

Le phénomène de fragmentation est rapide, contrairement à la déformation plastique qui est un phénomène fortement dépendant du temps.

A.2.2.2. Influence de la vitesse

Le modèle décrit au paragraphe A.1.2.2. explique conjointement les variations de porosité et de surface spécifique, chacune de ces propriétés étant considérée pour un état thermodynamiquement stable. Or, les études sur la porosité ont montré (§ A.2.1.1.) que cette propriété était sensible à la vitesse de montée en pression, dépendant bien sûr de la nature du matériau comprimé. Dans ces conditions, la surface spécifique des compacts doit dépendre de la vitesse de compression.

A.2.2.3. Influence du temps de maintien à P fixé

Sous pression constante, une évolution de porosité est observée (§ A.2.1.2.), consécutive à un phénomène de déformation plastique essentiellement. La porosité d'un comprimé soumis à une pression constante diminue, se traduisant à l'échelle granulaire soit par un tassement, soit par un accolement des surfaces des grains. La chute de surface spécifique n'est liée à la décroissance de porosité qu'à haute pression ($P > 150$ MPa) où un seul phénomène est à l'origine des deux modifications texturales (surface et porosité).

A.2.2.4. Généralisation : loi $S(t)$

Comme nous l'avons déjà dit, il n'existe pas de loi $S(t)$. Nous essayons cependant d'établir cette relation en se basant sur les divers modèles déjà développés.

La problématique posée est schématisée sur la figure I.13.

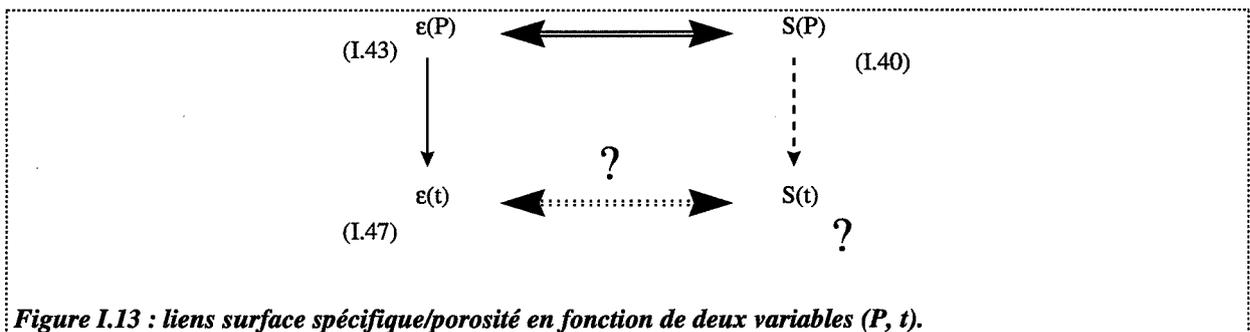


Figure I.13 : liens surface spécifique/porosité en fonction de deux variables (P , t).

La porosité et la surface spécifique sous une pression P sont liées (§ A.1.2.2.), mais il n'est pas possible d'établir une expression littérale $S(\epsilon)$ car les relations $S(P)$ et $\epsilon(P)$ sont trop complexes. En revanche, connaissant les courbes $S(P)$ et $\epsilon(P)$, le tracé de la courbe $S(\epsilon)$ est facile. Cette courbe peut être représentée par une équation polynomiale empirique $S(\epsilon)$, et en remplaçant ϵ par $\epsilon(t)$, la relation $S(t)$ est obtenue.

Une simulation est réalisée en utilisant les données des tableaux I.1 et I.2. Le tableau I.2 donne, pour quelques points, la porosité d'équilibre sous une pression P par rapport à la porosité initiale sous la même pression.

P (MPa)	50	150	250	350	500
ϵ_{00P}	$\epsilon_{0P} - 0,005$	$\epsilon_{0P} - 0,01$	$\epsilon_{0P} - 0,02$	$\epsilon_{0P} - 0,02$	$\epsilon_{0P} - 0,01$

Tableau I.2 : porosités d'équilibres déterminées arbitrairement pour une simulation.

Pour calculer les évolutions de porosité avec la durée du palier de compression isobare, nous utiliserons une loi du premier ordre (équation (I.47)) avec une valeur de k_{1P} constante quelle que soit la pression considérée, égale à $0,1 \text{ s}^{-1}$.

