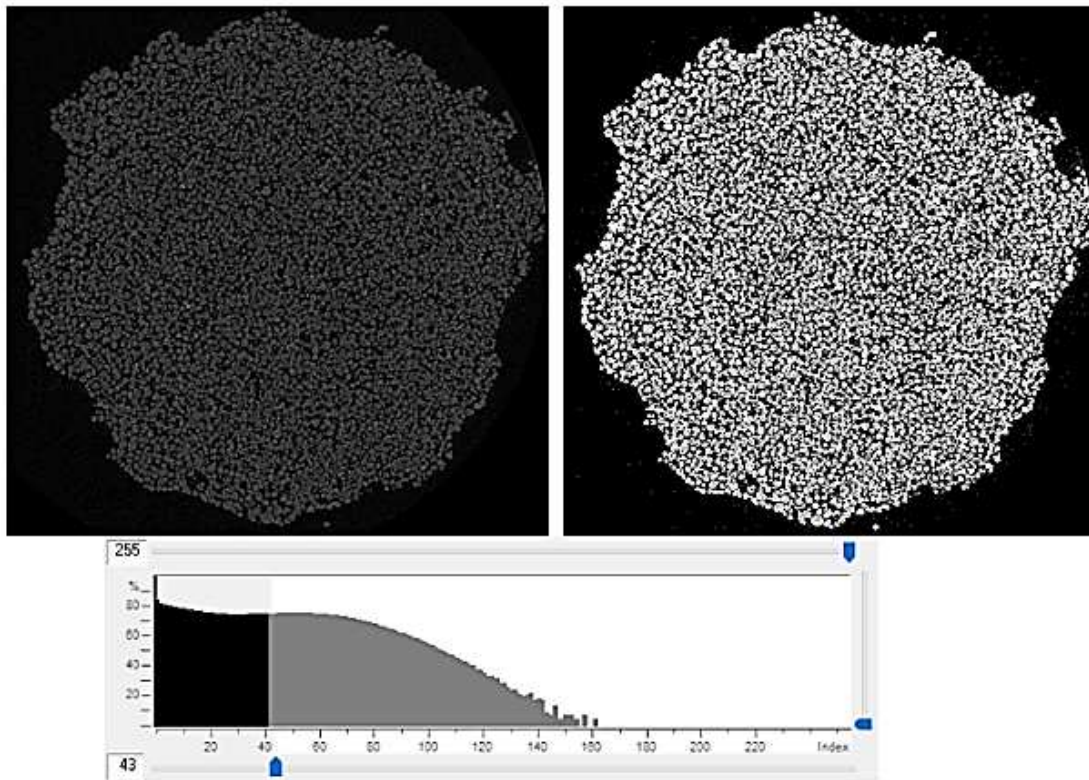
**Figure 18:** Quantification des niveaux de gris

- **Les images binaires**

Une image binaire est une image numérique représentée avec deux couleurs (noir et blanc) correspondant aux deux valeurs possibles pour chaque pixel qui est stocké sous la forme d'un seul bit soit 1 ou 0. Elles peuvent apparaître durant le traitement des images numériques comme le résultat de l'étape de seuillage.

- **Le seuillage**

Le seuillage est une méthode de segmentation pouvant être appliquée sur des images en niveaux de gris pour donner des images binaires. Sur une échelle de niveaux de gris de 256 (dans le cas des images en 8 bits), on détermine les deux bornes inférieures et supérieures des niveaux de gris qu'on veut afficher sur l'image. Des algorithmes disponibles dans les différents logiciels de traitement d'image permettent la détermination automatique du seuillage. A l'origine, ces algorithmes sont basés sur le principe que l'image contient deux classes de pixels, ceux de l'avant-plan (objets) et ceux de l'arrière-plan (fond), et calculent le seuil optimal séparant ces deux classes grâce à une recherche exhaustive [99]. A cet égard, Otsu [100] propose son algorithme en maximisant la variance entre les classes. Cette méthode est la plus répandue. Elle est automatique, rapide et objective, et donc, facile à utiliser comparativement à la méthode de seuillage manuelle. Malgré ces avantages, la méthode de seuillage d'Otsu a été critiquée par Zhang et Hu [101]. En effet, d'après ces auteurs, cette méthode est sensible à la taille de l'objet, c'est-à-dire, si la proportion de l'objet est beaucoup plus faible que celle de l'arrière-plan, les pixels de cette dernière seront classés en tant qu'objet, et vice versa.



**Figure 19:** Image avant seuillage (à gauche) et image après seuillage (à droite).

En bas, l'histogramme de niveaux de gris correspondant à ce seuillage

### III.2.1 Les méthodes d'analyse d'image utilisées pour la caractérisation des milieux particulaires

La caractérisation des milieux particulaires à travers l'analyse d'image a fait l'objet de plusieurs études dans la littérature. Certaines s'intéressent à calculer la forme et la distribution granulométrique des particules [102], d'autres à enregistrer le mouvement des particules qui vibrent verticalement en deux dimensions [103], ou encore à étudier la fluctuation de la vitesse d'écoulement particulaire dans une cellule de cisaillement [104]

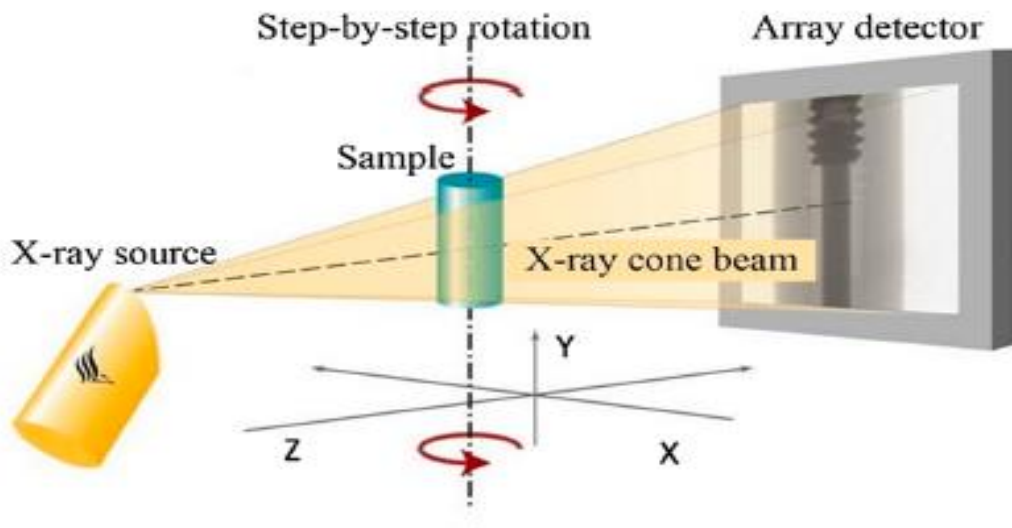
La microscopie est une méthode classique parmi d'autres qui sont employées pour la caractérisation des milieux particulaires. D'autres méthodes plus récentes basées aussi sur l'imagerie peuvent être utilisées. La microtomographie à rayons X et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont les deux méthodes non destructives pouvant donner des images bi et tridimensionnelles. L'IRM, en utilisant des propriétés quantiques des noyaux atomiques [105], permet d'obtenir des images bi ou tridimensionnelles de l'intérieur du corps d'une manière non

invasive [106]. Cette technique a été utilisée dans le domaine des milieux particuliers depuis plus de deux décennies [107-113].

Dans ce travail, la microtomographie à rayons X sera détaillée dans la prochaine section, puisqu'elle constitue la méthode de choix sur laquelle s'appuie notre étude.

### III.2.1.1 La microtomographie à rayons X (X rays Microcomputed Tomography : XMT)

La microtomographie à rayons X est une méthode d'analyse d'image non destructive, permettant d'obtenir des images tridimensionnelles de la structure interne des échantillons analysés, avec une résolution de l'ordre de quelques microns. Elle permet d'obtenir des résultats quantitatifs et qualitatifs de l'objet analysé. Cette technique repose sur le principe d'atténuation des rayons X (Figure 20). Elle est basée sur l'aptitude des rayons X à traverser le matériau en fonction de sa nature et de sa densité.

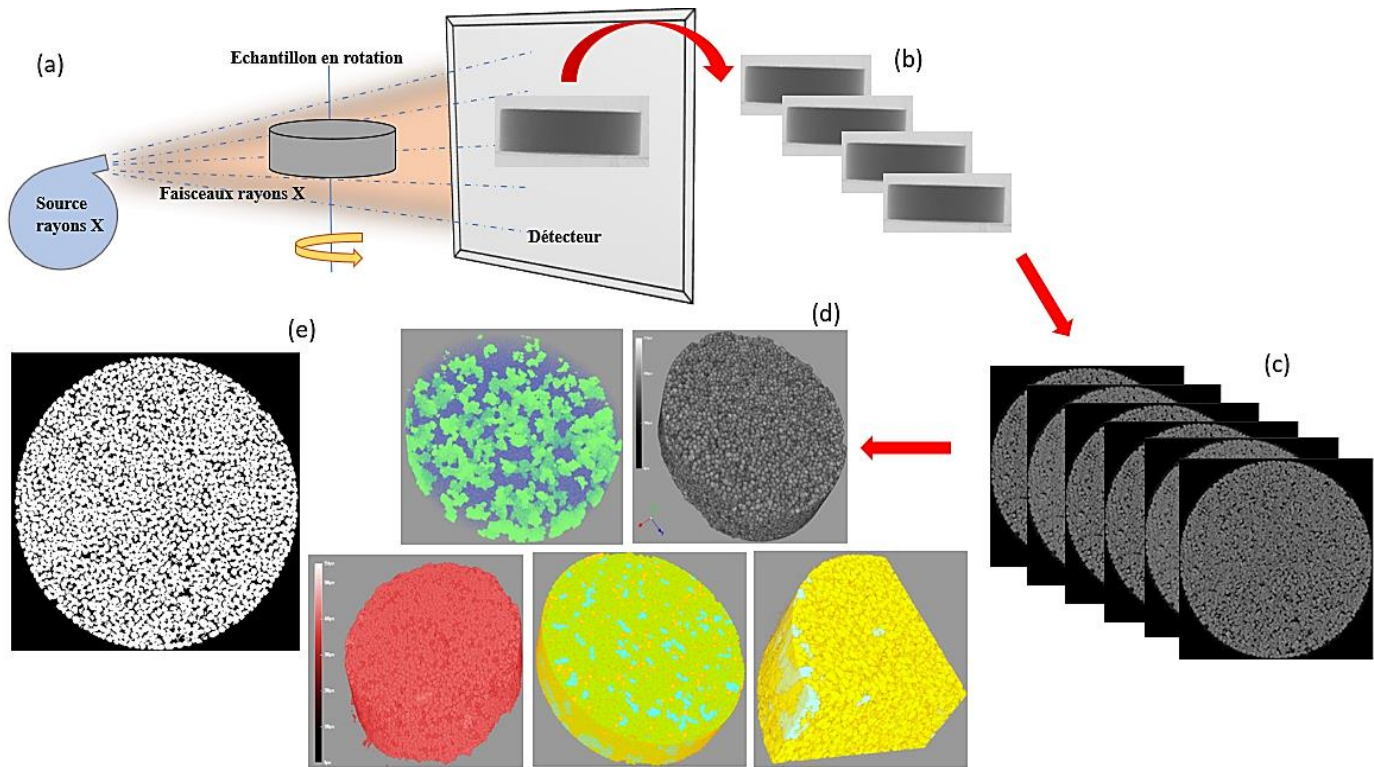


**Figure 20:** Principe de fonctionnement de la microtomographie à rayons X [114]

L'analyse par microtomographie à rayons X passe généralement par quatre étapes, dont les deux premières sont nécessaires pour obtenir les images 3D, et les deux autres sont optionnelles en fonction de l'information recherchée (les étapes sont illustrées dans la figure 21 ci-dessous).

- **L'acquisition** : constitue la première et la plus importante des étapes. Ce n'est qu'à cette étape que l'échantillon est manipulé. Dans les trois étapes qui suivent, le travail est mené par des logiciels, et repose sur le traitement des images obtenues à l'issue de cette étape d'acquisition. L'échantillon en rotation est traversé par des rayons X dont la puissance est définie par l'opérateur de façon à obtenir une transmission de 30% du signal dans la partie considérée comme étant la plus dense de l'échantillon. A l'issue de l'acquisition, une image 2D résultant de la projection de l'objet pour chaque pas angulaire est obtenue.
- **La reconstruction** : l'objectif de cette étape est de reconstruire des images tridimensionnelles à partir des images bidimensionnelles (2D) obtenues à l'étape précédente grâce à un algorithme de rétroprojection [115]. Le résultat de cette étape est une image tridimensionnelle (3D) de l'échantillon analysé. Au cours de cette phase, des artefacts physiques (artéfact en anneau, durcissement du faisceau...) sont corrigés par les algorithmes de reconstruction.
- **La visualisation** : permet de visualiser, de faire tourner dans les trois directions de l'espace l'image tridimensionnelle de l'échantillon acquise et reconstruite.
- **L'analyse ou traitement** : cette étape permet d'obtenir les résultats morphométriques concernant l'objet analysé. L'image est affichée en niveaux de gris. Un seuillage est nécessaire pour obtenir des images binaires (noir et blanc), et aussi pour délimiter la région d'intérêt dans laquelle les opérations ultérieures d'analyse d'image seront effectuées. Les résultats morphométriques obtenus en 2D ou en 3D (volume, surface, diamètre, porosité...) sont affichés dans un fichier texte à la fin de l'analyse.





**Figure 21:** Les différentes étapes d’analyse image par microtomographie à rayons X d’un comprimé pharmaceutique.

Etape d’acquisition dans laquelle le comprimé est exposé aux rayons X (a), images 2D générées après l’acquisition (b), la reconstruction en images 3D (c), visualisation du comprimé en 3D (d), image binaire issue de l’étape d’analyse (e).

Plusieurs travaux se sont servis de la XMT comme méthode de caractérisation des milieux particulières à l’état de poudre brute ou compactée. Su et Yan [116] ont utilisé la XMT pour la caractérisation de la forme des particules de sable. Elle a été employée par Farbet et *al.* [117] pour l’étude de la forme des particules et la porosité des granules pharmaceutiques. Les résultats obtenus ont été comparés avec des méthodes conventionnelles comme la porosimétrie mercure et l’absorption du gaz. Bien moins précise que la porosimétrie mercure, la XMT présente cependant l’avantage de donner des informations sur la structure 3D d’une manière non destructive. Une étude similaire a été également menée par Rahmanian et *al.* [118].

Tahir et *al.* [119] ont utilisé la XMT couplée avec la méthode des éléments discrets (DEM) pour la détermination de la distribution granulométrique de la poudre d’aluminium renforcé de zircone (ZTA). Dans le même contexte Moreno-Atanasio et *al.* [120] ont pu caractériser la structure particulière des matériaux poreux. L’application de la XMT avec des poudres alimentaires a été adoptée par Hafsa et *al.* pour la caractérisation de la microstructure interne des agglomérats des poudres de céréales [121].

Friedrich et *al.* [122] ont montré que la XMT peut servir dans la détermination de la distribution granulométrique des milieux modèles constitués de billes de verre polydisperses. L'objectif de leur étude était de comparer la distribution obtenue par XMT avec les valeurs normatives recommandées. A la fin de leur étude, les résultats ont montré une conformité avec celles-ci. De la même façon, et dans une perspective de validation des résultats de la XMT, Fu et *al.* [123, 124] ont mené deux études dont le but était de comparer la taille et la distribution de forme des particules subissant une compression obtenue par XMT, et celle donnée à travers des images SEM et avec la simulation numérique. Les résultats obtenus par XMT étaient en accord avec les deux autres méthodes. La détermination de la distribution granulométrique dans des matrices alimentaires complexes a été discutée dans la littérature à travers la caractérisation de la distribution granulométrique de la farine de blé et des pâtes à base de farine de blé non fermentée [125, 126].

En plus, la caractérisation par XMT des milieux particuliers à l'état compacté a été envisagée dans plusieurs travaux. Elle a été utilisée pour la caractérisation du problème du clivage des comprimés pharmaceutiques au cours de la compression [127]. D'autres études [128, 129] l'ont employée pour évaluer la distribution de la densité au sein des comprimés pharmaceutiques. Jia et William [130] s'en sont servis pour caractériser la microstructure des compacts et des granules pharmaceutiques. Alors que, d'autres auteurs l'ont utilisée pour étudier le mouvement et la densification durant la compression de la poudre d'aluminium en utilisant un traceur [131].

### **III.3 Caractérisation mécanique des milieux particuliers à travers la simulation numérique**

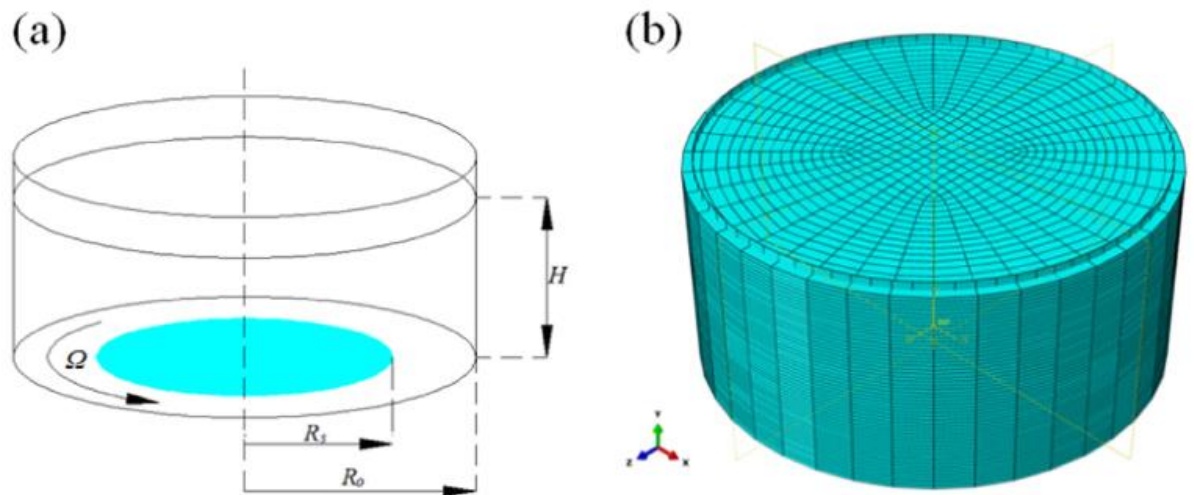
Les milieux particuliers sont composés des particules qui se déplacent indépendamment les unes aux autres, mais qui sont toujours en interactions. Dans le but de mieux comprendre le comportement mécanique de ces milieux divisés, une connaissance des phénomènes pouvant avoir lieu entre les particules individuelles s'avère importante afin de comprendre le comportement macroscopique de l'ensemble. Ce dernier dépend essentiellement des propriétés des particules ainsi que de la nature des interactions pouvant avoir lieu entre elles. Une des voies d'investigation, en parallèle avec l'expérimentation physique et les approches théoriques est la simulation numérique. Cette dernière est une transcription des phénomènes physiques en

langage informatique via des expériences virtuelles. La première simulation numérique date de 1953 [132] à travers l'expérience de Fermi Pasta-Ulam, qui a étudié la répartition de l'énergie d'un système dynamique unidimensionnel de 64 masses couplées entre elles par des ressorts harmoniques perturbés par une faible anharmonicité. La modélisation numérique est largement utilisée pour caractériser des milieux particuliers et résoudre les problèmes liés à leur application, en particulier dans le domaine de la géophysique et de la géotechnique [133]. La simulation numérique est basée sur plusieurs approches visant à comprendre les différents concepts en relation avec les milieux particuliers. Nous allons proposer dans cette partie un aperçu des deux méthodes de simulation les plus employées :

### **III.3.1 La méthode des éléments finis (FEM)**

#### **III.3.1.1 Présentation de la méthode**

La méthode des éléments finis FEM (Finite Element Method) [134] est une méthode de simulation numérique basée sur une approche des milieux continus (Figure 22) [133], dans laquelle la densité et la vitesse sont des fonctions relatives à la position et au temps. La FEM consiste en la décomposition du champ d'application en plusieurs éléments [135-137] homogènes dont l'ensemble doit donner une représentation la plus précise possible de la pièce analysée, à travers une étape de discrétisation ou maillage. Les points constituant les frontières entre ces éléments sont appelés nœuds de maillage [137]. La théorie d'approximation (chercher une solution approchée « suffisamment » fiable du problème) est adoptée, pour résoudre des équations aux dérivées partielles approximées sur chaque élément, qui seront assemblées pour former un ensemble d'équations dont les inconnues dites nodales sont obtenues suite à la résolution du système [136]. Au niveau de chaque élément, le champ de déformation puis le champ de la contrainte sont exprimés en fonction du champ du déplacement des nœuds. Ce dernier exprime les efforts externes à l'élément en fonction des lois de cinématique des milieux continus et des lois de comportement [137].



**Figure 22:** Maille de discrétisation utilisée dans le modèle FEM pour la présentation d'une cellule de cisaillement [138]

### III.3.1.2 Exemples d'application dans le domaine des milieux particulaires

Comme mentionné précédemment, la méthode des éléments finis repose sur le principe de la continuité, et donc, elle ne peut pas traiter les milieux particulaires comme des milieux divisés, mais plutôt, elle les considère comme des milieux continus. Elle est incapable d'étudier le comportement individuel des particules parce qu'elle étudie le milieu dans son ensemble, ce qui limite son utilisation avec toutes les situations [139]. En 1992, Lian et Chang ont tenté d'utiliser la FEM sur des milieux particulaires, en leur attribuant une représentation continue pour deux raisons différentes, la première consiste à réduire le nombre du degré de liberté à travers la réduction du nombre au sein de l'échantillon à une taille plus gérable, et l'autre visant à présenter une méthode qui peut être facilement appliquée dans le cadre de la technique des éléments finis. Dávalos et *al.* [140] ont décrit un cadre numérique à travers la FEM permettant de simuler d'une manière fiable les différentes conditions cinématiques des milieux particulaires ; lors de la propagation, en une transition vers l'écoulement, et dans des conditions de repos. La FEM a été également utilisée pour analyser le phénomène de l'érosion et du transport des particules fines du sol soumises à un flux d'infiltration [141]. Dans le cas des milieux particulaires compactés, nous pouvons citer l'étude de Muliadi et *al.* [142] qui ont montré que les résultats obtenus à travers la simulation 3D de la FEM concernant la distribution de la densité au sein d'une poudre pharmaceutique compactée par rouleaux, étaient en accord avec les données expérimentales. L'évaluation du comportement mécanique des matériaux lors

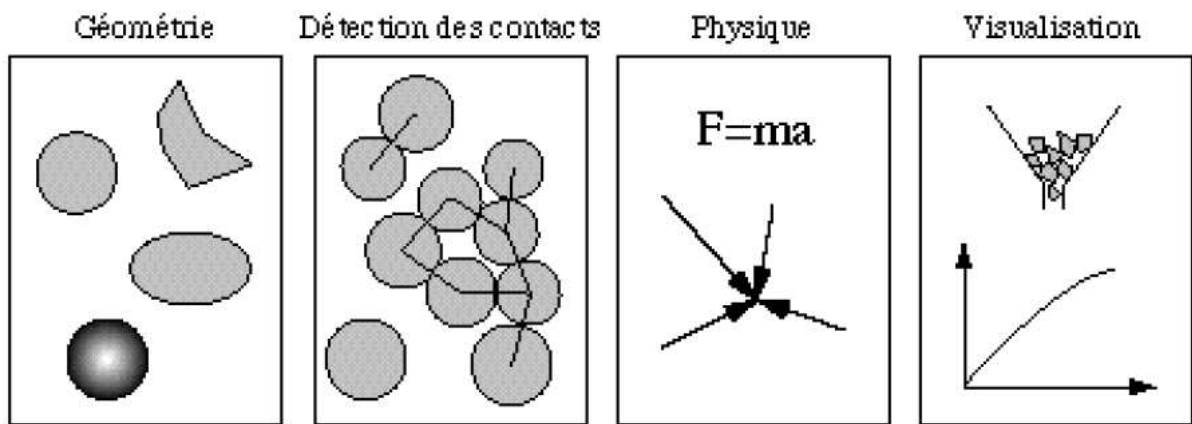
de la compression a été étudiée en calculant à travers la FEM la déformation plastique des particules d'une poudre métallique poreuse [143]. Une étude similaire a été également menée par Khoei et *al.* [144].

Un milieu particulaire peut être assimilé à un milieu continu à l'échelle globale. L'hypothèse de continuité simplifie alors les analyses mathématiques et peut unifier les réponses aux sollicitations mais ne correspond pas forcément à un matériau complexe comme le cas des milieux particuliers [135]. Cette problématique a rendu nécessaire la recherche d'autres méthodes numériques qui permettent l'évaluation du comportement mécanique à l'échelle des particules.

### **III.3.2 La méthode des éléments discrets (DEM)**

#### **III.3.2.1 Présentation de la méthode**

La nature discontinue et hétérogène des milieux particuliers rend complexe la prédiction de leur comportement. Malheureusement, il est difficile de modéliser la nature discrète de ces milieux à travers la FEM. Et donc, la méthode des éléments discrets DEM (Discret Element Method) également appelée méthode des particules discrètes (DPM) a été développée pour modéliser les milieux particuliers à l'échelle de la particule. Elle a été proposée pour la première en 1979 fois par Cundall [145]. Cette méthode a été développée après que la fameuse méthode des éléments finis (FEM) a atteint ses limites pour étudier la discontinuité. Bien que coûteuse en termes de temps de calcul, l'approche discrète est plus souple [139]. Elle permet de résoudre les équations de la dynamique dans un milieu particulaire, en étudiant les interactions entre les particules (Figure 23). Elle considère les particules comme des unités rigides continues, et prend en considération les contacts entre elles, en établissant des équations de mouvement pour prédire la réponse de l'ensemble [145].



**Figure 23:** Schéma récapitulatif de la résolution numérique à travers la DEM [139]

### III.3.2.2 Exemples d'application dans le domaine des milieux particulaires

Nous pouvons citer les exemples suivants, dans le travail de Xu et *al.* [146], la DEM s'est servie d'un modèle réaliste des grains de sable reconstruit à partir des vraies images 3D afin d'étudier leur comportement mécanique dans le domaine de la déformation élasto-plastique. Les résultats obtenus étaient en accord avec ceux de l'expérimentation. Lobo-Guerrero et Vallejo [147] ont montré que la DEM peut être employée pour visualiser et comprendre l'évolution de la fracture d'un milieu particulaire subissant un test de cisaillement dans laquelle ils ont prouvé que la fracture ne se développe pas uniformément au sein de l'échantillon. La DEM a également montré sa capacité à prédire les interactions mécaniques des particules au cours de la décharge d'une trémie. Les résultats validés expérimentalement, ont montré que la diminution de la sphéricité des particules entraîne un taux de décharge plus faible [148].

Bien que la DEM soit considérée comme la méthode la plus fiable pour la caractérisation des milieux particulaires dans les différents processus industriels, les limitations de la méthode concernent généralement le temps de calcul. Le développement des logiciels informatiques très puissants a rendu possible de simuler un nombre très élevé des particules de l'ordre des millions.

L'adoption d'une approche basée sur la simulation numérique du phénomène de compression que subit le lit de poudre, pour prédire le comportement mécanique des particules semble être une bonne alternative. A l'inverse de l'approche expérimentale, la modélisation

numérique est basée sur la programmation et les modèles mathématiques. Elle nécessite un ordinateur puissant, une connaissance des lois de la physique et des mathématiques, et surtout une bonne maîtrise de la programmation et du codage. Cette approche a la capacité de fournir les mêmes informations que l'expérimentation peut apporter, et même d'autres informations inaccessibles expérimentalement notamment la détermination des interactions entre les particules.

#### **IV. Les milieux particuliers dans le domaine alimentaire et leur propriétés sensorielles**

Comme indiqué dans les sections précédentes, l'agroalimentaire compte parmi les industries les plus pourvoyeuses de produits sous forme de poudre. Dans les deux dernières décennies, plusieurs produits alimentaires ont été commercialisés sous forme de poudre [149]. Par conséquent, une nouvelle branche de la science et de l'ingénierie qui s'appelle la technologie de la poudre peut être identifiée. Dans le domaine des produits alimentaires, ce type de discipline traite au sens large, l'étude des systèmes particuliers en intégrant des domaines scientifiques fondamentaux (génie des procédés, génie des particules, physique et chimie des surfaces, physico-chimie) avec certains domaines scientifiques appliqués (biochimie des aliments, technologie de l'aliment, les propriétés fonctionnelles et la qualité de l'aliment) [149-151].

De nombreuses matières premières alimentaires à l'état solide ou liquide sont souvent converties en poudre afin de prolonger leur durée de vie, en raison de la teneur en eau réduite qui empêche la dégradation et la décomposition de ces matières [152]. Les poudres alimentaires présentent également d'autres avantages : un volume et une masse réduite, commodité de l'emballage et facilité de manutention et de transport. Elles peuvent être obtenues à partir des matières solides à travers des opérations telles que le broyage ou le concassage, ou à partir des matières liquides via des procédés tels que la déshydratation par atomisation.

Les poudres alimentaires peuvent être classées en trois catégories [151] :

- Les poudres naturelles issues directement des matières premières de l'agriculture comme la farine par exemple.
- Des poudres transformées ou formulées comme le café instantané ou la poudre de lait.
- Des poudres fonctionnelles comme les additifs alimentaires et les épices.

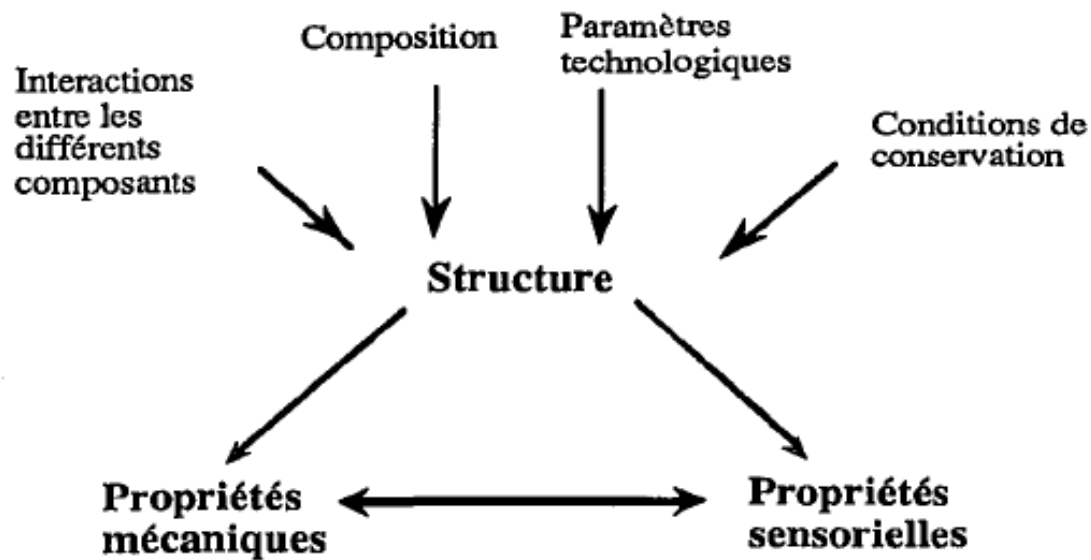
La complexité des poudres alimentaires rend difficile la description de leurs propriétés, cette complexité vient selon Cuq et *al.* [151] de :

- La complexité de la composition chimique de la matière brute.
- L'hétérogénéité de la structure native du produit.
- La réactivité sous température ou l'ajout de l'eau.
- La variabilité du comportement des matières brutes.

Pour étudier les propriétés mécaniques et texturales des aliments en général, et des poudres alimentaires en particulier, deux approches peuvent être employées. Ces deux approches semblent être complémentaires entre elles : l'analyse sensorielle considérée comme une méthode de référence subjective qui s'intéresse à l'étude des caractéristiques organoleptiques des aliments, et une méthode physique objective qui vise à étudier le comportement d'un aliment subissant une contrainte sous l'effet d'un test mécanique [153].

Maurer [153] a proposé une relation (Figure 24) qui établit les différentes interactions pouvant avoir lieu entre la structure de l'aliment et ses propriétés mécaniques et sensorielles. Comme la figure 24 l'indique, plusieurs facteurs tels que : la nature, la concentration et les interactions entre des composants au sein de la matrice alimentaire (lipides, protéines, glucides...); et des paramètres technologiques comme la température et les conditions de conservation, peuvent entrer en jeu pour la modification de la structure d'un aliment. Cette modification pourra par la suite influencer ses propriétés sensorielles et mécaniques. Ces deux propriétés sont d'après la relation dépendantes l'une de l'autre, et donc, tout changement pouvant avoir lieu sur une, entraîne la modification de l'autre.





**Figure 24:** Interactions structure-propriétés mécaniques-propriétés sensorielles [153]

Dans cette section, nous allons détailler l'analyse sensorielle et les propriétés texturales des aliments, notamment le croustillant qui fera l'objet de la deuxième partie expérimentale de notre étude.

## IV.1 L'analyse sensorielle

### IV.1.1 Définition et historique

L'analyse sensorielle est une méthode dans laquelle l'être humain est l'instrument de mesure des propriétés sensorielles des aliments. Elle est définie selon la norme française NF ISO 5492 comme étant « l'examen des propriétés organoleptiques d'un produit par les organes des sens : odorat, ouïe, goût, toucher et vue ».

L'idée de l'analyse sensorielle est née aux Etats-Unis dans les années 1950 au sein de l'armée américaine, pour évaluer le degré d'acceptabilité des menus servis aux soldats [154]. Le concept de l'analyse sensorielle existait sans lui attribuer un nom. L'appellation analyse sensorielle semble n'être utilisée qu'en 1961 [155] lors d'une conférence donnée au centre technique de la biscuiterie. De nos jours, l'analyse sensorielle est devenue l'outil par excellence que les départements recherche et développement au sein des entreprises adoptent pour répondre au principe de l'amélioration continue.

## **IV.1.2 Les méthodes de l'évaluation sensorielle**

Pratiquement, l'analyse sensorielle est réalisée à travers l'organisation d'une séance d'évaluation sensorielle, à l'aide d'un jury expérimenté ou non selon les objectifs attendus. Ces objectifs diffèrent en fonction de la catégorie de l'évaluation et trois familles de test peuvent être identifiées [156-158] :

### **IV.1.2.1 Le test discriminatif**

L'évaluation discriminative compte parmi les méthodes les plus populaires. Elle est facile à mettre en place et permet au panel sensoriel de déterminer, si les produits sont différents entre eux [159-161]. Il est possible que deux échantillons soient différents chimiquement mais la perception sensorielle ne détecte pas cette différence.

L'évaluation discriminative peut être effectuée à travers trois tests :

- Un test triangulaire détaillé dans la norme ISO 4120 (2004) : trois échantillons sont servis au jury dont deux sont identiques, le paneliste doit déterminer l'échantillon différent des deux autres.
- Un test de comparaison par paires détaillé dans la norme ISO 5495 (2005) : le paneliste doit comparer les produits deux par deux.
- Un test duo-trio détaillé dans la norme ISO 10399 (2017) : le paneliste doit comparer un échantillon de référence avec deux autres pour identifier lequel entre ces deux échantillons est identique à la référence.

Cette évaluation est facile à mettre en place et ne nécessite pas de panel entraîné, une explication du principe au début de la séance est suffisante. Bien que cette méthode soit capable de détecter la différence entre les échantillons, elle reste incapable de la quantifier, ce qui représente une limite de la méthode.

#### **IV.1.2.2 Le test descriptif**

Contrairement au test discriminatif, la méthode descriptive permet de quantifier la différence entre les échantillons. D'une manière simple, elle permet d'établir une carte d'identité du produit testé, ce qui rend obligatoire de former le panel participant à l'évaluation sensorielle. L'efficacité de ce test dépend de la performance du panel choisi et de sa capacité à percevoir et décrire sa sensation, pour attribuer une note d'intensité et établir par la suite le profil sensoriel du produit. Le profil de saveur (*Flavor Profile Analysis*) [162] et le profil descriptif quantitatif (*Quantitative Descriptive Analysis*) [163] sont parmi les méthodes descriptives les plus connues.

#### **IV.1.2.3 Le test hédonique**

L'évaluation hédonique, contrairement aux autres méthodes précédentes, est subjective, car elle fait appel à des consommateurs naïfs pour évaluer le degré de plaisir ou déplaisir vis-à-vis un produit présenté pour dégustation. L'échelle dans cette catégorie varie (de aime beaucoup jusqu'à aime pas du tout) [164]. Le nombre recommandé des panelistes participant à ce genre de test selon la norme AFNOR (NF V09-500 de 2012) est de soixante consommateurs.

### **IV.1.3 L'évaluation sensorielle de la texture des aliments**

L'analyse de la texture d'un aliment consiste à décrire la sensation ressentie par le produit dès sa mise en bouche et avant son ingestion. Tous les sens y participent à l'exclusion du goût et de l'odorat [165]. Depuis le début de l'analyse de la texture, le problème de la terminologie est apparu pour donner une définition exacte du terme 'texture' dans le domaine alimentaire. En 1947, Smith a donné la définition suivante : « la texture est la rigidité des unités solides de l'aliment » [166]. D'autres ont proposé des définitions sensorielles spécifiques à leur domaine d'étude, comme la définition de Ball et *al.* [167] concernant la texture de la viande cuite. Finalement, la définition donnée par Szczesniak [168] : « la texture une manifestation sensorielle et fonctionnelle de la structure et de la mécanique des aliments, détectée par les différents sens » a pu résoudre ce problème de la définition de la texture, parce qu'elle relie

l'aspect sensoriel de l'aliment avec ses propriétés mécaniques. Selon Szczesniak [169], cette définition regroupe plusieurs concepts très importants :

- La texture de l'aliment est une propriété sensorielle et donc, seul l'être humain peut la percevoir et la décrire.
- Les tests instrumentaux de l'évaluation de la texture ne peuvent quantifier que certains paramètres physiques qui doivent être interprétés en termes d'une perception sensorielle.
- La texture est un attribut qui englobe plusieurs paramètres autres que ceux en relation avec la mastication.
- Elle est dérivée à partir de la structure de l'aliment (microscopique et macroscopique).

#### **IV.1.4 Le croustillant, un attribut textural complexe**

##### **IV.1.4.1 Le croustillant ; approche sensorielle**

Parmi les caractéristiques texturales à connotation positive, on trouve le croustillant. Des aliments croustillants comme les chips, les frites, les céréales du petit déjeuner, sont devenus de plus en plus consommés, d'ailleurs, de nombreuses études ont montré l'importance de ce paramètre de texture dans l'appréciation sensorielle des denrées alimentaires par le consommateur [170-172].

En 1966, le 'Random House Dictionnaire' a donné 10 définitions différentes pour le mot croustillant comme le mentionne Vickers et Bourne [173]. Deux entre elles décrivent le croustillant comme un descripteur de la texture : « dur mais facilement cassable, friable » et « ferme et frais pas mou ou flétri ». D'autres définitions ont été proposées par le Magnen [174] : « croquant caractérisant toute matière modérément dure qui se casse en plusieurs morceaux durant la mastication sans fondre, dissoudre ou s'agglomérer », et « craquant, caractérisant toute matière dure qui se craque en émettant un son caractéristique ».

Szczesniak et Kleyn [172] ont publié les résultats d'un test d'association de mots visant à déterminer le degré de connaissance des consommateurs vis-à-vis des différents attributs

alimentaires, en particulier la texture. Une liste de 79 aliments a été donnée à 150 personnes qui devaient associer quatre mots pour chaque aliment, le mot croustillant a été mentionné le plus parmi les descripteurs. Un second test a été mené par Szczesniak [171] pour confirmer l'étude précédente et le terme croustillant a été à nouveau le plus utilisé pour décrire la texture des aliments.

Les aliments croustillants peuvent être divisés en cinq catégories dont les quatre premières sont le résultat des procédés de transformation alors que le dernier vient plutôt de la structure native de l'aliment [175] :

- Produits contenant une faible teneur en eau préparés, soit par cuisson (biscuits), friture (chips, snacks d'extrusion), ou par fusion et cristallisation comme des barres de chocolat. Ces produits partagent la caractéristique fragmentaire avec une structure constituée de particules discrètes ou à l'état vitreux.
- Des aliments avec une croûte croustillante de la même composition chimique que le reste de l'aliment, le pain est un exemple typique de cette catégorie.
- Les produits à croûte croustillante, résultant d'un enrobage avec un autre matériau (composite), l'épaisseur et la composition de la couche peuvent varier sur une gamme assez large (par exemple, poisson frit et produits à base de viande)
- Produits composites avec une couche croustillante (par exemple, pizza, Twix, biscuits de chocolat).
- Et dernièrement les fruits et légumes.

L'évaluation sensorielle du croustillant nécessite de pouvoir le détecter et le décrire en un mot. On aperçoit des différences dans la littérature, certaines études utilisent différents termes pour décrire une seule sensation, alors que dans d'autres, plusieurs sensations peuvent être décrites en un seul terme. Ces études sur le croustillant ont été réalisées dans différents pays ce qui rend difficile de pouvoir normaliser par rapport à la terminologie, et donc, les termes peuvent perdre leur vrai sens quand ils sont traduits d'une langue à une autre faute de manque d'équivalence. Le tableau II montre des différentes équivalences du mot croustillant d'une langue à l'autre [176].

