

Chapitre III

Modélisation de la compressibilité et de la cohésion de mélanges binaires

Introduction

L'art du formulateur consiste à choisir les excipients capables de corriger les faiblesses du principe actif et de donner au comprimé un ensemble de propriétés optimales.

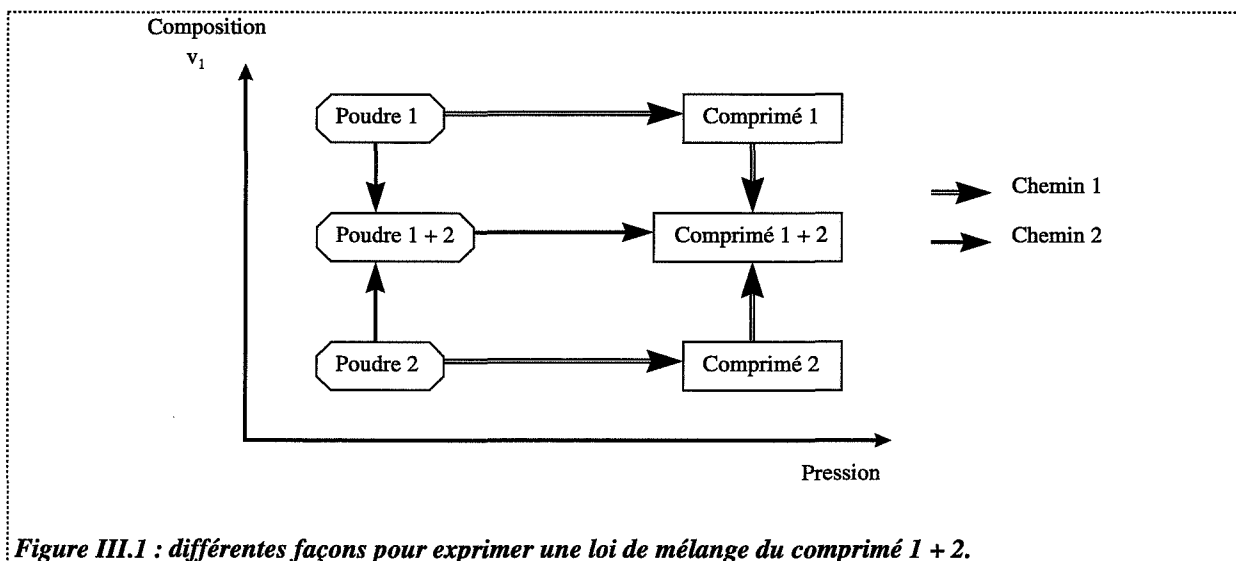
L'étude du comportement de produit pur en fonction des conditions de compression, bien que nécessaire, n'est pas suffisante. Il est en effet indispensable de disposer de données concernant le mélange et surtout d'une loi de mélange permettant de s'affranchir d'un trop grand nombre d'expériences.

Pour déterminer une loi de mélange, l'approche la plus simple consiste à étudier le comportement de mélanges binaires puis d'étendre ces connaissances à des mélanges ternaires ou d'ordre supérieur. Nous nous limiterons à l'étude des mélanges binaires mais lorsque les lois de mélange sont simples ou les travaux antérieurs suffisamment pertinents pour des ordres supérieurs, nous les mentionnerons.

Les propriétés étudiées sont les mêmes que pour les produits purs : porosité, surface spécifique et cohésion. Dans chacun des cas, seul le point de vue « thermodynamique » sera abordé.

Lois de comportement de mélanges binaires de poudres comprimées :

Pour définir une loi « thermodynamique » de mélange pour des comprimés pharmaceutiques, plusieurs approches sont possibles. Nous les résumons sur la figure III.1.



La première voie consiste à établir une loi de mélange binaire des compacts en connaissant le comportement des produits purs sous pression (chemin 1, figure III.1). Cette démarche est purement théorique car on ne peut pas expérimentalement mélanger deux compacts de produit pur pour réaliser le mélange compacté.

La seconde voie privilégie l'étude des mélanges binaires de poudre, et de leur évolution avec la pression (chemin 2, figure III.1). Dans ce cas, la loi de mélange est introduite au niveau du matériau pulvérulent non compacté, et l'influence de la pression est étudiée ensuite.

Chacune de ces approches peut être appliquée pour les diverses propriétés étudiées. Nous les avons toutes deux utilisées.

A. Etude de la compressibilité de mélanges binaires en fonction de la pression et de la composition sous état relaxé ou contraint

Ce paragraphe sera divisé en deux parties concernant respectivement les études de mélange des poudres et celles des compacts.

A.1. Etude des mélanges binaires des poudres de départ

Dans ce chapitre, nous ne nous intéressons pas aux conditions de mélangeage qui seront évoquées dans le chapitre suivant. Le comportement de mélange de poudres sera étudié pour deux propriétés : porosité et surface spécifique. Enfin, nous nous intéresserons plus particulièrement aux mélanges de poudres de diamètre différent. Ce dernier point est une introduction aux études d'influence texturale des grains initiaux sur les mélanges, et la première étape du chemin 2 (Introduction, Chapitre III).

A.1.1. Généralités

Le premier objectif est de préciser la démarche pour déterminer la loi de mélange et le choix des variables de composition pour indiquer la meilleure présentation possible des résultats.

A.1.1.1. Détermination de la masse volumique du mélange de poudre en fonction des fractions massique (X_1), molaire (x_1) et volumique (v_1)

Considérons un mélange binaire de composés 1 et 2. La masse et le volume des solides de ces deux poudres seront donnés respectivement par :

$$m = m_1 + m_2 \quad (\text{III.1})$$

et :

$$V_S = V_{S1} + V_{S2} \quad (\text{III.2})$$

D'où :

$$X_1 = \frac{m_1}{m} \quad (\text{III.3.a})$$

et :

$$1 - X_1 = \frac{m_2}{m} \quad (\text{III.3.b})$$

Le mélange est défini comme un solide fictif, la masse volumique équivalente et celles des produits purs sont données par :

$$\rho_m = \frac{m}{V_s} \quad (\text{III.4})$$

$$\rho_1 = \frac{X_1 m}{V_{s1}} \quad (\text{III.5.a})$$

et :

$$\rho_2 = \frac{(1 - X_1) m}{V_{s2}} \quad (\text{III.5.b})$$

La relation (III.2) s'écrit alors :

$$\frac{1}{\rho_M} = \frac{X_1}{\rho_1} + \frac{(1 - X_1)}{\rho_2} \quad (\text{III.6})$$

Soit :

$$\rho_M = \frac{\rho_1 \rho_2}{\rho_2 X_1 + \rho_1 (1 - X_1)} \quad (\text{III.7})$$

La fraction molaire est définie par :

$$x_1 = \frac{n_1}{n_t} \quad (\text{III.8.a})$$

et :

$$1 - x_1 = \frac{n_2}{n_t} \quad (\text{III.8.b})$$

avec : n_1' : quantité de 1 (nombre de moles),
 n_t' : quantité totale (nombre de moles), $n_t' = n_1' + n_2'$,
 M_1 : masse molaire de 1.

$$n_1' = \frac{m_1}{M_1} = \frac{m X_1}{M_1}$$

et :

$$n_2' = \frac{m_2}{M_2}$$

d'où :

$$\frac{n_1' M_1}{m} = X_1$$

La relation (III.6) s'écrit avec ces conditions :

$$\frac{(n_1' M_1 + n_2' M_2)}{\rho_M} = \frac{n_1' M_1}{\rho_1} + \frac{n_2' M_2}{\rho_2} \quad (\text{III.9})$$

En combinant (III.7) et (III.8), l'équation suivante est obtenue :

$$\rho_M = \frac{(x_1 M_1 + (1 - x_1) M_2) \rho_1 \rho_2}{\rho_2 x_1 M_1 + \rho_1 (1 - x_1) M_2} \quad (\text{III.10})$$

La fraction volumique est définie par :

$$v_1 = \frac{V_{S1}}{V_S} = \frac{m_1}{\rho_1} \frac{\rho_M}{m} = X_1 \frac{\rho_M}{\rho_1} \quad (\text{III.11})$$

D'où :

$$\rho_M = \rho_2 - (\rho_2 - \rho_1) v_1 \quad (\text{III.12})$$

Une loi linéaire simple relie la masse volumique du mélange à la fraction volumique.