Un ajustement par un polynôme du troisième degré est réalisé sur la figure I.14.

La courbe $S(\epsilon)$ a pour équation empirique (unité : $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$) :

$$S = -0,382 + 18,3 \epsilon - 75,0 \epsilon^2 + 82,7 \epsilon^3 \quad (\text{I.52})$$

Connaissant la relation $\epsilon(t)$, précédemment définie, l'équation $S(t)$ est obtenue :

$$S(t) = -0,382 + 18,3 \epsilon(t) - 75,0 \epsilon(t)^2 + 82,7 \epsilon(t)^3 \quad (\text{I.53})$$

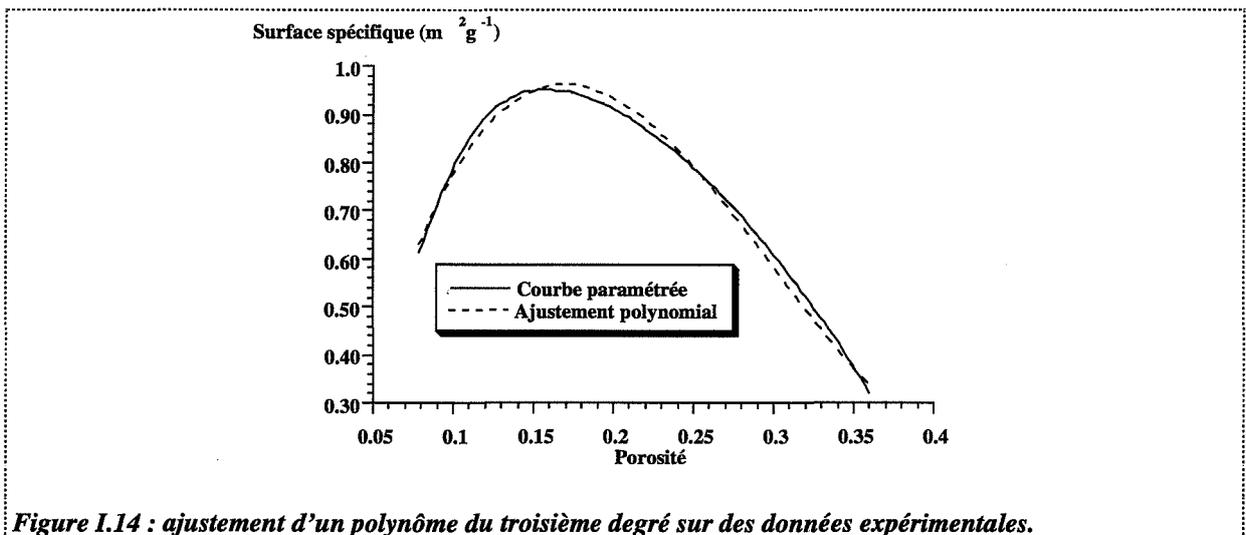


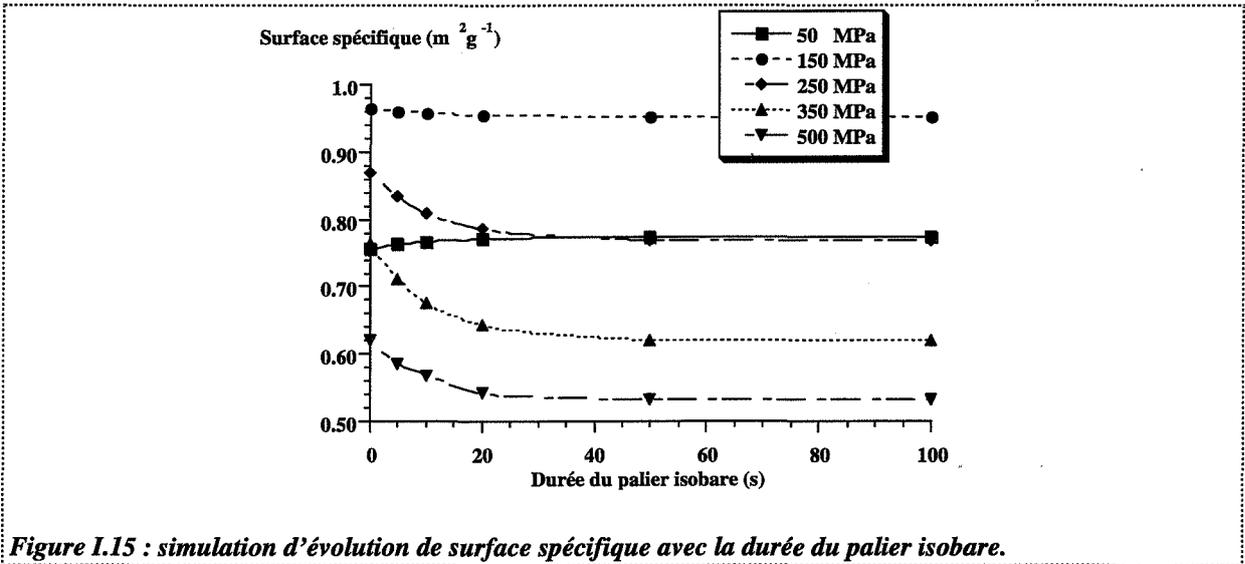
Figure I.14 : ajustement d'un polynôme du troisième degré sur des données expérimentales.