**Tableau II:** La traduction du mot croustillant dans les différentes langues

La traduction du mot croustillant		
<b>Français</b>	Croustillant	Croquant
<b>Anglais</b>	Crispy	Crunchy
<b>Italien</b>	<Croccante>	
<b>Japonais</b>	Baribari	Karikarisuru
	Boriori	Pariparisuru
	Karikari	

En plus de la terminologie utilisée pouvant constituer une limite de la méthode, l'analyse sensorielle présente des inconvénients : elle est coûteuse en termes de budget et de temps, et subjective du point de vue de son évaluation qui dépend de la perception du panel. Plusieurs études se sont intéressées à caractériser le croustillant à travers l'analyse sensorielle sur les chips [177] sur les cornflakes [178] et sur d'autres aliments solides [179]

#### **IV.1.4.2 Le croustillant, approche instrumentale**

Bien que l'analyse sensorielle donne une description complète pour la caractérisation du croustillant, des approches instrumentales sont utilisées de plus en plus dans les milieux industriels pour caractériser cet attribut textural. L'analyse instrumentale présente des avantages, elle est facile, simple à réaliser et plus rentable économiquement [180]. Pour bien comprendre l'expression du croustillant, il est nécessaire de s'intéresser au processus mis en jeu, c'est-à-dire la mastication. Cette dernière consiste à réduire la taille de l'aliment en exerçant une pression. Un processus de lubrification est assuré en parallèle à travers la salive permettant d'obtenir un bol, et de faciliter la déglutition. D'un point de vue mécanique, elle repose sur différents paramètres dont :

- **L'amplitude de mastication** qui renvoie aux mouvements verticaux effectués lors de cette dernière. Cette amplitude varie de 0,8 à 2,2 centimètres [181] suivant les sujets et le type d'aliment mastiqué. En outre, les aliments à forte résistance mécanique (durs) nécessitent une amplitude de mastication plus élevée comparativement à des aliments mous.

- **La vitesse moyenne de mastication** qui est aussi dépendante du sujet, du sexe (moins élevée chez les femmes) et de la morphologie mandibulaire. Elle est aussi fortement corrélée à la nature des aliments (proportionnelle à la résistance mécanique des aliments). Son estimation moyenne est de 20 à 50 mm.s<sup>-1</sup> [180].
- **La force de mastication** qui dépend du type des dents et de la région dentaire exposée à la mastication, du sujet et du sexe. De fait, la force sera plus élevée au niveau des molaires que des incisives, plus proche des insertions des muscles élévateurs et des régions condyliennes où se dissipent les forces masticatoires.

L'approche instrumentale est réalisée en faisant des mesures mécaniques ou acoustiques généralement. Cependant, l'analyse sensorielle reste toujours la méthode de référence sur laquelle il faut s'appuyer pour valider toute autre méthode caractérisant les attributs sensoriels.

#### - **Mesure mécanique**

Le croustillant est mesuré mécaniquement à travers des instruments qui sont développés à l'origine pour être appliqués dans le domaine de la science des matériaux, pour donner des paramètres physiques en relation avec les propriétés rhéologiques. Ces paramètres ne peuvent pas mesurer directement le croustillant mais ils peuvent donner un indicateur pour cet attribut textural, à condition qu'ils soient validés à travers la mesure sensorielle [180]. La méthode instrumentale la plus adaptée pour la mesure mécanique du croustillant, consiste à réaliser des tests de déformation et de fracture [182], cette méthode peut imiter l'action exercée sous l'effet de la mastication des molaires et des incisives. Ces dernières provoquent une déformation de la structure microscopique et macroscopique de l'aliment suite à l'application d'une force brutale. Le croustillant a été décrit comme étant la résistance à la déformation sous l'effet d'une charge exercée sur l'aliment, jusqu'à un point de rupture brutale [183]. La compression (Figure 25.b) semble être la méthode la plus adaptée, l'échantillon est comprimé entre deux plans parallèles [184] ou en le mettant dans un cylindre et le comprimant avec un piston [185].

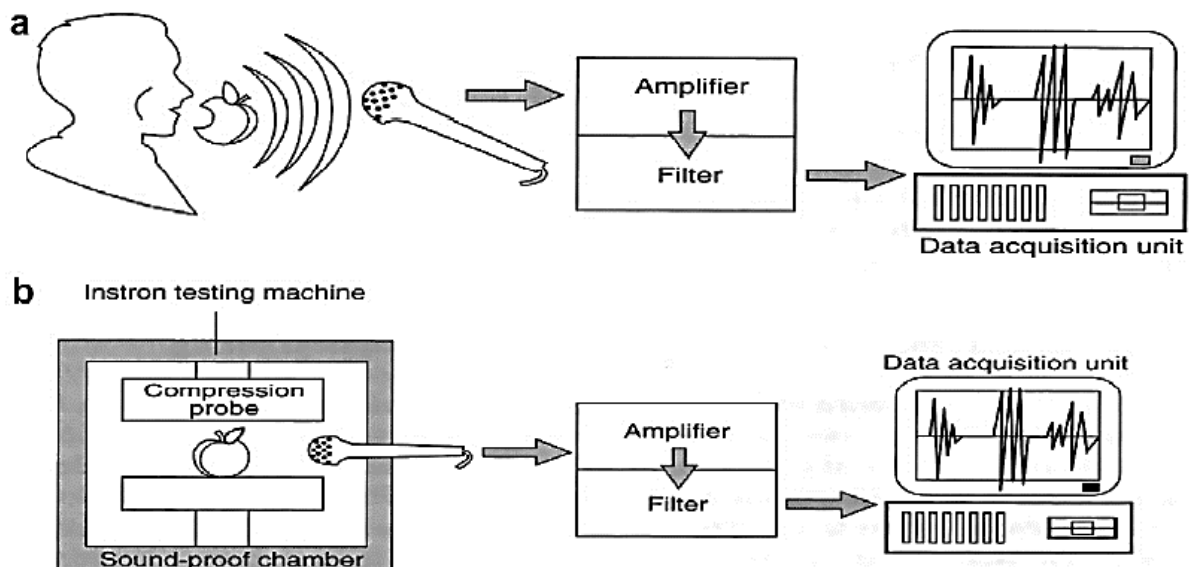
Le croustillant a été également considéré comme un paramètre secondaire de fracturabilité [186]. Cette dernière est définie comme étant « la force avec laquelle le matériau se fracture ». Elle est mesurée à travers le pic correspondant à la première rupture significative sur une courbe force-déformation texturométrique [187]. La hauteur de ce pic a été utilisée pour la mesure du croustillant, des fraises [188], du concombre [189], et des frites et chips [190].

Les tests mécaniques sont relativement rapides et facilement réalisables. Cependant, ils ne peuvent pas être suffisamment corrélés avec le caractère sensoriel. Il existe également un autre inconvénient ; lorsque les tests mécaniques sont réalisés, de nombreux aliments croustillants ne peuvent pas être testés en raison de leur taille, forme irrégulière ou dans le cas où ils peuvent contenir une partie non croustillante [182]

### - Mesure acoustique

L'action mécanique des dents lors de la mastication ou leur imitation à travers les dispositifs de compression (Figure 25.a) engendre du son issu de la dénaturation de la structure fragile des aliments croustillants. Indépendamment des mesures sur la courbe force déplacement, l'analyse du signal émis par le son de la fracturation pourrait également être un indicateur des propriétés croustillantes des aliments.

Le texturomètre permettant de provoquer la fracturation de l'aliment est le dispositif instrumental le plus privilégié, parce qu'il permet le bon contrôle des aspects de la fracturation. Cependant, l'enregistrement du son issu de la mastication semble être plus représentatif des simulations auditives du croustillant [180].



**Figure 25:** Les deux techniques utilisées pour générer le son d'un aliment croustillant (a) à travers la mastication (b) à travers un test de compression [191]



La perception du croustillant associée aux mesures acoustiques a été discutée dans la littérature [192-195]. Ces études diffèrent au niveau des protocoles utilisés qui sont dépendants de la nature du produit alimentaire analysé, rendant difficile la discussion et la comparaison des résultats obtenus [179].

Comme toute méthode de mesure, la méthode acoustique présente également des limitations ; la difficulté de l'analyse des signaux émis par le son issu de la fracturation des aliments, dans certains cas, les données doivent être filtrées pour éliminer les signaux correspondants au bruit de la machine (texturomètre). Le microphone utilisé pour capter le son doit être le plus sensible possible pour détecter toute fracturation même à faible niveau.

#### **IV.1.5 Le croustillant et l'effet plastifiant**

Le caractère croustillant des aliments peut être associé à plusieurs facteurs qui peuvent l'influencer. La teneur en eau semble être le facteur le plus important. Les aliments perdent généralement leur croustillant suite à l'effet plastifiant comme résultat de l'augmentation de la teneur en eau au sein de l'aliment. D'autres composants comme le sucre, les lipides et les polyols peuvent aussi jouer le rôle du plastifiant. L'effet plastifiant peut engendrer une très grande mobilité des molécules dans le système qui est la cause derrière l'augmentation du volume libre au sein du produit [175]. Cet effet peut avoir lieu pendant le stockage ou sous l'influence de la salive durant la mastication [196]. L'eau peut être à l'origine du transport entre les différentes parties de l'aliment mais aussi de l'environnement [197, 198]. Des études se sont intéressées à déterminer la limite qui correspond à une valeur seuil en dessus de laquelle l'aliment n'est plus considéré comme croustillant [175, 199, 200]. Cette valeur est caractéristique de chaque type d'aliment, les biscuits par exemple, perdent leur croustillant à une teneur en eau de 25% [201], alors qu'avec le pain plat, la perte du croustillant peut avoir lieu à des valeurs plus faibles [180].

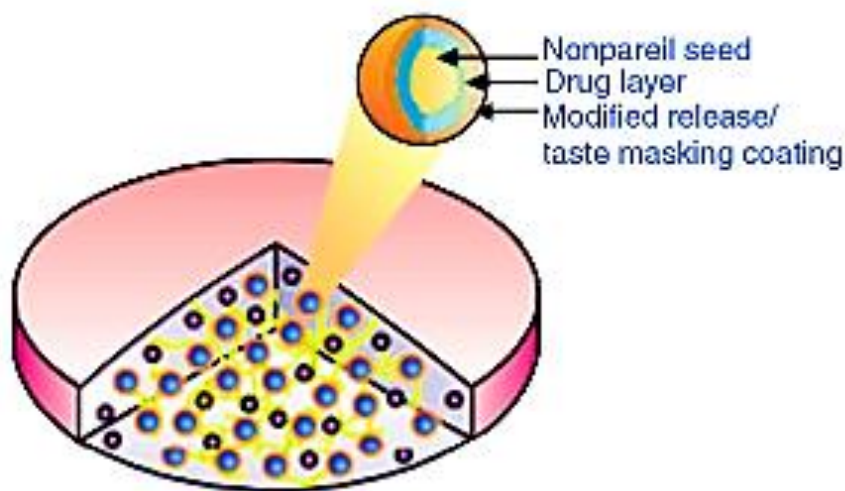
## V. Les milieux particulaires dans le domaine pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique s'intéresse également aux milieux particulaires, en particulier pour la fabrication des comprimés pour l'administration orale [202].

Les comprimés sont définis selon la Pharmacopée Européenne comme étant : « des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives ». En plus des substances actives on retrouve des excipients, ayant différents rôles (liant, diluant, désintégrant, lubrifiant). Ces différents matériaux particuliers sont souvent agglomérés pour faciliter leur mise en forme par compression.

L'extrusion-sphéronisation est une méthode d'agglomération permettant d'obtenir des sphéroïdes qui peuvent ensuite être mises en forme pour produire des systèmes multiparticulaires (MUPS : Multiple Unit Pellet System). Les sphères ont plusieurs avantages technologiques par rapport à des agglomérats classiques (forme homogène, distribution granulométrique restreinte et une faible friabilité) ce qui leur confère de bonnes propriétés d'écoulement et facilite leur remplissage dans des gélules ou leur compression [203-206].

La production des comprimés est plus intéressante pour des raisons industrielles que le remplissage de gélules [207]. Les MUPS (Figure 26) sont définis comme étant des comprimés contenant des petites unités sphériques et discrètes pour l'administration de principe actif [208, 209] dont la dose totale est divisée sur ces unités. Ces unités peuvent être recouvertes d'un polymère adapté selon le profil de libération ciblé.



**Figure 26:** Système de granulation à unités multiples (MUPS) [210]

La compression de ces systèmes multiparticulaires représente un défi technologique qui nécessite une meilleure compréhension des phénomènes qui peuvent avoir lieu lors de l'application de la contrainte. En fonction des propriétés mécaniques des sphères ainsi que des conditions de compression utilisées, les sphères peuvent subir différentes déformations qui peuvent influencer les propriétés d'usage du comprimé tels que la désintégration et la libération du principe actifs.

Les sphères contenant le principe actif sont souvent enrobées pour des besoins fonctionnels adaptés à plusieurs applications comme le masquage du goût, la modification du profil de libération et l'amélioration de la stabilité du principe actif [208, 209]. Le choix du polymère de revêtement est très important, car il doit être résistant à la force de la compression tout en ayant une bonne combinaison de plasticité, élasticité et d'épaisseur sans rupture au cours de la compression.

En plus du choix du polymère de revêtement, les sphères actives sont souvent comprimées au sein d'un excipient pouvant exercer un effet protecteur qui permet la préservation de la forme et des propriétés de ces sphères après compression, et par conséquent, préserver le profil de libération du principe actif. Ces excipients sont également importants pour l'amélioration de la résistance et la friabilité des comprimés [211]. Les matériaux dont la déformation est plastique sont les plus appropriés [212]. Pour assurer une bonne préservation de l'intégrité morphologique des sphères actives, la quantité de l'excipient de compression doit être suffisante pour former un réseau d'un matériau déformable empêchant la fragmentation de ces sphères [213].

La dernière partie de cette thèse s'est donc intéressée à évaluer le comportement des sphères lors de la compression et la possibilité de maintenir l'intégrité morphologique de ces sphères avec différents excipients de compression, en utilisant la méthodologie développée et basée sur l'évaluation des paramètres morphologiques par microtomographie à rayons X.

## Références bibliographiques

1. Andreotti, B., Y. Forterre, and O. Pouliquen, *Granular media: between fluid and solid* 2013: Cambridge University Press.
2. Iwashita, K. and M. Oda, *Mechanics of granular materials: an introduction* 1999: CRC press.
3. Brown, R. and J. Richards, *Principles of Powder Mechanics*. © Pergamon Press, 1970, London.
4. Nedderman, R.M., *Statics and kinematics of granular materials*. Vol. 352. 1992: Cambridge University Press Cambridge.
5. Guyon, É. and J.-P. Troadec, *Du sac de billes au tas de sable* 1994: Odile Jacob.
6. Duran, J., *Sables, poudres et grains*. 1997.
7. Rao, K.K., P.R. Nott, and S. Sundaresan, *An introduction to granular flow*. Vol. 10. 2008: Cambridge University Press New York.
8. Mollon, G., *Mécanique des matériaux granulaires*. Mechanics of granular materials], INSA de Lyon, 2015.
9. Fry, B., *Modélisation multi-échelle d'un lit granulaire entraîné par un écoulement cisailé*, 2019.
10. Lecomte, C.-E., *Instabilités dans un milieu granulaire: rôle ondulée sur un lit de sable, et ségrégation au sein des astéroïdes lâches*, 2018, Université de Lyon.
11. Petit, J., et al., *Aptitude de l'écoulement de poudres alimentaires: impact des propriétés physicochimiques des particules*. Industries alimentaires et agricoles (IAA), 2017: p. 26-30.
12. Sauter, J., *Die Grössenbestimmung der im Gemischnebel von Verbrennungskraftmaschinen vorhandenen Brennstoffteilchen: (Mitteilung aus d. Labor. f. techn. Physik d. Techn. Hochsch. München); mit 26 Abb. u. 8 Zahlentafel* 1926: VDI-Verlag.
13. Jennings, B. and K. Parslow, *Particle size measurement: the equivalent spherical diameter*. Proceedings of the Royal Society of London. A. Mathematical and Physical Sciences, 1988. **419**(1856): p. 137-149.
14. Vickers, G. and D. Brown, *The distribution of projected area and perimeter of convex, solid particles*. Proceedings of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences, 2001. **457**(2006): p. 283-306.

15. Tea, J., *Evaluation de la coulabilité des poudres—comparaison de méthodes de mesure*, 2015, Université de Lorraine.
16. Hildebrand, T. and P. Rügsegger, *A new method for the model-independent assessment of thickness in three-dimensional images*. Journal of Microscopy, 1997. **185**(1): p. 67-75.
17. Dodds, J. and G. Baluais, *Caractérisation de la taille des particules. Particle size characterization*. Sciences Géologiques, bulletins et mémoires, 1993. **46**(1): p. 79-104.
18. Wadell, H., *Volume, shape, and roundness of quartz particles*. The Journal of Geology, 1935. **43**(3): p. 250-280.
19. Rouquerol, J., et al., *Recommendations for the characterization of porous solids (Technical Report)*. Pure and Applied Chemistry, 1994. **66**(8): p. 1739-1758.
20. SALEH, K. and P. GUIGON, *Caractérisation et analyse des poudres: Propriétés physiques des solides divisés*. Techniques de l'ingénieur. Génie des procédés, 2009(J2251).
21. Guillaume, A., *Bâtir la ville: révolutions industrielles dans les matériaux de construction: France-Grande-Bretagne, 1760-1840*1995: Éditions Champ Vallon.
22. Michaut, F., et al., *Evaluation of a rotary tablet press simulator as a tool for the characterization of compaction properties of pharmaceutical products*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2010. **99**(6): p. 2874-2885.
23. Roberts, R. and R. Rowe, *The compaction of pharmaceutical and other model materials—a pragmatic approach*. Chemical Engineering Science, 1987. **42**(4): p. 903-911.
24. Ruegger, C.E. and M. Çelick, *The effect of compression and decompression speed on the mechanical strength of compacts*. Pharmaceutical development and technology, 2000. **5**(4): p. 485-494.
25. Roopwani, R. and I.S. Buckner, *Understanding deformation mechanisms during powder compaction using principal component analysis of compression data*. International journal of pharmaceutics, 2011. **418**(2): p. 227-234.
26. Lesage, J. and D. Chicot, *L'indentation appliquée à la caractérisation des matériaux*. Traitement Thermique, 2004. **359**: p. 37-42.
27. Clément, P., *Détermination des propriétés mécaniques de céramiques poreuses par essais de microindentation instrumentée sphérique*, 2013, INSA de Lyon.
28. Maciejak, O. and P. Aubert, *Mesure de dureté par nano-indentation*. Techniques de l'Ingenieur, 2007.

29. Taylor, L.J., et al., *Mechanical characterisation of powders using nanoindentation*. Powder Technology, 2004. **143-144**: p. 179-185.
30. Roop Kumar, R. and M. Wang, *Modulus and hardness evaluations of sintered bioceramic powders and functionally graded bioactive composites by nano-indentation technique*. Materials Science and Engineering: A, 2002. **338**(1): p. 230-236.
31. Goldbaum, D., et al., *Mechanical behavior of Ti cold spray coatings determined by a multi-scale indentation method*. Materials Science and Engineering: A, 2011. **530**: p. 253-265.
32. Zhang, M., et al., *Effect of heat treatment on the micro-indentation behavior of powder metallurgy nickel based superalloy FGH96*. Materials & Design, 2013. **49**: p. 705-715.
33. Hancock, B.C., et al., *Comparison of the mechanical properties of the crystalline and amorphous forms of a drug substance*. International journal of pharmaceutics, 2002. **241**(1): p. 73-85.
34. Lee, J., *Structural heterogeneity of pharmaceutical compacts probed by micro-indentation*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2008. **19**(5): p. 1981-1990.
35. Khemissa, M. and J.-P. Magnan, *Variabilité des résultats d'essais œdométriques sur l'argile molle de Guiche*. Bulletin des Laboratoires des Ponts et Chaussées, 2000. **227**: p. 41-50.
36. Ramírez, A., M. Moya, and F. Ayuga, *Determination of the mechanical properties of powdered agricultural products and sugar*. Particle & particle systems characterization, 2009. **26**(4): p. 220-230.
37. GB AFFONOU, D.B.E., Y. TANKPINOU KIKI, and V.S. GBAGUIDI, *Etude de la compressibilité a l'œdomètre des sols argileux intacts de la région ouest de la dépression de la lama*. 2016.
38. Frogerais, A., *Histoire des comprimés pharmaceutiques en France, des origines au début du XXème siècle*. 2013.
39. Guyot, J., et al., *Optimisation en technologie de compression*. Labo Pharma, Problèmes et Techniques, 1977. **263**: p. 209-214.
40. Busignies, V., *Recherche de lois de mélange sur des propriétés mécaniques de systèmes granulaires compactés*, 2005, Université Paris Sud-Paris XI.
41. Nelson, E., L. Busse, and T. Higuchi, *The physics of tablet compression. VII. Determination of energy expenditure in the tablet compression process*. Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific ed.), 1955. **44**(4): p. 223-225.

42. De Blaey, C. and J. Polderman, *Compression of pharmaceuticals. I. The quantitative interpretation of force-displacement curves*. Pharmaceutisch Weekblad, 1970. **105**(9): p. 241-250.
43. De Blaey, C. and J. Polderman, *Compression of pharmaceuticals. II. Registration and determination of force-displacement curves, using a small digital computer*. Pharmaceutisch Weekblad, 1971. **106**(8): p. 57-65.
44. Dürr, M., D. Hanssen, and H. Harwalik, *Kennzahlen zur beurteilung der verpressbarkeit von pulvern und granulaten*. Pharm. Ind, 1972. **34**(11): p. 905-911.
45. Otsuka, M., T. Matsumoto, and N. Kaneniwa, *Effects of the mechanical energy of multi-tableting compression on the polymorphic transformations of chlorpropamide*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1989. **41**(10): p. 665-669.
46. Stamm, A., *C. Mathis Etude de la comprimabilité de différents excipients pour compression directe* R. Sci. Techn. Pharm, 1976: p. 245-253.
47. Pontier, C., et al., *Use of cycles of compression to characterize the behaviour of apatitic phosphate powders*. Journal of the European Ceramic Society, 2002. **22**(8): p. 1205-1216.
48. Vachon, M. and D. Chulia, *The use of energy indices in estimating powder compaction functionality of mixtures in pharmaceutical tableting*. International journal of pharmaceutics, 1999. **177**(2): p. 183-200.
49. Rumpf, H., *Grundlagen und methoden des granulierens*. Chemie Ingenieur Technik, 1958. **30**(3): p. 144-158.
50. Führer, C., *Substance behaviour in direct compression*. Labo-Pharma Probi. Techn, 1977. **25**: p. 759-762.
51. Benali, M., *Prédiction des interactions substrat/liant lors de la granulation: Etude expérimentale dans un mélangeur à fort taux de cisaillement, approches thermodynamiques par simulation moléculaire*, 2006.
52. Bocquet, L., É. Charlaix, and F. Restagno, *Physics of humid granular media*. Comptes Rendus Physique, 2002. **3**(2): p. 207-215.
53. Valverde, J.M., et al., *Avalanches in fine, cohesive powders*. Physical Review E, 2000. **62**(5): p. 6851.
54. Tita-Goldstein, A., *Mise en forme des poudres par compression: influence du procédé et de la formulation pour la maîtrise des propriétés d'usage*, 2013, Université de Lorraine.

55. Li, J. and Y. Wu, *Lubricants in pharmaceutical solid dosage forms*. Lubricants, 2014. **2**(1): p. 21-43.
56. Tarlier, N., *Application de la simulation de compression pour l'étude comportementale et l'analyse des performances de poudres de mannitol DC*, 2016, Montpellier.
57. Armstrong, N. and R. Haines-Nutt, *Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems*. Powder Technology, 1974. **9**(5-6): p. 287-290.
58. Haware, R.V., I. Tho, and A. Bauer-Brandl, *Evaluation of a rapid approximation method for the elastic recovery of tablets*. Powder Technology, 2010. **202**(1-3): p. 71-77.
59. Higuchi, T., et al., *The physics of tablet compression. II. The influence of degree of compression on properties of table*. Journal of the American Pharmaceutical Association, 1953. **42**(4): p. 194-200.
60. Ilić, I., et al., *Deformation properties of pharmaceutical excipients determined using an in-die and out-die method*. International journal of pharmaceutics, 2013. **446**(1): p. 6-15.
61. Khomane, K.S., P.K. More, and A.K. Bansal, *Counterintuitive Compaction behavior of Clopidogrel Bisulfate Polymorphs*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012. **101**(7): p. 2408-2416.
62. Sonnergaard, J.M., *Quantification of the compactibility of pharmaceutical powders*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2006. **63**(3): p. 270-277.
63. Alderborn, G. and C. Nystrom, *Pharmaceutical powder compaction technology*1996: Marcel Dekker, Inc.
64. Masteau, J.-C., *Compressibilité et cohésion de produits pharmaceutiques. Etude et modélisation du comportement de mélanges binaires*, 1997, Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne.
65. Peciar, P., et al., *Analysis of pharmaceutical excipient MCC Avicel ph102 using compaction equations*. Strojnícky časopis-Journal of Mechanical Engineering, 2016. **66**(1): p. 65-82.
66. Hooke, R., *De potentia restitutiva, or of spring explaining the power of springing bodies*. Sixth Cutler Lecture, published in. **1678**: p. 331-356.
67. Trachte, S., *Matériau, matière d'architecture soutenable: Choix responsable des matériaux de construction, pour une conception globale de l'architecture soutenable*. Vol. 6. 2012: Presses univ. de Louvain.



68. Garrigues, J., *Statique des solides elastiques en petites déformations*. ESM Marseille, 2001.
69. MacLeod, H., *Compaction of ceramics*. Enlargement and Compaction of Particulate Solids. Butterworths Monographs in Chemical Engineering. Series ed. J. W. Mullin. Butterworths and Co., London, 1983: p. 259.
70. Rasenack, N. and B.W. Müller, *Crystal habit and tableting behavior*. International journal of pharmaceutics, 2002. **244**(1): p. 45-57.
71. Kawakita, K. and K.-H. Lüdde, *Some considerations on powder compression equations*. Powder Technology, 1971. **4**(2): p. 61-68.
72. Cooper Jr, A. and L.E. EATON, *Compaction behavior of several ceramic powders*. Journal of the American Ceramic Society, 1962. **45**(3): p. 97-101.
73. Adams, M.J. and R. McKeown, *Micromechanical analyses of the pressure-volume relationship for powders under confined uniaxial compression*. Powder Technology, 1996. **88**(2): p. 155-163.
74. Heckel, R.W., *Density-pressure relationships in powder compression*. Trans. Metal. Soc. AIME, 1961. **221**: p. 671–675.
75. Hersey, J. and J. Rees, *Deformation of particles during briquetting*. Nature Physical Science, 1971. **230**(12): p. 96-96.
76. Hooper, D., et al., *A modern approach to the Heckel Equation: The effect of compaction pressure on the yield pressure of ibuprofen and its sodium salt*. Journal of Nanomedicine and Nanotechnology, 2016. **7**(381): p. 2.
77. Podczec, F. and P. Révész, *Evaluation of the properties of microcrystalline and microfine cellulose powders*. International journal of pharmaceutics, 1993. **91**(2): p. 183-193.
78. Cabiscol, R., et al., *Characterization of Mechanical Property Distributions on Tablet Surfaces*. Pharmaceutics, 2018. **10**(4): p. 184.
79. Benabbas, R., et al., *Performance evaluation of a novel biosourced co-processed excipient in direct compression and drug release*. Polymers, 2021. **13**(6): p. 988.
80. Sonnergaard, J., *A critical evaluation of the Heckel equation*. International journal of pharmaceutics, 1999. **193**(1): p. 63-71.
81. Paronen, P. *Using the Heckel equation in the compression studies of pharmaceuticals*. in *Proc. 4th Int. Conf. Pharmaceutical Technology, Paris*. 1986.

82. Rees, J.E. and K.D. Tsardaka, *Some effects of moisture on the viscoelastic behaviour of modified starch during powder compaction*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 1994. **40**(4): p. 193-197.
83. Konkel, P. and J.B. Mielck, *Associations of parameters characterizing the time course of the tableting process on a reciprocating and on a rotary tableting machine for high-speed production*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 1997. **44**(3): p. 289-301.
84. Alderborn, G., *Tablets and compaction*. 2007.
85. Fell, J. and J. Newton, *Effect of particle size and speed of compaction on density changes in tablets of crystalline and spray-dried lactose*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1971. **60**(12): p. 1866-1869.
86. Patel, S., A.M. Kaushal, and A.K. Bansal, *Effect of particle size and compression force on compaction behavior and derived mathematical parameters of compressibility*. Pharmaceutical research, 2007. **24**(1): p. 111-124.
87. Roberts, R. and R. Rowe, *The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1985. **37**(6): p. 377-384.
88. Kowalski, L., *Étude des corrélations entre un simulateur de compression et une presse à comprimer industrielle*. 2019.
89. Tatavarti, A.S., F.X. Muller, and S.W. Hoag, *Evaluation of the deformation behavior of binary systems of methacrylic acid copolymers and hydroxypropyl methylcellulose using a compaction simulator*. International journal of pharmaceutics, 2008. **348**(1-2): p. 46-53.
90. Katz, J.M. and I.S. Buckner, *Characterization of strain rate sensitivity in pharmaceutical materials using indentation creep analysis*. International journal of pharmaceutics, 2013. **442**(1-2): p. 13-19.
91. Walker, E., *The properties of powders. Part VI. The compressibility of powders*. Transactions of the Faraday Society, 1923. **19**(July): p. 73-82.
92. Egart, M., et al., *Compaction properties of crystalline pharmaceutical ingredients according to the Walker model and nanomechanical attributes*. International journal of pharmaceutics, 2014. **472**(1-2): p. 347-355.
93. Benabbas, R., *Valorisation d'un matériau bio-sourcé à usage pharmaceutique: étude de l'acide alginique et de sa fonctionnalité comme nouvel excipient pour compression directe: Development of a bio-sourced material for pharmaceutical use: study of alginic acid and its functionality as a new excipient for direct compression*, 2020, Montpellier.

94. De Vreese, D., *Elaboration d'une plate-forme de corégistration multimodalités orientée objet*, 2004.
95. Acharya, T. and A.K. Ray, *Image processing: principles and applications* 2005: John Wiley & Sons.
96. Doury-Bonnet, J., *Images numériques*. 2004.
97. Therrien, J. *Tout sur la résolution*. Available from: <https://joannietherrien.com/tout-sur-la-resolution/>.
98. Cépia, P.L. *Images en niveaux de gris*. 2004; Available from: <https://www.pfl-cepia.inra.fr/index.php?page=tutoImg-niveaux-de-gris>.
99. Braiki, M., *Traitement et analyse d'images microscopiques de cellules dendritiques pour la toxicologie alimentaire*, 2020, École nationale d'ingénieurs de Brest.
100. Otsu, N., *A threshold selection method from gray-level histograms*. IEEE transactions on systems, man, and cybernetics, 1979. **9**(1): p. 62-66.
101. Zhang, J. and J. Hu. *Image Segmentation Based on 2D Otsu Method with Histogram Analysis*. in *2008 International Conference on Computer Science and Software Engineering*. 2008.
102. Watano, S. and K. Miyanami, *Image processing for on-line monitoring of granule size distribution and shape in fluidized bed granulation*. Powder Technology, 1995. **83**(1): p. 55-60.
103. Warr, S., G.T.H. Jacques, and J.M. Huntley, *Tracking the translational and rotational motion of granular particles: Use of high-speed photography and image processing*. Powder Technology, 1994. **81**(1): p. 41-56.
104. Hsiau, S.-S. and H.-W. Jang, *Measurements of velocity fluctuations of granular materials in a shear cell*. Experimental Thermal and Fluid Science, 1998. **17**(3): p. 202-209.
105. Décorps, M., *Chapitre 1 La Résonance Magnétique Nucléaire : concepts de base*, in *Imagerie de résonance magnétique: Bases physiques et méthodes* 2021, EDP Sciences. p. 1-94.
106. Stannarius, R., *Magnetic resonance imaging of granular materials*. Review of Scientific Instruments, 2017. **88**(5): p. 051806.
107. Ehrichs, E., et al., *Granular convection observed by magnetic resonance imaging*. Science, 1995. **267**(5204): p. 1632-1634.
108. Holland, D.J., et al., *Spatially resolved measurement of anisotropic granular temperature in gas-fluidized beds*. Powder Technology, 2008. **182**(2): p. 171-181.

109. Mueth, D.M., et al., *Signatures of granular microstructure in dense shear flows*. Nature, 2000. **406**(6794): p. 385-389.
110. Savelsberg, R., et al., *Particle motion in gas-fluidized granular systems by pulsed-field gradient nuclear magnetic resonance*. Physical Review E, 2002. **65**(2): p. 020301.
111. Altobelli, S., et al. *Multiphase Flow Studies by NMR with Application to Granular Flows in Joint DOE*. in *NSF Workshop on Flow of Particulates and Fluids*. 1991.
112. Nakagawa, M., et al., *Non-invasive measurements of granular flows by magnetic resonance imaging*. Experiments in fluids, 1993. **16**(1): p. 54-60.
113. Hill, K.M., A. Caprihan, and J. Kakalios, *Bulk segregation in rotated granular material measured by magnetic resonance imaging*. Physical review letters, 1997. **78**(1): p. 50.
114. Li, Y., et al., *Three-dimensional visualization and quantitative characterization of coal fracture dynamic evolution under uniaxial and triaxial compression based on  $\mu$ CT scanning*. Fuel, 2020. **262**: p. 116568.
115. Turbell, H., *Cone-Beam Reconstruction Using Filtered Backprojection*, in *Linköping Studies in Science and Technology. Dissertations2001*, Linköping University Electronic Press: Linköping. p. 177.
116. Su, D. and W.M. Yan, *3D characterization of general-shape sand particles using microfocus X-ray computed tomography and spherical harmonic functions, and particle regeneration using multivariate random vector*. Powder Technology, 2018. **323**: p. 8-23.
117. Farber, L., G. Tardos, and J.N. Michaels, *Use of X-ray tomography to study the porosity and morphology of granules*. Powder Technology, 2003. **132**(1): p. 57-63.
118. Rahmanian, N., et al., *Characterisation of granule structure and strength made in a high shear granulator*. Powder Technology, 2009. **192**(2): p. 184-194.
119. Tahir, A., S. Rasche, and C. Könke, *Discrete element model development of ZTA ceramic granular powder using micro computed tomography*. Advanced Powder Technology, 2018. **29**(12): p. 3471-3482.
120. Moreno-Atanasio, R., R.A. Williams, and X. Jia, *Combining X-ray microtomography with computer simulation for analysis of granular and porous materials*. Particuology, 2010. **8**(2): p. 81-99.
121. Hafsa, I., et al., *Description of internal microstructure of agglomerated cereal powders using X-ray microtomography to study of process–structure relationships*. Powder Technology, 2014. **256**: p. 512-521.

122. Friedrich, J.M., et al., *Characterization of Particle Size Standard NIST 1019b with Synchrotron X-ray Microtomography and Digital Data Extraction*. Particle & particle systems characterization, 2012. **29**(1): p. 35-42.
123. Fu, X., et al., *Investigation of particle packing in model pharmaceutical powders using X-ray microtomography and discrete element method*. Powder Technology, 2006. **167**(3): p. 134-140.
124. Fu, X., et al., *Application of X-ray Microtomography and Image Processing to the Investigation of a Compacted Granular System*. Particle & particle systems characterization, 2006. **23**(3-4): p. 229-236.
125. Bellido, G.G., et al., *The bubble size distribution in wheat flour dough*. Food Research International, 2006. **39**(10): p. 1058-1066.
126. Koksel, F., et al., *The bubble size distribution and its evolution in non-yeasted wheat flour doughs investigated by synchrotron X-ray microtomography*. Food Research International, 2016. **80**: p. 12-18.
127. Wu, C.-Y., et al., *Numerical and experimental investigation of capping mechanisms during pharmaceutical tablet compaction*. Powder Technology, 2008. **181**(2): p. 121-129.
128. Sinka, I., et al., *Measurement of density variations in tablets using X-ray computed tomography*. International journal of pharmaceutics, 2004. **271**(1-2): p. 215-224.
129. Busignies, V., et al., *Quantitative measurements of localized density variations in cylindrical tablets using X-ray microtomography*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2006. **64**(1): p. 38-50.
130. Jia, X. and R.A. Williams, *From microstructures of tablets and granules to their dissolution behaviour*. Dissolution Technologies, 2006. **13**(2): p. 11.
131. McDonald, S.A., et al., *Particle movement during the deep penetration of a granular material studied by X-ray microtomography*. Scripta Materialia, 2006. **54**(2): p. 191-196.
132. Fermi, E., et al., *Studies of the nonlinear problems*, 1955, Los Alamos National Lab.(LANL), Los Alamos, NM (United States).
133. Nguyen, T.K., et al., *FEM× DEM modelling of cohesive granular materials: numerical homogenisation and multi-scale simulations*. Acta Geophysica, 2014. **62**(5): p. 1109-1126.
134. Zienkiewicz, O., *La méthode des éléments finis [The finite element method]*, 1979, Paris, France: Mc Graw-Hill. Part VIII.

135. Turkia, S.B., *Etude expérimentale et numérique du comportement mécanique des matériaux granulaires: De la simulation discrète d'essais de laboratoire à la mise en place d'une procédure de calibration des paramètres d'entrée*, 2020, Ecole nationale supérieure Mines-Télécom Lille Douai.
136. Bou-Saïd, B., *La méthode des éléments finis en lubrification Une revue bibliographique*. Revue Européenne des Eléments, 2001. **10**(6-7): p. 637-652.
137. Mabit, C., et al., *Élaboration et validation d'un modèle numérique de genou*. Morphologie, 2007. **91**(294): p. 159-165.
138. Luo, Q., Q. Zheng, and A. Yu, *Finite element investigation of granular dynamics in a split-bottom shear cell*. Powder Technology, 2017. **314**: p. 121-128.
139. Müller, D., *Techniques informatiques efficaces pour la simulation de milieux granulaires par des méthodes d'éléments distincts*, 1996, Verlag nicht ermittelbar.
140. Dávalos, C., et al., *On the numerical modeling of granular material flows via the Particle Finite Element Method (PFEM)*. International Journal of Solids and Structures, 2015. **71**: p. 99-125.
141. Cividini, A. and G. Gioda, *Finite-element approach to the erosion and transport of fine particles in granular soils*. International Journal of Geomechanics, 2004. **4**(3): p. 191-198.
142. Muliadi, A.R., J.D. Litster, and C.R. Wassgren, *Validation of 3-D finite element analysis for predicting the density distribution of roll compacted pharmaceutical powder*. Powder Technology, 2013. **237**: p. 386-399.
143. Mori, K. and R. Kuzime, *Microscopic approach of powder compaction using finite element method*. International Journal of Mechanical Sciences, 2002. **44**(4): p. 793-807.
144. Khoei, A.R., A. Shamloo, and A.R. Azami, *Extended finite element method in plasticity forming of powder compaction with contact friction*. International Journal of Solids and Structures, 2006. **43**(18): p. 5421-5448.
145. Cundall, P.A. and O.D. Strack, *A discrete numerical model for granular assemblies*. geotechnique, 1979. **29**(1): p. 47-65.
146. Xu, W.-J., G.-Y. Liu, and H. Yang, *Study on the mechanical behavior of sands using 3D discrete element method with realistic particle models*. Acta Geotechnica, 2020. **15**(10): p. 2813-2828.
147. Lobo-Guerrero, S. and L.E. Vallejo, *Discrete element method evaluation of granular crushing under direct shear test conditions*. Journal of Geotechnical and Geoenvironmental Engineering, 2005. **131**(10): p. 1295-1300.

148. Höhner, D., S. Wirtz, and V. Scherer, *A study on the influence of particle shape on the mechanical interactions of granular media in a hopper using the Discrete Element Method*. Powder Technology, 2015. **278**: p. 286-305.
149. Murrieta-Pazos, I., et al., *Food powders: Surface and form characterization revisited*. Journal of Food Engineering, 2012. **112**(1-2): p. 1-21.
150. Ortega-Rivas, E., *Bulk Properties of Food Particulate Materials: An Appraisal of their Characterisation and Relevance in Processing*. Food and Bioprocess Technology, 2008. **2**(1): p. 28.
151. Cuq, B., E. Rondet, and J. Abecassis, *Food powders engineering, between knowhow and science: Constraints, stakes and opportunities*. Powder Technology, 2011. **208**(2): p. 244-251.
152. Jiang, H., M. Zhang, and B. Adhikari, *Fruit and vegetable powders*, in *Handbook of food powders* 2013, Elsevier. p. 532-552.
153. Maurer, K., *Étude rhéologique et texturale de dispersions alimentaires: essai de quantification de leur complexité structurale au moyen du concept de géométrie fractale*, 1996, Institut National Polytechnique de Lorraine.
154. Peryam, D.R., et al., *Food acceptance testing methodology* 1954.
155. DEPLEDT, F. and F. SAUVAGEOT, *Évaluation sensorielle des produits alimentaires*. Techniques de l'ingénieur. Agroalimentaire, 2002. **3**(F4000): p. F4000. 1-F4000. 24.
156. Félix, D., *EVALUATION SENSORIELLE: manuel méthodologique (collection sciences & techniques agroalimentaires)* 2009: Lavoisier.
157. Lawless, H.T. and H. Heymann, *Sensory evaluation of food: principles and practices*. Vol. 2. 2010: Springer.
158. Thomas, A., *Analyse sensorielle temporelle descriptive et hédonique*, 2016, Dijon.
159. Amerine, M., R. Pangborn, and E. Roessler, *Principles of sensory evaluation of food* Academic Press. New York/London, 1965.
160. Meilgaard, M.C., B.T. Carr, and G.V. Civille, *Sensory evaluation techniques* 1999: CRC press.
161. Peryam, D.R., *Sensory difference tests*. Food Technology, 1958. **12**(5): p. 231-236.
162. Cairncross, S. and L. Sjöström, *Flavor Profile A New Approach To Flavor Problems*. Di dalam: Gacula, JR., MC (ed.). *Descriptive Sensory Analysis In Practice*. Food and Nutrition Press, Inc., Trumbull, Connecticut, 1950.
163. Stone, H., *Sensory evaluation by quantitative descriptive analysis*. Food Technol., 1974. **28**(11): p. 24.