A.1.1.2. Détermination de la surface spécifique du mélange de poudre

Par un calcul analogue à celui du paragraphe précédent, nous pouvons montrer que la surface spécifique des mélanges varie avec la composition de la façon suivante :

X_1 : fraction massique.

$$S_{gM} = S_{g2} + X_1 (S_{g1} - S_{g2}) \quad (\text{III.13})$$

v_1 : fraction volumique.

$$S_{gM} = S_{g2} + \frac{\rho_1 v_1}{\rho_2 - v_1(\rho_2 - \rho_1)} (S_{g1} - S_{g2}) \quad (\text{III.14})$$

x_1 : fraction molaire.

$$S_{gM} = \frac{S_{g2}}{\frac{x_1}{1-x_1} \frac{M_1}{M_2} + 1} + \frac{S_{g1}}{1 + \frac{1-x_1}{x_1} \frac{M_2}{M_1}} \quad (\text{III.15})$$

avec : S_{gM} : surface spécifique du mélange,
 S_{g1}, S_{g2} : surfaces spécifiques des produits purs,
 M_1, M_2 : masses molaires des produits purs,
 ρ_1, ρ_2 : masses volumiques des produits purs.

Notons que la surface spécifique du mélange varie linéairement avec la fraction massique. Il est donc préférable, pour les études de surface spécifique, d'utiliser cette variable de composition pour des interprétations rapides du comportement du mélange.

N.B. : bien entendu, la surface volumique S_v définie par unité de volume de solide 1 varierait linéairement avec la fraction volumique v_1 .

A.1.2. Etude de mélanges binaires de poudres de tailles différentes

De nombreux travaux ont été réalisés sur les mélanges binaires de tailles différentes, dans des domaines très variés.

A.1.2.1. Observations et interprétations antérieures à 1967

A notre connaissance, Westman et coll. [1] semblent être les premiers à s'intéresser de façon approfondie aux mélanges binaires de taille différente dans le domaine céramique. L'objectif de ces travaux consiste à obtenir avant frittage une compacité maximale du matériau. Pour cela, en utilisant des mélanges de grains de taille très différente, il est possible d'obtenir une porosité de mélange plus faible que celle des produits purs pris séparément. Une conclusion intéressante sur les produits purs est que le remplissage d'un volume très important par des petites sphères ou des sphères plus grosses ne joue pas sur la compacité si les effets électrostatiques ou de parois sont négligeables.

En d'autres termes les empilements des petites sphères ou des grosses sont identiques. La porosité pour un empilement compact de sphères monodisperses est de l'ordre de 0,36 . Les particules sont de forme sphérique et la gamme de diamètres étudiée est assez large [90 μm - 8000 μm].

Westman traduit les données (porosité ou compacité) obtenues sur les mélanges binaires en diagramme (figure III.2) dont l'abscisse est la fraction volumique en petite sphère et dont l'ordonnée correspond à une valeur V_{West} égale à :

$$V_{\text{West}} = \frac{100}{100 - \% \text{ vide}} \quad (\text{III.16})$$

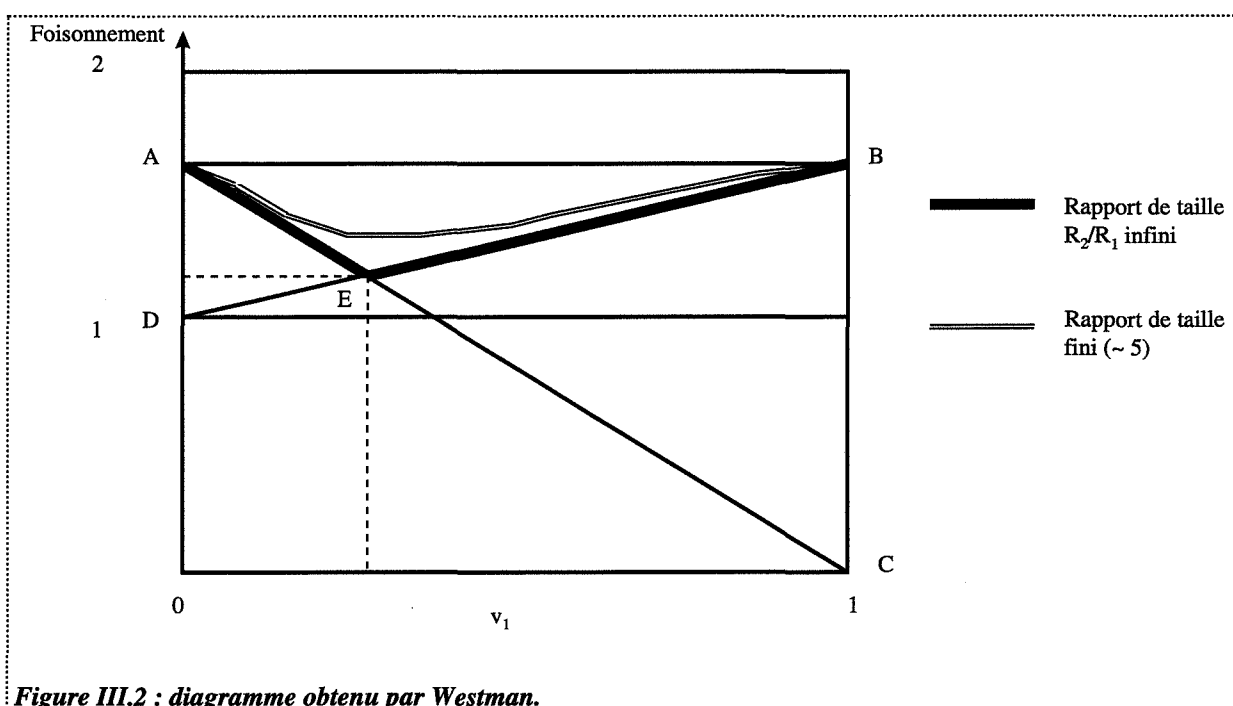


Figure III.2 : diagramme obtenu par Westman.

V_{West} n'est autre que le foisonnement décrit par Ben Aïm [7] au paragraphe suivant. La ligne horizontale $V_{\text{West}} = 1$ indique la partie solide des produits purs ou des mélanges (soit l'inverse de la compacité). La distance de cette horizontale à la courbe V_{West} donne le volume poreux des différents mélanges.

Lorsque le rapport de taille $\frac{R_2}{R_1}$ tend vers l'infini, le « foisonnement » des mélanges suit les droites (AE) et (BE). Si les tailles sont du même ordre de grandeur, le « foisonnement » du mélange est au-dessus des segments (AE) et (BE) (et en dessous de (AB)) et décrira un V moins marqué que dans le cas précédent.

Ultérieurement, Westman [2] décrit par une relation empirique les évolutions des foisonnements de mélange binaire en fonction du rapport de taille $\frac{R_2}{R_1}$.