Pour différentes pressions, les évolutions $S(t)$ calculées sont données sur la figure I.15.

Au-delà d'une pression de 180 MPa, la surface spécifique diminue de façon identique à la porosité. Cette diminution est essentiellement due à des déformations plastiques.

Pour des pressions inférieures à 150 MPa, une stabilisation ou une légère augmentation de la surface spécifique est observée. En fait sur la zone de pression [0-150 MPa], le produit test est fortement fragmentaire ; ce comportement semble a priori indépendant de la durée du palier isobare (voir les études de cas aux chapitres suivants).

En partant de cette dernière considération, nous pouvons établir une deuxième méthode pour déterminer les courbes $S(t)$.



Il s'agit de garder constants les paramètres k et k_F dans les relations (I.40) et (I.43) puis de recalculer les paramètres k_{ck} et k_{c1} sur les courbes $\varepsilon(P)$ (I.43) pour différentes durées de compression. Les valeurs ainsi calculées sont réintroduites dans l'équation (I.40). Nous faisons une simulation identique à la précédente. Le tableau I.3 donne les évolutions des paramètres k_{ck} et k_{c1} avec la durée de compression isobare.

Durée de compression (s)	5	10	20	50	100
k_{ck} (MPa ⁻¹)	0,0106	0,0107	0,0109	0,0110	0,0110
k_{c1} (MPa ⁻¹)	0,0018	0,0019	0,0020	0,0021	0,0021

Tableau I.3 : évolution des paramètres k_{ck} et k_{c1} avec la durée de compression isobare.

La figure I.16 indique les évolutions temporelles de la surface spécifique.