164. Watts, B.M., et al., *Méthodes de base pour l'évaluation sensorielle des aliments* 1991: CRDI, Ottawa, ON, CA.
165. Daniel, C. and A.-C. Roudot, *La terminologie de la texture des aliments*. Meta: journal des traducteurs/Meta: Translators' Journal, 2007. **52**(2): p. 342-351.
166. Smith, H.R., *Objective measurements of quality in foods*. Food Technology, 1947. **1**(3): p. 345-350.
167. Ball, C., W. Clauss, and E. Stier, *Factors affecting quality of prepackaged meat. I. Physical and organoleptic tests. A. General introduction. B. Loss of weight and study of texture*. Food Technology, 1957. **11**(5): p. 277-283.
168. Szczesniak, A.S., *Sensory texture profiling: historical and scientific perspective*. Food technology (USA), 1998.
169. Szczesniak, A.S., *Texture is a sensory property*. Food Quality and Preference, 2002. **13**(4): p. 215-225.
170. Rohm, H., *Consumer awareness of food texture in Austria*. Journal of texture studies, 1990. **21**(3): p. 363-374.
171. Szczesniak, A.S., *Consumer awareness of texture and of other food attributes, II*. Journal of texture studies, 1971. **2**(2): p. 196-206.
172. Szczesniak, A.S., *Consumer awareness of texture and other food attributes*. Food Technol., 1963. **17**: p. 74-77.
173. VICKERS, Z. and M.C. BOURNE, *Crispness in Foods—a Review*. Journal of food science, 1976. **41**(5): p. 1153-1157.
174. Le Magnen, J., et al. *Vocabulaire technique des caractères organoleptiques et de la dégustation des produits alimentaires*. in *Annales de la nutrition et de l'alimentation*. 1964. JSTOR.
175. Luyten, H., J. J. PLIJTER, and T. Van Vliet, *Crispy/crunchy crusts of cellular solid foods: a literature review with discussion*. Journal of texture studies, 2004. **35**(5): p. 445-492.
176. Drake, B., *Sensory textural/rheological properties—a polyglot list*. Journal of texture studies, 1989. **20**(1): p. 1-27.
177. Salvador, A., et al., *Understanding potato chips crispy texture by simultaneous fracture and acoustic measurements, and sensory analysis*. LWT-Food Science and Technology, 2009. **42**(3): p. 763-767.
178. Chaunier, L., et al., *Physical and sensory evaluation of cornflakes crispness*. Journal of texture studies, 2005. **36**(1): p. 93-118.



179. Dias-Faceto, L.S., A. Salvador, and A.C. Conti-Silva, *Acoustic settings combination as a sensory crispness indicator of dry crispy food*. Journal of texture studies, 2020. **51**(2): p. 232-241.
180. Roudaut, G., et al., *Crispness: a critical review on sensory and material science approaches*. Trends in food science & technology, 2002. **13**(6-7): p. 217-227.
181. Flavia-Anaïs, R., *La mastication sans se casser les dents : Les stimulations sensorielles dans le travail de la mastication chez les enfants porteurs de trisomie 21*, in *Faculté de Médecine* 2014, Université Nice Sophia Antipolis – Ecole d'Orthophonie.
182. Saeleaw, M. and G. Schleining, *A review: Crispness in dry foods and quality measurements based on acoustic–mechanical destructive techniques*. Journal of Food Engineering, 2011. **105**(3): p. 387-399.
183. Bourne, M., J. Moyer, and D. Hand, *Measurement of food texture by a universal testing machine*. Food Technology, 1966. **20**(4): p. 522-&.
184. MOSKOWITZ, H.R., et al., *Sensory ratio scales relating hardness and crunchiness to mechanical properties of space cubes*. Journal of food science, 1974. **39**(1): p. 200-202.
185. Andersson, Y., et al., *Fracture force, hardness and brittleness in crisp bread, with a generalized regression analysis approach to instrumental-sensory comparisons*. Journal of texture studies, 1973. **4**(1): p. 119-144.
186. Szczesniak, A.S., *Classification of textural characteristics a*. Journal of food science, 1963. **28**(4): p. 385-389.
187. Friedman, H.H., J.E. Whitney, and A.S. Szczesniak, *The texturometer—a new instrument for objective texture measurement*. Journal of food science, 1963. **28**(4): p. 390-396.
188. Szczesniak, A.S. and B.J. Smith, *Observations on strawberry texture a three-pronged approach*. Journal of texture studies, 1969. **1**(1): p. 65-89.
189. Breene, W. and D. Davis, *Chou. H. 1972. Texture profile analysis of cucumbers*. J. Food Sci. **37**: p. 113.
190. Szczesniak, A.S. and B.J. Hall, *Application of the general foods texturometer to specific food products*. Journal of texture studies, 1975. **6**(1): p. 117-138.
191. Duizer, L., *Sound input techniques for measuring texture*. Texture in food, 2004: p. 146-166.
192. Chen, J., C. Karlsson, and M. Povey, *Acoustic envelope detector for crispness assessment of biscuits*. Journal of texture studies, 2005. **36**(2): p. 139-156.

193. Andreani, P., et al., *Spectrum crispness sensory scale correlation with instrumental acoustic high-sampling rate and mechanical analyses*. Food Research International, 2020. **129**: p. 108886.
194. Çarşamba, E., K. Duerrschmid, and G. Schleining, *Assessment of acoustic-mechanical measurements for crispness of wafer products*. Journal of Food Engineering, 2018. **229**: p. 93-101.
195. Jakubczyk, E., E. Gondek, and E. Tryzno, *Application of novel acoustic measurement techniques for texture analysis of co-extruded snacks*. LWT, 2017. **75**: p. 582-589.
196. Brown, W.E., K.R. Langley, and D. Braxton, *Insight into consumers' assessments of biscuit texture based on mastication analysis—hardness versus crunchiness*. Journal of texture studies, 1998. **29**(5): p. 481-497.
197. Katz, E. and T.P. Labuza, *Effect of water activity on the sensory crispness and mechanical deformation of snack food products*. Journal of food science, 1981. **46**(2): p. 403-409.
198. Harris, M. and M. Peleg, *Patterns of textural changes in brittle cellular cereal foods caused by moisture sorption*. Cereal chemistry (USA), 1996.
199. Meste, M.L., et al., *Glass transition and food technology: A critical appraisal*. Journal of food science, 2002. **67**(7): p. 2444-2458.
200. Van Nieuwenhuijzen, N., et al., *Relations between sensorial crispness and molecular mobility of model bread crust and its main components as measured by PTA, DSC and NMR*. Food Research International, 2010. **43**(1): p. 342-349.
201. Given, P.S., *Molecular behavior of water in a flour-water baked model system*. Water relationships in foods, 1991: p. 465-483.
202. Debotton, N. and A. Dahan, *Applications of polymers as pharmaceutical excipients in solid oral dosage forms*. Medicinal research reviews, 2017. **37**(1): p. 52-97.
203. Gryczová, E., K. Kubova Dvorackova, and M. Rabiškova, *Evaluation of pellet friability*. Ceska a Slovenska Farmacie, 2009. **58**: p. 9-13.
204. Jawahar, N. and P.H. Anilbhai, *Multi unit particulates systems (MUPS): a novel pellets for oral dosage forms*. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 2012. **4**(9): p. 1915.
205. Yadav, N. and A. Verma, *Pharmaceutical pellets: A versatile carrier for oral controlled delivery of drugs*. Indian J Pharm Educ, 2016. **50**: p. S146-60.

206. Nguyen, T.T.L., *Extrusion-spheronization of pharmaceutical products: system for the delivery of active ingredients which are poorly soluble by oral route*, 2017, université de Strasbourg.
207. Chin, W.C., L.W. Chan, and P.W.S. Heng, *A mechanistic investigation on the utilization of lactose as a protective agent for multi-unit pellet systems*. *Pharmaceutical development and technology*, 2016. **21**(2): p. 222-230.
208. Dreu, R., I. Ilić, and S. Srčić, *Development of a multiple-unit tablet containing enteric-coated pellets*. *Pharmaceutical development and technology*, 2011. **16**(2): p. 118-126.
209. Elsergany, R.N., L.W. Chan, and P.W.S. Heng, *Application of the Modified Tangential Spray-Fluidized Bed to Produce Nonpareils from Primary Crystals*. *AAPS PharmSciTech*, 2019. **20**(3): p. 1-13.
210. Abdul, S., A.V. Chandewar, and S.B. Jaiswal, *A flexible technology for modified-release drugs: Multiple-unit pellet system (MUPS)*. *Journal of Controlled Release*, 2010. **147**(1): p. 2-16.
211. Türkoğlu, M., H. Varol, and M. Çelikok, *Tableting and stability evaluation of enteric-coated omeprazole pellets*. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2004. **57**(2): p. 279-286.
212. Torrado, J.J. and L.L. Augsburger, *Effect of different excipients on the tableting of coated particles*. *International journal of pharmaceutics*, 1994. **106**(2): p. 149-155.
213. CHYI, C.W., *Understanding pellet-filler interactions in compression of coated pellets*. 2011.

**Partie II: insight into tableted pellets by combining  
x-ray micro-computed tomography and  
experimental compaction**

Les milieux particuliers occupent une place très importante dans le domaine industriel. L'étude du comportement mécanique de ces milieux a fait l'objet de plusieurs travaux dans la littérature en se basant sur différentes méthodes. Le travail qui suit propose une méthodologie combinant l'analyse des cycles de compression avec un suivi de paramètres morphométriques caractérisant les particules à travers l'analyse des images microtomographiques. Le suivi de l'évolution au cours de la compression des paramètres morphométriques des diamètres : diamètre équivalent en volume (ESDv) et le diamètre de l'épaisseur de la structure (St Th) ont montré deux évolutions différentes au cours de la compression selon le mécanisme de déformation (plastique ou fragmentaire) des particules.

Des sphères de sucre, des sphères de cellulose microcristalline et du lactose ont servi comme matériaux particuliers pour cette partie expérimentale compte tenu de leurs propriétés mécaniques distinctes (sucre et lactose : fragmentaire, cellulose microcristalline : plastique). La forme sphérique a été choisie pour des raisons liées à sa praticité d'analyse lors des processus de traitement d'image. La forme sphérique facilite en effet la distinction des particules individuelles et est plus adaptée aux différentes étapes de traitement d'image notamment en ce qui concerne l'utilisation des algorithmes de watershed séparation. Le traitement des données issues de la compression a permis la caractérisation mécanique de ces matériaux, en s'intéressant à plusieurs paramètres comme à la résistance à la rupture, la porosité ainsi qu'à l'analyse des cycles de compression au travers des modèles de Heckel et de Walker.

Cette étude fait l'objet de la première partie expérimentale de ce travail de thèse, dont les résultats ont été valorisés sous forme d'un article scientifique qui a été publié dans le journal *Powder Technology* sous la référence :

**Boudina, I., E. Rondet, et al. (2021). "Insight into tableted pellets by combining X-ray micro-computed tomography and experimental compaction." *Powder Technology: 117083.***

# Insight into tableted pellets by combining X-ray micro-computed tomography and experimental compaction

Boudina I<sup>1,2</sup>, Rondet E<sup>2</sup>, Nezamabadi S<sup>3,4</sup> and Sharkawi T<sup>1</sup>

1 ICGM, Univ Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier, France

2 QualiSud, Université de Montpellier, Avignon Université, CIRAD, Institut Agro, IRD, Université de la Réunion, Montpellier France

3 LMGC, Université de Montpellier, CNRS, Montpellier, France

4 IATE, CIRAD, INRA, Montpellier SupAgro, Université de Montpellier, F-34060, Montpellier, France

## Abstract

Pellets are spherical agglomerated particles used to produce multiparticulate pharmaceutical dosage forms. This study aims to develop a new approach that evaluates the deformation behavior of pellets under compression, by combining tableting data and compression models with X-ray micro computed tomography (XMT) image analysis. The deformation of Microcrystalline cellulose (MCC) and sugar pellets known to have different deformation behavior under compression was investigated. Compression data and modeling confirmed the plastic and brittle behavior for MCC and sugar pellets respectively. Image analysis of the XMT showed a different evolution of the morphometric parameters: structure thickness diameter (St Th) and volume equivalent sphere diameter (ESDv). The brittle sugar pellets showed a decrease in both ESDv and St Th parameters while plastic MCC pellets showed a decrease in ST Th and a constant ESDv which is coherent with ductile and brittle material deformation. This study shows that XMT can be used as a tool to characterize the mechanical behavior of pellet particles during compression.

**Keywords:** Tableting, experimental compaction, pellet deformation, X-ray micro computed tomography

## **I. Introduction**

Pellets are spherical agglomerated particles used to produce multiparticulate pharmaceutical dosage forms. The pelletization process involves the agglomeration of active pharmaceutical ingredients and excipients in spherical units of sizes comprised between 0.5 and 1.5 mm called pellets [1,2]. These multiparticulate systems offer a wide range of therapeutic as well as technological advantages compared with monolithic systems [3]. For example, they disperse as individual units in the gastrointestinal tract thus reducing high local drug concentration (minimizing side effects like the irritation of the gastric mucosa), maximizing drug absorption and reducing plasma concentration fluctuations. Another additional therapeutic advantage is that the drug effect is independent on gastric emptying, thus reducing intra and interindividual variability of the drug plasma concentrations [4,5]. Examples of technological advantages of the pellets are their spherical shape, their narrow particle size distribution and their low friability which ensures very good flow properties necessary for further processing such as coating; capsule filling or tableting [1,2,5,6]. Moreover, these dosage forms allow combining non-compatible drugs or different drug release profiles in the same formulation [7,8]. Pellet compression has received increasing attention over capsule filling because of the many benefits of the tablet dosage form. They are mechanically stronger, can be divided, dispersed into water prior to intake and most importantly, produced at lower cost when compared to capsules. The major challenge during compression of pellets is to anticipate their deformation behavior during this process. Indeed, depending on the mechanical properties of the pellets and the applied stress, compression can either result in an elastic or plastic deformation or even fragmentation of the individual pellets. The understanding of these behaviors is fundamental for the control of the usage properties of tablets generated by pellets compression. The mechanism of deformation of pellets may have a direct impact on the disintegration process and thus on the active pharmaceutical ingredients (APIs) release profile. For example, plastic deformation usually will increase surface contact points between particles, potentially increasing particle cohesion and limiting tablet disintegration [9]. Whereas fragmentation can change pellet functional properties, for example by altering pellet coating integrity or changing drug release profile due to modification in specific surface area. In the same way as for the deformation of native particles, pellets deformation can be described by classical compression models such as Heckel, Kawakita, Walker and Adams models [10,11]. These models are used to describe the global behavior of the powder bulk during compression and also the mean particle mechanical properties [12]. Nevertheless, these models do not provide information on the evolution of

individual particle properties during compression such as size, shape, specific surface area variation and their distribution within the compact. To study the evolution of these morphometric properties during compression, classical granulometric analysis methods (SEM, laser diffraction, sieving, etc.) are not relevant as they require destruction of the tablet to separate the individual particles prior to analysis. The separation process on its own (liquid dispersion/crushing/etc.) can often induce changes in the particle properties thus leading to potential artefacts or false interpretations. The use of X-ray micro-computed tomography (XMT), a non-destructive method requiring little sample preparation, is a relevant alternative to determine these particle properties prior to and within the compact after compression. From 2D radiographic projections, XMT provides a three-dimensional image of the inner and outer structure of the sample with a spatial resolution of around one micrometer by measuring the attenuation of X ray beam passing through it at different angular orientations [13]. Following scanning of the object, a backprojection algorithm [14] combines radiographic projections in order to obtain two-dimensional sections of the sample that allow to reconstruct the sample in three dimensions. The final image is composed of voxels having different grey levels corresponding to different density values [15]. XMT literature concerning pharmaceutical tablets and granules focuses mainly on relating density and morphological aspects of the tablets to functional properties. Farber and *al.*, (2003) [16] used XMT to characterize the porosity and morphology of pharmaceutical powder granules. Wu and *al.*, (2008) used XMT to identify the capping problem in pharmaceutical tablets [17]. Sinka and *al.*, (2004) determined material density distributions within pharmaceutical tablets [18]. Finally, Jia and Williams (2006) investigated the structural input for a hybrid mesoscale modeling approach to drug dissolution in tablets [19]. XMT characterization of individual objects size within complex matrices has been previously reported [20,21]. The authors used XMT to determine the bubble size distribution in wheat flour and in non-yeasted wheat flour doughs. Friedrich and *al.*, (2012) [22] showed that XMT can be used to determine the particle size distribution of ideal models made of polydisperse soda glass beads. The aim of their study was to compare the produced distribution with the recommended values for the NIST 1019b standard. They showed that the values of particle sizes measured with XMT were within errors of certified values. In the pharmaceutical field, Fu and *al.*, (2006a, 2006b) [23,24] have extended the application of XMT and image processing to the investigation of a granular system by comparing the XMT particle size distributions with those obtained from SEM picture analysis. Although this study can be considered as an important step, the comparison between size distributions obtained from 2D projection (SEM) and 3D projection (XMT) is problematic. Moreover, no insight on the impact



of compression on the evolution in particle size distribution is given. Yang and Fu (2004) [25] have developed a material labeling method using some lead impregnated microcrystalline cellulose particles as an XMT tracer. They managed to characterize particle rearrangement during the early stage of die compaction but no insight about particle size variation was given. Thus, the determination of particle size evolution within tablet during compression using XMT has still yet to be explored.

This study proposes an approach to characterize the mechanical behavior of pelletized materials by combining the use of tableting data, compression models and 3D image analysis generated from XMT in order to evaluate the deformation behavior of pellets under compression. In this study, initial experimental work was performed on an instrumented rotary press simulator by compacting different pelletized materials. Compacts were characterized according to porosity or solid fraction and tensile strength. From the compression data, Heckel, Walker and a recent elasto-plastic model was applied in order to investigate the behavior of the pelletized material compared to reference pharmaceutical excipients. This initial data is characteristic of the overall particle bed behavior. In order to get individual particle behavior information, this work implemented a complementary tool based on image processing using XMT, to follow the particle size distribution from loose to compacted pellets at different compaction pressures. Two morphometric parameters, Structure Thickness (St Th) and Volume Equivalent Sphere Diameters (ESD<sub>v</sub>) of pellets were evaluated prior and post compaction.

## **II. Materials and methods**

### **II.1. Materials**

Microcrystalline cellulose (MCC) pellets (MCC PELLETS™ CP-203 SEPPIC, France) and Sugar pellets (Vivapharm Sugar Sphere 40–60 Mesh JRS, France) were used as pelletized materials. These two materials were chosen due to the spherical shape of their particles and the different behavior under pressure (mainly plastic for MCC sphere and mainly brittle for sugar sphere). Microcrystalline cellulose (MCC) (Vivapur 102, JRS Pharma, Germany) and Lactose monohydrate (EXCIPRESS SD2 Armor pharma. France) were used as reference pharmaceutical excipients for the compaction characterization. All powders were sieved between 150 and 300 μm before use.

## II.2. Methods

### II.2.1. Powder density

True density ( $\rho^*$ ) of the excipients was measured in triplicate in a measuring chamber of 35 cm<sup>3</sup> using helium pycnometry (Multi Volume 1305, MICROMERETICS, USA). The true density is 1.51, 1.64, 1.53 and 1.44 g/cm<sup>3</sup> for MCC pellets, sugar pellets, MCC and lactose monohydrate respectively.

### II.2.2. Particle characterization

Particle morphology was evaluated by scanning electron microscopy using a Hitachi 4800-S electronic microscope (Hitachi, Tokyo, Japan) at different magnifications. The particle size distribution was determined by dry laser diffraction (Mastersizer 2.18, Malvern Instruments Ltd.). Each measure was performed at least in triplicate and the median particle diameter (d<sub>50</sub>) was used to express the particle size.

### II.2.3. Tableting study

The materials were compressed using an instrumented rotary tablet press simulator (Styl'One Evolution, Medel'Pharm, France). Flat round punches of 11.28 mm diameter were used for the compaction study with a velocity of 15.8 mm. s<sup>-1</sup> using a default compression cycle adapted for the compaction press simulator used. 400 mg of powder was compacted into tablets at different compaction pressures (from 5 to 300 MPa). Tablet thickness, diameter and crushing strength were measured just after compression using a Sotax Multitester 50FT (Sotax AG, Switzerland). Results were expressed as the mean value of 5 tablets per compaction pressure  $\pm$  standard deviation. These results were used to calculate:

- The tensile strength (Pa) using the Eq. (1) given below

$$TS = \frac{2F}{\pi dH} \quad (1)$$

where F in N is the crushing strength, d and H are the diameter and thickness of the tablet, respectively, (both in mm) all values read by the Sotax Multitester [26].

Porosity (n) calculated using Eq. (2) [27,28]

$$n = \left(1 - \frac{\rho_{app}}{\rho^*}\right) \times 100 \quad (2)$$

where  $\rho_{app}$  and  $\rho^*$  refer to the apparent density and true density respectively.

#### • Heckel and Walker modeling

For Heckel modeling [29], three tablets of the different materials, compressed up to 200 MPa, were used. Heckel mean yield pressures ( $P_y$ ) are given by the inverse values of the slope ( $K$ ) of the following Eq. (3):

$$\ln\left(\frac{1}{n}\right) = KP + A \quad (3)$$

In Eq. (3),  $n$  is the porosity and  $P$  is the compaction pressure,  $K$  is the slope of the linear part of the plot (with the best  $R^2$  fit) and  $A$  is the Y axis intercept with the linear part of the Heckel plot. Hersey and Rees (1970) [30] considered that  $P_y$  values ( $1/K$ ) can be used to characterize the deformation mechanism of materials. The low value of  $P_y$  reflects the plastic deformation of a hard-ductile powder while  $P_y$  high value reflects a fragmentary deformation of a brittle-soft material under compaction force. Very hard ductile materials showed a  $P_y$  value lower than 40 MPa while very brittle materials have a  $P_y$  value higher than 200 MPa [31].

For Walker modeling [32], compression data was analyzed according to Eq. (4) to determine decrease in powder relative volume ( $V$ ) with the increase in the compaction pressure.

$$100V = -W \log(P) + C \quad (4)$$

Walker modeling uses  $W$  (compressibility coefficient) which expresses the percent change in the specific volume of the material when the pressure is increased on log scale, and represents the slope of the line obtained using Eq. (4). The range of pressure used for the linear regression was the same used for Heckel modeling ( $R^2 \sim 1$ ).  $C$  is a constant indicating the specific volume at 1 MPa of pressure. Walker modeling is more robust, reproducible and less sensitive to the experimental variations than Heckel modeling [33,34].

#### • Elasto-plastic modeling

Finally, an elasto-plastic model recently described in literature [35] was applied and compared to the experimental results. The model is based on the relation between the compaction pressure  $P$  applied stress and the solid fraction  $\Phi$  beyond the jamming point according to the following equation:

$$P = (1 - f_p) \frac{-1}{\frac{1}{M^{eff}} + cZ\Phi} \ln \frac{\Phi}{\Phi_j} + f_p P_y \quad (5)$$

where  $c$  is a material constant to be determined,  $Z$  is the coordination number (which, here, being defined as  $Z = Z_j + 7.9(\Phi - \Phi_j)$  where  $Z_j$  and  $\Phi_j$  correspond to the jamming point [37]),  $f_p$  denotes the ratio between the volume of the plastic regions of particles and their total volume (which, here, being defined as  $f_p = \alpha \ln \frac{\Phi}{\Phi_j}$  with  $\alpha$  as a constant to be determined), and  $M^{eff}$  represents an effective P-wave modulus:

$$M^{eff} = \frac{G^{eff}(4G^{eff} - E^{eff})}{3G^{eff} - E^{eff}}. \quad (6)$$

Here,  $E^{eff}$  and  $G^{eff}$  are, respectively, the effective Young's and shear moduli given by:

$$E^{eff} = E \left(1 - \frac{n}{n_c}\right)^{f_E}, \quad (7)$$

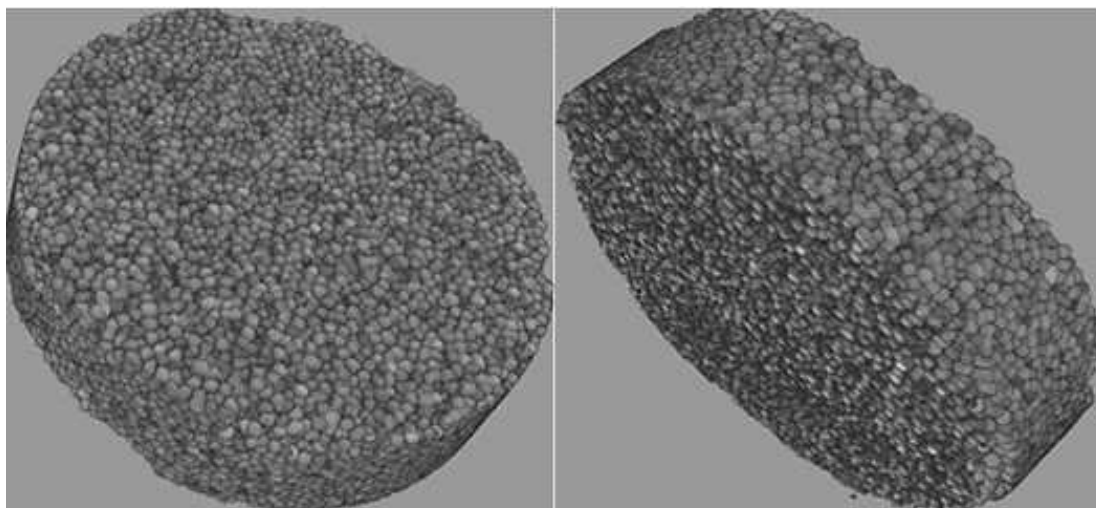
$$G^{eff} = G \left(1 - \frac{n}{n_c}\right)^{f_G}, \quad (8)$$

where  $f_E$  and  $f_G$  denote the characteristic components for Young's and shear moduli, and  $n_c$  is the critical porosity, below which the effective Young's and shear moduli become zero. This corresponds to below and near the jamming point. Note that the above relation is defined for elastic-perfectly plastic materials. For more details, see [36].

#### II.2.4. XMT analysis

Samples of uncompressed and compressed (between 5 and 300 MPa) sugar and MCC pellets were scanned and analyzed to correlate the evolution of morphometric parameters, such as particles granulometry, with the applied stress. Duplicate XMT was performed on uncompressed particles and on the first 2 compacted samples for both Sugar and MCC pellets. Samples with a known mass were introduced in a polystyrene sample holder. XMT imaging was carried out with a Bruker SkyScan 1272 high resolution scanner. The samples were scanned at a nominal resolution of 4  $\mu\text{m}$ . The current ( $U$ , eV), the intensity ( $I$ ,  $\mu\text{A}$ ) of the X-ray beam as well as the nature and thickness of filters vary according to the sample (nature of particles and sample density variation) and were selected to obtain a constant signal transmission of 30%. The X-Ray power source ( $P=U \cdot I$ ) is kept constant at 10 W. A camera pixel binning of  $4032 \times 2688$  was applied. The scanned orbit was 180 degrees with a rotation step of  $0.2^\circ$  adapted to the magnification.

Bruker's NRecon® software was used to reconstruct the scan projections into 2D images using Feldkamp algorithm [14]. Gaussian smoothing, ring artifact reduction and beam hardening corrections were applied. Volume rendered 3D images (Fig. 1) were generated using an RGBA transfer function in SkyScan CTvox® software. Image analysis was performed using SkyScan CTAn® software.

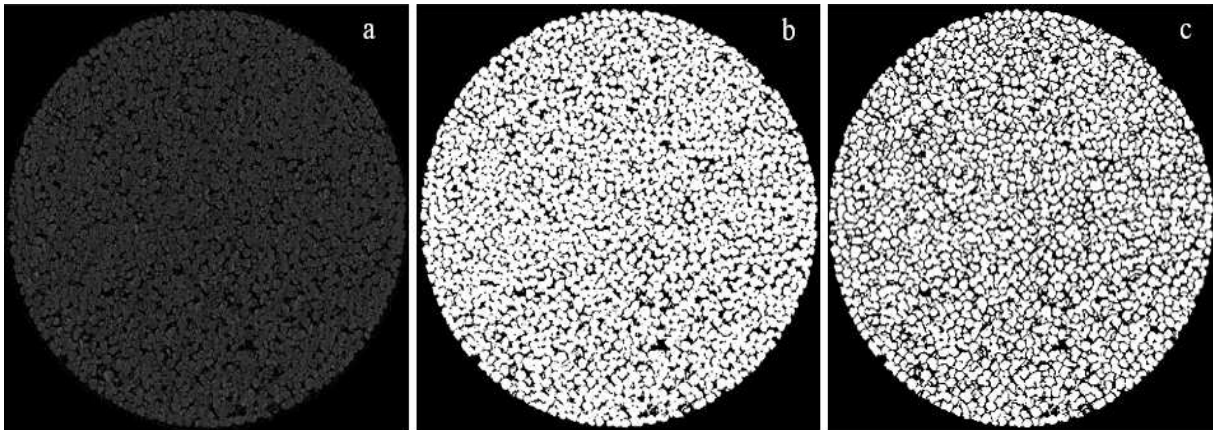


**Fig. 1:** 3D image of a 11 mm diameter Tablet of MCC pellets visualized in CTvox software.

A specific task list analysis described below was developed to individualize particles within the pellet bed or the pellet compacts so as to evaluate the change in particle size distribution according to the increase in compression stress. Two image segmentations were successively carried out on the original image (Fig. 2a): the first one to define the sample volume of interest (VOI) and the second one to define the object volume (powder particles volume) within this VOI (Fig. 2b). To avoid subjective segmentation, a grey level threshold was set by successive iterations in a way to fall in a volume object (V) equal to:

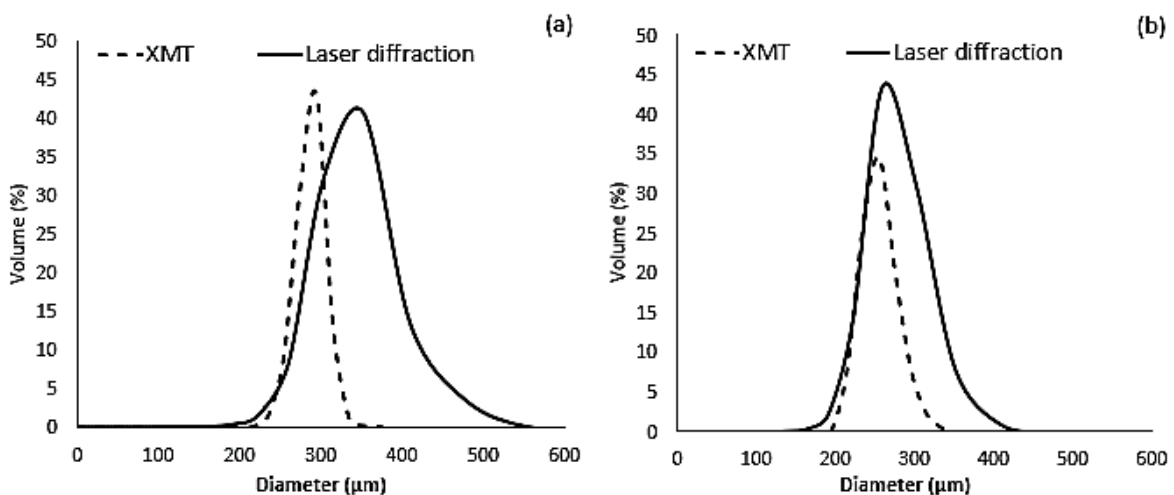
$$V = \frac{m}{\rho^*} \quad (9)$$

where m is the mass of the object (the entire sample i.e. all loose or compacted pellets) subjected to acquisition and  $\rho^*$  is the true density of the material as measured by a helium pycnometer. After image binarization, a 3Dwatershed separation was used to dissociate particles that appeared joined together (Fig. 2c). Each stage of the image analysis task list (filtering with median filter and tolerance value for watershed separation) was chosen to have the closest d50 values between XMT and laser diffraction granulometry.



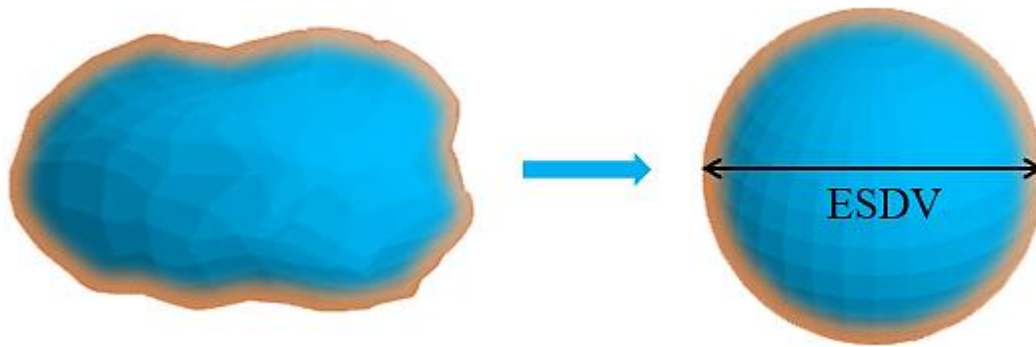
**Fig. 2.** Analysis steps starting from the original image (a), binarized image before watershed separation (b), binarized image after watershed separation (c).

As shown in Fig. 3, the particle size distribution obtained with XMT gives narrower populations compared to laser diffraction method. The XMT distributions detect few or no particles larger than 300  $\mu\text{m}$ , unlike the laser diffraction method. Since the particles were all sieved between 150  $\mu\text{m}$  and 300  $\mu\text{m}$ , this difference is explained by the physical artifact associated to laser diffraction previously mentioned in other studies. [37–40] and by the fact that the measurement of the particle size of non perfectly spherical shapes takes into account the projected cross section averaged over all the particle's possible orientations relative to the direction of the beam. This overestimates the size of less spherical particles [41]. Equally, with nominal resolution of 4  $\mu\text{m}$ ., a 300  $\mu\text{m}$  pellet has a digital size of 75 pixels across. If one considers an uncertainty of 2 pixels at each end, this can represent an uncertainty of approximately 5% of the pellet size.



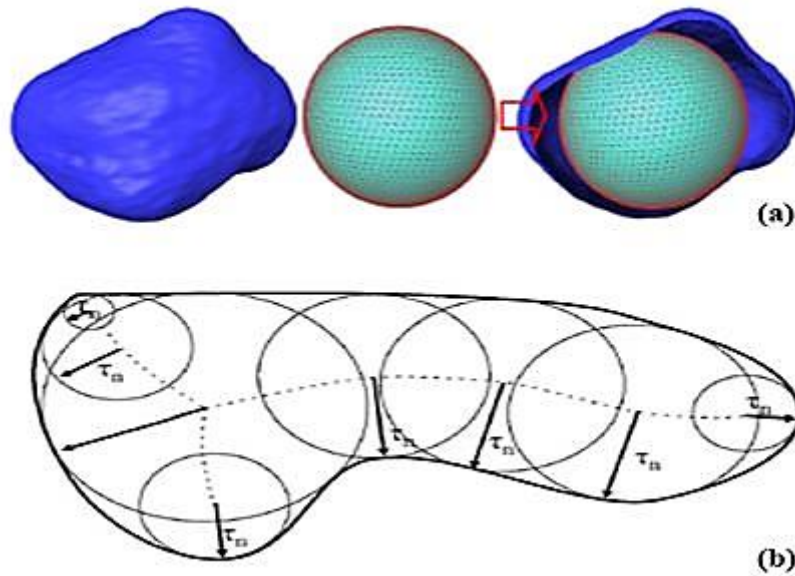
**Fig. 3 :** Comparison between XMT and laser diffraction particle size distributions: MCC pellets (a) and sugar pellets (b).

Two morphometric parameters were selected to follow the evolution of the particle size distribution during compression: Structure thickness (St Th) and Volume Equivalent Sphere Diameters (ESDv). ESDv is the diameter of the sphere that would have the same volume as the discrete 3D object (Fig. 4). It is estimated by the following formula:  $ESDv = \sqrt[3]{(6Vp/\pi)}$  where  $Vp$  is the particle volume.



**Fig. 4:** Schematical representation of the ESDv of a non-spherical particle.

St Th is the diameter of the largest sphere which can be fitted completely inside the particle as shown in Fig. 5. The calculation of the St Th is preceded by a skeletization in which the two medial axes are identified. Then the “sphere-fitting” local thickness measurement is made for all the voxels lying along this axis. ESDv and St Th are calculated from the 3D images for all individual binarized 3D objects within the VOI. A specific code was created with R studio® software to obtain sample granulometric distributions. Several granulometric deciles (d10, d50, d90) were calculated from the resulting distributions. Granulometric distribution span  $((d90 - d10)/ d50)$  was calculated on each distribution.



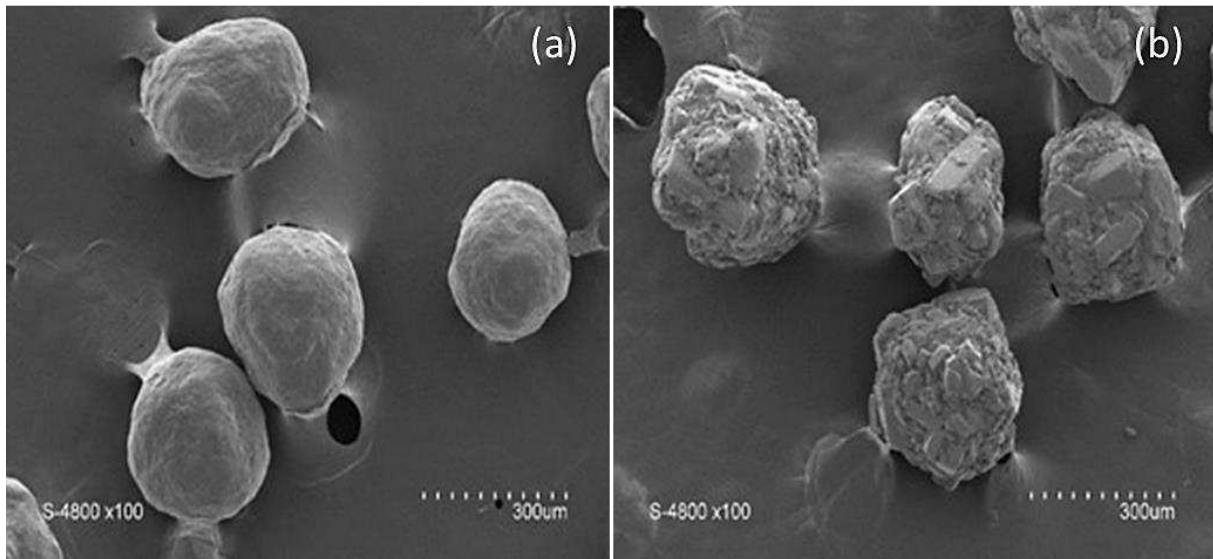
**Fig. 5:** 3D example of the largest sphere which can be fitted within a particle (a). Schematic representation of the determination of the structure thickness starting with the skeletonization (b) [43,44].

### III. Results and discussion

#### III.1. Morphology, tabletability and compressibility

Fig. 6 shows SEM acquisitions of MCC and Sugar pellets. MCC pellets have homogeneous, smooth and regular surfaces. This surface aspect is typical of the extrusion-spheronization process used to produce the pellets [2]. Sugar pellets are more irregular and show agglomerated smaller particles that are visible on the surface of the pellets. Particle size by laser diffraction (Fig. 3) shows median particle size of 215  $\mu\text{m}$  for MCC pellets and 310  $\mu\text{m}$  for the sugar pellets. The particle morphology, size range and distribution are properties that have an effect in the rearrangement phase and thus on the overall compaction behavior, therefore we aimed to minimize these variables by selecting relatively spheroidal shaped particles and by sieving them prior to use.