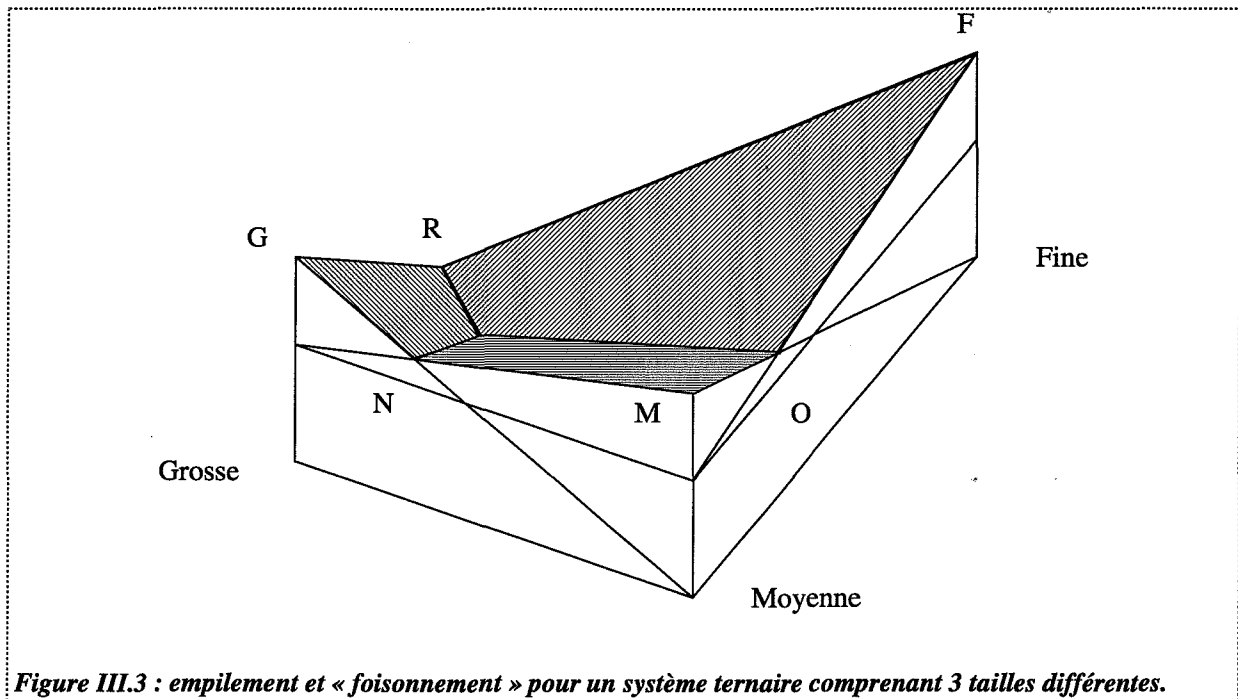


Figure III.3 : empilement et « foisonnement » pour un système ternaire comprenant 3 tailles différentes.

Si maintenant un troisième composé est introduit, il suffit de traiter 3 binaires en parallèle. En supposant que les composés ont des diamètres très éloignés (hypothèse du rapport des rayons très grand $R_1 \gg R_2 \gg R_3$ et $\frac{R_1}{R_2} \gg \frac{R_2}{R_3}$), il est alors possible de déterminer pour chaque binaire (figure III.3) le « foisonnement » minimum (R, N, 0). Les trois plans (RNG), (FR0) et (NM0) se couperont en un point Q, minimum de porosité pour le mélange ternaire considéré. Les coordonnées de ce point sont faciles à obtenir et permettent de connaître la composition conduisant à une compacité maximale.

D'après ce modèle très hypothétique, les porosités minimales pour des mélanges de différentes tailles sont données dans le tableau III.1.

Nombre de produits (de taille différente)	1	2	3	4	5
Porosité (%)	37,7	14,2	5,4	2,0	0,8

Tableau III.1 : porosité minimale pour des mélanges de différentes tailles (d'après Westman) : $R_1 \gg R_2 \gg R_3 \gg R_4 \gg R_5$.

Le mélange à 3 constituants est issu du mélange 1-2 et du composé 3. Le minimum de porosité pour un mélange binaire et un rapport de taille infini se situe vers 0,3 en fraction volumique en petites sphères.

A la même époque, Tickell et coll. [3] réalisent des mélanges binaires dont les produits purs ont des tailles différentes et étudient la porosité correspondante pour une application dans le

domaine pétrolier. Les conclusions obtenues sont identiques à celles de Westman et coll., à savoir que la compacité pour des binaires dont les produits purs ont des tailles différentes est plus forte que la compacité des produits monodisperses et que la compacité maximale se situe pour des fractions volumiques en petites sphères vers 0,3. Le minimum de porosité est d'autant plus net que le rapport des diamètres R_2/R_1 est élevé.

Un traitement théorique, établi par Furnas [4], peu avant la publication des résultats de Westman, permet d'arriver aux mêmes conclusions.

Yerazunis [5] s'est attaché, au cours des années 60, à interpréter par des modèles l'évolution d'une seule branche du V située dans la gamme [0,3 - 1] de la fraction volumique en petites sphères, en fonction du rapport de taille R_2/R_1 .

A.1.2.2. Modélisation de Ben Aïm

Les travaux de Ben Aïm [6, 7] reprennent les travaux précédents de Westman et les généralisent. Nous les présentons dans l'Annexe III.1.

A.1.2.3. Modélisation de Dodds

J. Dodds, depuis 1975 [16], s'applique à décrire un modèle, basé sur des considérations de géométrie statistique, expliquant les diminutions de porosité de mélanges binaires dont les constituants ont des tailles différentes.

L'hypothèse de base consiste à construire des tétraèdres en joignant les centres des sphères en contact (1 ou 2). Pour un mélange binaire, il existe cinq types de tétraèdre (1111, 1112, 1122, 1222, 2222), dont la porosité est facilement calculée. En connaissant la composition du mélange, il est possible d'établir la proportion de chaque tétraèdre dans le milieu et de calculer une porosité globale. La figure III.4 indique les variations de porosité avec la composition pour différents rapports de diamètre.

Ce modèle sous-estime fortement la porosité (pour des sphères identiques, la porosité est de 0,22), il n'est pas possible d'utiliser directement les valeurs numériques obtenues. Cependant, Dodds propose un facteur correctif artificiel pour décaler les courbes porosité-composition vers de plus fortes porosités (pour les produits purs 0,36).