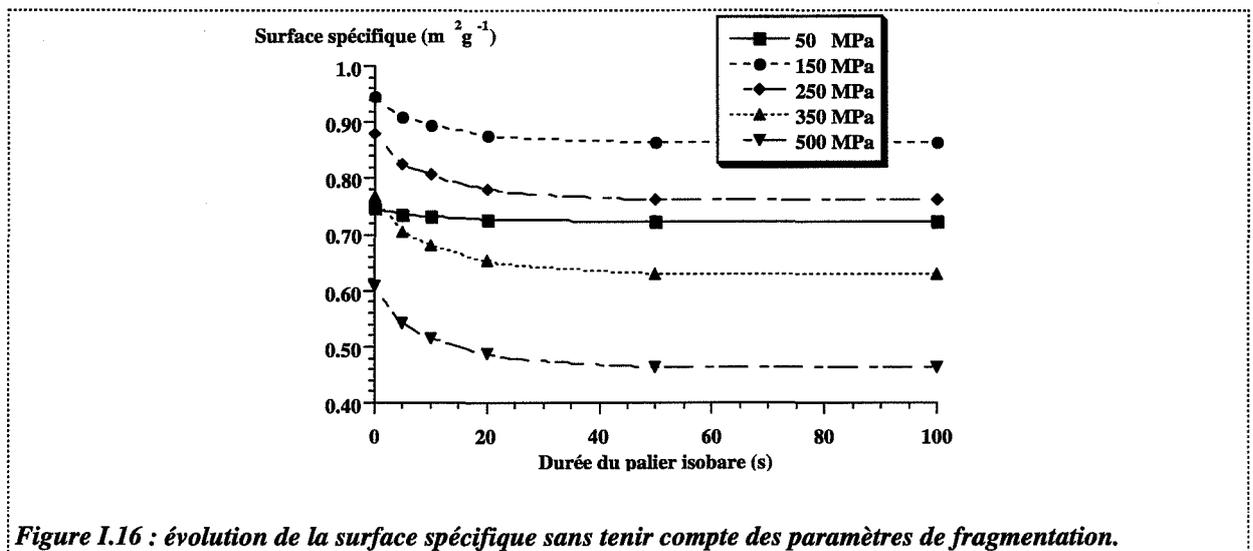


Figure I.16 : évolution de la surface spécifique sans tenir compte des paramètres de fragmentation.

Par rapport à la figure I.15, deux différences majeures sont constatées :

- les surfaces spécifiques obtenues après 100 s sont plus faibles avec cette dernière simulation (décroissance plus forte car seule une évolution de la plasticité avec le temps de compression est prise en compte),
- à 50 MPa, la surface spécifique diminue légèrement avec la durée du palier isobare contrairement à la simulation de la figure I.15. Ceci est également dû à l'hypothèse de non fragmentation du système soumis à une pression constante.

Des deux types de simulation, seule la comparaison avec des données expérimentales, pourra nous dire laquelle est la plus performante.

A.3. Etude du cycle de compressibilité

Il s'agit d'étudier l'évolution de la force du poinçon supérieur en fonction de l'enfoncement de ce même poinçon dans le lit de poudre.

La vitesse de montée en pression, de même que la vitesse de descente en pression, est maintenue constante. Les conditions opératoires seront détaillées au Chapitre II.

Le déplacement du poinçon est suivi par un comparateur de déplacement au $1/100^{\text{ème}}$ de mm et corrigé par un facteur lié à la déformation élastique de l'appareil et fonction de la pression ou de la force appliquée.

La force est mesurée grâce à une jauge de contrainte placée sur le poinçon supérieur.

Le cycle obtenu présente deux parties : une branche ascendante qui correspond à l'enfoncement du poinçon supérieur dans la matrice et une phase descendante qui correspond à la remontée du poinçon supérieur. Les cycles obtenus ont fait l'objet d'interprétations antérieures [31, 32 et 33].