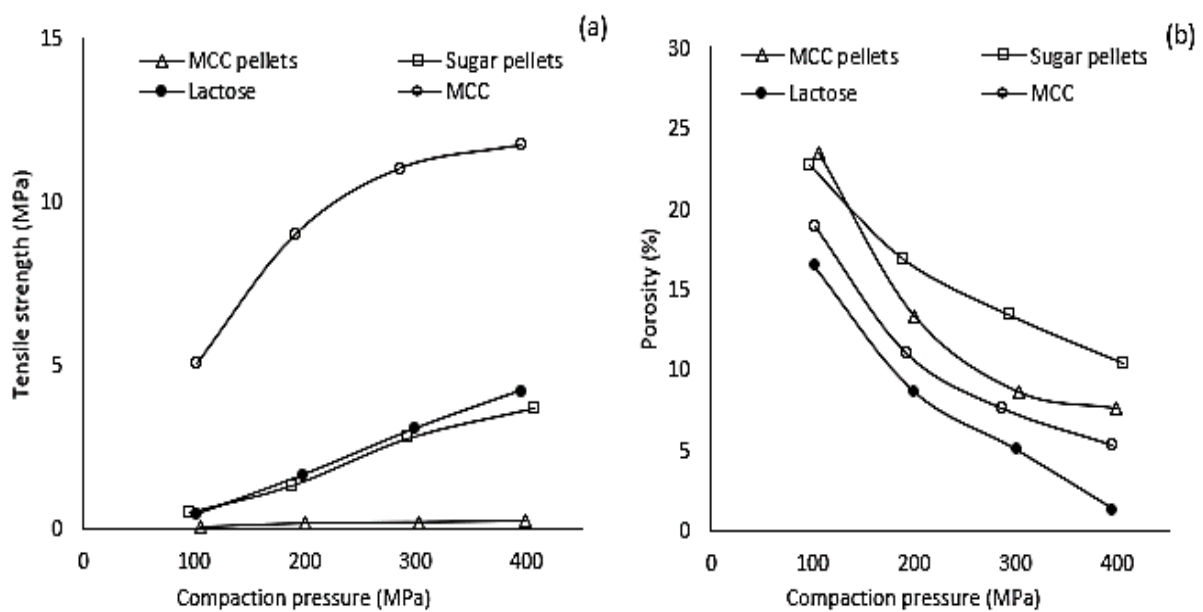




**Fig. 6:** Scanning electron microscopy of uncompressed MCC (a) and sugar (b) pellets.

As shown in Fig. 7a, tablets from pellet material show lower tensile strength value than the tablets from the non-pelletized lactose and MCC reference materials. Non pelletized MCC is a reference pharmaceutical tablet filler that is known to show strong tablet cohesiveness upon compaction resulting from the increased surface contact points of the MCC particles and its high ability to form hydrogen bonding at these contact points [31,44–46]. The pelletized MCC on the other hand shows the lowest tensile strength value with very little evolution upon increasing compaction pressures. The reduced tableability performance of the pelletized MCC is explained in literature by the decrease of the inter-particle hydrogen bonding [31,47–49]. As these pellets have a smoother surface and higher sphericity than non-pelletized MCC particles there are fewer contact points between particles resulting in lower cohesion values. Furthermore, it is reported that the loss in the bonding capacities between particles is also explained by the fact that the extrusion spheronization process to produce these pellets creates strong intra pellet hydrogen bonding of the native MCC particles which in turn limits the inter-particle interaction within the compacted pellets [31,50]. This is shown by a significant drop in cohesion forces when compared to non-pelletized MCC particles. Pelletized sugar and lactose have similar tableability profiles at the lower compaction pressure while lactose tablets have increased tensile strength at the higher compaction pressures. This again can be explained from the decrease in contact points for the pelletized sugar particles compared to non-pelletized lactose that decreases cohesiveness.

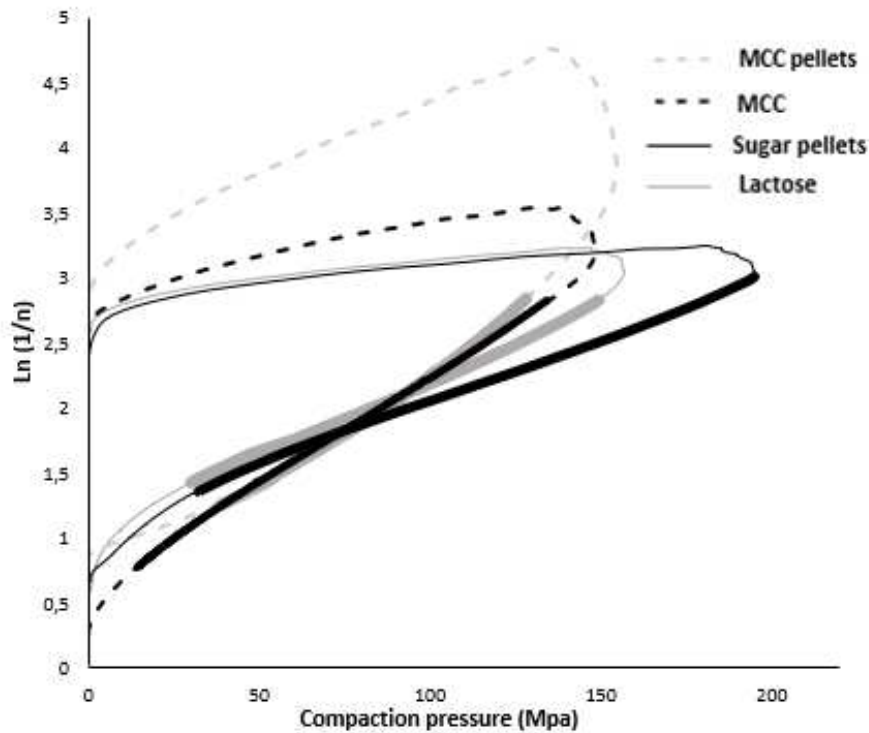
Fig. 7b shows the compressibility profiles of the pelletized and reference materials. Here pelletized materials are less compressible than non-pelletized materials. This again is attributed to the high sphericity of the pelletized materials and to the tighter size distribution (lower span value) of the pelletized materials compared to the non-pelletized reference materials: 0.4; 0.43; 0.71 and 0.73 for sugar pellets, MCC pellets, Lactose and MCC respectively. The pelletized powders are thus less prone to rearrangement and packing capabilities than more irregular particle morphologies. The results also show that despite less cohesiveness than sugar pellet tablets, the MCC pellets are more compressible. These results are explained by the highly plastic deformation nature of MCC compared to sugar.



**Fig. 7:** Tensile strength (a) and porosity (b) as a function of compaction pressure of pellets and reference materials.

### III.2. Heckel, Walker and elasto-plastic modeling

Deformation behavior was modeled by Heckel [29], Walker [32] and elasto-plastic [35] equations. Heckel parameter ( $P_y$ ) was used as an approximate indicator to compare pellet deformation behavior [51–53]. In literature [54–58], MCC is considered as ductile material that undergoes plastic deformation whereas lactose is more of a brittle material that undergoes fragmentation. According to Hooper and al., (2016) [59], for a  $P_y$  value  $< 80$  MPa, the material is considered as ductile and undergoes plastic deformation while a value of  $P_y > 80$  MPa indicates a brittle material that undergoes fragmentation.



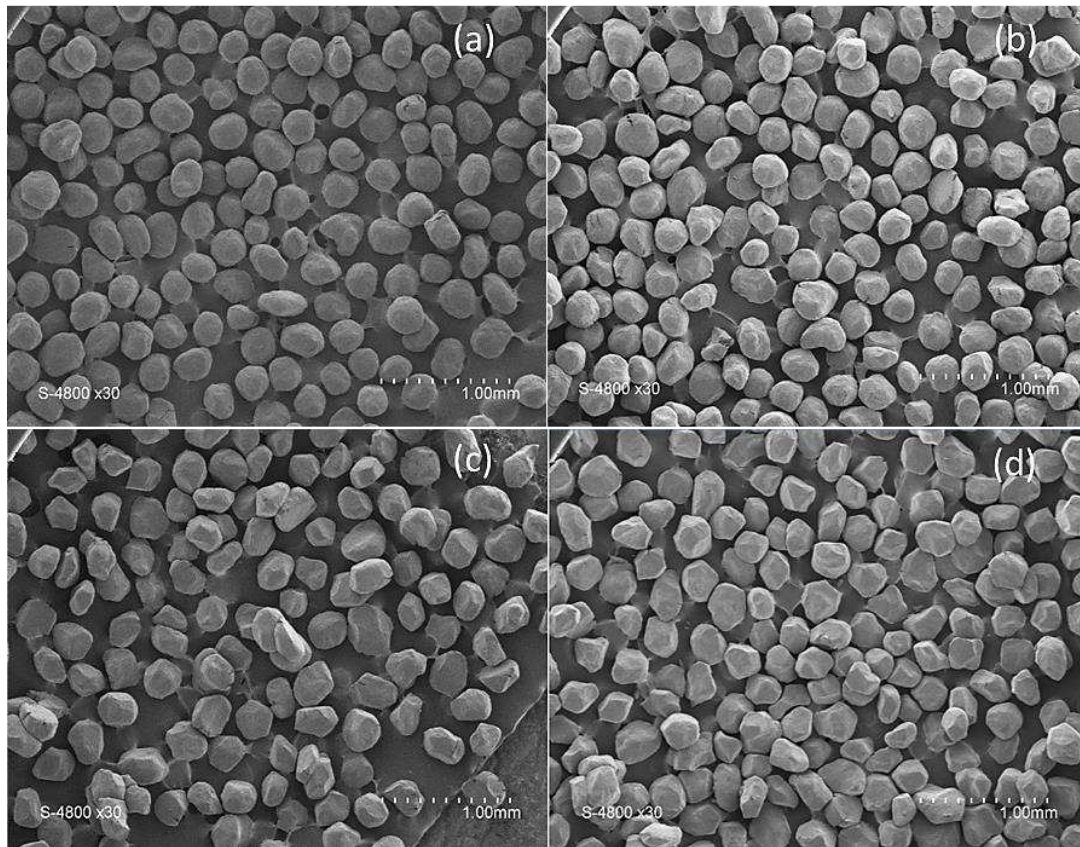
**Fig. 8:** Heckel profiles of pellets and reference materials.

Fig. 8 shows the evolution of the in-die Heckel plots. The true density and the compact thickness calculated from the corrected punch displacement were used to determine the porosity ( $n$ ). According to Table 1, non pelletized and pelletized MCC particles have very similar  $P_y$  values of 59.5 MPa and 58.5 MPa respectively. These values are in agreement with literature of plastically deformed materials [34,60]. This shows that despite the difference in properties in terms of cohesiveness, the pelletization does not change the deformation mode according to Heckel modeling.

**Table 1:** Mean yield pressure values and compressibility index.

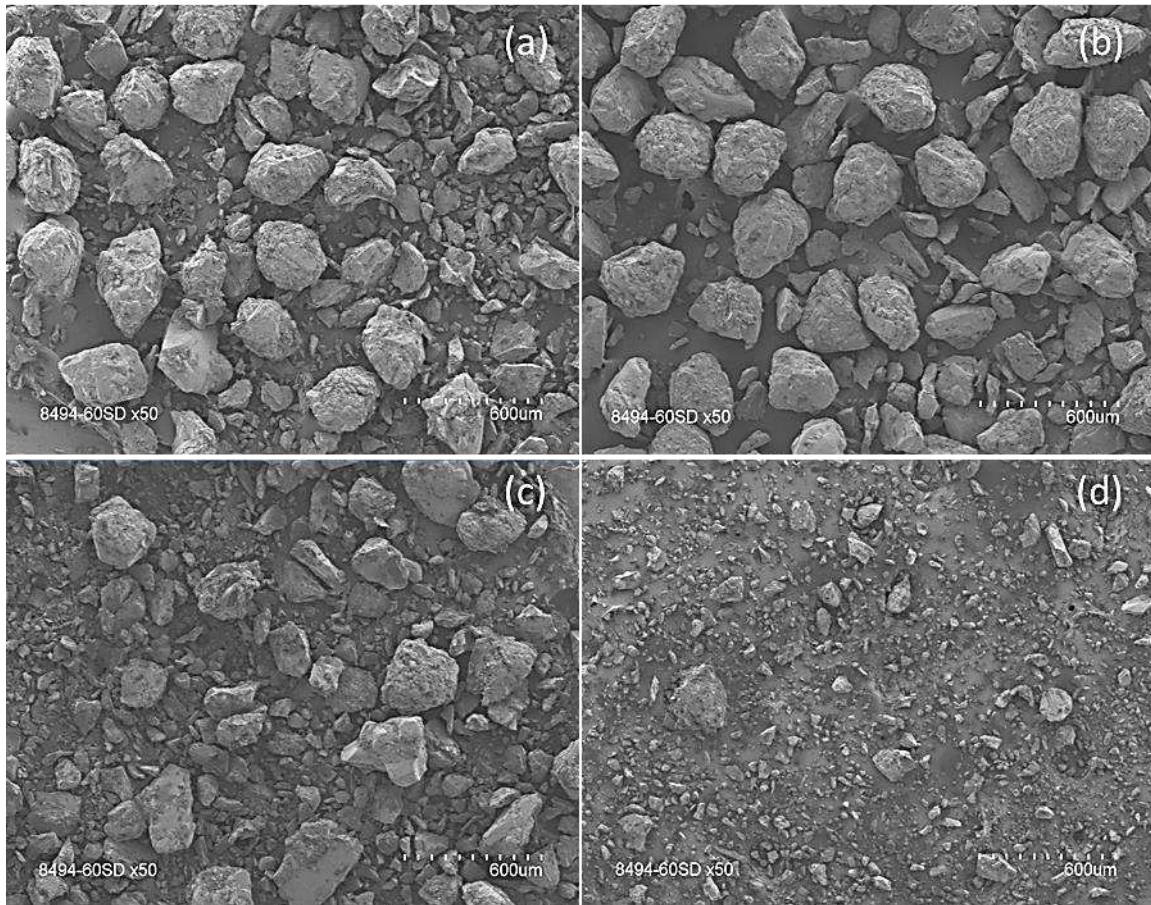
	<b>*P range (MPa)</b>	<b><math>P_y</math> (MPa)</b>	<b>W</b>	<b>Classification</b>
<b>MCC pellets</b>	38 -128	58,5	64,8	Plastic
<b>Sugar pellets</b>	33-192	103,1	37,7	Brittle
<b>MCC</b>	15-134	59,5	81,6	Plastic
<b>Lactose</b>	31-153	87,79	38,4	Brittle

\*P range is the range of the pressure used to calculate the  $P_y$  and W



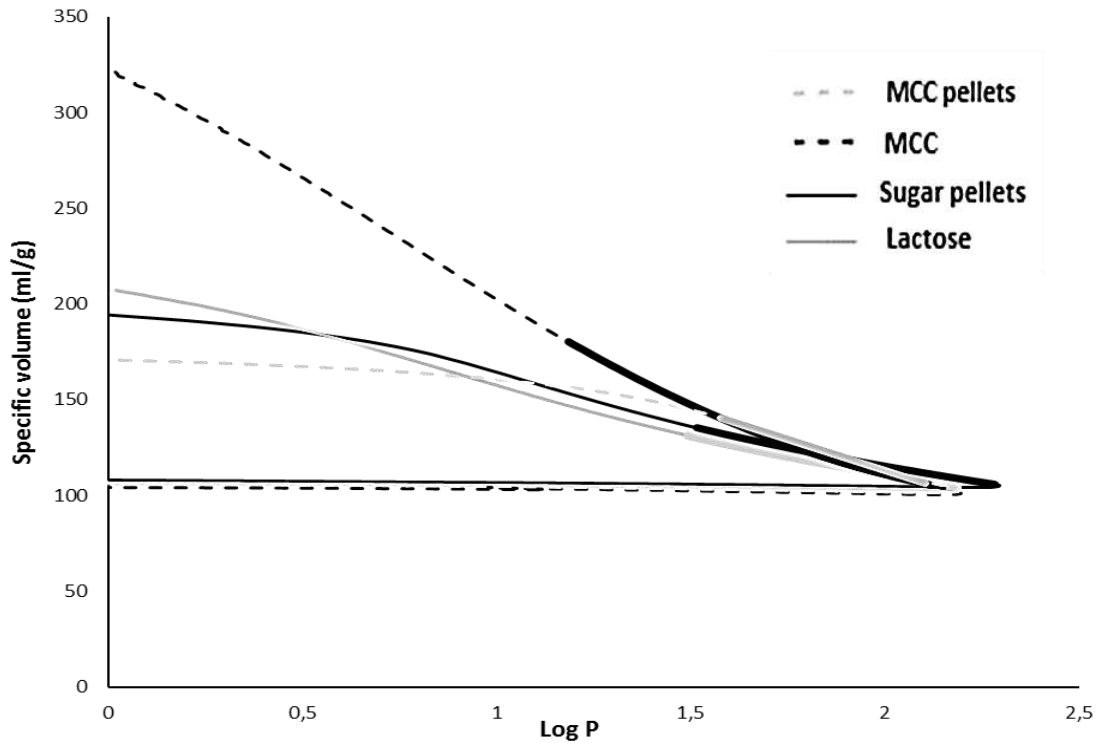
**Fig. 9:** MCC compacted pellets retrieved after a compaction pressure of: 50 MPa (a), 100 MPa (b), 200 MPa (c) and 300 MPa (d).

The plastic deformation of the MCC pellets after compaction can be observed also in the SEM images of Fig. 9. These images show particles that were manually recovered after compaction from the compacts. They show how the sphericity of the MCC pellets is gradually changed to polyhedral particles as the compaction pressure increases without any signs of particle fragmentation. Table 1 shows that sugar pellets and Lactose have a  $P_y$  values that are higher compared to MCC and are more reflective of brittle materials as reported by literature [55,56,58,61]. This fragmentation of the sugar pellets when compaction stress increases is also shown by the SEM pictures (Fig. 10) of recovered particles after different compaction pressures.



**Fig. 10:** Sugar compacted pellets retrieved after a compaction pressure of: 5 MPa (a), 15 MPa (b), 25 MPa (c) and 50 MPa (d).

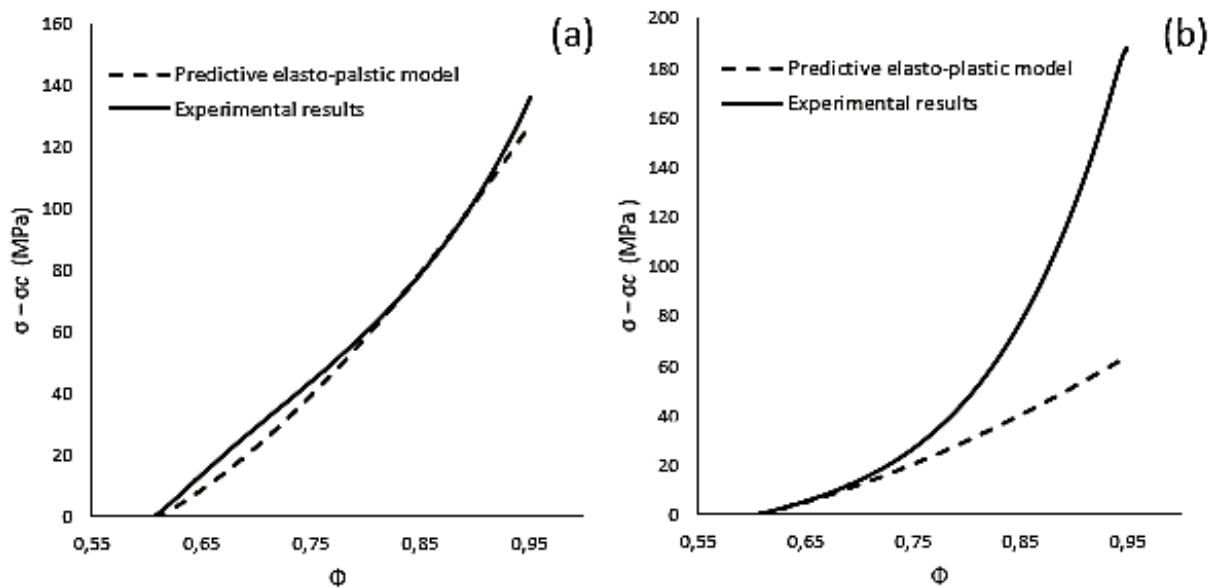
For the Walker modeling (Fig. 11), reference materials have given distinct values of  $W$ ; MCC considered as plastic material presented the highest value (81.6) while lactose (brittle material) showed a low value (38.4). Literature reports a material is considered to be more plastic when it possesses the highest value of  $W$  [31,62]. The  $W$  value of the sugar spheres (37.7) is close to that of lactose and highlights the fact that it behaves as a brittle material that undergoes a fragmentary deformation mechanism under compaction pressure. On the contrary, MCC pellets'  $W$  value is higher (64.8) and close to that of MCC which reveals a more plastic deformation behavior.



**Fig. 11:** Walker profiles of pellets and reference materials.

Finally, the elasto-plastic model (Eq. (5)) is applied to the experimental results. The elasto-plastic model uses mechanical properties of the material that composes the individual particles (Young's and Shear's moduli) and is a complement to the traditional Heckel Walker modeling that are based on empirical phenomenological observation of powder bed volume reduction. This is a recent model developed in the context of numerical simulations and strictly applying to after the jamming point of particles. Since this paper introduces XMT as a tool to characterize individual particle behavior we used this new model to confirm our experimental results of individual particle, which is not possible with the traditional empirical models. We consider, here,  $Z_j=6$  and  $\Phi_j \approx 0.6$  [37]. We also set  $fE=fG=1$  and  $n_c = 0.4 (\approx 1 - \Phi_j)$  for the two materials.

Fig. 12 shows the predictions of the elasto-plastic model for the MCC pellet ( $c = 29$  MPa and  $\alpha = 0.02$ ) and the Sugar pellet ( $c = 14$  MPa and  $\alpha = 0$ ) as well as the experimental data. For the plastically deforming MCC, the prediction of the model is in good agreement with the experimental values over most of the solid fraction range with a slight divergence at the very high solid fraction values. For the Sugar pellets on the other hand, there is a divergence quite early showing that the elasto-plastic behavior is not respected anymore and that one can consider that above the further reduction in solid fraction can be mainly attributed to fragmentation. These results are again in agreement with the previous modeling.



**Fig. 12:** Applied stress  $\sigma - \sigma_c$  as a function of packing fraction  $\Phi$  of MCC pellets (a) and Sugar pellets (b).

### III.3. XMT evaluation of morphometric and granulometric parameters within compacts

The aim of this section is to demonstrate the ability of the tomographic tool to quantify the deformation and fragmentation of particles that have undergone uniaxial stress during compaction to produce a tablet. Sugar pellets and MCC pellets tablets are generated from native pellets using compression of increasing pressure. Morphometric parameters ESDv and St Th are measured on each particle constituting the compact. The relevance of these measurements depends on the ability of the optimized image processing algorithms used, and particularly the Watershed Separation step, to be sufficiently efficient to individualize all particles within the compact, whatever the compaction stress.

Fig. 13, show a tablet produced after tomographic analysis of sugar pellets compacts, highlights the fact that the majority of the particles within the compact can be separated from each other, thus allowing their morphometric evaluation. However, it is also possible to visualize (in white) elements with ESDv that are bigger than the initially sieved particles (between 150 and 300  $\mu\text{m}$ ). These elements are the result of the particles merging in such a way that the watershed separation algorithm becomes unable to separate them thus defining particles that are bigger than the initial uncompressed particles.

**Table 2:** d10, d50, d90 and span of the Structure Thickness diameter of MCC and Sugar pellets at different compaction pressures.

<b>P (MPa)</b>	<b>d10 (μm)</b>	<b>d50(μm)</b>	<b>d90(μm)</b>	<b>Span</b>
<b>0</b>	147 ±1	188 ±3	223 ±2	0,40 ±0.01
<b>50</b>	132 ±4	167±4	202±3	0,43 ±0,01
<b>100</b>	131 ±1	160±2	185±5	0,34 ±0,03
<b>200</b>	130	154	178	0,31
<b>300</b>	140	158	175	0,21

<b>P (MPa)</b>	<b>d10(μm)</b>	<b>d50(μm)</b>	<b>d90(μm)</b>	<b>Span</b>
<b>0</b>	160±0	196 ±0	224 ±1	0,33 ±0,01
<b>5</b>	127±10	178±12	215±10	0,50 ±0,04
<b>10</b>	100 ±3	155±4	203±4	0,67 ±0,01
<b>15</b>	74	107	157	0,78
<b>25</b>	72	105	153	0,78
<b>50</b>	66	101	148	0,82
<b>100</b>	71	105	148	0,74



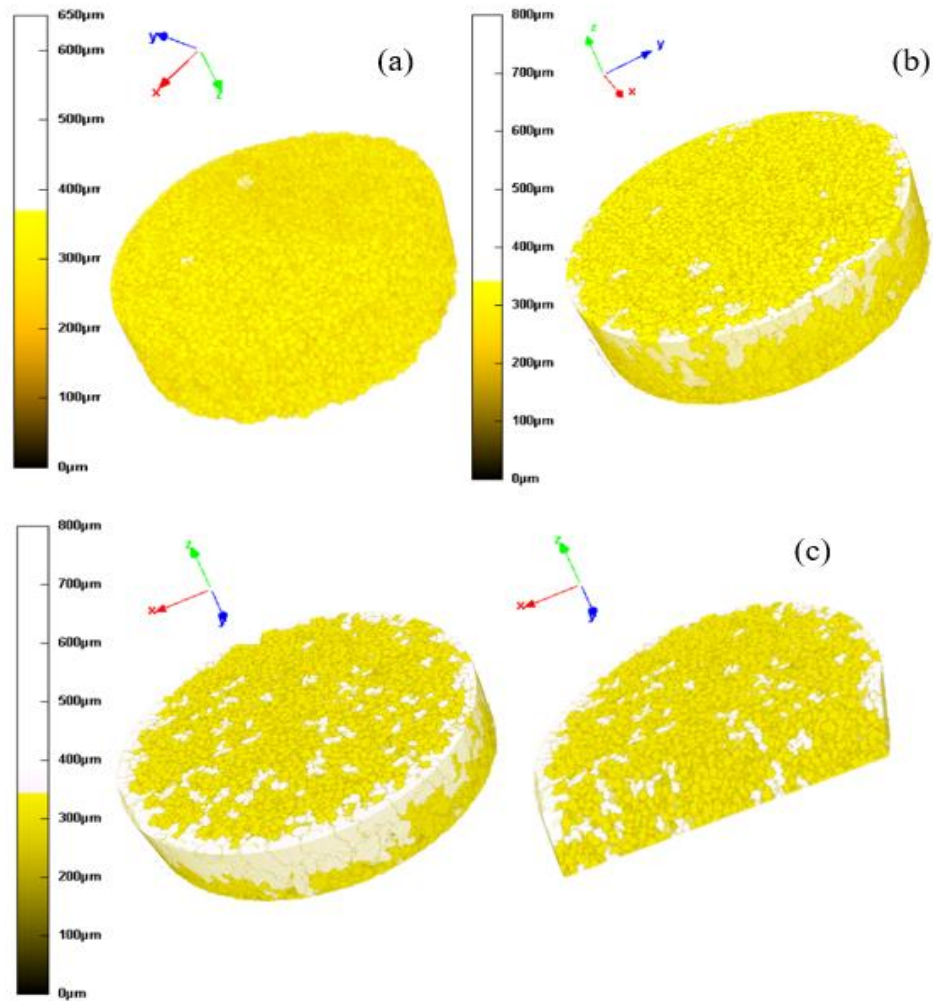
**Table 3:** Evolution of d10, d50, d90 and span of ESDv diameters of MCC and Sugar pellets at different compaction pressures.

<b>P (MPa)</b>	<b>d10(μm)</b>	<b>d50(μm)</b>	<b>d90(μm)</b>	<b>Span</b>
<b>0</b>	216 ±2	245±3	279 ±5	0,26 ±0,01
<b>50</b>	217±0	251±0	308±0	0,36 ±0.01
<b>100</b>	222 ±1	272±1	351±2	0,47±0,01
<b>200</b>	226	287	371	0,51
<b>300</b>	255	361	496	0,67

<b>P (MPa)</b>	<b>d10(μm)</b>	<b>d50(μm)</b>	<b>d90(μm)</b>	<b>Span</b>
<b>0</b>	253 ±2	279 ±2	304 ±3	0,18 ±0,00
<b>5</b>	249±3	280±3	308±3	0,21 ±0,00
<b>10</b>	243 ±3	284±3	326±5	0,29 ±0,01
<b>15</b>	245	292	354	0,37
<b>25</b>	249	309	382	0,43
<b>50</b>	219	289	350,3	0,45
<b>100</b>	243	311	402	0,51

Table 2 and 3 show particle populations that are higher than the upper 300 μm limit by sieving. The number of these elements that are mainly located in the peripheral areas of the compact where the intensity of compaction stress is highest due to the die walls and thus increases with the applied pressure. As it will be discussed later, the size distributions of the ESDv should thus exhibit a slight increase in size. This increase cannot be physically explained by an effect of compression and is the result of the limitation in the watershed separation image analysis tool as shown in Tables 2 and 3 by particles that are bigger than the upper 300 μm limit by sieving.

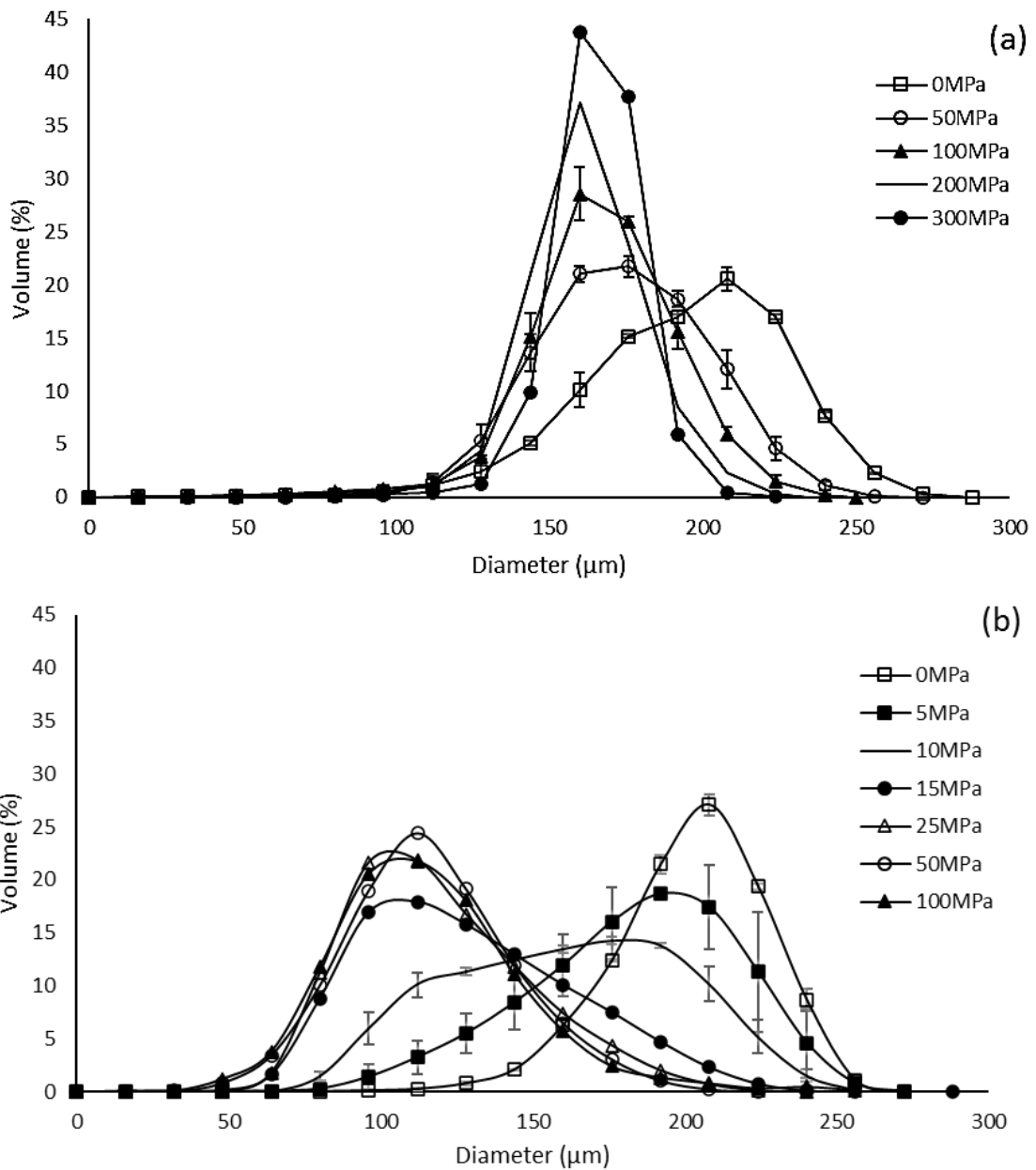


**Fig. 13:** 3D image of a 11 mm diameter tablets of sugar pellets compacted at 25 MPa (a), 50 MPa (b) and 100 MPa (c).

### III.3.1. Structure thickness diameter (St Th)

Fig. 14 shows the evolution of structure thickness distribution for MCC pellets (a) and Sugar pellets (b) according to compression stress. The granulometric deciles values are shown in Table 2. The evolution for MCC pellets St Th with compression shows a reduction in median size (16% between 0 and 300 MPa) as well as a reduction in span (47% between 0 and 300MPa). As a result of the applied stress on all the particles, their St Th decreases almost homogeneously, causing a shift to smaller size distributions. Concerning sugar pellets, the increase in compaction pressure induces a drop in the median size (%) but an increase in span of the size distribution (124%). Between 0 and 100 MPa, the clear decrease in d10 (56%) compared to that of d90 (34%) shows that the stress is applied inhomogeneously within the medium, leading to the fragmentation of some elements while others remain unchanged in size. The overall size

reduction of particles within the bulk is the result of the progressive production of a population of small particles resulting from a fragmentation process to the detriment of the larger ones.

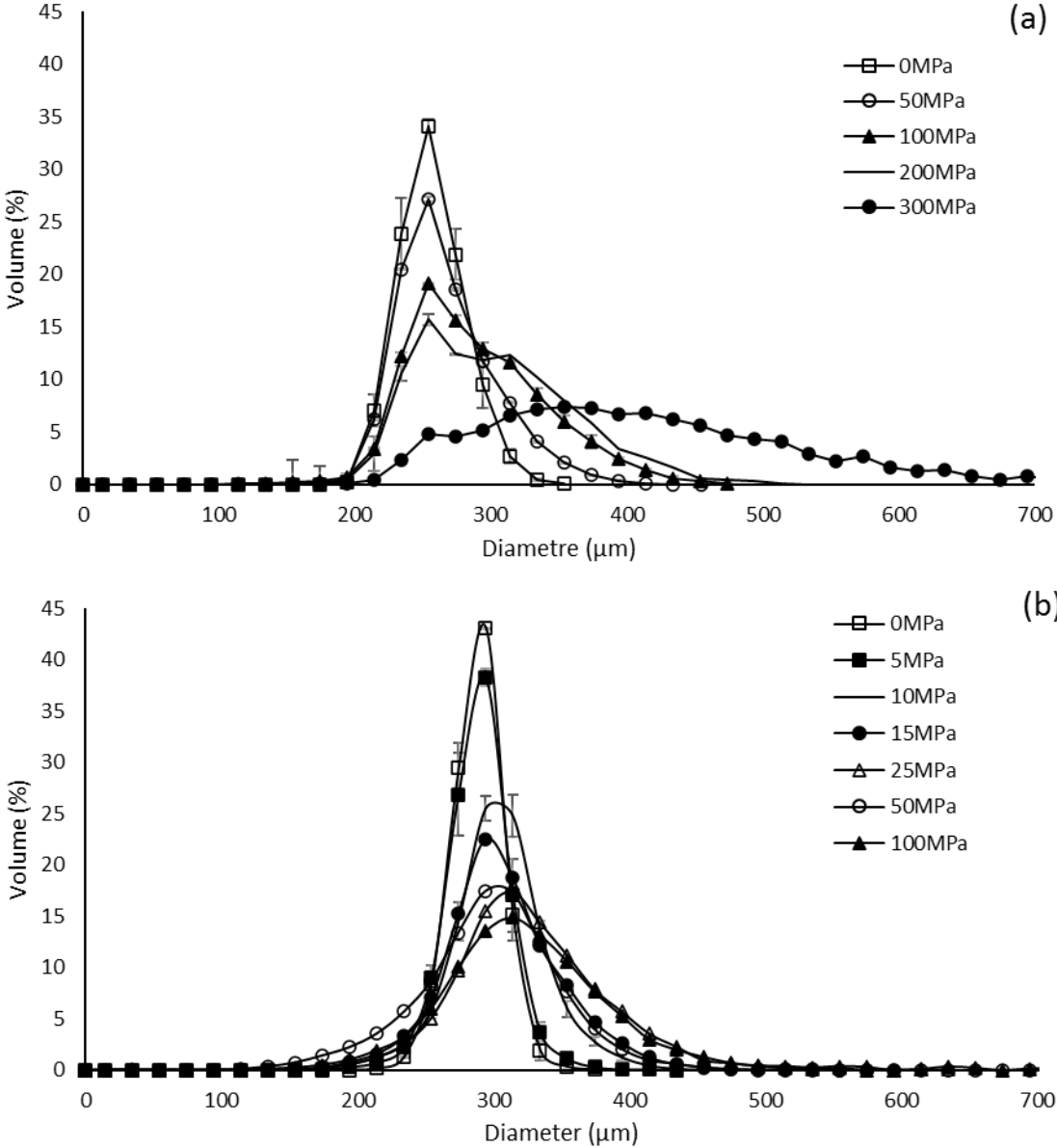


**Fig. 14:** Structure thickness diameter distribution at different compaction pressures for MCC pellets (a) and sugar pellets (b).

### 3.3.2. Volume equivalent sphere diameter (ESD<sub>v</sub>)

Fig. 15 shows the evolution of the volume equivalent sphere diameter (ESD<sub>v</sub>) distribution as a function of compaction pressure for MCC pellets (b) and Sugar pellets (b). In both materials, one part of the ESD<sub>v</sub> fraction increases when the compaction pressure rises. As explained

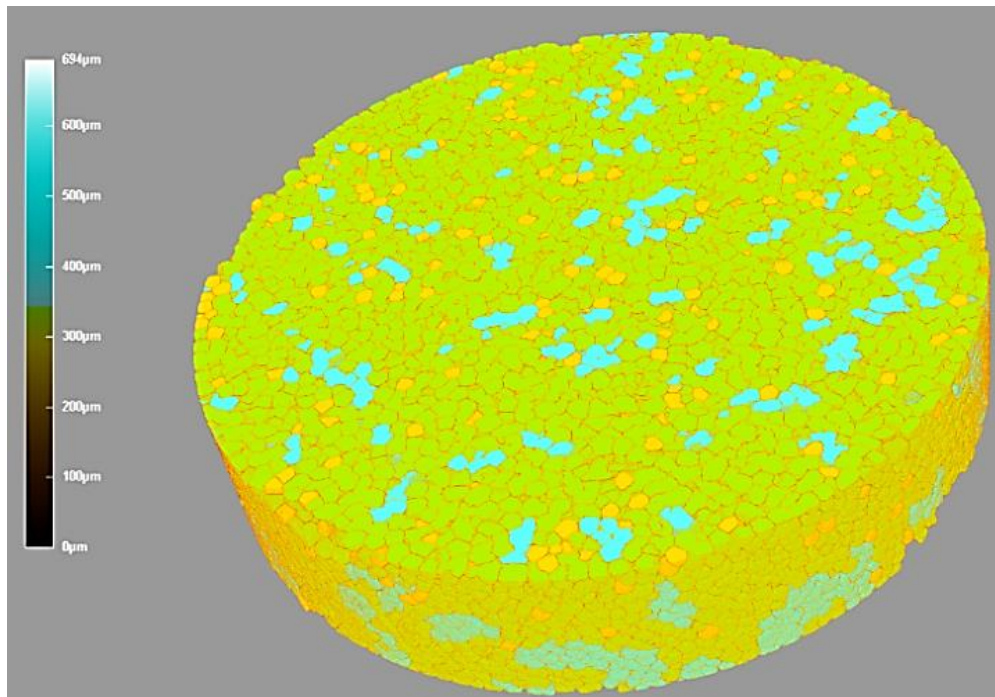
earlier in this section, and since it is not possible for individual particles to increase in size during compression, the explanation lies in the merging of particles during compaction that the XMT image processing (Watershed Separation) is not able to individualize any more. This can be quantified by the granulometric deciles values above the 300  $\mu\text{m}$  shown in Table 3 for the highest compaction pressures.