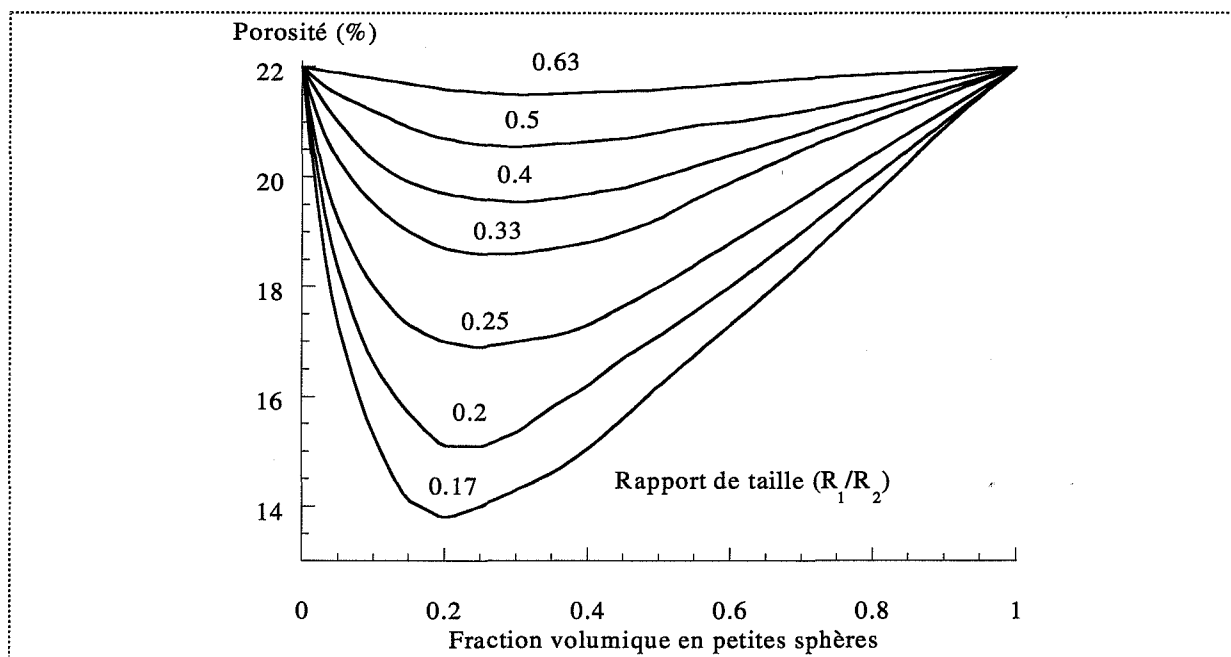


Figure III.4 : porosité de mélanges binaires de sphères calculée par le modèle (d'après Dodds [17]).

A.2. Compressibilité de mélanges binaires. Etude de type « thermodynamique »

Après un bref rappel des relations ou modèles de la littérature pour expliquer les évolutions de porosité de milieux granulaires comprimés, nous décrivons les différentes approches que nous avons élaborées pour étudier ce phénomène.

A.2.1. Etude de la porosité de mélanges binaires comprimés

Si les études sur des mélanges binaires de poudres de taille différente sont, comme nous l'avons vu, très importantes, avec de nombreux modèles, il n'en est pas de même pour les mélanges binaires comprimés. Beaucoup d'auteurs cependant étudient ces types de mélanges d'un point de vue pratique.

A.2.1.1. Relations existantes

A notre connaissance, il n'existe que peu de relations entre la porosité de mélange binaire comprimé et la porosité des produits purs. Ramaswamy et coll. [8] ont cependant posé l'expression suivante, qui, de notre point de vue, n'exprime pas l'idéalité représentée, elle, par une relation linéaire entre des « foisonnements » :

$$\varepsilon_M(P) = v_1 \varepsilon_1(P) + v_2 \varepsilon_2(P) \quad (\text{III.17})$$

Cette expression résulte d'approximations, mais semble donner, selon les auteurs, des résultats corrects sur des mélanges de taille identique.

Bagster et coll. [9] postulent le même type de relation (n'exprimant pas plus l'idéalité), où la variable de composition est la fraction massique :

$$\varepsilon_M(P) = X_1 \varepsilon_1(P) + X_2 \varepsilon_2(P) \quad (\text{III.18})$$

Les résultats expérimentaux ne concordent pas avec cette expression ; ils concluent sur la présence de phénomènes « d'insertion » des petites particules au sein des grosses, sans donner de précisions sur les répartitions granulométriques des différents produits purs.

Pour interpréter les résultats, la quasi totalité des études sur les mélanges binaires comprimés s'appuient sur les équations porosité-pression vues au Chapitre I pour des produits purs. Il s'agit dans ce cas de suivre l'évolution des paramètres des différentes relations avec la composition. Les relations les plus utilisées pour ce type d'étude sont celles de Heckel [10, 14], de Cooper et Eaton [12] et de Kawakita [15].

Les observations de Ilkka et coll. [11] concernent les évolutions du seuil d'écoulement plastique ($P_y = \frac{1}{K}$ (Heckel) ; fort P_y = faible plasticité, forte fragmentation), et ils remarquent qu'elles dépendent de la nature des produits :

- ☛ si les deux produits sont plastiques, le seuil d'écoulement plastique des mélanges varie linéairement avec la composition ;
- ☛ si un produit est plastique et l'autre fragmentaire, le composé plastique influence majoritairement le comportement du mélange ;
- ☛ si les deux produits sont fragmentaires, la densification du mélange est fortement dépendante du composé le moins compressible ou avec un seuil d'écoulement plastique élevé.

Es-Saheb [14], sans déduire des conclusions aussi précises, souligne la forte dépendance de la nature des produits sur les propriétés du mélange. Ainsi, pour des mélanges plastique-fragmentaire, quelques inclusions de particules fragmentaires au sein de grains plastiques diminuent systématiquement la valeur du seuil d'écoulement plastique. En d'autres termes, le mélange correspondant à 10-20% en volume de produit fragmentaire est plus plastique que le produit plastique pur (au sens de Heckel). Ceci conduit à l'obtention de courbe en V du seuil d'écoulement plastique dont le minimum est situé pour des fractions volumiques de produit fragmentaire proche de 0,2. Soulignons que les poudres de départ ont des tailles identiques, par conséquent, des effets d'insertion ne peuvent être expliqués que si les produits fragmentaires se brisent plus facilement que les produits plastiques et s'insèrent dans le réseau plastique.

Ainsi, les propriétés mécaniques de mélanges de produits ont des lois aussi complexes que celles concernant la porosité de mélange.

A.2.1.2. Modèle de type idéal sous pression

Gonthier [18] a proposé un modèle de type idéal sous pression. Nous avons montré au paragraphe A.1.1.1. que la masse volumique d'un mélange suivait une loi linéaire en fonction

de la fraction volumique (équation III.12). Par un raisonnement analogue, Gonthier propose de considérer pour un mélange binaire un modèle en série. Chaque produit pur est mis en série au sein de la matrice sans mélange, puis les couches de poudre sont comprimées. La relation entre porosité et composition est :

$$\frac{1}{1-n} = \frac{v_1}{1-n_1} + \frac{v_2}{1-n_2} \quad (\text{III.19})$$

n , n_1 et n_2 sont les porosités sous contrainte. En introduisant la notion de « foisonnement » sous contrainte (f_n), l'expression suivante est obtenue :

$$f_n = v_1 f_{n1} + v_2 f_{n2} \quad (\text{III.20})$$

Par extension, cette relation peut être appliquée à des comprimés relaxés et la relation de type mélange idéal de Ben Aïm (équation A.III.1.6) est retrouvée.

Gonthier préconise d'utiliser pour les relations $n_1(P)$ et $n_2(P)$ une corrélation expérimentale convenable (équation I.9). Une vérification de ce modèle sur un binaire lactose-aspirine souligne ses limites. D'une part, les effets d'insertion-substitution sont occultés sous pression si les produits purs sont de taille différente, et d'autre part, même si les tailles des poudres de départ sont identiques, leur nature fragmentaire étant différente, il est tout à fait possible de créer sous pression des effets d'insertion ou de substitution par fragmentation rapide d'un des deux produits.

Cette approche est du type « chemin 1 » (figure III.1).