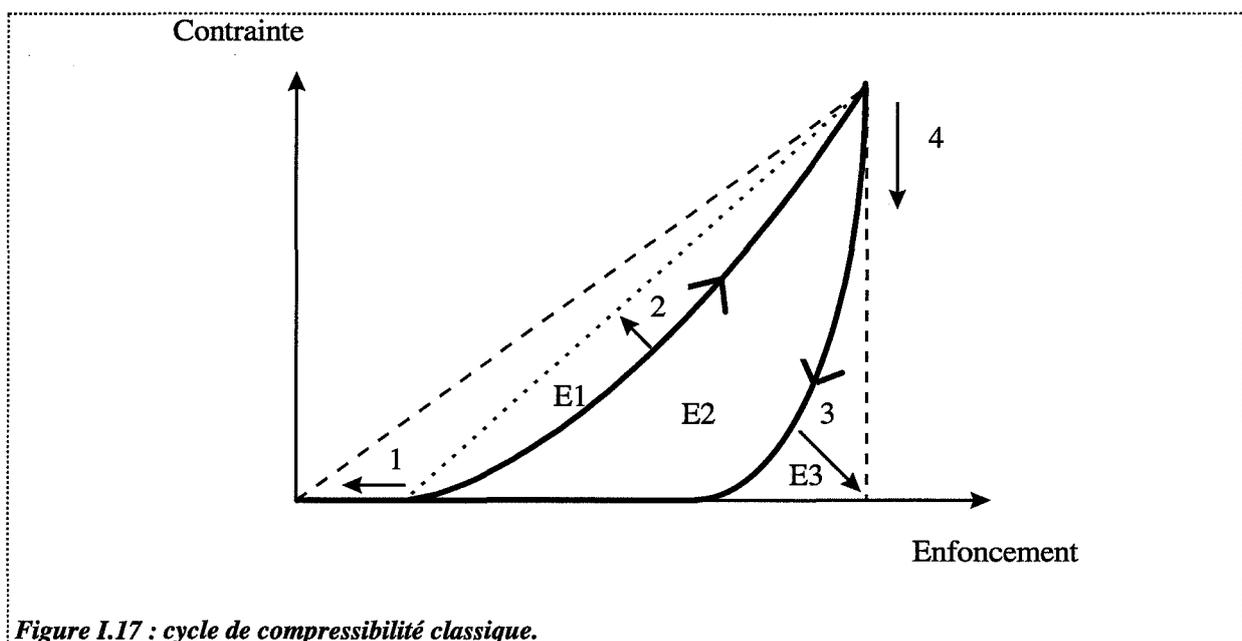


Figure I.17 : cycle de compressibilité classique.

Plus l'allure du cycle se rapproche d'un triangle rectangle, plus la compressibilité du produit sera bonne. L'optimisation des différentes phases apparaissant sur la figure I.17, nous conduit ainsi à :

- ☛ une phase de tassement 1 qui doit être la plus faible possible,
- ☛ la phase de compression 2 qui doit être la moins concave possible,
- ☛ la phase de retour 3 qui doit être la plus verticale possible.

Bien sûr, le triangle rectangle n'est jamais obtenu et des surfaces correspondant à des énergies (E_1, E_2, E_3) sont définies par divers auteurs [31, 33].

- ☛ E_1 correspond à l'énergie qui est perdue par frottement de particules entre elles et sur les parois de la cellule de consolidation,
- ☛ E_2 est l'énergie efficace pour réaliser le comprimé,
- ☛ E_3 est une énergie perdue par déformation élastique du compact.

Ainsi, une bonne compressibilité se traduira par des valeurs E_1 et E_3 très faibles par rapport à E_2 . Pour s'affranchir des problèmes liés à la masse m du compact, nous définissons, comme Saint-Raymond [17], une énergie spécifique de compression ($J.g^{-1}$) pour chaque énergie E_1, E_2 ou E_3 considérée :

$$E_{s1} = \frac{E_1}{m} \quad E_{s2} = \frac{E_2}{m} \quad E_{s3} = \frac{E_3}{m} \quad (I.54)$$

L'énergie spécifique E_{s2} est représentative de la compressibilité moyenne d'une substance sur un intervalle de pression fixé $[0-P_{max}]$. Par conséquent selon la valeur de P_{max} , divers intervalles existent et la compressibilité de la substance peut varier. Il convient donc de respecter toujours le même intervalle pour établir des comparaisons de compressibilité entre différents produits.

Notons par ailleurs que les conditions expérimentales, vitesses, pression maximale atteinte ou lubrification ont une influence considérable sur la forme du cycle. Par exemple, la présence de lubrifiant diminuera la convexité de la courbe 2 (figure I.17) et diminuera d'autant l'énergie E_1 dépensée en frottements parois-poudre. De même, des matrices de diamètre plus élevé favoriseront une augmentation du rapport de l'énergie de frottement grain-grain sur l'énergie de frottement paroi-grains.

Les cycles de compressibilité permettent d'obtenir les courbes porosité-pression sous contraintes : $n(P)$. Le calcul des propriétés sous contraintes n'est possible que si la masse volumique vraie du matériau n'évolue pas avec la pression. En toute rigueur, sous pression, la maille cristalline diminue de volume, le matériau devenant plus dense par déformation élastique [34], mais nous considérons ces variations suffisamment faibles pour les négliger.

A partir des cycles de compressibilité, des cycles de Heckel sont facilement obtenus et certains auteurs [20], ont noté des déviations par rapport au cycle classique qui sont traduites sur la figure I.18.