**Fig. 15:** Volume equivalent sphere diameter with compaction pressure for MCC pellets (a) and sugar pellets (b).

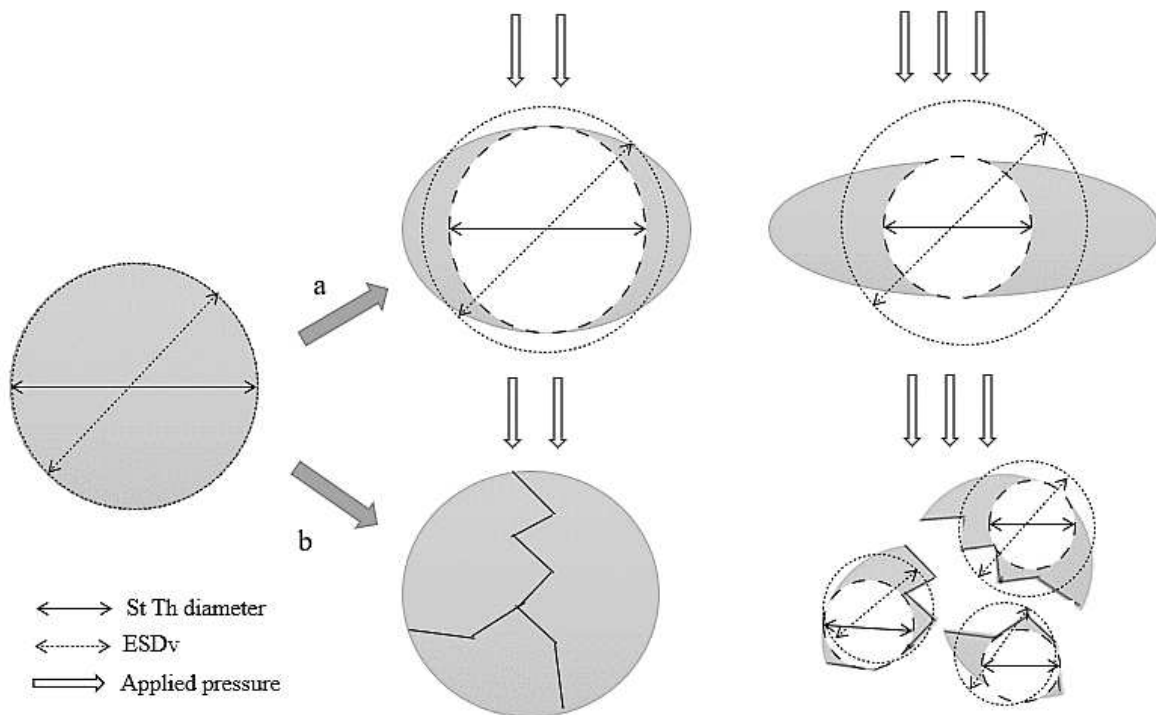
Fig. 16 shows that particles of MCC pellets with an ESDv higher than 300  $\mu\text{m}$  results from the merging of individual particles. This merging increases as the compaction pressure rises and more contact points and merging of surface area appear. For the Sugar pellets, Fig. 15 makes it

is possible to highlight the gradual appearance of small particles resulting from the fragmentation of bigger ones when compaction pressure increases. This phenomenon can be highlighted by the decrease of 13% in the d10 value of sugar sphere ESDv between 0 and 50 MPa. Concerning MCC pellets, the appearance of such a small size fraction is absent from the ESDv size distribution which is coherent with a plastic deformation. These results concerning both the evolution of St Th and ESDv according to compaction pressure make it possible to quantitatively differentiate plastic deformation from fragmentary behavior during compaction.



**Fig. 16:** Particle merging phenomenon in 11 mm diameter tablets of MCC pellets at 300 MPa.

As shown in Fig. 17, the change in structure thickness diameter of a plastic or fragmentary material is different. Upon compression, plastic material deforms so that their St Th decreases but their volume remains constant. ESDv of plastic particles thus remains constant during compression. When considering brittle material, compaction induces fragmentation of some particles which translates into a decrease of both St Th and ESDV (due to a decrease in the volume of the particle). Thus, following the change of these two morphometric parameters during compaction makes it possible to distinguish between the materials with opposite behavior (plastic vs brittle). It is mentioned that due to the long calculation time (over 4 h) and the pixel limited resolution of acquisition, XMT is not meant to be used as an analytical tool to express exact particle size and particle size distribution but as an indicator of the size and distribution evolution.



**Fig. 17:** 2D representation of the change of the St Th and ESDv diameter under pressure in ductile material (a) and brittle material (b).

#### IV. Conclusion

The objective of this study was to develop a methodology combining X-ray micro-computed tomography and experimental compaction to evaluate pellet deformation behavior under stress. The approach of uniaxial sollicitation of the particles constituting the medium to determine the mechanical properties (Young's modulus, breaking point...) is not effective because it requires reproducing the test on a very important number of particles to obtain representative data. Thus, traditionally, the deformation behavior of materials undergoing compaction is evaluated on overall particle bed behavior scale by reduction of the bed volume according to compaction pressure. The modeling of the evolution of the powder bed volume properties as a function of the applied stress, makes it possible to determine parameters that distinguish between materials undergoing brittle failures or showing a ductile behavior. The tomographic acquisitions and the image processing that followed the compression showed a different evolution of the morphometric parameters (ESDv and St Th) which are able to quantify particle size evolution and explain particle deformation and fragmentation behavior. A plastic material will show a St Th decrease while the ESDv remains constant during compression. A fragmenting brittle material will show a decrease in both parameters (St Th and ESDv). These behaviors were

confirmed by three different modeling equations of the experimental compression profiles thus validating the morphometric parameters. Additionally, by using material specific properties (Young's and Shear moduli) the elasto-plastic provides insight on the particle deformation behavior that can be related to individual particle deformation. This work describes an original approach in which XMT can be used as a tool to evaluate particle behavior under compression. Although there are some limitations regarding the image analysis algorithm used (watershed separation and pixel resolution), this work lays the ground for deeper understanding of individual particles undergoing compression within a particle bed. XMT can provide more detailed information on the individual particle shape modifications as well as localized deformation within the compact. This promising methodology can be used in future work to help chose the formulation strategies for pharmaceutical tablet compacts, as it allows to explain how material deformation mechanism takes place during the compaction process and to formulate with specifically chosen excipients to accommodate active ingredients or specific tablet properties.

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

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

#### **Acknowledgements**

This work was supported by the Algerian Ministry of High Education and Scientific Research through the funding of the Ph D of Imen BOUDINA.

## References

- [1] N. Yadav, A. Verma, Pharmaceutical pellets: a versatile carrier for oral controlled delivery of drugs, *Indian J. Pharm. Educ.* 50 (2016) S146–S160.
- [2] T.T.L. Nguyen, *Extrusion-Spheronization of Pharmaceutical Products: System for the Delivery of Active Ingredients which are Poorly Soluble by Oral Route*, université de Strasbourg, 2017.
- [3] M.E.M. Teran, *Development and Evaluation of Controlled Release Pellets in Orodispersible Tablets for Pediatric Use*, Université du Droit et de la Santé-Lille II., 2016
- [4] R. Bodmeier, Tableting of coated pellets, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 43 (1) (1997) 1–8.
- [5] N. Jawahar, P.H. Anilbhai, Multi unit particulates systems (MUPS): a novel pellets for oral dosage forms, *J. Pharm. Sci. Res.* 4 (9) (2012) 1915.
- [6] E. Gryczová, K. Kubova Dvorackova, M. Rabišková, Evaluation of pellet friability, *Ceska Slov. Farm.* 58 (2009) 9–13.
- [7] J. Pinto, M. Lameiro, P. Martins, Investigation on the co-extrudability and spheronization properties of wet masses, *Int. J. Pharm.* 227 (1–2) (2001) 71–80.
- [8] U. Quintavalle, et al., Preparation of sustained release co-extrudates by hot-melt extrusion and mathematical modelling of in vitro/in vivo drug release profiles, *Eur. J. Pharm. Sci.* 33 (3) (2008) 282–293.
- [9] D. Markl, J.A. Zeitler, A review of disintegration mechanisms and measurement techniques, *Pharm. Res.* 34 (5) (2017) 890–917.
- [10] V. Khot, et al., Optimisation of granulation techniques for development of tablet dosage form, *Indo Am. J. Pharm. Sci.* 4 (12) (2017) 4626–4639.
- [11] J. Nordström, et al., On the physical interpretation of the Kawakita and Adams parameters derived from confined compression of granular solids, *Powder Technol.* 182 (2008) 424–435.
- [12] E. Rondet, T. Ruiz, B. Cuq, Rheological and mechanical characterization of wet agglomerates processed in low shear mixer, *J. Food Eng.* 117 (1) (2013) 67–73.
- [13] E.N. Landis, D.T. Keane, X-ray microtomography, *Mater. Charact.* 61 (12) (2010) 1305–1316.



- [14] L.A. Feldkamp, L.C. Davis, J.W. Kress, Practical cone-beam algorithm, *J. Opt. Soc. Am. A* 1 (6) (1984) 612–619.
- [15] P.J. Withers, et al., X-ray computed tomography, *Nature Rev. Methods Primers* 1 (1) (2021) 18.
- [16] L. Farber, G. Tardos, J.N. Michaels, Use of X-ray tomography to study the porosity and morphology of granules, *Powder Technol.* 132 (1) (2003) 57–63.
- [17] C.Y. Wu, et al., Numerical and experimental investigation of capping mechanisms during pharmaceutical tablet compaction, *Powder Technol.* 181 (2) (2008) 121–129.
- [18] I.C. Sinka, et al., Measurement of density variations in tablets using X-ray computed tomography, *Int. J. Pharm.* 271 (1) (2004) 215–224.
- [19] X. Jia, R.A. Williams, From microstructures of tablets and granules to their dissolution behaviour, *Dissolution Technol.* 13 (2) (2006) 11.
- [20] G.G. Bellido, et al., The bubble size distribution in wheat flour dough, *Food Res. Int.* 39 (10) (2006) 1058–1066.
- [21] F. Koksel, et al., The bubble size distribution and its evolution in non-yeasted wheat flour doughs investigated by synchrotron X-ray microtomography, *Food Res. Int.* 80 (2016) 12–18.
- [22] J. Friedrich, et al., Characterization of particle size standard NIST 1019b with Synchrotron X-ray microtomography and digital data extraction, *Part. Part. Syst. Charact.* 29 (2012) 35–42.
- [23] X. Fu, et al., Investigation of particle packing in model pharmaceutical powders using X-ray microtomography and discrete element method, *Powder Technol.* 167 (3) (2006) 134–140.
- [24] X. Fu, et al., Application of X-ray microtomography and image processing to the investigation of a compacted granular system, *Part. Part. Syst. Charact.* 23 (3–4) (2006) 229–236.
- [25] C.-Y. Yang, X.-Y. Fu, Development and validation of a material-labeling method for powder process characterization using X-ray computed tomography, *Powder Technol.* 146 (1) (2004) 10–19.
- [26] J.T. Fell, J.M. Newton, Determination of tablet strength by the diametral compression test, *J. Pharm. Sci.* 59 (5) (1970) 688–691.

- [27] J. Berggren, G. Alderborn, Effect of drying rate on porosity and tableting behaviour of cellulose pellets, *Int. J. Pharm.* 227 (1) (2001) 81–96.
- [28] R.N. Elsergany, L.W. Chan, P.W.S. Heng, Influence of the porosity of cushioning excipients on the compaction of coated multi-particulates, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 152 (2020) 218–228.
- [29] R.W. Heckel, Density-pressure relationships in powder compression, *Trans. Metal. Soc. AIME* 221 (1961) 671–675.
- [30] J.A. Hersey, J. Rees, The effect of particle size on the consolidation of powders during compaction, *Particle Size Analysis* (1970) 33–41.
- [31] R. Benabbas, et al., Performance evaluation of a novel biosourced co-processed excipient in direct compression and drug release, *Polymers* 13 (6) (2021) 988.
- [32] E. Walker, The properties of powders. Part VI. The compressibility of powders, *Trans. Faraday Soc.* 19 (July) (1923) 73–82.
- [33] N. Tarlier, et al., Deformation behavior of crystallized mannitol during compression using a rotary tablet press simulator, *Int. J. Pharm.* 547 (1) (2018) 142–149.
- [34] J.M. Sonnergaard, A critical evaluation of the Heckel equation, *Int. J. Pharm.* 193 (1) (1999) 63–71.
- [35] S. Nezamabadi, et al., Modelling the compaction of plastic particle packings, *Computational Particle Mech.* (2021) 1–8.
- [36] M. van Hecke, Jamming of soft particles: geometry, mechanics, scaling and isostaticity, *J. Phys. Condens. Matter* 22 (3) (2010) 0953–8984.
- [37] M. Konret, J. Vanderberghe, Comparison of laser grain size analysis with pipette and sieve analysis: a solution for the underestimation of the clay fraction, *Sedimentology* 44 (3) (1997) 523–535.
- [38] S.J. Blott, K. Pye, GRADISTAT: a grain size distribution and statistics package for the analysis of unconsolidated sediments, *Earth Surf. Process. Landf.* 26 (11) (2001) 1237–1248.
- [39] G. Eshel, et al., Critical evaluation of the use of laser diffraction for particle-size distribution analysis, *Soil Sci. Soc. Am. J.* 68 (3) (2004) 736–743.

- [40] J.G. Rodríguez, A. Uriarte, Laser diffraction and dry-sieving grain size analyses undertaken on fine- and medium-grained Sandy Marine sediments: a note, *J. Coast. Res.* 25 (1 (251)) (2009) 257-264.
- [41] M. Jonasz, Size, shape, composition, and structure of microparticles from light scattering, in: J.P.M. Syvitski (Ed.), *Principles, Methods and Application of Particle Size Analysis*, Cambridge University Press, Cambridge 1991, pp. 143–162.
- [43] Bruker, CTan manual, Morphometric Parameters in ct-analyser, Skyscan, 2009.
- [44] G.E. Reier, R.F. Shangraw, Microcrystalline cellulose in tableting, *J. Pharm. Sci.* 55 (5) (1966) 510–514.
- [45] K.M. Picker, The use of carrageenan in mixture with microcrystalline cellulose and its functionality for making tablets, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 48 (1) (1999) 27–36.
- [46] G. Thoorens, et al., Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment—a review, *Int. J. Pharm.* 473 (1) (2014) 64–72.
- [47] J.B. Schwartz, N.H. Nguyen, R.L. Schnaare, Compaction studies on beads: compression and consolidation parameters, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 20 (20) (1994) 3105–3129.
- [48] S. Westermarck, et al., Microcrystalline cellulose and its microstructure in pharmaceutical processing, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 48 (3) (1999) 199–206.
- [49] S.I.F. Badawy, D.B. Gray, M.A. Hussain, A study on the effect of wet granulation on microcrystalline cellulose particle structure and performance, *Pharm. Res.* 23 (3) (2006) 634–640.
- [50] J. Staniforth, M. Chatrath, Towards a new class of high functionality tablet binders. I: quasi hornification of microcrystalline cellulose and loss of functionality, *Pharm. Res.* 13 (9) (1996) S208.
- [51] L. Maganti, M. Çelik, Compaction studies on pellets I. Uncoated pellets, *Int. J. Pharm.* 95 (1) (1993) 29–42.
- [52] L. Maganti, M. Çelik, Compaction studies on pellets: II. Coated pellets, *Int. J. Pharm.* 103 (1) (1994) 55–67.

- [53] A.-S. Persson, et al., Compression analysis for assessment of pellet plasticity: identification of reactant pores and comparison between Heckel, Kawakita, and Adams equations, *Chem. Eng. Res. Des.* 110 (2016).
- [54] S. Patel, A.M. Kaushal, A.K. Bansal, Mechanistic investigation on pressure dependency of Heckel parameter, *Int. J. Pharm.* 389 (1) (2010) 66–73.
- [55] N.A.K. Du Hyung Choi, et al., Material properties and compressibility using Heckel and Kawakita equation with commonly used pharmaceutical excipients, *J. Pharm. Invest.* 40 (4) (2010) 237–244.
- [56] A.L. Skelbæk-Pedersen, et al., Investigation of the effects of particle size on fragmentation during tableting, *Int. J. Pharm.* 576 (2020), 118985.
- [57] R.J. Roberts, Particulate analysis – mechanical properties, *Solid State Characterization of Pharmaceuticals 2011*, pp. 357–386.
- [58] I. Ilić, et al., Deformation properties of pharmaceutical excipients determined using an in-die and out-die method, *Int. J. Pharm.* 446 (1–2) (2013) 6–15.
- [59] D. Hooper, et al., A modern approach to the Heckel equation: the effect of Compaction Pressure on the yield pressure of ibuprofen and its sodium salt, *J. Nanomed. Nanotechnol.* 7 (2016) 1–6.
- [60] A.B. Bashaiwoldu, F. Podczeck, J.M. Newton, A study on the effect of drying techniques on the mechanical properties of pellets and compacted pellets, *Eur. J. Pharm. Sci.* 21 (2) (2004) 119–129.
- [61] S. Patel, et al., Controlled-release domperidone pellets compressed into fast disintegrating tablets forming a multiple-unit pellet system (MUPS), *J. Drug Delivery Sci. Technol.* 45 (2018) 220–229.
- [62] N. Tarlier, et al., Compaction behavior and deformation mechanism of directly compressible textured mannitol in a rotary tablet press simulator, *Int. J. Pharm.* 495 (1) (2015) 410–419.

**Partie III: Mechanical approach for the  
evaluation of the crispiness of food granular  
products**

Le croustillant est un attribut textural très demandé par le consommateur. L'analyse sensorielle était toujours la méthode de référence permettant la perception de ce caractère. Néanmoins, cette méthodologie a montré certaines limites notamment en ce qui concerne le coût et la subjectivité de l'évaluation. Dans une perspective de valorisation de la méthodologie développée dans la partie précédente, l'étude ici vise à proposer une méthode physique permettant la caractérisation du croustillant des poudres alimentaires. L'approche repose sur la vérification de l'hypothèse qui attribue un comportement fragmentaire aux particules de la poudre croustillante. Le gari et la poudre des corns flakes sont les deux matériaux de l'étude. Leur comportement mécanique a été évalué à travers le paramètre  $P_y$  du modèle de Heckel qui a attribué un caractère plastique et fragmentaire pour les deux matériaux respectivement. L'étude sur différents incréments en teneur en eau a montré une sensibilité de ce paramètre vis-à-vis du rôle plastifiant de cette dernière, conduisant ainsi à une perte du croustillant. Et donc, le  $P_y$  a été prouvé comme un indicateur pertinent pour les propriétés croustillantes des poudres alimentaires. Cela a été par la suite évalué à travers une analyse sensorielle et instrumentale basée sur l'acoustique dans le but de la validation de la méthode développée. Enfin, la microtomographie à rayons X a permis le suivi de l'évolution du diamètre équivalent en volume ( $ESD_v$ ) avant et après compression, ce qui a montré deux évolutions différentes selon le comportement mécanique des deux matériaux.

Le travail dans cette étude ont fait l'objet de la deuxième partie de ce manuscrit, dont les résultats ont été validés à travers un article soumis :

**Article 2 : Boudina et al. (2022a). " Mechanical approach for the evaluation of the crispiness of food granular products". *Soumis au journal Food structure***

## Mechanical approach for the evaluation of the crispiness of food granular products

**Imen Boudina<sup>1,2</sup>, Michèle Delalonde<sup>2</sup>, Laurène Koegel<sup>1,2</sup>, Isabelle Maraval<sup>2</sup>, Nelly Forestier-Chiron<sup>2</sup>, Romain Domingo<sup>2</sup>, Julien Ricci<sup>2</sup>, Tahmer Sharkawi<sup>1</sup> & Eric Rondet<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ICGM, Univ Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier, France.

<sup>2</sup> QualiSud, Université de Montpellier, Avignon Université, CIRAD, Institut Agro, IRD, Université de la Réunion, Montpellier France.

### Abstract

Crispiness of food products is a key parameter for consumer acceptance. Available methods to evaluate this textural attribute are considered subjective and have limitations. They are particularly difficult to implement when food granular products are considered. The present study aims to provide a physical characterization method of the crispiness of food granular products (gari and grinded corn flakes) based on the modeling of the compression cycle and the determination of the  $P_y$  (yield pressure) parameter derived from the Heckel model. High  $P_y$  values, attributed to the brittle behavior, are indicative of product crispiness while low  $P_y$  values are representative of a plastic behavior and low crispiness feeling. The loss in crispiness is concomitant with a decrease in  $P_y$  values. Furthermore,  $P_y$  parameter showed sensitivity to the plasticizing effect of water. This evaluation of crispiness based on a physical method was validated through a sensory panel evaluation and an acoustic measurement which are both considered as reference methods for crispiness evaluation. The brittle/plastic behavior attributed to crispy/non crispy products respectively was confirmed through image analysis using X-ray microcomputed tomography (XMT). The latter made it possible to distinguish the brittle from the plastic behavior by particle size distribution evaluation. This work suggests that the  $P_y$  value is a relevant indicator for the crispiness evaluation of granular food products. This physical characterization is expected to contribute in food engineering as an alternative method for evaluating the crispiness of granular materials in a simpler and a more objective way.

**Key words:** Crispiness, granular materials, brittle, compression cycle, yield pressure.

## I. Introduction

Food texture is one of the most important and critical parameters for consumer acceptance and perception. Among textural characteristics, crispiness is a greatly sought attribute which is expected for many food products such as fries, chips, breakfast cereals, breadcrumbs, appetizer cakes, as well as other products less known and specific to some countries such as gari in west of Africa and Brazil (Escobar *et al.*, 2021)

According to Chen *et al.* (Chen *et al.*, 2005), “crispy” is the most frequently used word describing a textural attribute. There is a general agreement that “crispy” and “crunchy” sensations are related to the fracture properties of food materials (Luyten *et al.*, 2004; Roudot, 2004), however, there is no clear distinction between the meaning of these two attributes (Luyten *et al.*, 2004). “Crispy” is sometimes used to characterize attributes described by others as “crunchy” (Chauvin *et al.*, 2008) and *vice versa*. Considering mechanical properties, crispy and crunchy food products are difficult to deform plastically, they behave as a brittle material that breaks easily. Difference between crispy and crunchy could lie in the fact that a series of successive mechanical events is required for crunchy behavior, but a single fracture event may serve for the crispy products (Luyten *et al.*, 2004). These mechanical events produce high-frequency sounds for crispy products, and low frequency ones for crunchy products (Luyten *et al.*, 2004; Tunick *et al.*, 2013). Nevertheless, the crispiness perception varies widely depending on individuals and country of origin (Bourne, 2002). One of the most important factors that can affect the crispiness of food products is their water content (Primo-Martín & Van Vliet, 2009; Raleng *et al.*, 2019; Sauvageot & Blond, 1991; Silva-Espinoza *et al.*, 2020; Silva-Espinoza *et al.*, 2021). Its increase can dramatically decrease the crispiness of the product; as a result of both the brittle-ductile transition and to the change in glass transition temperature (Li, 2010).

The most popular way to measure the crispiness or crunchiness is the sensory panel test based on human perception. Several studies were reported using a sensory descriptive evaluation on potato chips (Salvador *et al.*, 2009), corn flakes (Andreani *et al.*, 2020; Chaunier *et al.*, 2005; Dias-Faceto *et al.*, 2020) and other dry foods (Andreani *et al.*, 2020; Dias-Faceto *et al.*, 2020). However, the sensory analysis presents some limitations: it is expensive, time consuming and subjective to panel perception, consumers’ cultural background (Lawless & Heymann, 1999; Roudot, 2004), and terminologies that are used to describe the attribute (Hanada, 2020; Lawless & Heymann, 1999).



Texture analysis seems to be the most common instrumental technique to measure the crispiness or crunchiness objectively and efficiently. It lies on the evaluation of structural properties determined by mechanical deformation based on the resistance to compression. Nevertheless, each compression probes and operating conditions can differently solicit the product, and identify several food textural parameters. This makes it difficult to have standard instrumental measurement method (Andreani *et al.*, 2020; Kilcast, 2004). Correlating the latter with sensory evaluation may increase the efficiency and accuracy of texture measurement (Gilbert *et al.*, 2013). Concerning acoustic evaluation of food texture, the limitation lies in the fact that it provides a series of signals that are difficult to interpret. In some cases, the data should be filtered in a way to eliminate the noise associated to the texture analyzer. Furthermore, the microphone used must be sensitive enough to detect all the sounds released by the food material. The perception of the texture associated with the acoustic measurements has been reported in several studies and generally correlated with previous sensory analysis (Andreani *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2005; Dias-Faceto *et al.*, 2020; Çarşamba *et al.*, 2018; Jakubczyk *et al.*, 2017; Salvador *et al.*, 2009). However, these studies differ in terms of the protocols used which are dependent on the nature of the analyzed food product.

The evaluation of crispiness or crunchiness is even more complex when considering food granular materials, which are being increasingly used by the food industry (Bhandari, 2013). There are many examples of these food products being consumed for their textural attribute: breadcrumbs that are sprinkled on some food products so as to increase the crispiness sensation, preparations based on brewer's yeast and cereals sprinkled on dishes or salads extemporaneously, breakfast cereals, cassava powders called gari consumed as snacks or sprinkled on stews particularly sought after by the west african and brazilian consumers (Escobar *et al.*, 2021).

To the best of our knowledge, reported studies about physical and sensory crispiness or crunchiness characterization of food products, focus on large non granular matrix such as corn-based snacks (Diaz *et al.*, 2015), French fries (Gouyo *et al.*, 2021) and cereal extrudates (Zhang *et al.*, 2014). No attention has been paid to the physical evaluation of crispiness or crunchiness of food granular samples. Due to difficulties in sample positioning but also to statistical significance of the results, small particles whose diameter is lower than a few millimeters and whose forms are irregular can't be investigated individually when considering mechanical or acoustical properties. To overcome this limitation, a possible approach consists in measuring the acoustical and mechanical behavior at the scale of a particle granular bed. The mechanical

behavior can be measured under compression stress to obtain parameters linked to the deformation at the individual particle scale. These parameters are obtained after stress-strain curves modeling using various models (Heckel, Walker, Kawakita models (Heckel, 1961; Walker, 1923) in a suitable stress domain. Heckel model, developed initially for metallic powders, is the most popular to model the compression. It makes it possible to measure the mean yield pressure ( $P_y$ ), given by the inverse value of the curve slope in the relation between  $\ln(1/n)$  and  $P$  (where  $n$  and  $P$  are respectively the porosity of the granular material bed and the uniaxial pressure) (Boudina *et al.*, 2021).  $P_y$  gives information about the mechanical properties of the particles constituting the granular material bed. High values of  $P_y$  are associated with brittle materials and, lower values are representative of a plastic material (Benabbas *et al.*, 2021; Hooper *et al.*, 2016; Özalp *et al.*, 2020). The presence of a  $P_y$  threshold value marking the transition between the plastic and brittle behavior remains very controversial (Hooper *et al.*, 2016; Sonnergaard, 1999). In the pharmaceutical industry  $P_y$  is used to evaluate the mechanical behavior of particles during tablets compression. In this area, the study of the variation of the  $P_y$  value as a function of the compression velocity during uniaxial compression, allows to determine a parameter called the Strain Rate Sensitivity (SRS) whose value enables to discriminate between brittle and plastic granular materials. The deformation of plastic materials is more sensitive to the compression velocity which results in greater variations in the measured  $P_y$  value, compared to brittle materials. Thus, the SRS will be higher for plastic materials than for brittle ones (Katz & Buckner, 2013; Kim *et al.*, 1998).

This study aims to develop a physical test for the characterization of the crispiness or crunchiness of food granular samples, based on the use of uniaxial compression tests and the modeling of stress/strain curves using Heckel model. This allows to obtain, for food granular samples,  $P_y$  values whose relative intensity with respect to reference materials (microcrystalline cellulose as a plastic model (Benabbas *et al.*, 2020) and sucrose as a brittle granular material model (Duncan-Hewitt & Weatherly, 1990) could allow to discriminate crispy or crunchy food products (brittle) from non-crispy or non-crunchy (plastic) ones. Heckel modeling applied at two compression velocities also allows to determine the SRS value, so as to identify the material dependence on its compression velocity. The proposed work focused on determining these two parameters ( $P_y$  and SRS) as relevant indicator of the crispiness/crunchiness of food granular samples (sucrose, gari, grinded corn flakes), and their ability to highlight the plasticizing effect of water. These results were supported by 3D imaging obtained by X-ray microtomography (XMT). XMT is a non-destructive method that provides a 3D image for the inner and the outer

structure of the sample by measuring the attenuation of X rays beam passing through it at different angular orientations (Landis & Keane, 2010). Following scanning of the object, a backprojection algorithm (Feldkamp *et al.*, 1984) combines radiographic projections in order to obtain two-dimensional sections of the sample, which thereafter allows to reconstruct the sample in three dimensions. The final image is composed of voxels having different grey levels corresponding to different density values (Withers *et al.*, 2021). XMT seems to be a good nondestructive alternative for the classical granulometric analysis methods such as SEM, laser diffraction and sieving. Nevertheless, and contrary to XMT, these last methods cannot be applied on cohesive compacts. XMT allows to identify the mechanical behavior (brittle vs. plastic) of granular materials, by following up the evolution of the particle size distributions before and after compression based on the Equivalent Volume Sphere Diameter (ESD<sub>v</sub>) (Boudina *et al.*, 2021). Finally, the results were compared with those obtained from acoustic and sensory evaluation, which served as reference methods to determine the crispiness or crunchiness of food products.

## **II. Materials and Methods**

### **II.1. Materials**

Four granular samples were used in this work. Powders of extra pure sucrose (E. MERCK AB, Stockholm), and microcrystalline cellulose (microcrystalline cellulose VIVAPUR® 102, JRS Pharma, Germany), known to have a brittle and plastic behavior respectively, were used as reference materials. Gari obtained from Benin local production (Escobar *et al.*, 2021) and commercial corn flakes cereals (U, Rungis cedex. France) were used as food granular materials. Gari was chosen for its crispy attribute sought for certain consumption modes. Corn flakes was expected to have a significantly higher crispiness. Corn flakes were previously grinded into coarse powder, followed by a granulometric selection to remove the small particles for sakes of homogeneous particle size distribution between the different granular materials.

Particle size distribution obtained by diffraction laser method gives the following values of ( $d_{50} - \text{span} = (d_{90}-d_{10})/d_{50}$ ) for the different granular materials: sucrose (378  $\mu\text{m}$  – 1.63  $\mu\text{m}$ ); microcrystalline cellulose (224  $\mu\text{m}$  – 0.73  $\mu\text{m}$ ); grinded corn flakes (499  $\mu\text{m}$  – 0.9  $\mu\text{m}$ ) and gari (508  $\mu\text{m}$  – 0.83  $\mu\text{m}$ ).

## **II.2. Methods**

### **II.2.1. Granular materials properties**

Tapped density (Table I) was measured on each granular material according to the standard of European Pharmacopeia (Ph. Eur 10 ed.) in order to determine the minimal porosity which can be reached after 2500 taps (Schüssele & Bauer-Brandl, 2003). The tapped volume obtained was used to calculate the tapped porosity which constitutes the threshold from which any decrease in porosity under the effect of a compression is no longer linked to particle rearrangement but to their deformation. The determination of this tapped porosity constitutes a first guide to validate the choice of the range of application of Heckel equation.

True density ( $\rho^*$ ) (Table I) of all granular samples was measured in triplicate using helium pycnometer (Multi Volume 1305, MICROMERETICS, USA). It is evaluated after the micronization of all granular samples, in order to remove any occluded porosity that may be present.

### **II.2.2. Modification of the water content of the granular samples**

Dry basis water content (w) of granular samples was measured in a moisture analyzer (Sartorius MA37, Germany). Considering the plasticizing effect of water and its impact on crispiness, specific water content for gari and grinded corn flakes was set to evaluate the sensitivity of some parameters resulting from the analysis of the compression cycle to the water content.

A fraction of the batch of grinded corn flakes which had an initial water content of 3.4% was humidified by introducing the sample into a vessel (during 26 h) in which the relative humidity was maintained at 75% with a NaCl saturated solution (pro analysi, Merck KGaA, Darmstadt, Germany)

Conversely, a fraction of the batch of gari which had an initial water content of 12.6% was totally dried (in order to obtain the dried gari sample) in a ventilated oven for 96 h at 75°C until constant mass was attained. During the drying period, several samples with different water contents (2, 4, 5.5, 7.6, 8.9 and 11.7%) were collected to obtain gari with water contents between the initial gari (w = 12.6%) and the dried gari (w = 0%). Samples with higher water

contents (20, 23.8 et 25%) were obtained by wetting the native gari using different amounts of water.

### **II.2.3. Study of the behavior of granular samples during compression**

#### **II.2.3.1. Experimental setup**

Uniaxial compression tests were used to evaluate the mechanical properties in an attempt to correlate the results to the crispiness of food granular materials. The granular material compression is performed using a compression simulator Styl'One Evolution (Medelpharm, France) equipped with force sensors (strain gauges), using 11.28 mm flat round punches. The granular material mass introduced into the die varied between 400 and 600 mg, depending on the granular material density, so as to obtain a height of 3.5 mm for the elaborated compacts. The evolution of the granular bed deformation and densification as a function of the normalized applied stress was evaluated.

Compression cycle setting (V-shape cycle) was chosen in order to obtain a constant displacement velocity during compression. The punch displacement in the die was collected using Analis<sup>®</sup> (Medelpharm, France) software.

#### **II.2.3.2. Heckel modeling analysis (Py and SRS index)**

For Heckel modeling (Heckel, 1961), three compacts of the studied materials were used. Heckel mean yield pressure (Py) is given as the reciprocal value of the slope of the curve obtained according to the following equation:

$$\ln\left(\frac{1}{1-\frac{m}{\rho_s^*V}}\right) = KP + A \quad (\text{Eq. 1})$$

In the equation,  $1 - \frac{m}{\rho_s^*V}$  is the porosity ( $n$ ) of the compressed granular material bed,  $V$  is the compact volume which decreases during compression, and  $m$  is the introduced granular material mass.  $P$  is the compaction pressure;  $K$  is the slope of the linear part of the plot (with the best  $R^2$  fit) and  $A$  is the Y axis intercept with the linear part of the Heckel plot.

In the literature, a significant attention has been paid to the analysis of the Heckel data, especially to identify the appropriate linear part of the Heckel plot to calculate the  $P_y$  (Katz &

Buckner, 2013; Rue & Rees, 1978; York, 1979). As each granular material responds differently to the applied stress during compression, the choice of the linear part of the Heckel plot to calculate the  $P_y$ , was based on a specific porosity range corresponding to porosity values lower than that obtained for the close random packing ( $n = 36\%$ ). For polydispersed and non-spherical media such as most granular materials, we can assume that this state is reached for porosities lower than those obtained under 2500 vibrations (tapped porosity, Table I). Thus, for a better safety margin,  $P_y$  was calculated on the linear part of the Heckel plot starting from 25% of porosity. Beyond 15% of porosity, it is no longer assured that the individual particles mechanical properties are considered without being influenced by the elastic deformation of the compact. Thus, a range of porosity between 25 and 15% is retained to calculate the  $P_y$  values of each product.

The  $P_y$  of the Heckel model was used to calculate the SRS (Strain Rate Sensitivity) (Roberts & Rowe, 1985) in order to compare the mechanical properties of materials. The SRS was calculated following Eq. (2) where  $P_{y1}$  and  $P_{y2}$  are obtained from two uniaxial compression tests characterized with opposite punch velocities of 0.033 mm/s ( $P_{y1}$ ) and 300 mm/s ( $P_{y2}$ ).

$$SRS (\%) = \frac{P_{y2} - P_{y1}}{P_{y2}} \cdot 100 \quad (\text{Eq. 2})$$

In pharmaceutical powder compression, the SRS allows to identify plastic vs brittle materials by identifying a time-dependent/non-dependent behavior, when a stress is applied. This ratio has been developed using a compression simulator that can reach two opposite punch velocities. With the V-shape cycle used in this study, the lowest and highest velocities achievable were 1 mm.s<sup>-1</sup> ( $P_{y1}$ ) and 500 mm.s<sup>-1</sup> ( $P_{y2}$ ) respectively.

#### **II.2.4. Sorption isotherms**

Water vapor sorption kinetics were performed at 25°C using a controlled atmosphere micro-balance (IGASORP-CT, Hiden Isochema, Warrington, UK), which enables recording the water vapor uptake of the materials as a function of time for ten successive relative humidity (RH) steps (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 and 93%). Approximately 15 mg of material was deposited in the sample compartment. After the cycle, the sample undergoes a treatment at 70°C 0% RH for 24 hours, then is placed in a ventilated oven at 103°C for the determination of its

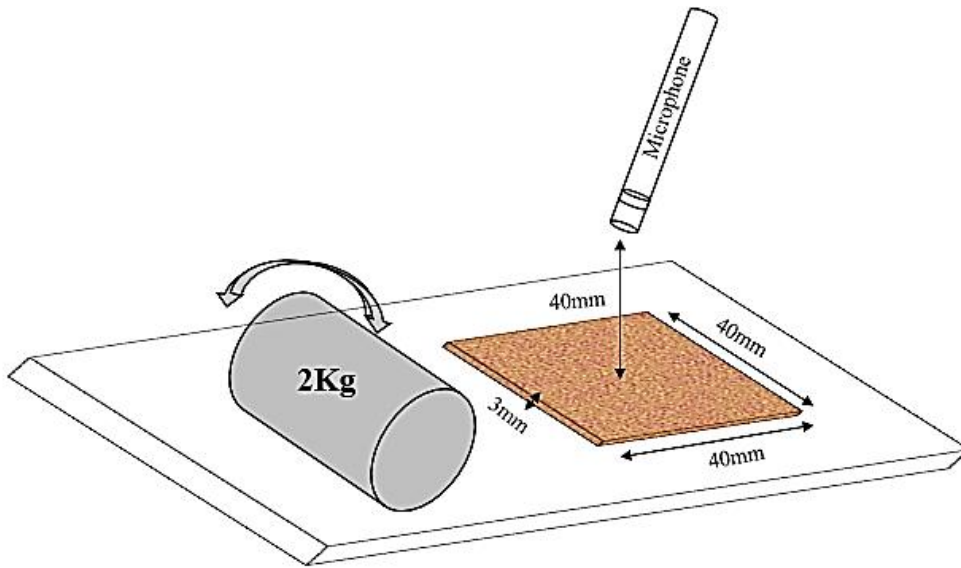
dry mass. Water vapor sorption isotherms were established from the equilibrium moisture contents at each RH step. Tests are performed in duplicate.

### **II.2.5. Sensory analysis**

In order to identify the relevance of the method based on the determination of the  $P_y$  as an objective physical indicator for the crispiness perception, a sensory analysis was conducted to validate this method. This was carried out in the sensory analysis laboratory of QualiSud UMR (CIRAD, Montpellier, France) with a room capacity of 16 boxes equipped with adaptable light. Three coded samples of gari with different water contents (0%, 6% and 12%) were served to eleven panelist and chosen for the descriptive sensory evaluation. The panelists were trained according to the ISO 8586 (2012) standard. The crispiness defined as a high level of fracturability, is the only descriptor of relevance selected considering the purpose of our study. It was evaluated on a scale of 11 points from 0 to 10 (0: not crispy / 10: very crispy). The protocol consisted in introducing a small tea spoon ( $\approx 3$  g) of each sample into the mouth, and evaluating the crispiness after 1 to 2 chews. The average and the standard deviation were used to express each crispiness score. ANOVA test at significance level of 0.05 was carried out in order to assess a significant difference between the obtained results. The experimental design, which establishes the code and the order during evaluation for each served sample was carried out using XSLSTAT<sup>®</sup> (2021).

### **II.2.6. Acoustic measurements**

To complete the results of the sensory analysis and mechanical measurements, an acoustic evaluation of crispiness was also carried out by recording the sound generated by the sample fracture while undergoing a mechanical sollicitation. The granular material was placed on a rigid support (Fig. 1) to ensure its stability during measurements. In order to guarantee repeatability, the mass (3g), position and dimensions ( $40 \times 40 \times 3$  mm) of the granular material bed were kept constant in each test. The microphone (Bruel & Kjaer, Type 4188-A-021, Denmark) was placed at 40 mm from the center of the sample. The granular material sample placed on the support is mechanically stressed thanks to a 2 kg cylindrical load which was rolled on the granular material. The sound thus emitted was captured through the microphone, and allowed to plot the acoustic module (dB) as a function of time (s) using Stable Micro System – Exponent software. The mean and the standard deviations were calculated in quadruplicate for each sample.



**Fig. 1:** Schematic diagram of instrumental acoustic setup

### II.2.7. X-Ray Microcomputed tomography analysis (XMT)

For XMT evaluation, native and compacted granular materials (at 200 MPa) of raw gari and grinded corn flakes were analyzed. The aim of this section is to apply the methodology developed in our previous work (Boudina *et al.*, 2021) to quantify the evolution of the Volume Equivalent Sphere Diameters (ESD<sub>v</sub>) before and after compression. ESD<sub>v</sub> is the diameter of the sphere that would have the same volume as the discrete 3D object. It has actually been shown that ESD<sub>v</sub> remains constant before and after compression for plastic materials, whereas it decreases concerning brittle ones.

XMT imaging was carried out with a SkyScan 1272 (Bruker, Belgium) high resolution scanner. A known mass (*m*) of a sample previously introduced in a polystyrene sample holder was scanned at a nominal resolution of 4 μm. The current (*U*, eV), the intensity (*I*, μA) of the X-ray beam as well as the nature and thickness of filters, which vary according to the sample density variation were selected to obtain a 30% signal transmission in the denser part of the sample. The X-ray power source ( $P=U.I$ ) was kept constant at 10W. A camera pixel binning of 4032×2688 was applied. The scanned orbit of 180 degrees with a rotation step of 0.2° was chosen and adapted to the magnification.