A.2.1.3. Modèle de Ben Aïm généralisé aux compacts : nouveau concept de coefficient d'encombrement pendant ou après la compaction

Pour un rapport de taille donné, nous allons procéder par analogie avec le modèle développé par Ben Aïm (équations (A.III.1.15) et (A.III.1.16)). Nous l'appliquons pour un système à la pression P , relaxé ensuite : par effet d'insertion de petites sphères entre les grosses, ou par effet de substitution de petites sphères par des grosses, nous écrivons f (ou f_n) sous la forme :

☛ si $v_1 \leq v_{1\text{lim}}$:

$$f(P) = f_2(P) - (f_2(P) - e_1(P)) v_1 \quad (\text{III.21})$$

☛ si $v_1 \geq v_{1\text{lim}}$:

$$f(P) = e_2(P) + (f_1(P) - e_2(P)) v_1 \quad (\text{III.22})$$

Les « foisonnements » de référence des produits 1 ou 2 à la pression P , $f_1(P)$ et $f_2(P)$ évoluent avec la pression (calculs à partir de l'expression (I.27)), de même que $e_1(P)$ et $e_2(P)$, coefficients analogues aux coefficients d'encombrements, décrits par Ben Aïm comme

dépendant uniquement du rapport de taille k . Ces deux derniers paramètres apparaissent pour l'instant comme des coefficients ajustables avec l'expérience (fonction de P et k).

Cette approche est du type « chemin 1 » (figure III.1).

A.2.1.4. Approche quasi chimique

Une autre approche (de type « chemin 2 », figure III.1), différente de celle de Ben Aïm, est possible pour décrire l'état du mélange : nous proposons d'étendre la démarche développée au Chapitre I (A.1.1.2.) au cas d'un mélange binaire de grains de tailles différentes. Dans un mélange (produit 1 + produit 2), les lacunes seront des lacunes moyennes. L'annihilation est décrite par :

$$a_{12} < >_1 \rightarrow 0 \quad (\text{III.23})$$

Le coefficient a_{12} représente l'ordre de disparition des lacunes du mélange. Ne connaissant pas, a priori, la loi a_{12} (a_1, a_2), nous supposons que $a_{12} = a_1 = a_2$. L'hypothèse $a_1 = a_2$, par ailleurs, a déjà été utilisée au Chapitre II pour comparer l'aptitude à la compression des produits purs grâce à la comparaison de leur valeur de K_r uniquement.

Supposons que la loi de mélange garde la même forme que la loi de disparition des lacunes des constituants purs. Nous pouvons alors écrire la vitesse de disparition des lacunes accompagnant un incrément de pression dP :

$$\frac{dC_{12}}{dt} = - K_{r12} \frac{dP}{dt} C_{12}^{a_{12}} \quad (\text{III.24})$$

Il n'existe pas d'expression littérale simple K_{r12} (K_{r1}, K_{r2}, v_1, P).

Nous pouvons cependant évaluer les constantes $K_{r12\text{exp}}$ et $a_{12\text{exp}}$; pour cela, on part de valeurs de porosité expérimentale, et on ajuste le paramètre $K_{r12\text{exp}}$ de l'équation (III.24) qui, par une intégration, donne une expression analogue à celle des produits purs (équation (I.24)) en prenant par ailleurs $a_{12\text{exp}} = a_1 = a_2$.

On peut aussi calculer une valeur $K_{r12\text{mod}}$ avec des valeurs de porosité calculées par le modèle idéal (III.20) en prenant toujours $a_{12\text{mod}} = a_1 = a_2$; ce qui permet de comparer les aptitudes à la compressibilité pour des mélanges binaires.

A.2.1.5. Apport des cycles de compressibilité

Les études des cycles de compressibilité pour des mélanges binaires sont peu développées. Delacourte et coll. [19] rapportent des considérations qualitatives sur la forme des cycles de mélanges binaires (excipient + principe actif) sans effectuer de mesure d'énergie ou déterminer des lois de mélanges. Leur principale conclusion est que les cycles des mélanges ne peuvent pas se déduire de ceux des substances seules par un simple phénomène d'additivité, mais que les résultats obtenus peuvent être prévus avec suffisamment de

précisions pour permettre au formulateur de choisir ses excipients de telle sorte que leurs propriétés viennent corriger les défauts présentés par le principe actif qu'il désire mettre en comprimés.

A.2.2. Etude de la surface spécifique de mélanges binaires compactés

Nous verrons, dans cette partie, comment aborder l'étude des surfaces spécifiques pour des mélanges binaires comprimés.

A.2.2.1. Mode de représentation des surfaces spécifiques

Nous présentons deux systèmes de représentation possibles pour les résultats de surface spécifique. Chaque système apporte une information. La méthode modélisatrice choisie ici est définie par le « chemin 1 » (figure III.1).

A.2.2.1.1. Le système $S(X)$ à P constant

Nous avons vu au paragraphe A.1.1.2. que la variable pertinente permettant de linéariser les surfaces spécifiques **de mélange de poudre** est la fraction massique X . Nous pouvons donc garder cette présentation pour des mélanges comprimés et observer facilement tout écart à l'idéalité pour une pression P fixée.

A.2.2.1.2. Le système $S(P)$ à X variable

Nous avons déjà remarqué les diverses évolutions des surfaces spécifiques de produits purs avec la pression (§ A.1.2., Chapitre I et § A.3.1.2., Chapitre II). Pour des mélanges binaires, les évolutions sont semblables : augmentation de la surface spécifique pour les faibles pressions due à la fragmentation des grains puis diminution pour de fortes pressions due à la déformation plastique des grains. L'exemple le plus commenté dans la littérature d'évolution de surface spécifique avec la pression appliquée pour des mélanges concerne le binaire lactose-aspirine réalisé par Higuchi et coll. [20]. La figure III.5 présente les évolutions des surfaces spécifiques du lactose, de l'aspirine et d'un mélange équimassique lactose-aspirine.

Le maximum de surface spécifique du mélange se situe pour une pression de 186 MPa (moyenne des pressions associées aux maxima de surface spécifique des produits purs). Mais on n'observe pas des valeurs de surface spécifique de mélange intermédiaires à celles des produits purs. Ceci est en particulier accentué dans la zone de pression [372 - 496 MPa], où les comprimés issus du mélange présentent une plus forte surface spécifique que ceux développés par les produits purs.