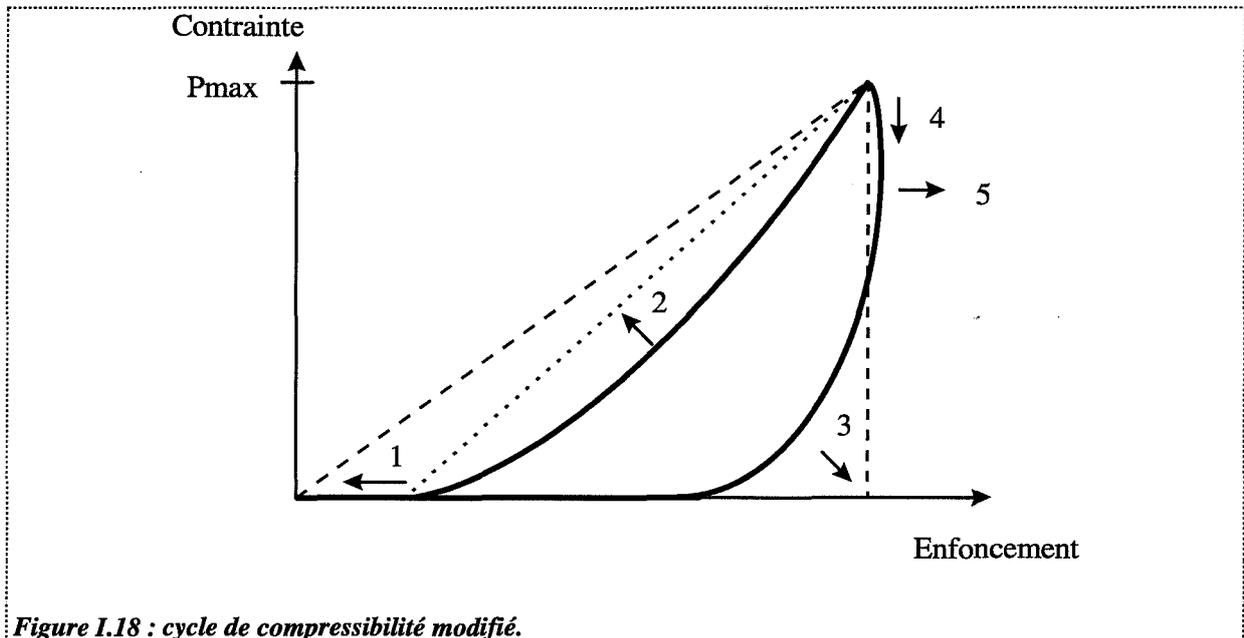


Figure I.18 : cycle de compressibilité modifié.

La principale différence se situe dans la phase de décompression où la porosité peut diminuer lorsque la pression diminue. Un minimum de porosité 5 est alors obtenu pour une pression $P < P_{max}$. Ce phénomène est caractéristique de produits viscoélastiques, où des écoulements plastiques retardés sont la cause de déformations du matériau (problèmes cinétiques) [35].

La recouvrance élastique (RE) est une mesure qui permet de quantifier l'élasticité d'un produit puisqu'il s'agit de comparer la porosité sous une contrainte P et la porosité relaxée correspondante [23].

Si les conditions de décompression (vitesse constante) sont identiques, il est alors possible de comparer divers produits par :

$$RE = \frac{H(0) - H(P)}{H(P)} 100 \quad (I.55)$$

où : $H(0)$: hauteur du compact sous une pression nulle après consolidation sous la pression P

$H(P)$: hauteur du compact soumis à une pression P .

A.4. Conclusion

Cette partie nous a permis de rappeler les étapes marquantes de l'étude de la compressibilité des produits purs et de développer de nouveaux modèles basés sur une approche quasi-

chimique. Nous avons abordé l'étude de chaque propriété (porosité, surface spécifique) à la fois d'un point de vue thermodynamique (classique), et d'un point de vue cinétique.

B. Etude de la cohésion de comprimés

Dans ce paragraphe, nous nous intéressons aux propriétés mécaniques de comprimés obtenus à partir de poudres. La notion de cohésion de l'état solide doit être considérée à plusieurs échelles car, contrairement à d'autres états (liquide-gaz), cet état présente une plus grande diversité où des considérations texturales s'additionnent aux considérations structurales.

B.1. Définition de la cohésion

Les solides diffèrent à la fois par leur structure et leur texture qu'on peut envisager à diverses échelles.

B.1.1. A l'échelle du grain

Le grain est un édifice polycristallin, constitué de monocristaux ou cristallites élémentaires. Chaque monocristal est défini par la maille du réseau associé définie avec 6 paramètres : les modules de vecteurs de base a , b , c et les angles α , β , γ .