Bruker's NRecon<sup>®</sup> software was used to reconstruct the scan projections into 2D images using Feldkamp algorithm. Gaussian smoothing, ring artefact reduction and beam hardening



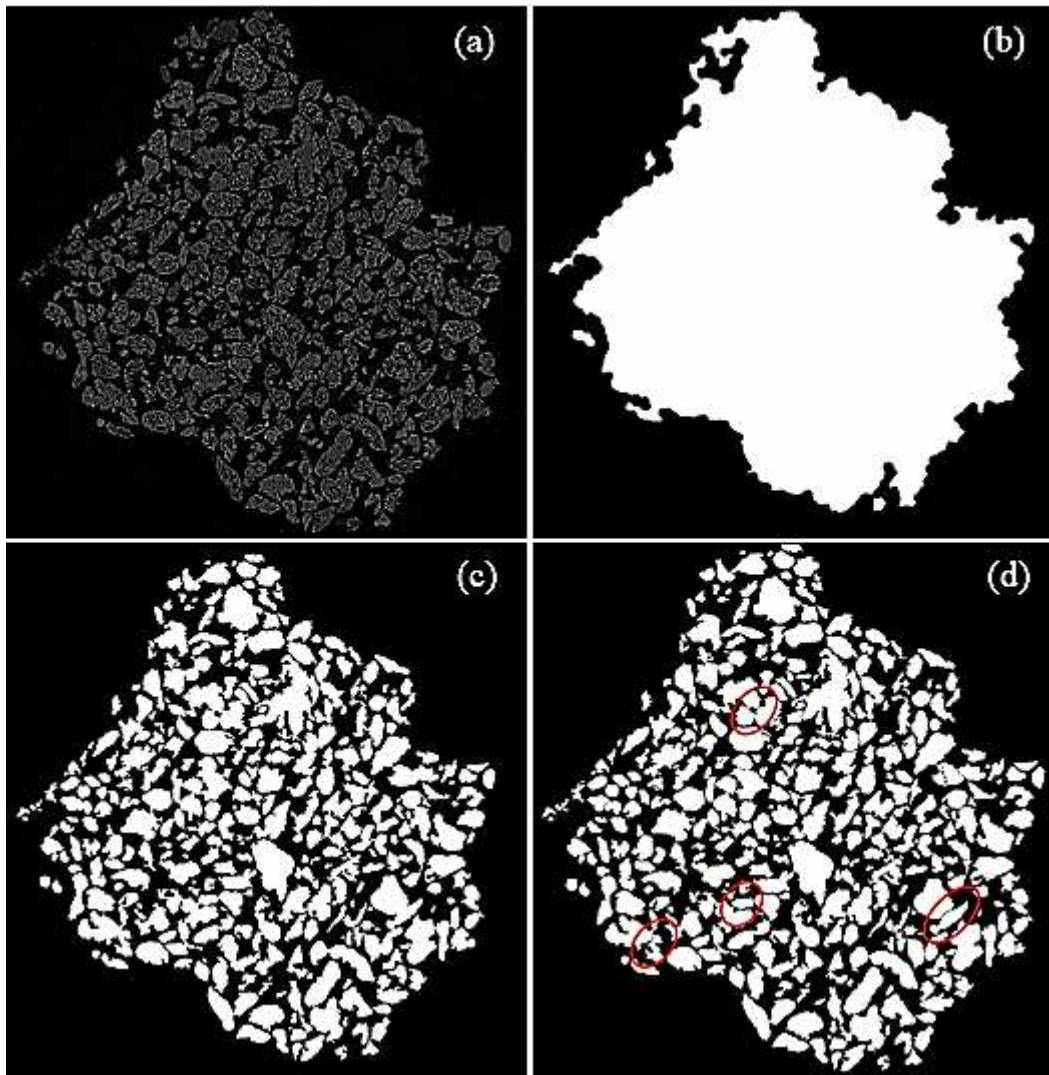
correction were applied. Volume rendered 3D images were generated using an RGBA transfer function in SkyScan CTVOx<sup>®</sup> software. Image analysis was performed using SkyScan CTAn<sup>®</sup> software.

Two image segmentations were successively carried out on the raw image (Fig.2a): the first one to define the sample volume of interest (VOI) (Fig. 2b) and the second one to define the object volume (granular material volume) within this VOI (Fig. 2c). To avoid subjective segmentation, grey level threshold was set by successive iterations in order to respect a volume object (V) equal to:

$$V = \frac{m}{\rho^*} \quad (\text{Eq. 3})$$

where m is the mass of the object subjected to acquisition and  $\rho^*$  is the true density of the material measured by a helium pycnometer (Table I).

A 3D watershed separation algorithm was applied with defined tolerance to separate particles which may have stuck together (Fig.2d)



**Fig. 2:** Image analysis steps applied on the gari. Raw image in grey levels (a), 2D representation of the volume of interest (VOI) (b), binarized image inside VOI (c), binarized image after the application of the watershed separation algorithm (d).

ESD<sub>v</sub> was calculated, on the compacts generated at 200 MPa with a punch velocity of 1 mm.s<sup>-1</sup> and 500 mm.s<sup>-1</sup>, from the 3D images for all individual binarized 3D objects within the VOI. The results are expressed in volume percentage. A granulometric decile (d<sub>50</sub>) is calculated from the obtained distributions.

### III. Results and discussion

#### III.1. Granular material properties

Table I depicts the water content values corresponding to the studied granular samples. The values vary in a fairly wide range of water content. The lowest being for sucrose (0.1%) and the highest for gari (12.6%). This high value for gari is in line with the maximum standard required for gari according to the Codex Alimentarius (CODEX STAN 151-1989), which recommends a maximum water content of 12%. Water content values of 3.4% and 8.9% were obtained for the grinded corn flakes before and after wetting respectively. Microcrystalline cellulose has an intermediate value of 4.6%. The latter is in line with the monography of European Pharmacopeia 10<sup>th</sup> Edition which sets a maximum value of 5%.

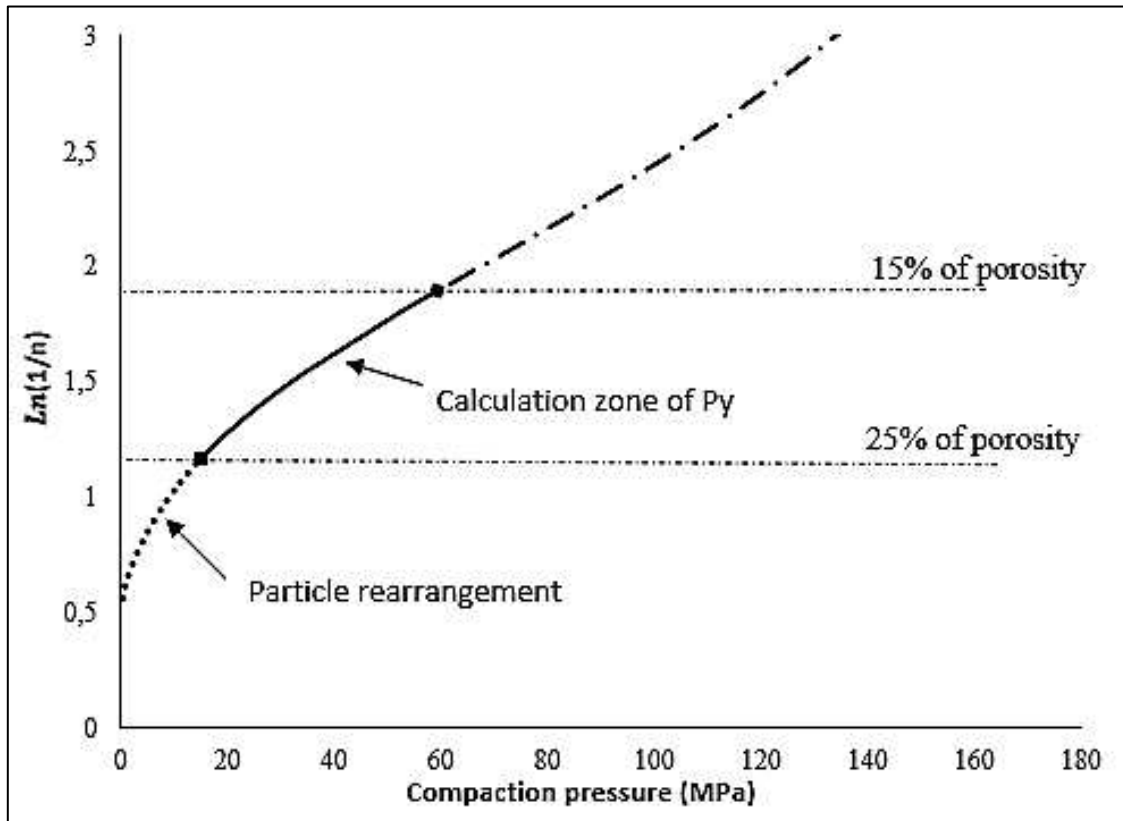
Table I presents true density and the tapped porosity values for all the granular samples. True density values are similar and in the order of magnitude of what is usually found for this type of granular materials of organic nature. Logically, adding or removing water changes the true density values by increasing it for the dried gari and decreasing it for the humidified grinded corn flakes. The values of the tapped densities allow to calculate tapped porosities which correspond to the lowest porosities that can be obtained under the effect of rearrangement due to vibrations. Thus, porosity domains above these values can be excluded for the calculation of the  $P_y$ .

**Table I:** Results of water contents, true densities and tapped porosities for studied granular samples

		<b>Water content (db)</b> (%) $\pm$ SD	<b>True density</b> (g/cm <sup>-3</sup> ) $\pm$ SD	<b>Tapped porosity</b> $\pm$ SD
<b>Native granular materials</b>	Sucrose	0.1 $\pm$ 0.0	1.58 $\pm$ 0.03	0.38 $\pm$ 0.00
	Microcrystalline cellulose	4.6 $\pm$ 0.3	1.56 $\pm$ 0.02	0.73 $\pm$ 0.00
	Gari	12.6 $\pm$ 0.3	1.40 $\pm$ 0.17	0.61 $\pm$ 0.00
	Grinded corn flakes	3.4 $\pm$ 0.3	1.47 $\pm$ 0.09	0.59 $\pm$ 0.08
<b>Modified granular materials</b>	Dried Gari	0 $\pm$ 0.0	1.47 $\pm$ 0,09	0.60 $\pm$ 0.02
	Humidified grinded corn flakes	8.9 $\pm$ 0.0	1.45 $\pm$ 0,06	0.53 $\pm$ 0.03

### III.2. Calculation of indicators correlated to the crispiness: $P_y$ and SRS

As explained in paragraph II.2.3.2. and depicted in schematic diagram of figure 3,  $P_y$  is calculated from the linear part of the Heckel plot corresponding to compact porosity values between 25% and 15%. In this part of the plot, the decrease in porosity is only due to deformation/breakage of the particles. The first rearrangement phase is excluded.

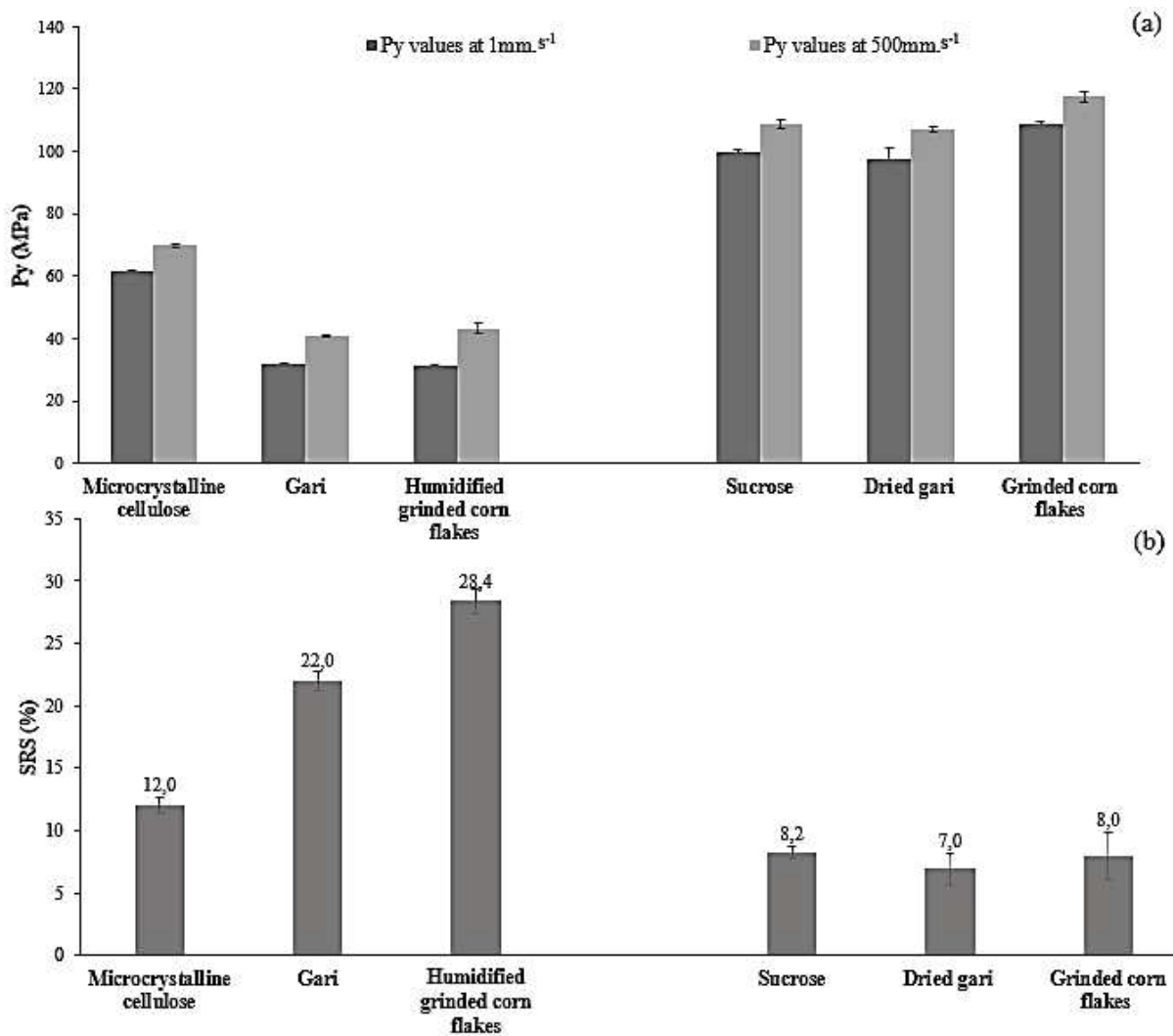


**Fig. 3:** Schematic diagram representing the different compression phases and the modeled part of the Heckel plot for the calculation of the  $P_y$

Table II summarizes, for two different compression velocities, the range of pressure used for the calculation of the  $P_y$  from the Heckel plot. The pressure range allowing to achieve compact porosities between 25% and 15% differs according to the material. Grinded corn flakes and dried gari require higher stresses to achieve the low porosity values, which indicates a higher resistance to re-arrangement and/or deformation at the particle scale for these two materials.

**Table II:** Heckel model and SRS results

		Compression at minimum velocity ( $1\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$ )			Compression at maximum velocity ( $500\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$ )			SRS values (%) $\pm$ SD
		Pressure range (MPa)		$P_y$ (MPa) $\pm$ SD	Pressure range (MPa)		$P_y$ (MPa) $\pm$ SD	
		-	+		-	+		
Native granular materials	Sucrose	21	71	$100 \pm 1$	18	80	$109 \pm 2$	$8.2 \pm 0.5$
	Microcrystalline cellulose	42	73	$61 \pm 1$	52	90	$70 \pm 1$	$12.0 \pm 0.6$
	Gari	24	40	$32 \pm 0$	34	59	$41 \pm 0$	$22.0 \pm 0.8$
	Grinded corn flakes	58	109	$109 \pm 1$	57	118	$118 \pm 2$	$8.0 \pm 2.0$
Modified Granular materials	Dried gari	59	109	$98 \pm 3$	66	126	$107 \pm 1$	$7.0 \pm 1.3$
	Humidified grinded corn flakes	24	40	$31 \pm 1$	34	58	$43 \pm 2$	$28.0 \pm 1.1$



**Fig. 4:** Py values for two different compression velocities (1 and 500 mm.s<sup>-1</sup>) (a) and SRS values (b) of the studied granular materials.

Figure 4.a shows the values of the yield pressure (Py) of the Heckel model for the two uniaxial sollicitation velocities for each studied sample. Microcrystalline cellulose considered as a reference for plastic materials, shows low Py values which are close to that reported in the literature (Benabbas *et al.*, 2020; Roberts *et Row.*, 1987). The Py values of gari and humidified grinded corn flakes which show lower Py values than microcrystalline cellulose suggest that these materials can be classified as plastic materials that deform easily and largely under stress. Conversely, dried gari and grinded corn flakes show high Py values close to that found with sucrose. Based on the literature, which attributes brittle behavior for sucrose (Duncan-Hewitt & Weatherly, 1990), dried gari and grinded corn flakes can thus be considered as brittle

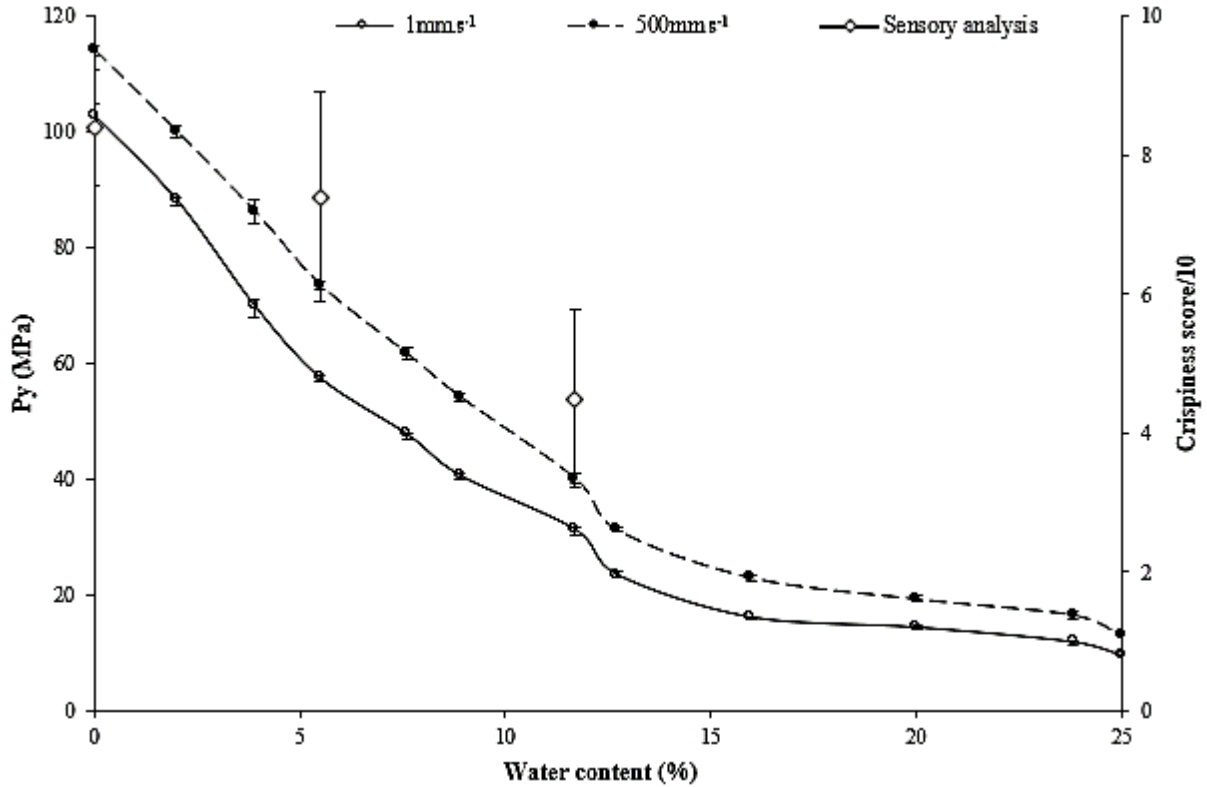
materials, in which the original particles undergo a fragmentation and generate smaller particles. These results are in line with initial expectations, providing that humidified grinded corn flakes and gari should exhibit more plastic behavior than raw grinded corn flakes and dried gari. Taking into account the only difference between the two samples, which is the water content, the obtained results could underline the fact that the yield pressure ( $P_y$ ) is particularly sensitive to the plasticizing properties of water.

As shown in figure 4.a, the increase in the compression velocity has a low impact on the  $P_y$  values. Nevertheless, it can be pointed out that the  $P_y$  values are always higher when the compression velocity increases. These small differences impact the SRS values calculated on each material.

Figure 4.b shows the SRS results obtained for the studied samples, low SRS values of 8.2, 8 and 7% are obtained for sucrose, grinded corn flakes and dried gari respectively. These three samples are also characterized by higher  $P_y$  values, which suggests that the consolidation of these samples results largely from brittle failure, and that compression velocity has only a low impact on the mechanisms of deformation which is in relation with brittle materials. Humidified grinded corn flakes, gari, and microcrystalline cellulose have the highest SRS values (28.4, 22 and 12%, respectively), indicating that these materials are more sensitive to compression velocity which is more typical of plastic deformation. In these studies, the chosen velocities were adapted according to the simulator capacities. Despite this, the SRS value obtained for plastic samples remain higher than that of sucrose and the two other brittle materials.

From the discussed results,  $P_y$  and SRS seem to be good indicators to describe the mechanical properties of particles (plastic deformation or brittle failure), and therefore the food granular materials crispiness which is associated to the brittle behavior of particles. Gari and grinded corn flakes show two opposite mechanical behaviors. The brittle behavior of the grinded corn flakes indicates that it can be considered as a crispy product. When considering grinded corn flakes *vs* humidified grinded corn flakes, it can be shown that the plasticizing effect of water impact the crispiness of the product inducing a decrease in  $P_y$  and an increase in SRS values. On the other hand, gari which shows a plastic deformation (due to 12.6% of water content) cannot be crispy at least in its native form. To support these findings, the next section will focus on the study of the influence of water content of gari on its crispy properties.

### 3.3. Influence of water content on the Py values of gari

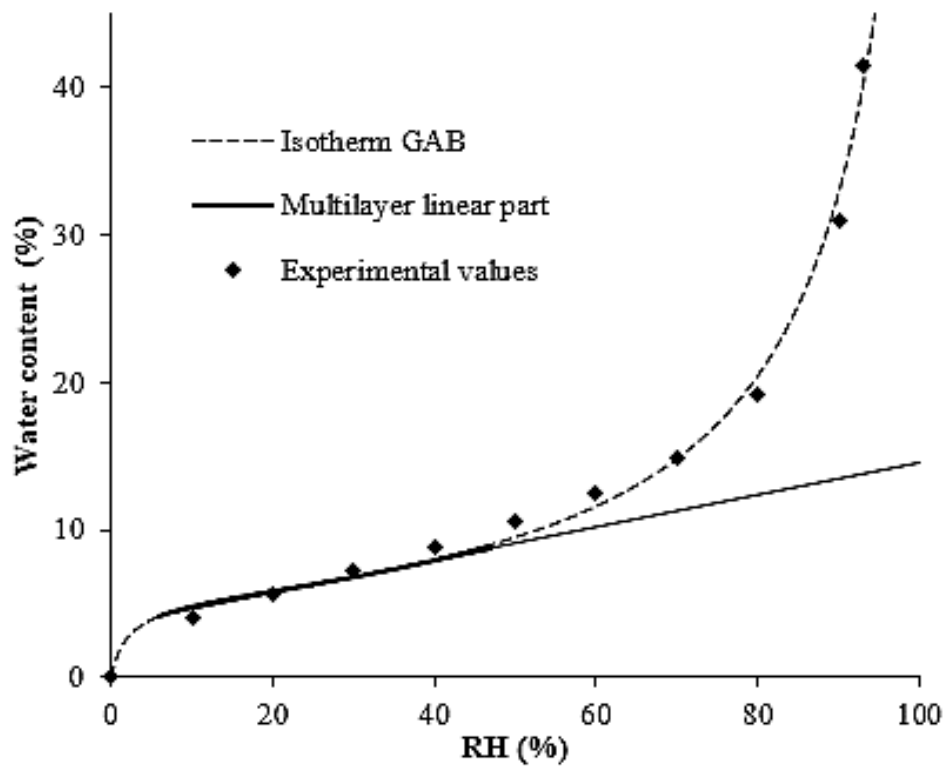


**Fig. 5:** Influence of the water content on Py values and sensory evaluation of the crispiness of gari

Figure 5 depicts the evolution of the Py value for gari as function of its water content, for the two uniaxial sollicitation velocities. As previously shown in figure 4.a, Py values are higher when punch velocity increases. The influence of the water content on Py is the same for the two tested sollicitation velocities as shown on the curve. It can be decomposed into two parts: a first part for water content values between 0% and around 10% – 12 % where a sharp decrease in Py is observed, and a second part, for water content higher than 12% where the decrease in Py drop is less pronounced. This influence of water content can be explained, at the molecular scale, as the result of the plasticizing effect of water on starch which is the main component of gari. This effect is due to the decrease of the glass transition temperature of starch with higher water content, which increases the free volume allowing a larger mobility of the starch macromolecules (Mizuno *et al.*, 1998; Perdomo *et al.*, 2009; Van Nieuwenhuijzen *et al.*, 2010).



Taking into account the discontinuity of gari as a result of its granular nature, the evolution of  $P_y$  as a function of water content can also be explained by a phenomenon occurring at the mesoscopic scale, *i.e.* at the scale of the grains surface. Water sorption isotherms of gari are shown in figure 6. The sorption isotherm allows to distinguish bound and free water, the latter corresponding to the establishment of capillary meniscus at the mesoscopic scale. The use of GAB equation (Van den Berg, 1984) to model the isotherm makes it possible to observe that between 0% and around 10% of water content, water is bound in a physical state corresponding to monomolecular or multimolecular layers. This can explain the slope change between  $P_y$  and water content in figure 5. Above 10% of water content, free water appears. In the case of microporous solids, such as gari, free water first appears within the open porosity of the sample as a result of capillary condensation phenomena. It is only afterwards, and probably at slightly higher contents, that capillary menisci appear between gari grains at the mesoscopic scale. It is therefore possible to draw a parallel between the state of the water in the granular matrix and the influence of the water content on the mechanical strength value. The moment where water is adsorbed as a monolayer or multilayer corresponds to the phase where the  $P_y$  values decrease rapidly (Figure 5). The plasticizing effect of water reaches its peak when the multilayers are saturated, at around 10% of water content, and when free water starts to appear. After this point, the increase in water content is more reflective of the inter-granular voids that make up the generated granular material bed. In this pendular state, the effect of the increase of water content on the  $P_y$  value is therefore less pronounced.



**Fig. 6:** Sorption isotherm of gari

The realization of sorption isotherms confirm that  $P_y$  is a sufficiently sensitive parameter to detect the effect of a slight increment in the water content effect on the plastic or brittle character, and thus on the crispiness qualities of a food granular material.

#### III.4. Sensory analysis

In order to validate the  $P_y$  as an indicator of crispiness attributes, the results were confronted to the results obtained through the sensory panel analysis considered as reference method for determining the crispiness attributes of food products, and which can be used to correlate the objective crispness measurements (Antonova *et al.*, 2004).

Table III summarizes the scores of sensory analysis and  $P_y$  measurements for gari samples with different water contents: 0%, 6% and 12%. These results are also depicted in figure 5. ANOVA test carried out on the crispiness scores of the three samples with different water contents gives a P-value =  $3,84 \cdot 10^{-7}$ , which is lower than the significance level of 0.05. This means that the crispiness score differs significantly between the three samples. It can be highlighted that the dried gari (water content = 0%) is characterized by the highest sensory score (higher crispiness) and  $P_y$  value. The decrease of these two values is linked to the increase of the water content.

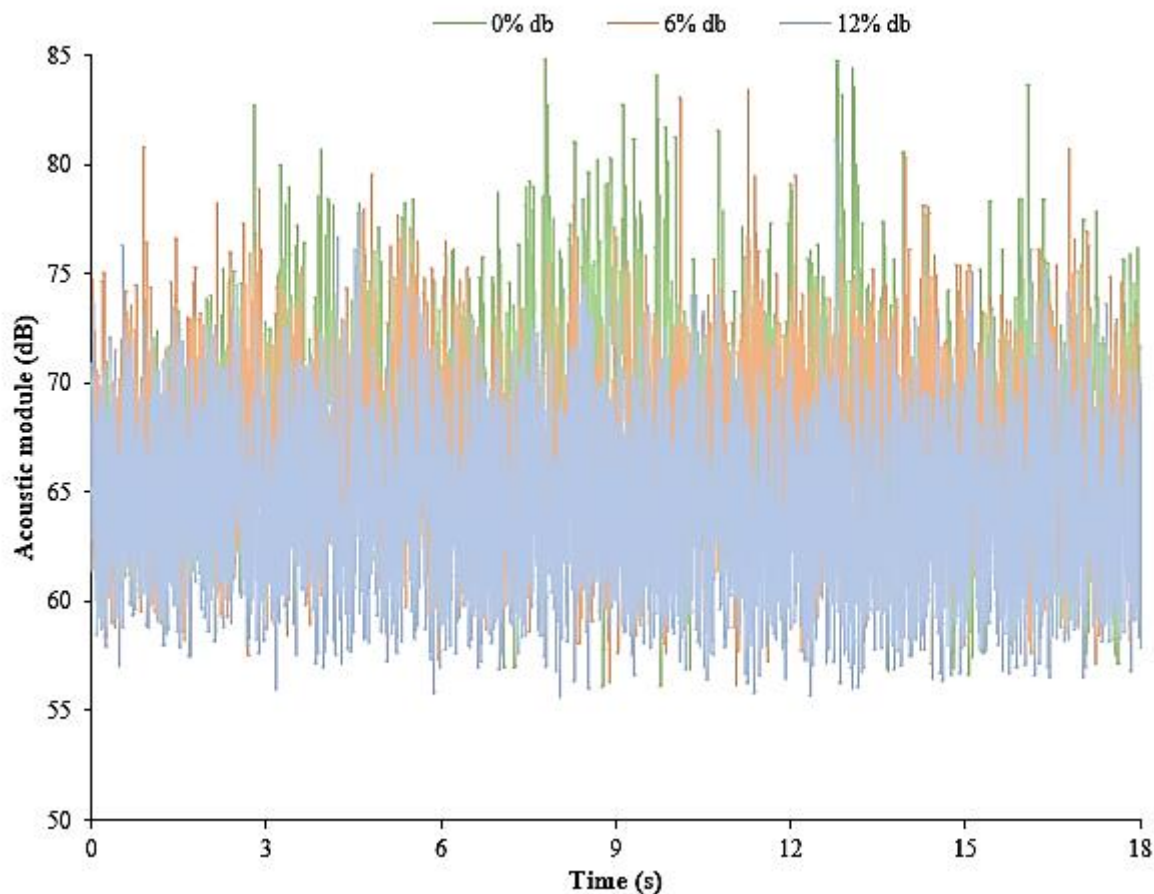
**Table III:** Impact of water content on Py and sensory score value

Water contents (db)	0%	6%	12%
Py (1mm.s <sup>-1</sup> ) (MPa) ± SD	103 ± 2	57 ± 1	31 ± 0
Py (500mm.s <sup>-1</sup> ) (MPa) ± SD	114 ± 1	74 ± 1	40 ± 1
Sensory score ± SD	8.4 ± 0.8	7.4 ± 1.5	4.5 ± 1.3

This analysis coupled with the reference method confirms the interest of the determination of the Heckel parameter which emerges as a relevant indicator to describe the crispiness.

### III.5. Acoustic measurements

The acoustic measurements were carried out on the same three samples of gari as in the sensory analysis and mechanical estimation of Py, in order to validate these results with another instrumental method (results are shown in figure 7). ANOVA test results gives a P-value of  $3.02 \times 10^{-8}$  with a significance level of 0.05 which means that the samples are significantly different in terms of the acoustic measurements. Average values of 68.6, 65.9 and 64.4 dB were measured on samples with 0%, 6% and 12% of water contents respectively (Table IV), which indicates that the samples with less water content produce a higher acoustic module. As shown previously with the sensory analysis and mechanical characterization of Py, the increase in water content is associated with a decrease in the acoustic module.



**Fig. 7:** Acoustic measurements results of the three samples of gari with different water contents.

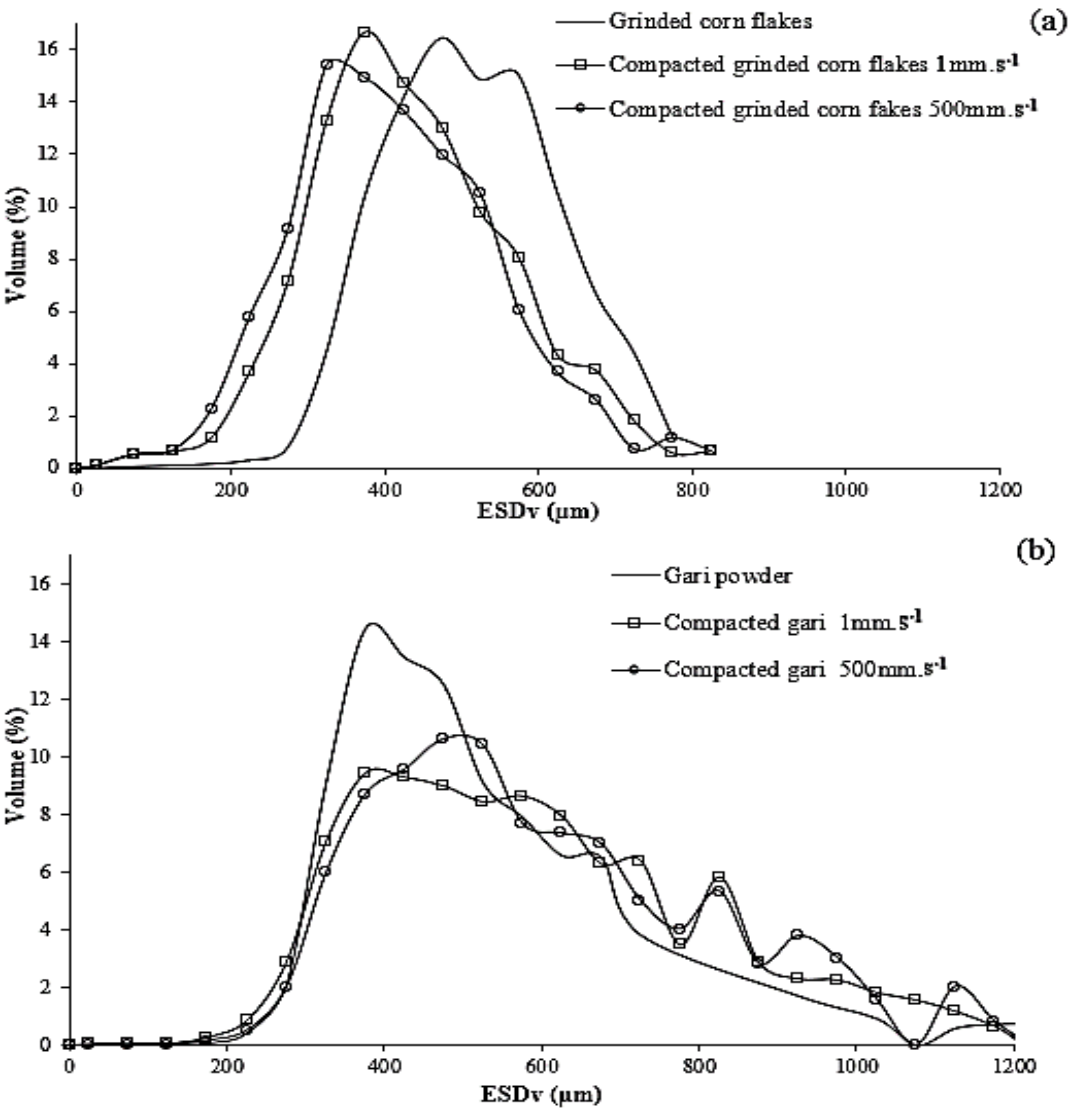
**Table IV:** Acoustic module signals values of the analyzed samples

Water content db (%)	0	6	12
Average of acoustic module signals (dB) $\pm$ SD	$68.6 \pm 0.1$	$65.9 \pm 0.4$	$64.4 \pm 0.1$

### III.6. X ray computed tomography analysis

The determination of the Py value on gari and grinded corn flakes allows to classify them, relatively to their aptitude to crispiness, in two groups: crispy brittle granular sample for grinded corn flakes and a non-crispy plastic for gari. In order to verify if these results reflect a morphological change associated with the particle breakage for the granular materials with the highest Py value, we used an image analysis methodology described previously (Boudina *et al.*, 2021) in order to compare the morphometric data values on these food granular samples before and after compression.

The approach relies on following the evolution of the particle size distribution during compression based on the equivalent sphere volume diameter (ESDv). The distributions are established for the gari and grinded corn flakes before and after compaction at 200 MPa ( $1\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$  and  $500\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$  of punch velocity).



**Fig.8:** Evolution of the ESDv during compression of grinded corn flakes (a), gari (b).

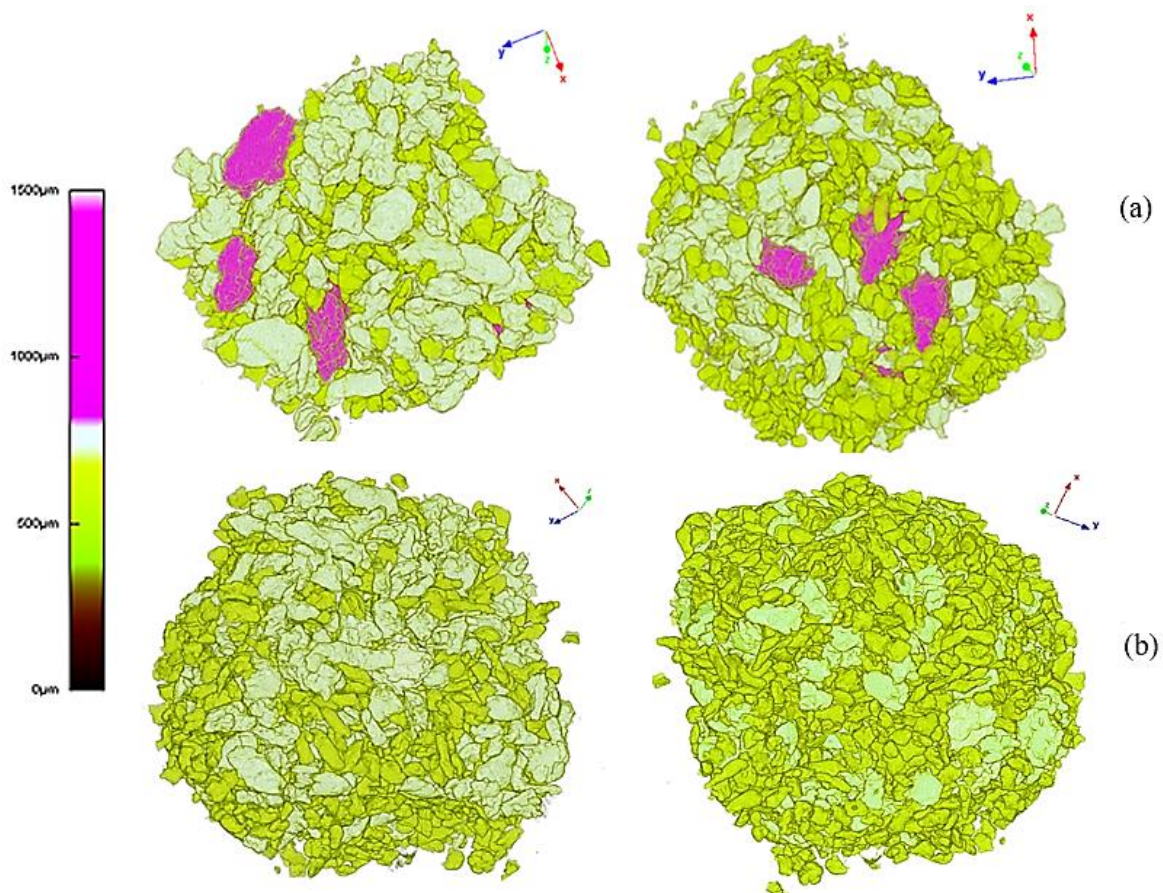
Figure 8 depicts the evolution of the equivalent volume sphere diameter (ESDv) during compression for (8.a) grinded corn flakes and (8.b) gari. Table V summarizes ESDv  $d_{50}$  values for each studied granular material before and after compression. Concerning grinded corn flakes, there is a decrease in the  $d_{50}$  value measured before and after compression of 18% and 22% when punch velocity is set respectively at 1 or 500 mm/s. This result is likely to be related

to the brittle behavior of this material which generates smaller particles. Another interesting finding is the negligible difference (4.7%) in the median diameter measured on granular material compacted at 1 or 500 mm/s. This result is in line with the above-mentioned findings concerning SRS measurements where brittle materials are shown to be not very sensitive to the compression velocity.

**Table V:** Median diameters ( $d_{50}$ ) of grinded corn flakes and gari

	$d_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )
Grinded corn flakes	$485 \pm 19$
Compacted grinded corn flakes $500\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$	$379 \pm 0$
Compacted grinded corn flakes $1\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$	$398 \pm 17$
Gari	$458 \pm 6$
Compacted gari $500\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$	$551 \pm 10$
Compacted gari $1\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$	$530 \pm 6$

An increase in the  $d_{50}$  value of gari can be highlighted. Instead of being stable due to the plastic deformation, which is supposed not to change the particle volume, gari particles seem to increase in size after compaction comparatively to native ones (16% and 20% for 1 and 500 mm/s punch velocity respectively). This result may be due to coalescence/agglomeration phenomenon of particles that stick together to generate bigger ones. In these cases, the watershed separation algorithm is not capable of separating initial individual particles as shown in figure 9 where it can be highlighted that bigger particles (pink) results from the association of smaller ones. This coalescence of the plastic particles has already been reported previously (Boudina *et al.*, 2021) and constitutes the limit of the use of the XMT in the monitoring of the ESDv and  $d_{50}$  value during compression. It is in any case possible to observe that for the granular samples with the lowest Py (gari), there is no observable particle fragmentation, contrary to the brittle material (grinded corn flakes) with high Py that undergoes a decrease in their  $d_{50}$  during compression. These results obtained with X-ray tomography confirm the interest of using Py as a parameter to determine the particle mechanical behaviour associated to the crispiness of a food granular material.