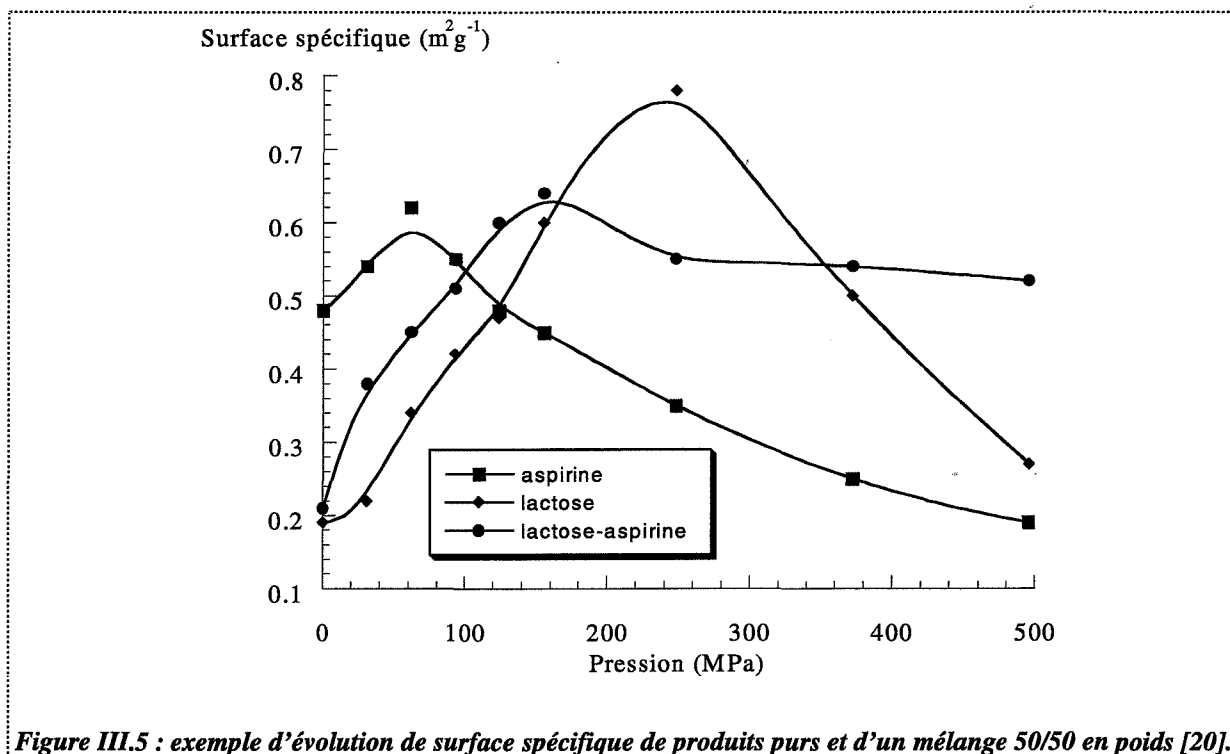


Figure III.5 : exemple d'évolution de surface spécifique de produits purs et d'un mélange 50/50 en poids [20].

A.2.2.2. Détermination des constantes des divers modèles développés. Evolution avec la fraction massique. Discussion

Nous avons vu dans le paragraphe précédent que la présentation $S(X)$ avait pour principal avantage de souligner immédiatement tout écart à l'idéalité, la loi idéale correspondant à une relation linéaire entre la surface spécifique et la composition massique.

Une autre approche consiste à interpréter les courbes $S(P)$ de mélange par les modèles développés (Chapitre I, § A.1.2.). Ces modèles utilisés pour traiter l'évolution des produits purs sont ainsi généralisés au traitement des mélanges. Il est ainsi possible de comparer la nature (fragmentaire ou plastique) des mélanges avec celle des produits purs pris séparément. Cette méthode n'est pas sans danger car nous ne connaissons généralement pas expérimentalement la loi idéale de mélange pour les divers coefficients des modèles de type Saint-Raymond ou du modèle $S(\epsilon)$ développé. Il n'existe, en effet, pas de loi analytique simple permettant d'obtenir les valeurs des paramètres de mélange connaissant celles des produits purs. Mais il est toujours possible de simuler des propriétés de mélanges a priori idéaux (par hypothèse) grâce à nos modèles et de donner les évolutions des diverses constantes avec la composition.

Le tableau III.2 présente une simulation des valeurs de porosité et de surface spécifique des produits purs. Les relations (III.7) pour la porosité et (III.15) pour la surface spécifique permettent d'obtenir les points simulés du mélange. Les valeurs de mélange sont alors calculées par ordinateur pour chaque composition. Les masses volumiques des produits 1 et 2 ont été prises égales.

Si une description physique de loi idéale pour l'évolution de porosité existe (linéarité des « foisonnements » en fonction de la composition volumique), il n'en est pas de même pour les évolutions de surface spécifique. Pour les mélanges de poudres, nous avons vu que cette propriété évoluait linéairement avec la fraction massique. Sur les mélanges compactés étudiés, nous avons également observé cette loi linéaire. Aussi, nous considérerons que ce type d'évolution est généralisable sous pression et qu'il se ramène à un cas idéal. Ceci signifie que les aires et certaines des surfaces 1-1, 2-2 ou 1-2 sont équivalentes sous une pression P donnée dans le compact, ou les surfaces 1-1 ou 2-2 pour les produits purs.

Pression (MPa)	0	50	100	150	200	250
Porosité (1)	0,400	0,100	0,075	0,050	0,025	0,010
Porosité (2)	0,400	0,250	0,175	0,135	0,115	0,100
Surface spécifique 1 ($m^2.g^{-1}$)	0,20	0,60	0,80	0,50	0,30	0,25
Surface spécifique 2 ($m^2.g^{-1}$)	1,00	1,20	1,32	1,30	1,12	1,10

Tableau III.2 : exemple de simulation de porosités et surfaces spécifiques des produits 1 et 2.

Les évolutions des paramètres K_M et B_M (paramètres K et B pour les mélanges de l'Annexe I.1) du modèle Saint-Raymond/Thomas sont données en fonction de la composition sur la figure III.6. Ces coefficients sont calculés à partir des valeurs simulées de mélange pour la surface spécifique.

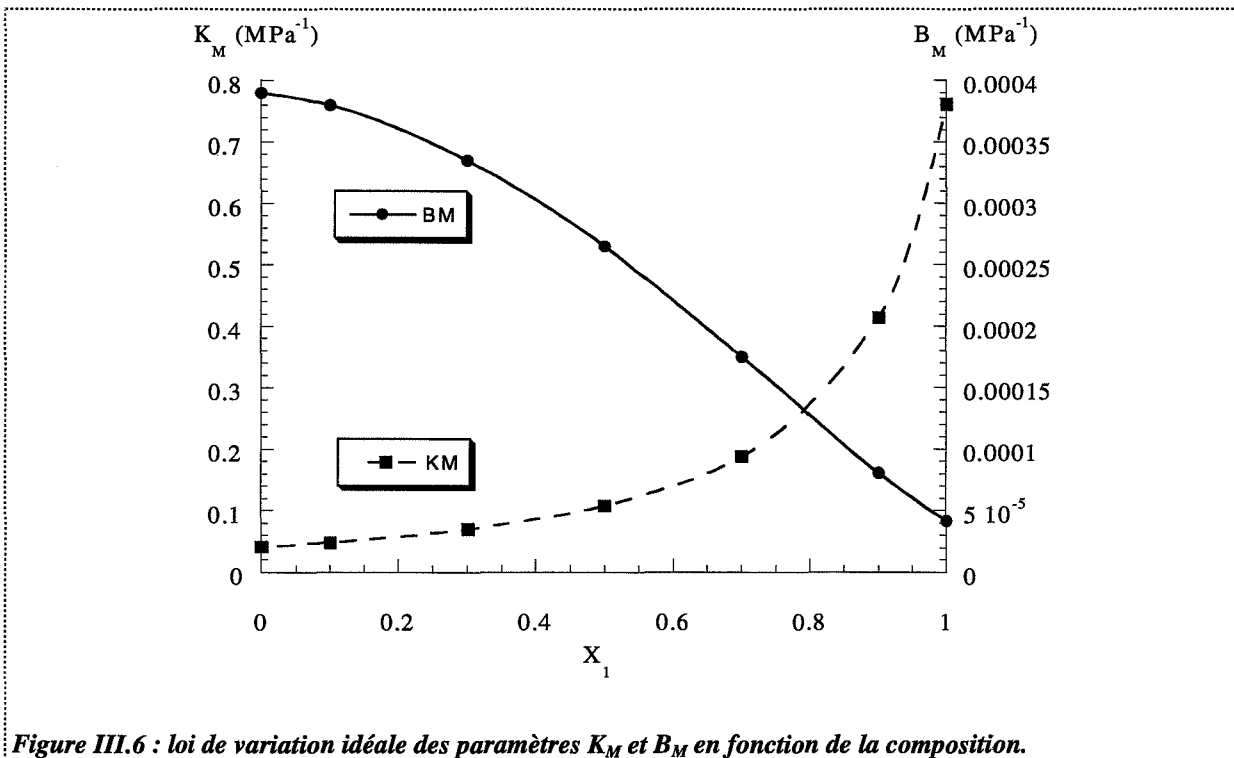


Figure III.6 : loi de variation idéale des paramètres K_M et B_M en fonction de la composition.