**Fig. 9:** Agglomeration/coalescence phenomenon of the compacted gari  $500\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$  (a),  
absence of this phenomenon with the uncompact gari (b)

#### IV. Conclusion

The aim of this study is to propose a new method for evaluating the crispiness of food granular materials. This method is based on the determination of the yield pressure ( $P_y$ ) obtained from the modelling of the compression curves using the Heckel model. Granular materials of the study were chosen for their known crispiness attribute. They could be categorized into two distinct groups according to their  $P_y$  value, in which the crispiest granular materials showed high  $P_y$  values indicating a brittle behavior. The compression rate defined in this study through the Strain Rate Sensitivity (SRS) calculated based on the  $P_y$  values of two opposite punch velocities, shows less impact on the brittle materials compared to the plastic ones, which indicates that the latter are more sensitive to the compression velocity. The results provided by this parameter, prove the interest of  $P_y$  in defining the mechanical properties of food granular materials and ultimately their crispiness.

As shown by the results concerning the plasticizing effect of water,  $P_y$  seems to be a sufficiently precise parameter to highlight relatively small differences in crispiness associated with small increments in water content. These results were corroborated by the two reference methods: sensory panel analysis, and the determination of the acoustic modulus. The decrease in  $P_y$  value as the water content of the granular material increases is associated with a decrease in the crispiness score generated by the sensory analysis panel and a decrease in the acoustic modulus. Finally, the tomographic image analysis showed that particles with the highest  $P_y$  values break up under compression.

It seems therefore that this physical method for crispiness evaluation, through the  $P_y$  measurement, is reliable for reporting the crispiness attributes of a food granular materials. It can even significantly distinguish differences in crispiness due to the plasticizing effect of water. Compared to other crispiness determination methods used in the literature, it also has many advantages such as objectivity, less time consumption and low cost compared to sensory analysis. Also, ease of implementation and reproducibility compared to acoustic methods can be claimed. Considering the above-mentioned advantages, this method can contribute to provide a new approach that can be adopted and added to the available reference methods allowing the determination of food products crispiness.

### **Acknowledgements**

This work was supported by the Algerian Ministry of High Education and Scientific Research through the funding of the Ph-D of Imen BOUDINA.



## References

- Andreani, P., de Moraes, J. O., Murta, B. H., Link, J. V., Tribuzi, G., Laurindo, J. B., Paul, L., Carciofi, B. A. (2020). Spectrum crispness sensory scale correlation with instrumental acoustic high-sampling rate and mechanical analyses. *Food Research International*, *129*, 108886. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108886>.
- Antonova, I., Mallikarjunan, P., & Duncan, S. E. (2004). Sensory assessment of crispness in a breaded fried food held under a heat lamp. *Foodservice Research International*, *14*(3), 189-200. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1745-4506.2004.tb00189.x>.
- Benabbas, R., Sanchez-Ballester, N. M., Aubert, A., Sharkawi, T., Bataille, B., & Soulairol, I. (2021). Performance Evaluation of a Novel Biosourced Co-Processed Excipient in Direct Compression and Drug Release. *Polymers*, *13*(6), 988. doi : <https://doi.org/10.3390/polym13060988>.
- Benabbas, R., Sanchez-Ballester, N. M., Bataille, B., Leclercq, L., Sharkawi, T., & Soulairol, I. (2020). Structure-properties relationship in the evaluation of alginic acid functionality for tableting. *AAPS PharmSciTech*, *21*(3), 1-11. doi: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-1633-3>.
- Bhandari, B. (2013). Introduction to food powders *Handbook of food powders* (pp. 1-25): Elsevier.
- Boudina, I., Rondet, E., Nezamabadi, S., & Sharkawi, T. (2021). Insight into tableted pellets by combining X-ray micro-computed tomography and experimental compaction. *Powder Technology*, 117083. doi: <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2021.117083>.
- Bourne, M. (2002). *Food texture and viscosity: concept and measurement*: Elsevier.
- Çarşamba, E., K. Duerschmid, et al. (2018). "Assessment of acoustic-mechanical measurements for crispness of wafer products." *Journal of Food Engineering* **229**: 93-101. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2017.11.006>.
- Chauvier, L., Courcoux, P., Della Valle, G., & Lourdin, D. (2005). Physical and sensory evaluation of cornflakes crispness. *Journal of texture studies*, *36*(1), 93-118. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1745-4603.2005.00007.x>.
- Chauvin, M. A., Younce, F., Ross, C., & Swanson, B. (2008). Standard scales for crispness, crackliness and crunchiness in dry and wet foods: relationship with acoustical determinations. *Journal of texture studies*, *39*(4), 345-368. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1745-4603.2008.00147.x>.

- Chen, J., Karlsson, C., & Povey, M. (2005). Acoustic envelope detector for crispness assessment of biscuits. *Journal of texture studies*, 36(2), 139-156. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1745-4603.2005.00008.x>.
- Dias-Faceto, L. S., Salvador, A., & Conti-Silva, A. C. (2020). Acoustic settings combination as a sensory crispness indicator of dry crispy food. *Journal of texture studies*, 51(2), 232-241. doi: <https://doi.org/10.1111/jtxs.12485>.
- Diaz, J. M. R., Suuronen, J.-P., Deegan, K. C., Serimaa, R., Tuorila, H., & Jouppila, K. (2015). Physical and sensory characteristics of corn-based extruded snacks containing amaranth, quinoa and kañiwa flour. *LWT-Food Science and Technology*, 64(2), 1047-1056. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.07.011>.
- Duncan-Hewitt, W. C., & Weatherly, G. C. (1990). Modeling the uniaxial compaction of pharmaceutical powders using the mechanical properties of single crystals. II: Brittle materials. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79(3), 273-278. doi: <https://doi.org/10.1002/jps.2600790319>.
- Escobar, A., Rondet, E., Dahdouh, L., Ricci, J., Akissoé, N., Dufour, D., . . . Delalonde, M. (2021). Identification of critical versus robust processing unit operations determining the physical and biochemical properties of cassava-based semolina (gari). *International journal of food science & technology*, 56(3), 1311-1321. doi: <https://doi.org/10.1111/ijfs.14857>
- Feldkamp, L. A., Davis, L. C., & Kress, J. W. (1984). Practical cone-beam algorithm. *Journal of the Optical Society of America A*, 1(6), 612-619. doi: 10.1364/josaa.1.000612
- Gilbert, L., Savary, G., Grisel, M., & Picard, C. (2013). Predicting sensory texture properties of cosmetic emulsions by physical measurements. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 124, 21-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2013.03.002>.
- Gouyo, T., Rondet, É., Mestres, C., Hofleitner, C., & Bohuon, P. (2021). Microstructure analysis of crust during deep-fat or hot-air frying to understand French fry texture. *Journal of Food Engineering*, 298, 110484. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2021.110484>.
- Hanada, M. (2020). Food-texture dimensions expressed by Japanese onomatopoeic words. *Journal of texture studies*, 51(3), 398-411. doi: <https://doi.org/10.1111/jtxs.12499>
- Heckel, R. W. (1961). Density-pressure relationships in powder compression. *Trans. Metal. Soc. AIME*, 221, 671-675.

- Hooper, D., Clarke, F., Mitchell, J., & Snowden, M. (2016). A modern approach to the Heckel Equation: The effect of compaction pressure on the yield pressure of ibuprofen and its sodium salt. *Journal of Nanomedicine and Nanotechnology*, 7(381), 2. doi: <http://dx.doi.org/10.4172/2157-7439.1000381>.
- Jakubczyk, E., Gondek, E., & Tryzno, E. (2017). Application of novel acoustic measurement techniques for texture analysis of co-extruded snacks. *LWT*, 75, 582-589. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2016.10.013>.
- Katz, J. M., & Buckner, I. S. (2013). Characterization of strain rate sensitivity in pharmaceutical materials using indentation creep analysis. *International journal of pharmaceutics*, 442(1-2), 13-19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.09.006>.
- Kilcast, D. (2004). *Texture in food: Solid foods*: Elsevier.
- Kim, H., Venkatesh, G., & Fassihi, R. (1998). Compactibility characterization of granular pectin for tableting operation using a compaction simulator. *International journal of pharmaceutics*, 161(2), 149-159. doi: [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(97\)00337-2](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(97)00337-2).
- Landis, E. N., & Keane, D. T. (2010). X-ray microtomography. *Materials Characterization*, 61(12), 1305-1316. doi: <https://doi.org/10.1016/j.matchar.2010.09.012>.
- Lawless, H. T., & Heymann, H. (1999). Texture evaluation *Sensory evaluation of food* (pp. 379-405): Springer. doi: [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7452-5\\_11](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7452-5_11).
- Li, Q. E. (2010). *Investigating the glassy to rubbery transition of polydextrose and corn flakes using automatic water vapor sorption instruments, DSC, and texture analysis*.
- Luyten, H., J. Plijter, J., & Van Vliet, T. (2004). Crispy/crunchy crusts of cellular solid foods: a literature review with discussion. *Journal of texture studies*, 35(5), 445-492. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1745-4603.2004.35501.x>.
- Mizuno, A., Mitsuiki, M., & Motoki, M. (1998). Effect of Crystallinity on the Glass Transition Temperature of Starch. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46(1), 98-103. doi: 10.1021/jf970612b
- Özalp, Y., Onayo, M. M., & Jiwa, N. (2020). Evaluation of Lactose-Based Direct Tableting Agents' Compressibility Behavior Using a Compaction Simulator. *Turkish journal of pharmaceutical sciences*, 17(4), 367-371. doi: 10.4274/tjps.galenos.2019.94840
- Perdomo, J., Cova, A., Sandoval, A. J., García, L., Laredo, E., & Müller, A. J. (2009). Glass transition temperatures and water sorption isotherms of cassava starch. *Carbohydrate Polymers*, 76(2), 305-313. doi: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2008.10.023>

- Primo-Martín, C., & Van Vliet, T. (2009). Sensory crispness of crispy rolls: Effect of formulation, storage conditions, and water distribution in the crust. *Journal of food science*, 74(8), S377-S383. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2009.01318.x>.
- Raleng, A., Singh, A., Chavan, P., Attkan, A., & Singh, B. (2019). Standardization of deep-frying process and their effects on storage stability of pineapple pomace powder-incorporated rice-based extruded product. *Journal of Food Processing and Preservation*, 43(7), e13950. doi: <https://doi.org/10.1111/jfpp.13950>
- Roberts, R. J., & Rowe, R. C. (1985). The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials. *J Pharm Pharmacol*, 37(6), 377-384. doi: <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1985.tb03019.x>.
- Roberts, R.J. and R.C. Rowe, The compaction of pharmaceutical and other model materials - a pragmatic approach. *Chemical Engineering Science*, 1987. 42(4): p. 903-911. doi: [https://doi.org/10.1016/0009-2509\(87\)80048-9](https://doi.org/10.1016/0009-2509(87)80048-9).
- Roudot, A.-C. (2004). *Terminology in food quality management*. Paper presented at the 5th International Conference on Quality–Reliability–Maintenance, in McNulty, GJ (ed.), Professional Engineering Publishing Limited, Bury St Edmunds.
- Rue, P. J., & REES, J. E. (1978). Limitations of the Heckel relation for predicting powder compaction mechanisms. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 30(1), 642-643. doi: <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1978.tb13347.x>
- Salvador, A., Varela, P., Sanz, T., & Fiszman, S. (2009). Understanding potato chips crispy texture by simultaneous fracture and acoustic measurements, and sensory analysis. *LWT-Food Science and Technology*, 42(3), 763-767. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2008.09.016>.
- Sauvageot, F., & Blond, G. (1991). Effect of water activity on crispness of breakfast cereals. *Journal of texture studies*, 22(4), 423-442. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1745-4603.1991.tb00502.x>
- Schüssele, A., & Bauer-Brandl, A. (2003). Note on the measurement of flowability according to the European Pharmacopoeia. *International journal of pharmaceuticals*, 257(1), 301-304. doi: [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(03\)00142-X](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(03)00142-X)
- Silva-Espinoza, M. A., del Mar Camacho, M., & Martínez-Navarrete, N. (2020). Use of different biopolymers as carriers for purposes of obtaining a freeze-dried orange snack. *LWT*, 127, 109415. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109415>.
- Silva-Espinoza, M. A., Salvador, A., Camacho, M. d. M., & Martínez-Navarrete, N. (2021). Impact of freeze-drying conditions on the sensory perception of a freeze-dried orange

- snack. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. doi: 10.1002/jsfa.11101. 4585-4590. <https://doi.org/10.1002/jsfa.11101>.
- Sonnergaard, J. M. (1999). A critical evaluation of the Heckel equation. *International journal of pharmaceutics*, 193(1), 63-71. doi: [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(99\)00319-1](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(99)00319-1).
- Tunick, M. H., Onwulata, C. I., Thomas, A. E., Phillips, J. G., Mukhopadhyay, S., Sheen, S., Liu, C., Latona, N., Primentel, M., Cooke, P. H. (2013). Critical evaluation of crispy and crunchy textures: A review. *International Journal of Food Properties*, 16(5), 949-963. doi: <https://doi.org/10.1080/10942912.2011.573116>.
- Van den Berg, C. (1984). Description of water activity of foods for engineering purposes by means of the GAB model of sorption. *Engineering science in the food industry*, 311-321.
- Van Nieuwenhuijzen, N., Tromp, R., Mitchell, J., Primo-Martín, C., Hamer, R., & Van Vliet, T. (2010). Relations between sensorial crispness and molecular mobility of model bread crust and its main components as measured by PTA, DSC and NMR. *Food Research International*, 43(1), 342-349. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2009.10.015>.
- Walker, E. (1923). The properties of powders. Part VI. The compressibility of powders. *Transactions of the Faraday Society*, 19(July), 73-82.
- Withers, P. J., Bouman, C., Carmignato, S., Cnudde, V., Grimaldi, D., Hagen, C. K., Maire, E., Manley, M., Plessis, A.D., Stock, S. R. (2021). X-ray computed tomography. *Nature Reviews Methods Primers*, 1(1), 18. doi: 10.1038/s43586-021-00015-4
- York, P. (1979). A consideration of experimental variables in the analysis of powder compaction behaviour. *J Pharm Pharmacol*, 31(4), 244-246. doi: <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1979.tb13487.x>.
- Zhang, C., Zhang, H., Wang, L., & Qian, H. (2014). Physical, functional, and sensory characteristics of cereal extrudates. *International Journal of Food Properties*, 17(9), 1921-1933. doi: <https://doi.org/10.1080/10942912.2013.767831>.

## **Chapitre IV: Preserving multiparticulate delivery systems during compression**

Les systèmes de granulation à unités multiples (MUPS) constituent une forme compactée des systèmes multiparticulaires. La compression des sphères qui constituent ces systèmes fait l'objet de plusieurs études dans la littérature afin de comprendre comment maintenir leur intégrité morphologique et préserver le profil de libération souhaité.

L'excipient utilisé pour la compression doit exercer un effet protecteur pour empêcher la fragmentation des sphères lors de la compression. Les propriétés mécaniques de l'excipient de compression influencent la transmission des contraintes aux sphères actives et par conséquent jouent un rôle primordial dans la préservation de leur intégrité. Cet effet est souvent évalué à travers des profils de dissolution. Dans une tentative de mise en application de la méthode développée dans le chapitre 2, le travail qui suit consiste à proposer une approche d'investigation de l'influence de l'excipient de compression sur le comportement mécanique et la transmission des contraintes au sein des MUPS.

Des sphères de phosphate dicalcique (PDC) ont été utilisées comme sphères à comportement fragmentaire ainsi que pour leur densité adaptée aux besoins d'analyse d'image. La densité élevée de ces sphères permet de les différencier, en mélange, des excipients de compression (cellulose microcristalline, sucre et chitine). Le suivi de l'évolution de la distribution morphologique au cours de la compression a montré une diminution du diamètre équivalent en volume des sphères de PDC dans le mélange avec le sucre, alors que ce diamètre est resté stable dans les mélanges avec la chitine et la MCC. Cette différence est attribuée aux propriétés fragmentaires du sucre qui transmettrait ainsi les contraintes appliquées aux sphères subissant à leur tour une fragmentation, alors que les excipients à déformation plastique auraient un effet protecteur en dissipant mieux les contraintes concomitamment à leur déformation. La chitine peut ainsi être proposée comme un nouvel excipient pouvant exercer un effet protecteur au sein des MUPS.

Cette étude compose la troisième partie expérimentale de cette thèse et fait l'objet du manuscrit suivant :

**Manuscrit 3 : Boudina et al. (2022b). "Preserving multiparticulate delivery systems during compression".**

## **Preserving multiparticulate delivery systems during compression**

### **Abstract**

Multiparticulate drug delivery systems (MUPS<sup>o</sup>) are an interesting drug dosage forms because of their many advantages over traditional oral drug delivery forms. However, maintaining individual particle integrity of compressed MUPS remains a challenging task. Cushioning excipients are usually sought for preserving the individual particles integrity. This study proposes an alternative methodology to appreciate particle integrity and thus to appreciate the cushioning functionality of different compression excipients. By following during compression, the equivalent sphere volume diameter of the individual particles through image analysis of 3D X-Ray microtomography pictures, results showed that plastically deforming compression excipients had a better cushioning effect compared to brittle excipients. Additionally, Chitin showed to have cushioning effect similar to that of traditional MCC which can expand the portfolio of existing cushioning excipients.

### **I. Introduction**

Pellets are spherical agglomerated particles used to produce multiparticulate pharmaceutical dosage forms. The pelletization process involves the agglomeration of active pharmaceutical ingredients and excipients in spherical units of sizes comprised between 0.5 and 1.5 mm called pellets [1, 2]. These multiparticulate systems offer a wide range of therapeutic as well as technological advantages compared with monolithic systems [3]. For example, they disperse as individual units in the gastrointestinal tract thus reducing high local drug concentration (minimizing side effects like the irritation of the gastric mucosa), maximizing drug absorption and reducing plasma concentration fluctuations. Another additional therapeutic advantage is that the drug effect is independent on gastric emptying, thus reducing intra and interindividual variability of the drug plasma concentrations [4, 5]. Examples of technological advantages of the pellets are their spherical shape, their narrow particle size distribution and their low friability which ensures very good flow properties necessary for further processing such as coating, capsule filling or tableting [1, 2, 5, 6]. Moreover, these dosage forms allow combining non-compatible drugs or different drug release profiles in the same formulation [7, 8]. Pellet compression has received increasing attention over capsule filling because of the



many benefits of the tablet dosage form. They are mechanically stronger, can be divided, dispersed into water prior to intake and most importantly, produced at lower cost when compared to capsules. The major challenge during compression of pellets is to anticipate their deformation behavior during this process. Indeed, depending on the mechanical properties of the pellets and the applied stress, compression can either result in an elastic or plastic deformation or even fragmentation of the individual pellets. The deformation or fragmentation of pellets may have a direct impact on the disintegration process and thus on the active pharmaceutical ingredients (APIs) release profile. For example, plastic deformation usually will increase surface contact points between particles, potentially increasing particle cohesion and limiting tablet disintegration [9]. Whereas fragmentation can change pellet functional properties, for example by altering pellet coating integrity or changing drug release profile due to modification in specific surface area.

To withstand to the compression pressure, pellets in multiparticulate systems are generally coated with a film adapted to the desirable drug release. The most used of them are acrylic- or cellulosic-based [10]. Even with an ideal polymer, the application of pressure during compression may lead to deforming it and transmitting this damage to the pellets themselves, and consequently altering the drug release profile. In order to maintain pellet integrity literature has investigated the use of inert filler excipients which play an important role of cushioning and protecting the coated pellets. Yo *et al.* [11] have shown that micronized lactose has more cushioning effect than coarse one. The mechanical properties of the cushioning excipients are very important, and those which deform during compression are more preferable to prevent the damage of the coated pellets. Bhad *et al.* [12] categorized them in two categories; the first includes the conventional powder excipients such as microcrystalline cellulose, lactose and their blends, and the second contains the cushioning pellets which are made from cushioning excipients. Elsergany *et al.* [13] investigated the use of porous pellets as cushioning agent. Their study showed that the protective effect of the cushioning pellets was principally dependent on their porosity.

The fraction which presents the coated pellets compared to the cushioning excipient filler is also an important parameter. A ratio of 1:3 or 1:4 [14] or 0.21 [13] was reported to be more suitable to prevent coated pellet damage. Additionally, to the above-mentioned points, an ideal cushioning excipient must fulfill other criterions, it must produce cohesive tablets at low compression pressure, and in the same time, disintegrates easily to release the active pellets once they reach the target. Good mechanical properties of the filler excipient will prevent the

extent of the damage to the drug pellets and help to exhibit a cushioning or a protective effect on them [15, 16].

Several methods were reported in the literature to investigate the cushioning effect and the integrity of the drug pellets after being compressed. The *in vitro* dissolution seems to be the most used method [13, 17, 18]. However, this method is destructive, time consuming and does not inform on individual pellet behavior after compression.

The aim of this study is to investigate the cushioning effect of different excipients by following the particle size distribution of the pellets within the compact during compression through image analysis obtained through X-ray microcomputed tomography. The methodology adopted in this study was developed previously [19] and uses the evolution of the equivalent sphere diameter volume (ESDV) during compression to obtain further in-depth information about the mechanical properties of pellets. In the present work, this evolution is used to check the integrity of pellets, and therefore to characterize the cushioning properties of the studied fillers. Fillers with known different mechanical properties were used along with chitin as a multifunctional excipient for direct compression [20, 21]. In addition to giving very cohesive tablets, chitin also showed good disintegrating properties [22], which makes it a good candidate to be studied as a cushioning agent.

## **II. Materiel and Method**

### **II.1. Material**

Dibasic calcium phosphate (DCP) pellets 300-400 $\mu$ m (PharSQ® Spheres CM ) was chosen as pellets for image analysis purposes due to their high density. Microcrystalline cellulose (MCC) (Vivapur 102, JRS Pharma, Germany), chitin, 60 mesh (Mahtani Chitosan, India) and sugar (Vivapharm Sugar Sphere 40-60 Mesh JRS, France) were used as filler excipients.

## II.2. Method

### II.2.1. Powder density

True density ( $\rho^*$ ) was determined in triplicate in a measuring chamber of 35 cm<sup>3</sup> using helium pycnometry (Multi Volume 1305, MICROMERETICS, USA). The true density values are 1.56, 2.51, 1.64 and 1.42 g/cm<sup>3</sup> for MCC, DCP pellets, sugar pellets and chitin respectively.

### II.2.2. Powder mixtures preparation

Binary mixtures of 20% (v.v) of DCP pellets and 80% of the three fillers excipients (MCC, chitin and sugar) were prepared. The law of mixtures was applied on a mass of 400mg of powder intended for compression before XMT image analysis, to ensure an exact mass of the two mixture components. The mixture was then prepared using a Turbula® mixer for 10 min.

### II.2.3. Compression study

The compression of the studied materials (DCP pellets, MCC, chitin and sugar) was performed using an instrumented rotatory press (Styl'One Evolution, Medel'Pharm, France). Flat round punches of 11.28 mm diameter were used for the compaction study. 400 mg of powder was compacted into tablets at different compaction pressures (50, 150 and 250 MPa). Tablet thickness, diameter and hardness were measured just after compression using a Sotax Multitestet 50 FT (Sotax AG, Switzerland). Results were expressed as the mean value of 3 tablets per compaction pressure  $\pm$  standard deviation. These results were used to calculate:

- The tensile strength (Pa) using the Eq. (1) given below

$$TS = \frac{2F}{\pi dH} \quad (1)$$

Where F in N is the crushing strength, d and H are the diameter and thickness of the tablet, respectively, both in mm [23]

For Heckel modeling [24], three tablets of each material were used. Heckel mean yield pressures ( $P_y$ ) are given by the inverse values of the slope (K) of the following equation (Eq. 2):

$$\ln\left(\frac{1}{1-\frac{m}{\rho_s^*V}}\right) = KP + A \quad (2)$$

In Eq. (2),  $1 - \frac{m}{\rho_s^*V}$  is the porosity of the compressed powder bed, V is the volume of the compact which decreases in time during the compression step and  $m$  is the powder mass. P is the compaction pressure; K is the slope of the linear part of the plot (with the best R<sup>2</sup> fit) and A is the Y axis intercept with the linear part of the Heckel plot.

The Py of the Heckel model is used to calculate the SRS (Strain Rate Sensitivity) [25] in order to compare the mechanical properties of materials. In Roberts and Rowe study [25], SRS is calculated following Eq. (3) where Py<sub>1</sub> and Py<sub>2</sub> are obtained from two uniaxial compression tests characterized with opposite punch velocities of 0.033 mm/s (Py<sub>1</sub>) and 300 mm/s (Py<sub>2</sub>).

$$SRS (\%) = \frac{Py_2 - Py_1}{Py_2} \cdot 100 \quad (\text{Eq. 3})$$

In pharmaceutical compression, SRS allows to identify plastic *vs.* brittle materials as having a time-dependent or non-dependent behavior, when a stress is applied. With the V-shape cycle used in this study, the lowest and highest velocities achievable were 1 mm.s<sup>-1</sup> (Py<sub>1</sub>) and 500 mm.s<sup>-1</sup> (Py<sub>2</sub>) respectively.

#### **II.2.4. XMT analysis**

Samples of native DCP pellets and their compacted binary mixtures with the three fillers have been analyzed to depict the evolution of morphometric parameters such as the particle size distribution during compression.

A known mass of samples was introduced in a polystyrene sample holder. XMT imaging was carried out with a Bruker SkyScan 1272 high resolution scanner. The samples were scanned at a nominal resolution of 4 μm. The current (U, eV), the intensity (I, μA) of the X-ray beam as well as the nature and thickness of filters vary according to the sample density and were selected to obtain an average of signal transmission equal to 30%. The X-Ray power source (P=U.I) is

kept constant at 10W. A camera pixel binning of 4032×2688 was applied. The scanned orbit was 180° with a rotation step of 0.2° adapted to the magnification.

Bruker's NRecon® software was used to reconstruct the scan projections into 2D images using Feldkamp algorithm [26]. Gaussian smoothing, ring artefact reduction and beam hardening correction were applied.

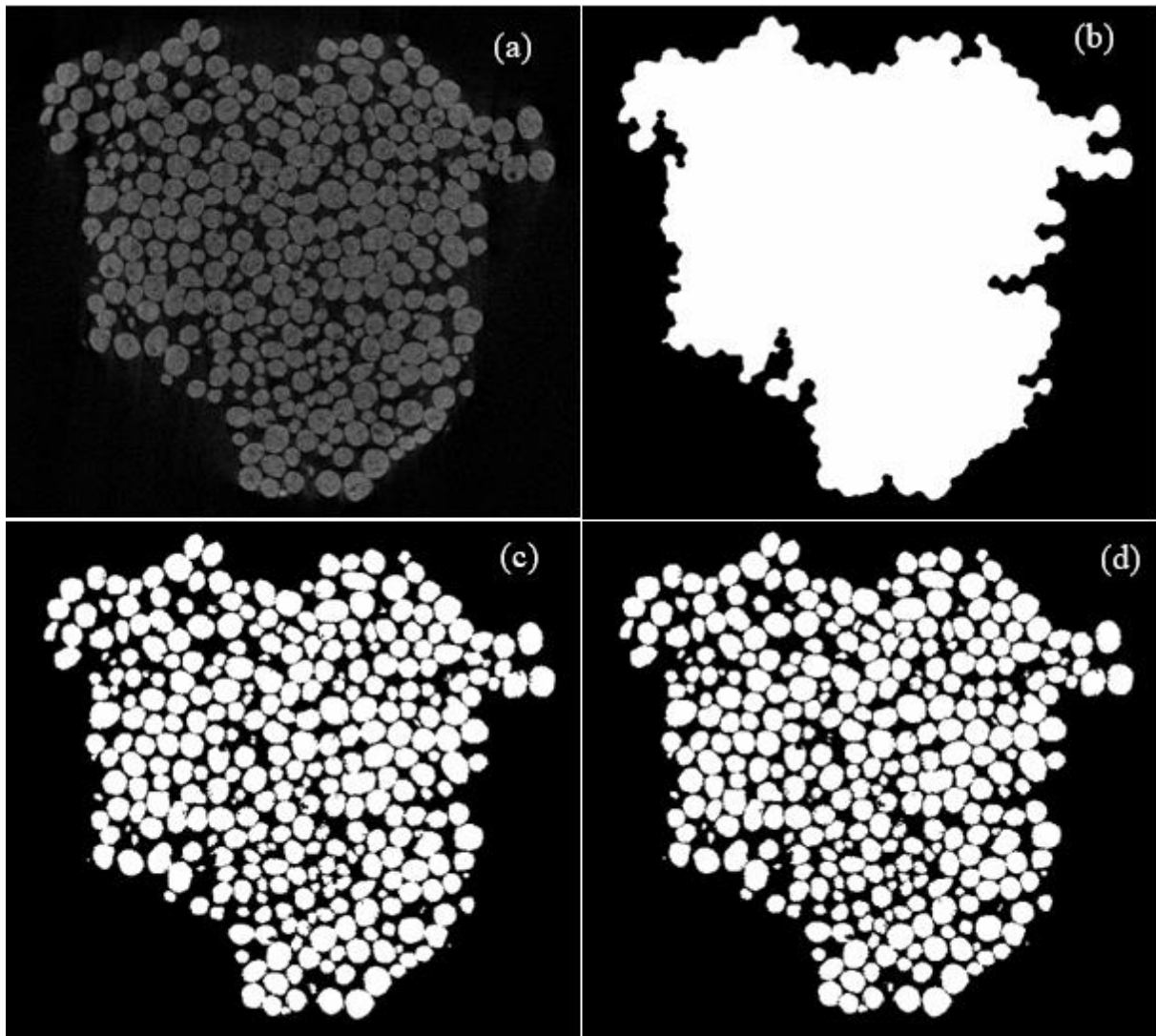
Volume rendered 3D images were generated using an RGBA transfer function in SkyScan CTVox® software.

Image analysis was performed using SkyScan CTAn® software. A specific task list analysis was developed in order to isolate the DCP pellets within the binary mixture. For that, two image segmentations were successively carried out on the original image (Fig. 1a): the first one to define the sample volume of interest VOI (Fig. 1b) and the second one to define the object volume (DCP pellets volume) within this VOI (Fig. 1c). To avoid subjective segmentation, grey level threshold was set by successive iterations in a way to fall in a volume object (V) equal to:

$$V = \frac{m}{\rho^*} \quad (4)$$

where m and  $\rho^*$  are the mass and the true density measured by a helium pycnometer of the DCP pellets subjected to acquisition respectively.

After image binarization, a 3D watershed separation was used to dissociate DCP pellets that appeared joined together (Fig. 1d).



**Fig. 1:** Image analysis steps: raw image (a), volume of interest VOI (b), binarized image (c) and binarized image after watershed separation (d)

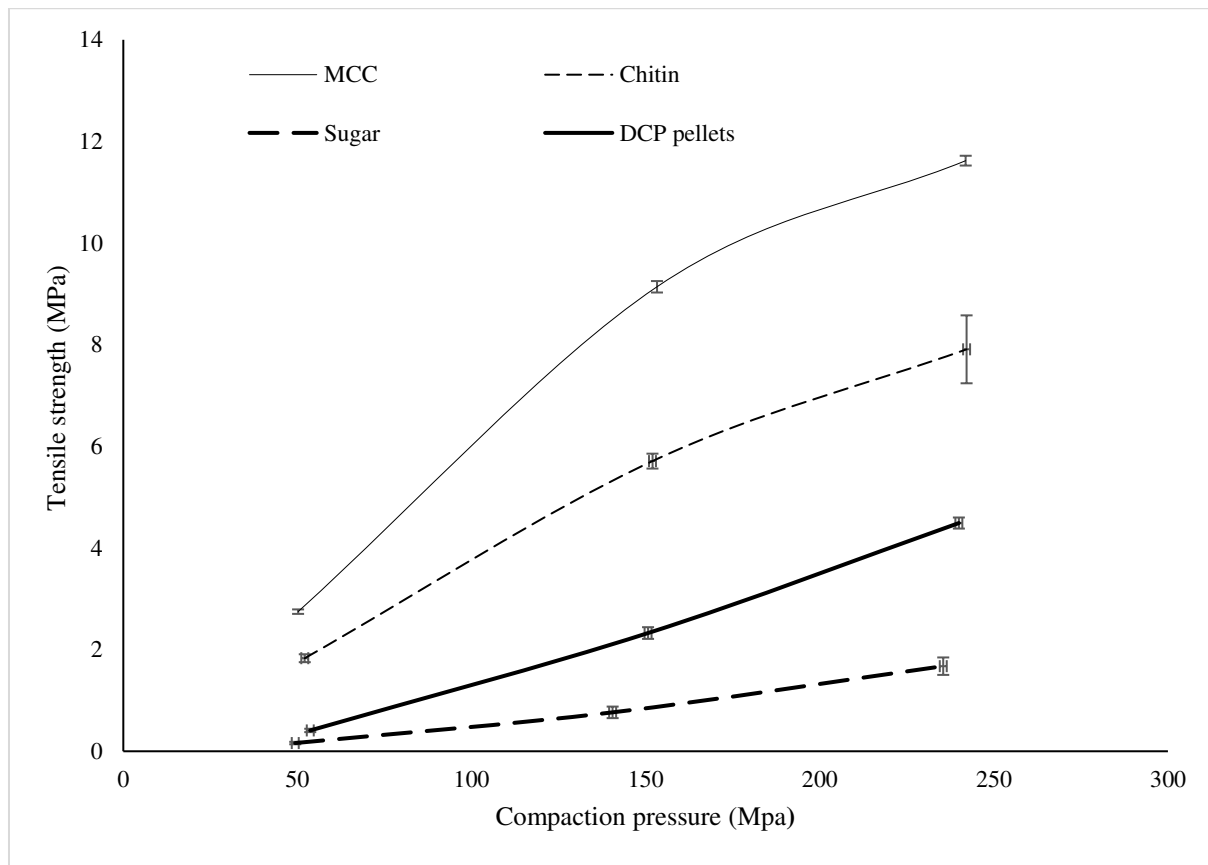
A morphometric parameter was selected to follow the evolution of the particle size distribution during compression: Volume Equivalent Sphere Diameters (ESD<sub>v</sub>) which is the diameter of the sphere that would have the same volume as the discrete 3D object. It is estimated by the following formula:  $ESD_v = \sqrt[3]{(6V_p/\pi)}$  where  $V_p$  is the particle volume.

ESD<sub>v</sub> is calculated from the 3D images for all individual binarized 3D objects within the VOI. A specific code was created with R studio® software to obtain sample granulometric distributions. Several granulometric deciles ( $d_{10}$ ,  $d_{50}$ ,  $d_{90}$ ) were calculated from the obtained distributions. Granulometric distribution span  $((d_{90} - d_{10})/d_{50})$  was calculated on each distribution.

### III. Results and discussion

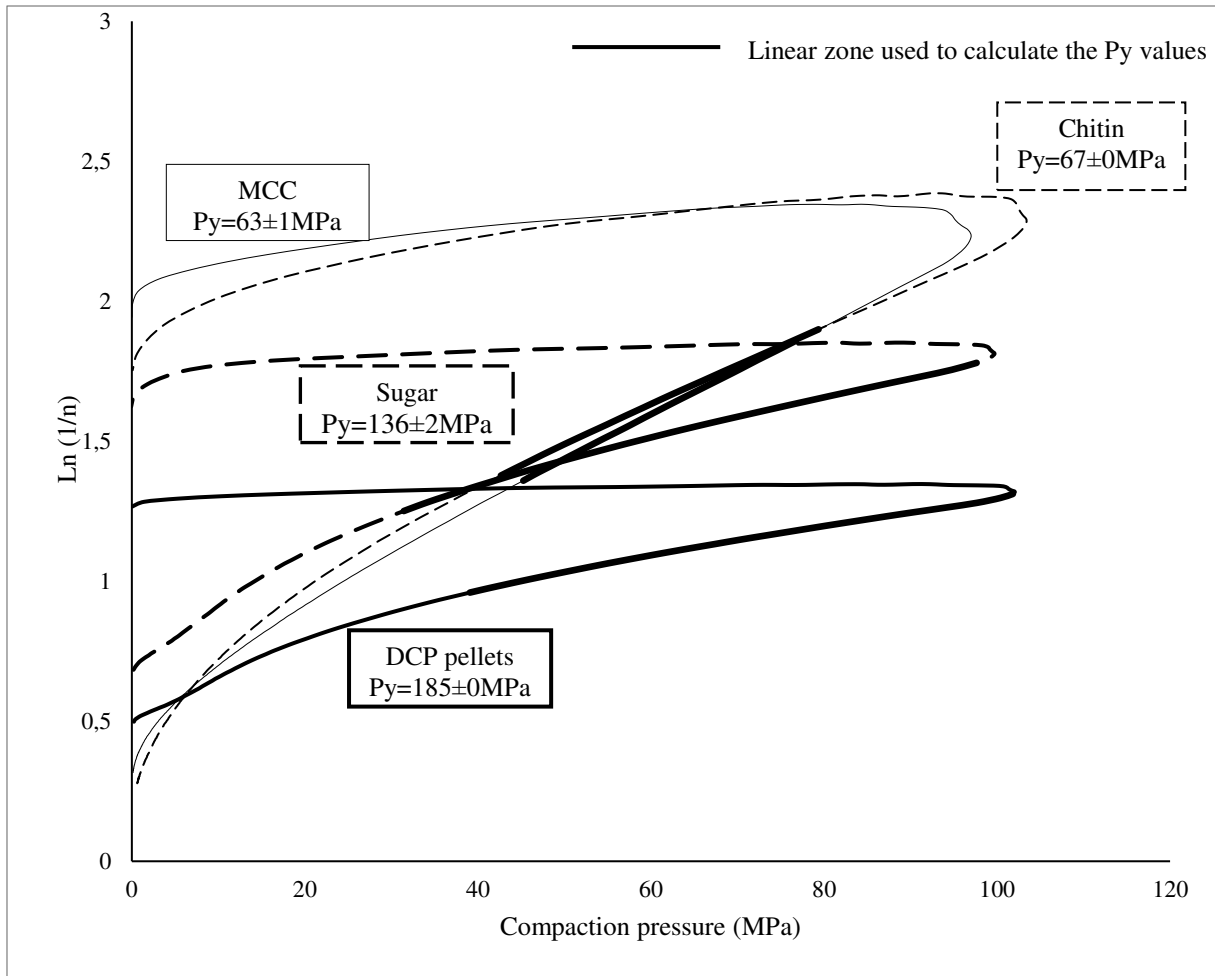
#### III.1. Compression study

##### III.1.1. Tableability and compressibility results



**Fig. 2:** Tensile strength results for the studied materials

The tableability results are shown in figure 2 which depicts the evolution of the tensile strength during compression. MCC followed by chitin gave the most cohesive tablets for all compaction pressures [19, 27, 28]. This is thought to result from their high capacity to form hydrogen bondings [29-32]. Pelletized materials (sugar and DCP) on the other hand showed less tensile strength values compared to the non pelletized excipients with very little evolution upon increasing compaction pressures. This decrease in the tableability performances can be attributed to the spherical shape of pellets, which reduces the contact points between particles, and hence gives less cohesive tablets [19].



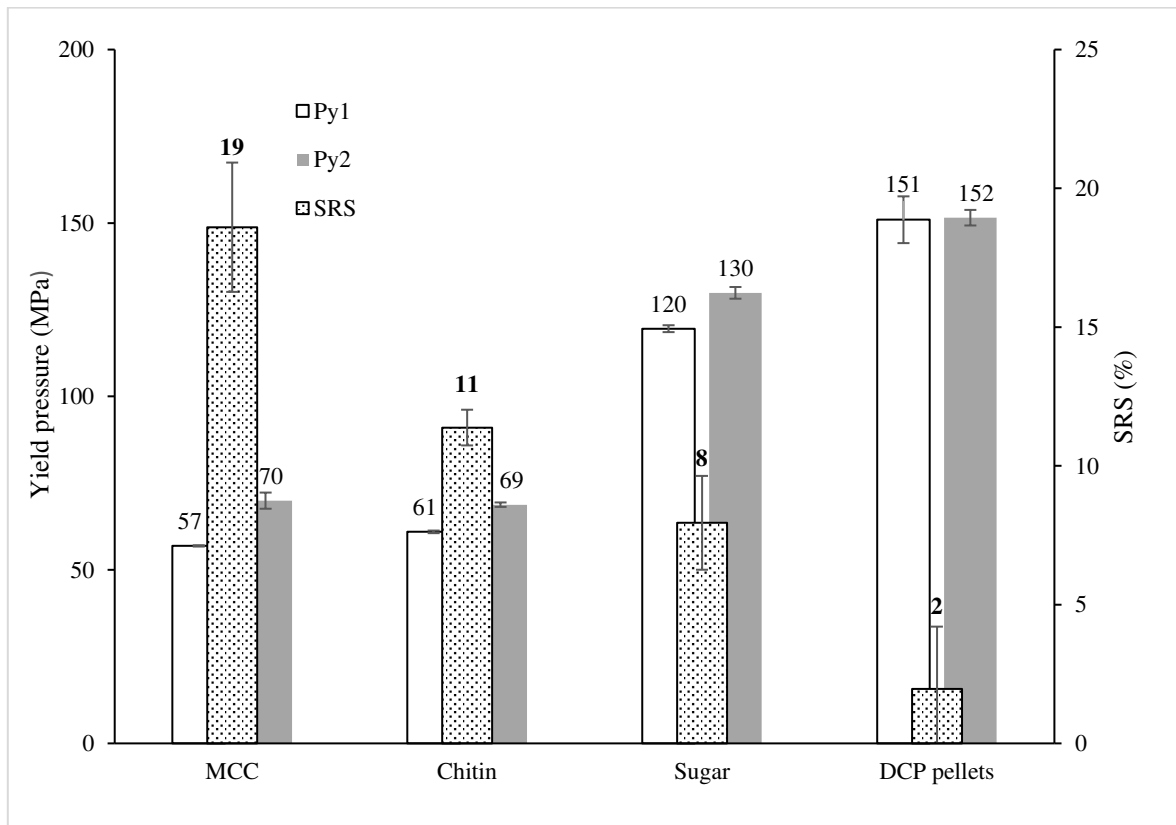
**Fig. 3:** Heckel model profiles

The compressibility study was conducted using the Heckel model equation. The mean yield pressure ( $P_y$ ) is inversely proportional to the ability of the powder to deform plastically. High  $P_y$  values indicate more brittle behavior [33, 34]. Figure 3 depicts the Heckel model profiles with the  $P_y$  values for the four studied materials. Chitin gives low  $P_y$  values close to that obtained with MCC (known as a plastic deforming reference excipient [19, 29, 35-37]) which indicates that the chitin behaves like the plastically deforming MCC while undergoing stress [38, 39]. DCP pellets give the highest  $P_y$  value (185MPa) indicating more brittle behaviour. Reported  $P_y$  values of non pelletized DCP [36, 38, 40] are higher compared to the pelletized one. This is attributed to the material composition of the DCP pellets used in this study which are composed from 20:80 (w.w) of MCC: DCP, as well as to the extrusion spheronization process which reduces the material ability to deformation. The MCC was used for extrusion purposes [41]. Sugar gives high  $P_y$  value indicating brittle behaviour [19, 42].