Les évolutions des paramètres K_M et B_M pour un mélange idéal sont loin d'être linéaires en fonction de la fraction massique.

De même si on applique le modèle à quatre paramètres, leur valeur correspondant à l'optimisation des courbes $\varepsilon(P)$ et $S(P)$ conduit à (tableau III.3) :

Fraction massique X_1	0	0,1	0,3	0,5	0,7	0,9	1
k_F (MPa ⁻¹)	0,0042	0,0043	0,0047	0,0049	0,0052	0,0049	0,0036
k	305	385	675	1416	4055	24620	166304
k_{ck} (MPa ⁻¹)	0,0149	0,0160	0,0188	0,0222	0,0266	0,0318	0,0324
k_{c1} (MPa ⁻¹)	0,0015	0,0017	0,0023	0,0030	0,0040	0,0058	0,0074
K_F (MPa ⁻¹)	0,0281	0,0315	0,0408	0,0554	0,0823	0,1417	0,1968
K_C (MPa ⁻¹)	0,0145	0,0156	0,0181	0,0212	0,0248	0,0284	0,0279

Tableau III.3 : exemple de simulation de l'évolution des valeurs des différents paramètres de mélange avec la composition.

Des valeurs de ce tableau, comme pour le modèle précédent, les constantes K_F et K_C de mélange ne suivent pas d'évolution linéaire avec la composition. Notons qu'avec ce modèle, le produit 1 est à la fois plus plastique et plus fragmentaire que le produit 2, ce qui est en accord avec les variations absolues des surfaces spécifiques (tableau III.2) :

☛ fragmentation :

$$(S_{gmax} - S_{g0})_1 > (S_{gmax} - S_{g0})_2$$

☛ déformation plastique :

$$(S_{gmax} - S_{gfinal})_1 > (S_{gmax} - S_{gfinal})_2$$

avec : S_{gmax} : surface spécifique maximale,

S_{gfinal} : surface spécifique finale.

A.2.2.3. Conclusion

Nous avons vu que les deux systèmes de présentation $S(X)$ à pression constante et $S(P)$ à fraction massique constante apportaient tous deux des informations. La représentation $S(X)$ permet de vérifier très simplement tout écart à l'idéalité. La représentation $S(P)$ est en revanche plus délicate à interpréter puisqu'il est nécessaire pour chaque nouveau binaire d'effectuer une simulation sur des valeurs de mélange calculées pour obtenir une évolution des différents paramètres des modèles dans le cas de l'hypothèse de mélange idéal.

B. Etude de la cohésion représentée par des mesures de résistances mécaniques de comprimés de mélanges binaires

Dans cette partie, nous verrons les différentes représentations graphiques pour étudier la résistance à la rupture de comprimés de mélange binaire, puis nous nous intéresserons aux « modèles » permettant d'expliquer les évolutions de ces résistances.

B.1. Mode de représentation des évolutions des résistances mécaniques R des mélanges

Les résistances mécaniques peuvent être présentées selon deux variables principales (composition, pression) ou en fonction d'autres propriétés, comme la porosité. La modélisation sera réalisée avec le « chemin 1 ».

B.1.1. Le système R(P) pour une composition donnée

Ce système de représentation est peu utilisé, sauf par des auteurs disposant de relations empiriques entre la résistance à la rupture et la pression, comme Castillo-Rubio et coll. [21]. Les avantages de cette représentation sont d'indiquer la résistance à la rupture maximale et la présence de clivage aux hautes pressions, se traduisant par une diminution des résistances à la rupture.

La représentation de Leuenberger [28] est largement inspirée de ce système. Nous développerons son approche au paragraphe B.2. de ce chapitre.

B.1.2. Le système R(composition) à pression constante

Cette présentation, avec pour variable de composition la fraction massique, est largement privilégiée [14, 22, 23, 24, 25, 26]. Plusieurs comportements sont décrits. Des courbes à minimum entre la résistance à la rupture et la composition sont observées [22] pour des mélanges lactose-chlorure de sodium. Le chlorure de sodium est plus résistant que le lactose quelle que soit la pression considérée. Même pour de fortes fractions massiques en NaCl (70-80%), les mélanges se comportent quasiment comme le lactose pur. Ils présentent même pour certaines pressions, des valeurs de résistance à la rupture plus faibles que celles du lactose pur. Notons par ailleurs que les grains des mélanges étudiés ont la même taille initiale. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que les deux matériaux sont sensibles à différents types de phénomène (fragmentaire pour le lactose, plastique pour NaCl), et que les liaisons interparticulaires lactose-NaCl sont limitées, ou, même, dans le cas des mélanges, absentes.

Un comportement similaire est observé par Es-Saheb [14] pour un mélange chlorure de sodium-saccharose. Entre 0 et 80% (en masse) de saccharose, la résistance à la rupture du mélange est proche de celle du NaCl, qui est par ailleurs très inférieure à la résistance du saccharose. Dans ce cas également, le même type d'interprétation que précédemment est avancé (différence de mécanisme de compaction et liaisons 1-2 pour les mélanges inexistantes ou très faibles, c'est-à-dire pas d'interaction entre les produits purs): « même à faible concentration, le produit peu résistant impose sa faiblesse à l'ensemble ».

Des courbes à maximum ont pourtant été remarquées [23], pour des mélanges lactose-cellulose à des fractions massiques de l'ordre de 50%. Cette évolution est expliquée par la présence d'interactions liantes entre ces produits.

En conclusion, toutes les évolutions possibles de résistances à la rupture pour des mélanges binaires, ont été reportées. La plupart de ces travaux sont réalisés avec la fraction massique comme variable de composition. Or, nous avons vu que cette variable, qui est correcte pour l'étude des surfaces spécifiques, ne l'est plus pour l'étude des porosités et comme résistance à la rupture et porosité sont intimement liées, nous nous interrogeons sur la pertinence de ce choix.

B.1.3. Le système R(composition) à porosité constante

Devant les difficultés présentées par les différentes représentations précédentes, nous proposons un système adimensionnel liant la composition et la résistance à la rupture réduite. Un réseau de courbes sera obtenu pour chaque valeur de la porosité. Ainsi, nous nous affranchissons de la variable pression et nous ne travaillons qu'à porosité identique. Ces courbes sont facilement obtenues, par résolution numérique, en ajustant les courbes $\varepsilon(P, v)$ et $R(P, v)$, puis en recalculant pour chaque valeur de porosité, sa résistance théorique.

L'ajustement $\varepsilon(P, v)$ peut s'effectuer par la relation de Heckel généralisé (I.27), celui de $R(P, v)$ par la relation de Leuenberger (I.60). Dans ce dernier cas, la résistance à la rupture réduite sera le rapport $\frac{R}{R_\infty}$, où R_∞ est la résistance maximale pour une composition donnée.

B.2. La représentation de Leuenberger : $R(P, \varepsilon, v)$ ou $R(\rho P, v)$. Approche de modélisation. Lois de percolation

Leuenberger en se basant sur des lois proposées pour expliquer des phénomènes de percolation (force, conductivité, ...) a proposé de généraliser son modèle de résistance à la rupture pour produits purs (Chapitre I, équation (I.60)) aux mélanges binaires [27, 28] (Annexe III.2).

Cette approche, bien qu'étant la seule tentative, à notre connaissance, de déterminer une loi de mélange pour les propriétés mécaniques des comprimés pharmaceutiques, n'est pas sans défaut.

En particulier, en utilisant ρ_r constant pour les produits purs et les mélanges (A.III.1.2, A.III.1.3, A.III.1.4), une erreur grossière est commise : ce cas n'est vrai que lorsque les compacités sont égales, quelle que soit la composition, ce qui est très rarement vrai en pratique.

Dans ce modèle, Leuenberger a voulu donner la même forme d'équation aux produits purs et aux mélanges et a tenté de donner une loi de variation des paramètres de ces lois avec la composition. Ces évolutions reposent sur une loi arbitraire (A.III.1.5) dont d'autres formes

mathématiques sont possibles, à la condition de respecter les valeurs limites pour les produits purs.

Nous voyons toute la difficulté, dans cette démarche, pour essayer de corrélérer les paramètres de mélange en fonction des paramètres des produits purs et de la composition. Il n'est en fait **pas possible** d'établir des lois pour les mélanges binaires, et ce quelle que soit la propriété étudiée (porosité, surface spécifique ou résistance à la rupture), car aucun paramètre physique n'apparaît clairement.

Des lois de percolation existent. Gilormini [32] a répertorié divers modèles permettant de bien interpréter les évolutions de conductivité pour des mélanges isolant/conducteur.

B.3. Le mélange implique la création d'une interaction 1-2. Introduction à un « modèle » physique représentatif du type de rupture intergranulaire

Lorsque deux produits (1 et 2) sont mélangés puis comprimés, trois types d'interfaces sont possibles :

- ☛ des interfaces 1-1,
- ☛ des interfaces 2-2,
- ☛ des interfaces 1-2.

Selon la composition, la taille et la forme des produits 1 et 2, l'aire des interfaces et les énergies mises en jeu varient. En effet, sous pression, les contacts entre grains ne sont plus ponctuels mais des surfaces, fonction de la pression appliquée, sont créées. Il est possible d'établir une énergie globale (E_M) de cohésion (étendue au volume du comprimé) en l'exprimant comme la somme des énergies d'adhésion :

$$E_M = \gamma_{11} N_{11}(k_1, v_1) s_{11}(k_1, R_1, P) + \gamma_{22} N_{22}(k_2, v_2) s_{22}(k_2, R_2, P) + \gamma_{12} N_{12}(k_1, v_1) s_{12}(k_1, R_1, P) \quad (\text{III.25})$$

où : s_{11}, s_{22}, s_{12} sont les surfaces de contact entre grains 1-1, 2-2 et 1-2 (m^2),
 E_M est l'énergie globale de cohésion (J) proportionnelle à la résistance à la rupture,
 $\gamma_{11}, \gamma_{22}, \gamma_{12}$ sont les énergies d'adhésion par unité d'aire de contact 1-1, 2-2 et 1-2 (J.m^{-2}).

Les énergies d'adhésion γ_{11} et γ_{22} peuvent être obtenues par l'étude des produits purs.

Pour des mélanges binaires de poudre de taille différente, les nombres de contact N_{ij} entre grains i et j bien identifiés, peuvent être calculés de plusieurs façons :

☛ **Approche de Dodds [29] :**

$$N_{11} = \frac{n_1^2 z_1^2}{z^2} (N_1 + N_2) \frac{z}{2} \quad (\text{III.26})$$

$$N_{22} = \frac{n_2^2 z_2^2}{z^2} (N_1 + N_2) \frac{z}{2} \quad (\text{III.27})$$

$$N_{12} = \frac{2 n_1 n_2 z_1 z_2}{z^2} (N_1 + N_2) \frac{z}{2} \quad (\text{III.28})$$

N_{11}, N_{22}, N_{12} : nombre de contacts entre grains 1-1, 2-2, 1-2,
 N_1, N_2 : nombre de grains 1 et 2,
 z_1, z_2 : coordinence des grains 1 et 2,
 z : coordinence moyenne ($z = n_1 z_1 + n_2 z_2$),
 n_1, n_2 : fraction numérique des produits purs.

☛ **Approche de Suzuki-Oshima [30, 31] :**

Cette approche est basée sur des probabilités de contact. Elle est plus complexe que celle développée par Dodds. Nous ne la détaillerons pas.

✎ **Limite du modèle :**

Nous avons vu au Chapitre II, que les mélanges pouvaient présenter, comme les produits purs, deux types de rupture, intergranulaire et transgranulaire.

- ce modèle est de type intergranulaire,
- ce modèle globalise toutes les liaisons dans le comprimé ; or la fracture ne s'effectue que sur une surface.

B.4. Conclusion

Nous avons vu qu'il existait plusieurs systèmes de représentation des résultats des résistances à la rupture pour des mélanges binaires en fonction de la composition et de la pression. Chaque présentation apporte une information. La variable composition la plus prisée est la fraction massique, variable incohérente si l'on admet que porosité et résistance présentent de fortes analogies et que la porosité de mélange est facilement exprimée en fonction de la fraction volumique.

Nous devons reconnaître notre impuissance à établir un modèle en adéquation avec les résultats expérimentaux, pour les résistances à la rupture de mélanges binaires. Nous avons vu que la seule approche modélisatrice revenait à Leuenerger mais qu'elle était entachée d'erreurs.

Conclusion du chapitre

Les mélanges binaires de poudres ont été très étudiés en fonction du rapport de taille. Pour déterminer la porosité, des modèles performants existent, y compris pour des mélanges d'ordre supérieur. Les surfaces spécifiques de mélange de poudre suivent classiquement une évolution linéaire en fonction de la fraction massique des produits purs.

Les mélanges binaires comprimés ont également été très étudiés mais très peu d'études théoriques apparaissent à la suite de ces travaux. La plupart des auteurs connaissant une loi d'évolution d'une propriété considérée pour un produit pur, généralisent son expression pour les mélanges. Les paramètres issus de ces lois présentent l'inconvénient d'être souvent difficilement interprétables. Pour les lois très simples (1 paramètre), il est cependant possible d'établir une variation « idéale » numérique du paramètre en fonction de la composition. Nous reprenons propriété par propriété les résultats significatifs.

● **Porosité :**

Nous avons introduit une approche géométrique pour expliquer des diminutions de porosité de mélange par rapport aux porosités des produits purs par des effets d'insertion et de substitution dus à la différence de taille entre les grains initiaux par analogie au raisonnement mené par Ben Aïm sur des mélanges de poudre **non** compactée. Nous vérifierons la validité de ce modèle dans le chapitre suivant. D'autre part, la nature des composés (plastique ou fragmentaire) a une forte influence sur la porosité des mélanges : les réponses cinétiques de ces produits sont en effet différentes et par voie de conséquence, les mélanges y seront également probablement sensibles.

Ainsi, pour expliquer totalement les évolutions de porosité d'un mélange binaire comprimé, il est nécessaire de prendre en compte le rapport de taille entre les produits mais aussi de connaître précisément leur nature. Une maîtrise complète du cycle de compression (vitesse, durée de palier) est nécessaire pour réaliser ces études.

● **Surface spécifique :**

Faute de modèle physique détaillant la modification de surface dans un mélange et permettant de la déterminer à partir de la connaissance des produits purs, nous avons postulé le comportement idéal de la surface spécifique. Ceci permet de prévoir simplement le comportement d'un mélange en première approximation.

● **Résistance à la rupture :**

Pour l'instant, il n'existe qu'une seule méthode pour interpréter les évolutions des résistances à la rupture des mélanges comprimés, c'est d'utiliser les mêmes lois que pour les produits purs et d'observer les évolutions des paramètres avec la composition.

Une première approche de type « résistance des matériaux », plus adaptée pour traiter ce problème, a été envisagée.