### III.1.2. Influence of the punch velocity on the mechanical behaviour

It is assumed that plastic deformation is a time dependent phenomenon. This can be assessed by comparing the Heckel  $P_y$  values obtained for two opposite punch velocities [43]. Figure 4 depicts the  $P_y$  values of the Heckel plots generated at two uniaxial sollicitation velocities for the studied materials. As can be seen, the sollicitation velocity has an impact on the  $P_y$  values, the ones obtained for  $500 \text{ mm.s}^{-1}$  are higher than those obtained for  $1 \text{ mm.s}^{-1}$ . High SRS values (19 and 11%) are attributed to MCC and chitin which indicates that the consolidation of the plastic deforming material is sensitive to the compression velocity, whereas brittle materials show low SRS values (8 and 2%) for DCP pellets and sugar respectively, which suggests that this consolidation is relatively independent of the compression velocity.

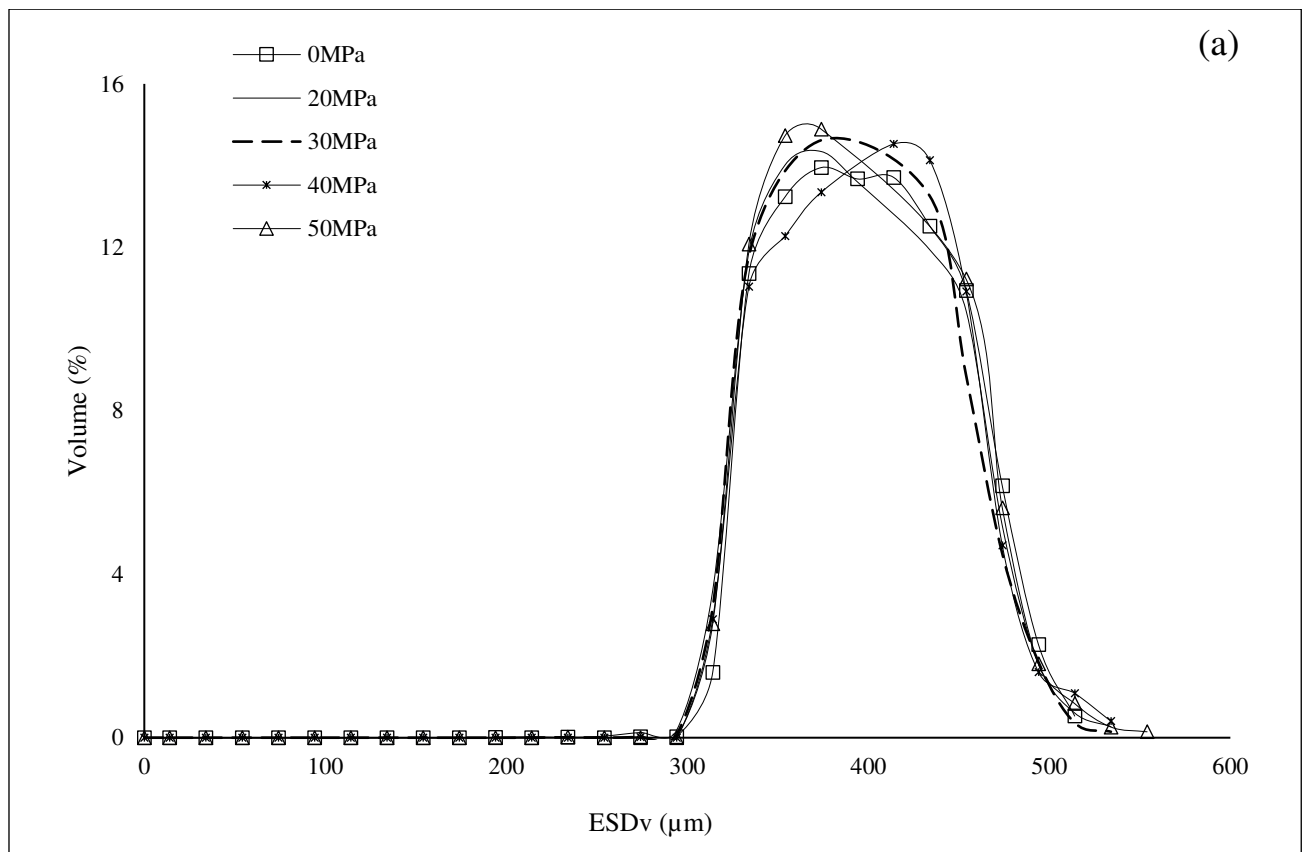


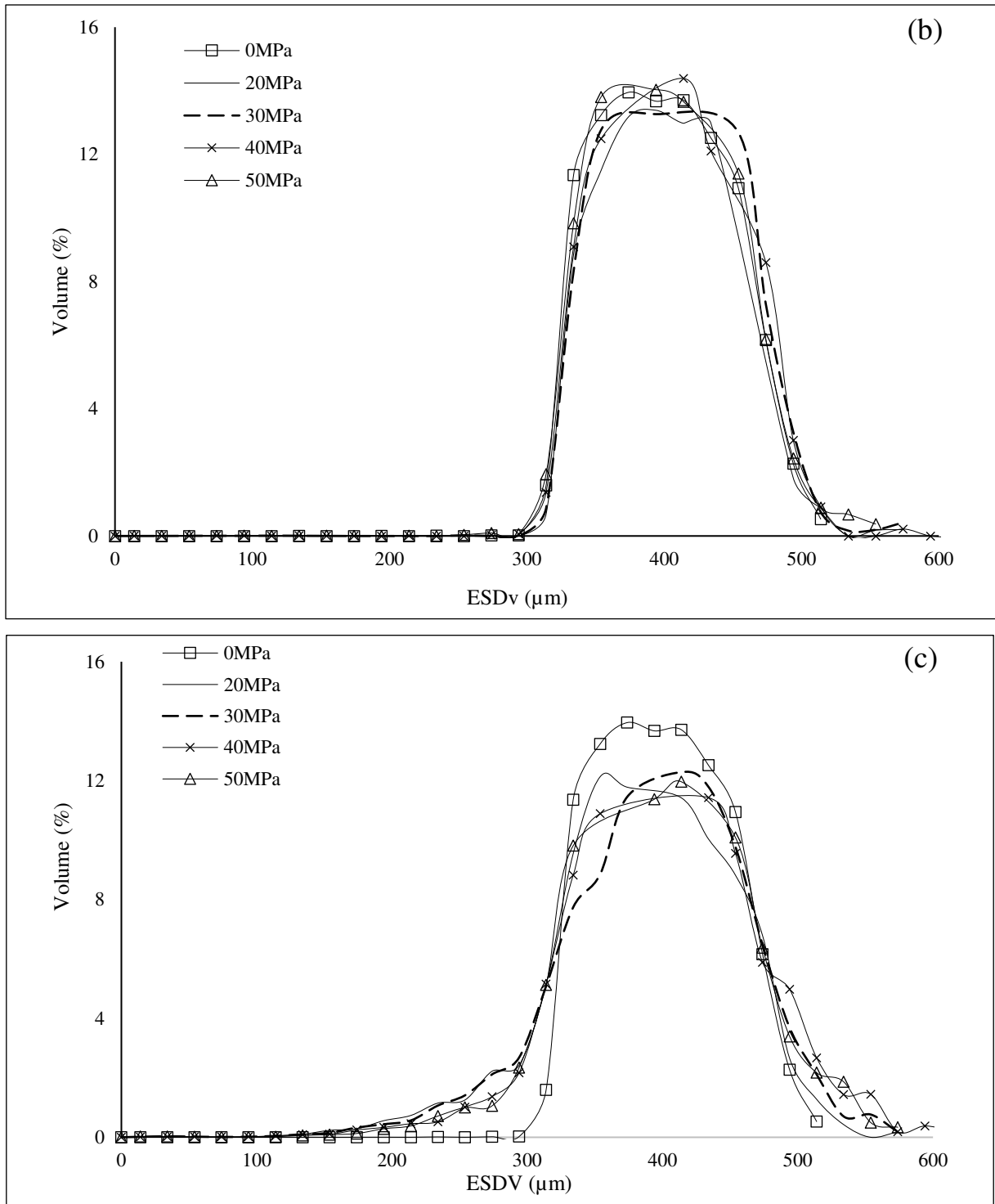
**Fig. 4:** SRS and  $P_y$  values obtained from the two sollicitation velocities ( $P_y 1$  and  $P_y 2$  correspond to  $1$  and  $500 \text{ mm.s}^{-1}$  velocities respectively)

### III.2. Xray Computed Tomography results

In previous section, Heckel model was used to derive the compressibility parameter  $P_y$  in order to identify the mechanical behaviour of the four materials. This parameter was used to study the relationship between the compressibility of the material and its ability to have a protective effect on the DCP pellets.

DCP pellets classified as brittle material were used as reference material for representing drug loaded pellets in usual MUPs. 20% of DCP pellets were compressed within the three fillers (MCC, chitin and sugar) at different compaction pressures. The evolution of their particle size distribution using the ESDv was followed during compression, in order to study the possible protective effect of the fillers on these pellets.

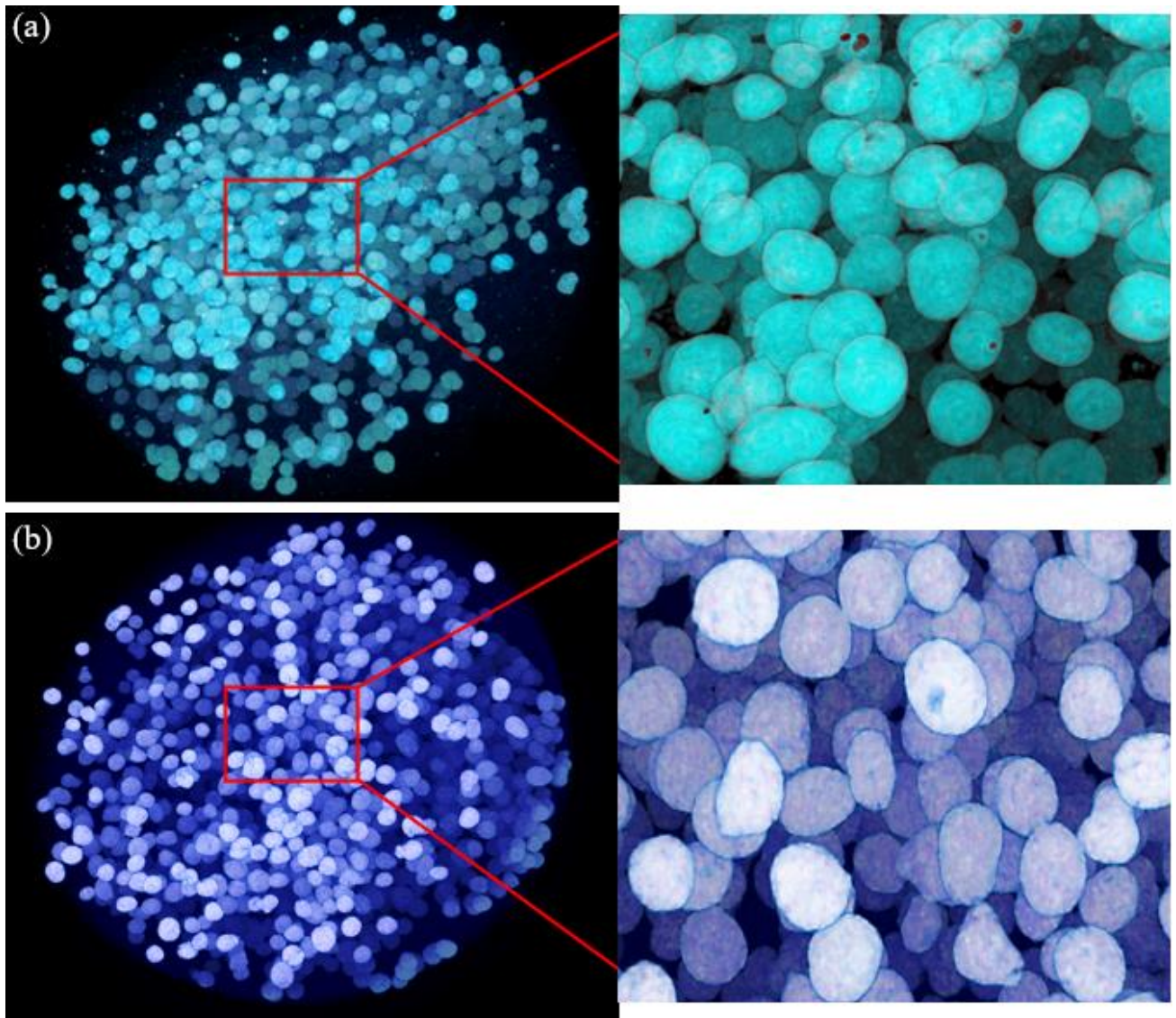




**Fig. 5:** ESDv evolution during compression of DCP pellets mixed with 80% of MCC (a), chitin (b) and sugar (c)

Figure 5 illustrates the evolution of the equivalent sphere diameter during compression of the DCP pellets within the mixtures prepared with the three fillers. Table I depicts the granulometric deciles values. MCC known to be a reference for plastic materials, shows

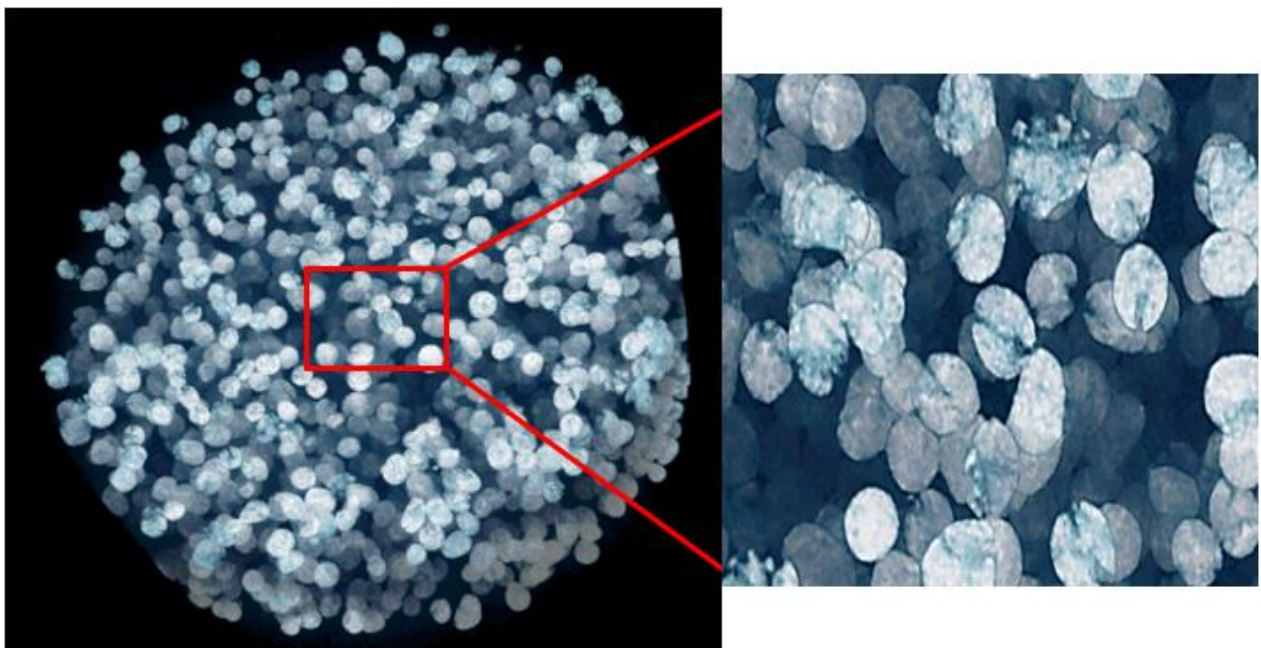
negligible variation of diameter between the DCP pellets distribution before compression at 0MPa and all other compaction pressures (increase of 0,5% in  $d_{50}$  between 0MPa and the highest value obtained for 40MPa), which indicates that the MCC helps to dissipate the stress, and therefore can prevent pellet damage during compression by exhibiting a cushioning effect. This is in line with initial expectations characterizing the MCC as a good cushioning agent [13, 44-46]. Chitin found to be a plastic deforming material shows ESD<sub>v</sub> evolution similar to that obtained for MCC, with a slight negligible difference also obtained with the granulometric deciles as depicted in Table I. From these results, chitin can be identified as a novel cushioning excipient with the same effect as MCC. This can highlight the fact that plastic deforming materials are able to maintain the integrity of the drug pellets even with high compression pressure in the range of 50 MPa. Torrado and Augsburger [47], provided a direct relationship between yield pressure and the cushioning properties of filler. They concluded that materials with low  $P_y$  values can exhibit superior cushioning effect. The ability of these materials to consolidate plastically allows to deform and absorb the compression energy [42, 47, 48], and therefore, prevent the extent of pellets damage by exercising a good cushioning effect (Figure 6), which aims to preserve the release profiles of these pellets. Consistent with the literature, the results obtained with chitin and MCC being plastic materials could support evidence the above-mentioned findings.



**Fig. 6:** Maintain the integrity of DCP pellets as a result of the cushioning effect exercised by chitin (a), MCC (b)

Figure 5 shows a different ESD<sub>v</sub> evolution observed for sugar with a clear trend of decreasing in the range of small diameters. Closer inspection of Table I indicates a decrease of 9.4% in  $d_{10}$  between 329 $\mu\text{m}$  obtained for the powder at 0MPa and the smallest value 298 $\mu\text{m}$  obtained for 20 and 30MPa. This indicates the appearance of small particles as a result of the fragmentation of DCP pellets (Figure 7), which means a loss in the integrity of these pellets that can potentially alter the release drug profiles. Taking into account the mechanical behavior of sugar, this noteworthy drop could be attributed to the brittle nature of this material, which most likely allows force dissipation through filler particles, enabling the pellet-to-pellet transmitted forces to spread out over a large contact area. This results in pellets damage and less cushioning properties of sugar compared to chitin and MCC. However, the change in ESD<sub>v</sub> was not

correlated with the compression pressure as illustrated in table I. A slight difference (3.6%) was observed in  $d_{10}$  values between 20MPa and 50MPa. Also Figure 5 shows the appearance of coarser diameters on the right side of the distribution curve. This is thought to be attributed to the coalescence/agglomeration phenomenon of particles to generate bigger ones, thus showing the incapacity of the watershed separation algorithm to efficiently separate them. This also accords with earlier observations [19]. This coalescence phenomenon in addition to the fragmentation explains the increase in span values (27.3%) for the sugar compared to chitin and MCC.



**Fig. 7:** Loss of the integrity of DCP pellets indicating the non cushioning effect of sugar

Table I:  $d_{10}$ ,  $d_{50}$ ,  $d_{90}$  and span values of the studied materials

	P (MPa)	$d_{10}$ ( $\mu\text{m}$ )	$d_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )	$d_{90}$ ( $\mu\text{m}$ )	Span
DCP pellets +MCC	0	329	388	452	0,32
	20	324	382	450	0,33
	30	325	380	447	0,32
	40	327	390	450	0,32
	50	326	383	452	0,33
DCP pellets +chitin	0	329	388	452	0,32
	20	334	398	460	0,32
	30	335	395	457	0,31
	40	333	399	461	0,32
	50	330	391	456	0,32
DCP pellets +sugar	0	329	388	452	0,32
	20	298	378	458	0,42
	30	298	390	466	0,43
	40	308	391	479	0,44
	50	309	389	469	0,41

#### IV. Conclusion

The aim of this study was to identify the cushioning effect of the filler used for the compression of MUPS by following a morphometric parameter on micro computed tomography images. The presence of cushioning agent within the compact limits the pellet- pellet contact and creates a protective network around, which helps to maintain the integrity of these pellets while undergoing stress. The cushioning effect can be associated with the mechanical behavior determined by their compressibility profiles of the tested materials. Plastic materials (MCC and chitin) giving low  $P_y$  values derived from the Heckel model, were shown to preserve pellet morphology most likely by absorbing the compression energy and by limiting the force transmission within the compact to DCP pellets. Brittle materials were unable to exercise the cushioning phenomenon most likely because the fragmentation did not prevent the dissipation of the compression stress thus inducing fracture of the pellets themselves.

To identify the protective properties of the different fillers used in this study, the investigation was based on following the particle size distribution, based on the equivalent sphere volume diameter ( $ESD_v$ ) during compression of DCP pellets in binary mixtures, with the three fillers. The latter being cushioning agents has been shown to maintain the integrity of DCP pellets by preserving the particle size distribution throughout compression. While the

non cushioning agent caused the fracture of the pellets which fragmented and generated small particles while undergoing stress. The fragmentation is an effect that will most likely change the drug release profile of drug loaded pellets.

This study also proposed chitin as a novel cushioning excipient which can be added to the already established list of known cushioning excipients. In addition to giving very cohesive tablets, chitin also showed good disintegration properties according to the literature, this could provide an important issue for deeper investigations.

In addition of being nondestructive, the present method can be advantageous by providing an information on the individual particle scale. Based on the morphometric parameters giving by the image analysis through the XMT, the approach adopted in study may serve as a comparative tool to provide quantitative information about the number of particles undergoing fracture.

Despite these promising results, further work is required to answer more questions about the maximum fraction (more than 20% proposed in this work) of drug pellets which can be compressed without morphological changes as well as the use of drug loaded pellets with drug dissolution profiles to confirm morphological changes and drug release correlations.



## References

1. Yadav, N. and A. Verma, *Pharmaceutical pellets: A versatile carrier for oral controlled delivery of drugs*. Indian J Pharm Educ, 2016. **50**: p. S146-60.
2. Nguyen, T.T.L., *Extrusion-spheronization of pharmaceutical products: system for the delivery of active ingredients which are poorly soluble by oral route*, 2017, université de Strasbourg.
3. Teran, M.E.M., *Development and evaluation of controlled release pellets in orodispersible tablets for pediatric use*, 2016, Université du Droit et de la Santé-Lille II.
4. Bodmeier, R., *Tableting of coated pellets*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 1997. **43**(1): p. 1-8.
5. Jawahar, N. and P.H. Anilbhai, *Multi unit particulates systems (MUPS): a novel pellets for oral dosage forms*. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 2012. **4**(9): p. 1915.
6. Gryczová, E., K. Kubova Dvorackova, and M. Rabiřkova, *Evaluation of pellet friability*. Ceska a Slovenska Farmacie, 2009. **58**: p. 9-13.
7. Pinto, J., M. Lameiro, and P. Martins, *Investigation on the co-extrudability and spheronization properties of wet masses*. International journal of pharmaceutics, 2001. **227**(1-2): p. 71-80.
8. Quintavalle, U., et al., *Preparation of sustained release co-extrudates by hot-melt extrusion and mathematical modelling of in vitro/in vivo drug release profiles*. European journal of pharmaceutical sciences, 2008. **33**(3): p. 282-293.
9. Markl, D. and J.A. Zeitler, *A Review of Disintegration Mechanisms and Measurement Techniques*. Pharmaceutical research, 2017. **34**(5): p. 890-917.
10. Felton, L.A., P.B. O'Donnell, and J.W. McGinity, *Mechanical properties of polymeric films prepared from aqueous dispersions*, in *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms* 2008, CRC Press. p. 125-148.
11. Yao, T., et al., *Tableting of coated particles. II. Influence of particle size of pharmaceutical additives on protection of coating membrane from mechanical damage during compression process*. Chemical and pharmaceutical bulletin, 1998. **46**(5): p. 826-830.
12. Bhad, M.E., et al., *MUPS tablets—a brief review*. International Journal of PharmTech Research, 2010. **2**(1): p. 847-55.

13. Elsergany, R.N., L.W. Chan, and P.W.S. Heng, *Cushioning pellets based on microcrystalline cellulose–Crospovidone blends for MUPS tableting*. International journal of pharmaceutics, 2020. **586**: p. 119573.
14. Bodmeier, R., *Review Tableting of coated tablets*. Eur. J. Pharm. Biopharm, 1997. **43**: p. 1-8.
15. Chambin, O., et al., *Performance of multilayered particles: influence of a thin cushioning layer*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2005. **31**(8): p. 739-746.
16. Xu, M., P.W.S. Heng, and C.V. Liew, *Formulation and process strategies to minimize coat damage for compaction of coated pellets in a rotary tablet press: A mechanistic view*. International journal of pharmaceutics, 2016. **499**(1-2): p. 29-37.
17. Siow, C.R.S., P.W.S. Heng, and L.W. Chan, *Bulk freeze-drying milling: a versatile method of developing highly porous cushioning excipients for compacted multiple-unit pellet systems (MUPS)*. AAPS PharmSciTech, 2018. **19**(2): p. 845-857.
18. Hiew, T.N., et al., *A mechanistic understanding of compression damage to the dissolubility of coated pellets in tablets*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2020. **146**: p. 93-100.
19. Boudina, I., et al., *Insight into tableted pellets by combining X-ray micro-computed tomography and experimental compaction*. Powder Technology, 2021: p. 117083.
20. Chaheen, M., et al., *Development of Coprocessed Chitin-Calcium Carbonate as Multifunctional Tablet Excipient for Direct Compression*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2018. **107**(8): p. 2152-2159.
21. Chaheen, M., et al., *Development of Coprocessed Chitin-Calcium Carbonate as Multifunctional Tablet Excipient for Direct Compression, Part 2: Tableting Properties*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2019. **108**(10): p. 3319-3328.
22. Chaheen, M., et al., *Chitin's functionality as a novel disintegrant: benchmarking against commonly used disintegrants in different physicochemical environments*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017. **106**(7): p. 1839-1848.
23. Fell, J.T. and J.M. Newton, *Determination of Tablet Strength by the Diametral-Compression Test*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1970. **59**(5): p. 688-691.
24. Heckel, R.W., *Density-pressure relationships in powder compression*. Trans. Metal. Soc. AIME, 1961. **221**: p. 671–675.
25. Roberts, R.J. and R.C. Rowe, *The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials*. J Pharm Pharmacol, 1985. **37**(6): p. 377-84.

26. Feldkamp, L.A., L.C. Davis, and J.W. Kress, *Practical cone-beam algorithm*. Journal of the Optical Society of America A, 1984. **1**(6): p. 612-619.
27. Benabbas, R., et al., *Development and pharmaceutical performance of a novel co-processed excipient of alginic acid and microcrystalline cellulose*. Powder Technology, 2021. **378**: p. 576-584.
28. Soulairol, I., et al., *Spray-dried solid dispersions of nifedipine and vinylcaprolactam/vinylacetate/PEG6000 for compacted oral formulations*. International journal of pharmaceutics, 2015. **481**(1-2): p. 140-147.
29. Benabbas, R., et al., *Performance evaluation of a novel biosourced co-processed excipient in direct compression and drug release*. Polymers, 2021. **13**(6): p. 988.
30. Reier, G.E. and R.F. Shangraw, *Microcrystalline Cellulose in Tableting*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1966. **55**(5): p. 510-514.
31. Picker, K.M., *The use of carrageenan in mixture with microcrystalline cellulose and its functionality for making tablets*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 1999. **48**(1): p. 27-36.
32. Thoorens, G., et al., *Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment—A review*. International journal of pharmaceutics, 2014. **473**(1): p. 64-72.
33. Hooper, D., et al., *A modern approach to the Heckel Equation: The effect of compaction pressure on the yield pressure of ibuprofen and its sodium salt*. Journal of Nanomedicine and Nanotechnology, 2016. **7**(381): p. 2.
34. Patel, S., A.M. Kaushal, and A.K. Bansal, *Mechanistic investigation on pressure dependency of Heckel parameter*. International journal of pharmaceutics, 2010. **389**(1): p. 66-73.
35. Tarlier, N., et al., *Deformation behavior of crystallized mannitol during compression using a rotary tablet press simulator*. International journal of pharmaceutics, 2018. **547**(1-2): p. 142-149.
36. Tarlier, N., et al., *Compaction behavior and deformation mechanism of directly compressible textured mannitol in a rotary tablet press simulator*. International journal of pharmaceutics, 2015. **495**(1): p. 410-419.
37. Sanchez-Ballester, N.M., et al., *Development of alginate esters as novel multifunctional excipients for direct compression*. Carbohydrate Polymers, 2020. **240**: p. 116280.
38. Badwan, A.A., et al., *Chitin and Chitosan as Direct Compression Excipients in Pharmaceutical Applications*. Marine drugs, 2015. **13**(3): p. 1519-1547.

39. Deeb Abu, F., et al., *Understanding the Performance of a Novel Direct Compression Excipient Comprising Roller Compacted Chitin*. Marine drugs, 2020. **18**(2): p. 115.
40. Sonnergaard, J.M., *A critical evaluation of the Heckel equation*. International journal of pharmaceutics, 1999. **193**(1): p. 63-71.
41. Zakowiecki, D., et al., *Novel starter pellets based on dibasic calcium phosphate anhydrous: Properties and application*. Express Pharma, 2019. **15**(1): p. 34-36.
42. Chyi, C.W., *Understanding pellet-filler interactions in compression of coated pellets*. 2011.
43. Roberts, R. and R. Rowe, *The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1985. **37**(6): p. 377-384.
44. Elsergany, R.N., L.W. Chan, and P.W.S. Heng, *Influence of the porosity of cushioning excipients on the compaction of coated multi-particulates*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2020. **152**: p. 218-228.
45. Balzano, V., G. Betz, and H. Leuenberger, *Multiple unit pellet systems (MUPS) obtained by soft compaction of two polymorphic cellulose modifications as coated pellets: influence of the polymorphic modification in MUPS on disintegration time and drug release*. International journal of biotechnology, 2010. **11**(3-4): p. 182-202.
46. Jansson, F., *The effect of Microcrystalline cellulose as cushioning excipient during controlled release*, 2017.
47. Torrado, J. and L. Augsburger, *Effect of different excipients on the tableting of coated particles*. International journal of pharmaceutics, 1994. **106**(2): p. 149-155.
48. Yuasa, H., et al., *Studies on stress dispersion in tablets. III. Suppression of fracture of coated film by an excipient during the preparation of tablets containing coated particles*. STP pharma sciences, 2001. **11**(3): p. 221-227.

## **Conclusion générale et perspectives**

La compréhension des mécanismes de déformations des milieux particuliers sous contraintes est un domaine d'intérêt pour plusieurs secteurs d'applications. Les méthodes de caractérisation de ces mécanismes de déformations font toujours l'objet d'étude dans la littérature afin d'approfondir la compréhension de ces mécanismes. La modélisation des cycles de compression est souvent utilisée pour révéler le mécanisme de déformation sous contraintes. Toutefois, l'information fournie par ces cycles reste limitante car elle est issue d'un comportement de densification d'un lit de poudre. Il n'y a aucune information à l'échelle particulière, et, de plus, cette densification est sujette à différentes caractéristiques particulières telles que la morphologie, la densité vraie ainsi qu'au mode d'application de la contrainte.

Afin de pallier à ces défauts de méthodologies, il est possible d'ajouter un aspect d'analyse morphologique à travers des méthodes d'analyse d'images. Des méthodes classiques d'analyse d'image comme la microscopie ont mis en évidence les changements morphologiques et structuraux, qui peuvent avoir lieu sur le plan de la particule individuelle au cours de la compression. Toutefois, ces méthodes reposent sur des images bidimensionnelles et ne donnent aucune quantification de la distribution de ces propriétés au sein du lit de poudre.

Ce travail de thèse propose d'approfondir les méthodologies existantes en couplant à l'analyse des cycles de compression, une analyse d'image réalisée à travers la microtomographie à rayons X. Cette méthode non destructive permet de fournir des résultats de distribution morphométriques de la totalité des éléments présents au sein du compact. L'approche développée a été valorisée pour deux domaines d'application : le domaine agroalimentaire pour caractériser le croustillant des poudres alimentaires, et le domaine pharmaceutique pour évaluer la préservation morphologique après compression de systèmes multiparticulaires.

La première partie expérimentale de ce projet de thèse intitulée « insight into tableted pellets by combining X-ray micro-computed tomography and experimental compaction » avait pour objectif de développer la nouvelle méthode visant à caractériser le comportement des matériaux particuliers sous contraintes en utilisant une approche qui couple la modélisation des cycles de compression et l'analyse d'image. Des modèles comme le modèle de Heckel et Walker ont été utilisés pour révéler le mécanisme de déformation des particules au cours de la compression (plastique ou fragmentaire). Les résultats de ces modèles ont été vérifiés à travers l'analyse d'image obtenues par microtomographie à rayons X. Cette dernière en tant que méthode d'imagerie non destructive, permet de fournir des résultats morphométriques en 3D des particules individuelles, et par conséquent de donner une information quantitative sur la

distribution de ces résultats morphométriques, pour ainsi remonter à des comportements de déformation à l'échelle de la particule individuelle. Deux diamètres ont permis le suivi de l'évolution de la distribution granulométrique au cours de la compression : le diamètre équivalent en volume (ESD<sub>v</sub>) et le diamètre d'épaisseur de la structure (St Th).

Nous pouvons, nous pencher sur les points forts et les points faibles de notre approche développée dans le cadre de ce travail de thèse.

Les points forts de la méthode expliquant l'originalité de ce travail sont :

- L'approche développée a mis en évidence la possibilité d'utiliser la microtomographie à rayons X comme un outil de caractérisation du comportement mécanique des matériaux particuliers. Elle a l'avantage de suivre l'évolution de la distribution granulométrique au sein du comprimé d'une manière non destructive.
- Cette méthodologie a validé quantitativement les résultats concernant le comportement mécanique des matériaux particuliers obtenu *via* les modèles d'Heckel et de Walker.
- La méthode développée a permis de quantifier la distribution des changements morphologiques à l'échelle de la particule individuelle, alors que les méthodes déjà employées donnent une information qualitative à l'échelle du lit de poudre.
- Le code couleur utilisé pour le diamètre équivalent en volume a permis de mettre en évidence le phénomène de coalescence et de géolocaliser la contrainte au sein du comprimé.

En ce qui concerne les points critiques, ceux-ci sont essentiellement liés aux algorithmes d'analyse d'image, et les capacités à analyser des particules de formes variées et non régulières.

- Des tentatives de déployer la méthode aux produits dont les particules sont de forme non homogène ont échoué, ce qui a rendu obligatoire de manipuler des particules sphériques pour pouvoir les individualiser après compression.
- L'algorithme de « watershed séparation » a montré son incapacité à séparer les particules qui se collent entre elles à des pressions très élevées.
- La résolution utilisée de 4  $\mu\text{m}$  limite la détection des particules dont la taille est inférieure et aussi la distinction de deux particules séparées par des distances inférieures à cette résolution.

La deuxième partie expérimentale intitulée « Mechanical approach for the evaluation of the crispiness of food granular products » avait pour objectif d'appliquer cette approche au domaine de l'agroalimentaire dans le but d'évaluer le croustillant des poudres alimentaires.

Le croustillant est un attribut sensoriel de plus en plus recherché par le consommateur. Il a fait l'objet de plusieurs études dans la littérature dans lesquelles des méthodes classiques telles que l'analyse sensorielle ou instrumentale sont adoptées pour l'évaluation de ce critère. Dans ce contexte, nous avons proposé une nouvelle méthode mécanique évaluant le croustillant des poudres alimentaires. Nous nous sommes partis de l'hypothèse que la croustillance est liée à l'aspect fragmentaires des particules de la poudre. Ainsi, en se basant sur le paramètre caractéristique du modèle de Heckel qui est le seuil de l'écoulement plastique 'Py', nous avons montré que ce dernier était un bon indicateur de cet attribut de texture. Les résultats ont été par la suite validés par microtomographie à rayons X et le suivi de la distribution granulométrique avant et après compression en utilisant le diamètre équivalent en volume (ESD<sub>v</sub>).

Des analyses sensorielles et instrumentales basées sur des mesures acoustiques ont servi de méthode de référence pour valider cette nouvelle approche de caractérisation de texture. Il semble donc que cette méthodologie peut être une alternative simple et beaucoup plus économique en ressources que ces méthodes classiques.

Finalement, la dernière partie de ce travail, a consisté en l'étude de l'influence du mécanisme de déformation de l'excipient de charge utilisé sur la préservation morphologique des systèmes multiparticulaires après compression. Des sphères de phosphate dicalcique (PDC) ont été mélangés avec différents excipients (Cellulose microcristalline MCC, chitine et sucre) et comprimés à différentes contraintes de compression. Le modèle de Heckel a été utilisé pour révéler le mécanisme de déformation des différents excipients utilisés. Un comportement plastique a été attribué à la cellulose microcristalline et la chitine, alors que le sucre a révélé un comportement fragmentaire. La distribution granulométrique du diamètre équivalent en volume des sphères de PDC n'a pas montré d'évolution dans le mélange avec la cellulose microcristalline et la chitine, alors qu'elle a diminué dans le mélange avec le sucre. Cela indique une transmission des contraintes aux sphères de DPC supérieure dans le cas du sucre que dans celui des excipients plus plastiques. A l'issue de ces résultats, la chitine a été proposée comme un nouvel excipient pouvant exercer un bon effet protecteur dans le but de préserver les profils de libération du principe actif au sein des MUPS. En perspectives, il serait nécessaire de valider ces résultats à l'aide des sphères chargées en principe actif sur lesquelles seraient analysés les profils de dissolution.



## Résumé

Ce travail de thèse s'est intéressé à développer une nouvelle approche de caractérisation du comportement mécanique des milieux particulaires, à travers l'analyse d'image obtenue par microtomographie à rayons X. Dans un premier temps, une méthodologie combinant l'analyse des cycles de compression avec un suivi de paramètres morphométriques caractérisant les particules à travers l'analyse des images microtomographiques, a été mise au point. Cette méthodologie a été ensuite validée pour deux applications ; dans le domaine alimentaire et dans le domaine pharmaceutique. Le suivi de l'évolution au cours de la compression des paramètres morphométriques des diamètres, diamètre équivalent en volume (ESDv) et le diamètre de l'épaisseur de la structure (St Th), ont montré deux évolutions différentes au cours de la compression selon le mécanisme de déformation (plastique ou fragmentaire) des particules. Il a été possible de mettre en évidence la nature du croustillant des particules alimentaires normalement validé par des méthodologies plus complexes d'analyse sensorielle, en vérifiant l'hypothèse que le croustillant était attribué à un phénomène physique de fragmentation des particules. Finalement, cette méthodologie a été proposée comme outils permettant le suivi de la transmission des contraintes dans des compacts pharmaceutiques, à travers la préservation des structures particulières pendant la compression. Il a été montré qu'en utilisant un excipient ductile, il est possible de préserver la morphologie de particules pouvant contenir des principes actifs au sein des systèmes multiparticulaires et donc potentiellement mieux maîtriser la libération de ces principes actifs.

*Mots clés : Matériaux particulaires, comportement mécanique, microtomographie à rayons X, croustillant, systèmes multiparticulaires*

## Abstract

This research work focused on developing a novel approach to characterize the mechanical behaviour of particulate media through image analysis obtained by X-ray microtomography by combining the analysis of compression cycles and by following the evolution of morphometric parameters which characterized the particles based on microtomographic images. This methodology was then validated in food and pharmaceutical industry applications. Monitoring the morphometric parameters of the Volume Equivalent Sphere Diameters (ESDv) and Structure Thickness (St Th) diameters showed two different evolutions during compression depending on the particles deformation mechanism (plastic or brittle). It was possible to highlight the crispy nature of food particles normally validated through more complex sensory analysis methodologies, by verifying the hypothesis that the crispiness can be attributed to a physical phenomenon of particle fragmentation. Finally, this methodology was used to evaluate the stress transmission within the pharmaceutical tablets, through the preservation of the particle structures during compression. It has been shown that by using ductile excipients, it is possible to preserve the morphology of particles that may contain the active ingredients within the multiparticulate systems, and therefore, potentially better control the release of these active ingredients.

*Keywords: Particulate materials, mechanical behaviour, X-ray microtomography, crispiness, multiparticulate systems.*