Une maille présente déjà une certaine cohésion. Par exemple les mailles de certains produits organiques, lactose α -monohydraté ou kétoprofène, contiennent deux molécules. Chaque molécule est elle même cohésive grâce aux liaisons covalentes qui relient les atomes la constituant. La cohésion entre les deux molécules est principalement assurée par des liaisons hydrogène et des forces de Van der Waals.

Pour le cas particulier des solides ioniques, la cohésion du cristal est assurée par les forces électrostatiques qui existent entre ions de signes contraires. Le travail accompli par ces forces, lors de la formation du cristal à partir d'un état initial arbitrairement défini et constitué par les ions à l'état gazeux, est appelé énergie réticulaire. Plus les ions et contre-ions sont de petites tailles, plus la cohésion présentera une valeur élevée.

Chaque monocristal possède des propriétés mécaniques qui lui sont propres comme le module d'Young caractérisant « l'élasticité » de la maille.

Pour former un grain, il faut un assemblage de monocristaux. Soit A_{SS} la surface de contact entre deux cristallites et γ_{SS} ($J.m^{-2}$) l'énergie surfacique moyenne. L'énergie de cohésion sera définie par $\Sigma \gamma_{SS} A_{SS}$. Deux cas peuvent alors se présenter :

- ☛ si l'énergie de cohésion, au sein du grain, entre les cristallites est forte, ce grain sera sujet à des clivages internes (intra-cristallites),
- ☛ si l'énergie de cohésion est faible (force inter-cristallites faible), alors le grain sera sensible à des ruptures entre cristallites (inter-cristallites).

B.1.2. A l'échelle de la poudre

La poudre est constituée d'un nombre important de grains. Ni solide, ni liquide, selon les conditions opératoires, les solides pulvérulents sont parfois qualifiés de quatrième état de la matière [36].

La caractérisation de la coulabilité d'une poudre est essentielle pour l'industriel. Une poudre de faible coulabilité présente des problèmes de manutention ou de transport [37].

La coulabilité d'une poudre est régie par deux forces différentes : les forces d'adhésion et les forces de pesanteur. Les forces d'adhésion permettent aux grains d'être attirés les uns par les autres et sont proportionnelles au rayon R des particules :

$$F_a = W \frac{3 \pi}{4} R \quad (\text{I.56})$$

où W est le travail d'adhésion, exprimé en J.m^{-2} .

Les forces de pesanteur sont fonction du volume des grains :

$$F_g = \frac{4}{3} \pi g \rho R^3 \quad (\text{I.57})$$

où : ρ est la masse volumique vraie de la poudre
 g représente l'intensité du champ de pesanteur terrestre.

Le rapport des deux forces présentées est relié à la taille des particules. Si $F_a < F_g$ alors la poudre présentera une bonne aptitude à la coulabilité. Inversement, si $F_a > F_g$ alors la poudre ne sera pas apte à la coulabilité car l'adhésion entre grains sera la force prédominante.

L'égalité des forces d'adhésion et de pesanteur est obtenue pour un diamètre critique (D_c) des particules. Ce diamètre est fonction de W et de ρ caractéristiques de chaque produit. Pour un diamètre inférieur au diamètre critique, les forces d'adhésion l'emportent sur les forces de pesanteur et inversement pour des particules de diamètre supérieur au diamètre critique.

Cependant, d'autres facteurs que la taille des grains influencent la coulabilité : rugosité de surface, forme, humidité ... [38], introduisant parfois des forces supplémentaires, comme les forces capillaires dans les suspensions ou les poudres en présence de vapeurs condensables.

La poudre peut être caractérisée par des propriétés mécaniques comme par exemple le module d'Young E^* . E^* est une fonction de la porosité de l'empilement (porosité intergranulaire) qu'il est possible d'estimer par la relation suivante [39] :

$$E^* = A (1 - \epsilon)^4 \left(\frac{E^2 W}{R} \right)^{1/3} \quad (\text{I.58})$$

où : A est une constante
 E est le module d'Young du matériau massif.

D'autres expressions pour des milieux peu poreux sont utilisées dans d'autres domaines comme la compaction isostatique à chaud où le module d'Young est fonction de la température et de la compacité $E(T, \rho)$ [58].

La porosité d'une poudre, sous entendu porosité intergranulaire, dépend de l'arrangement et du tassement du milieu granulaire. Il est donc difficile de toujours reproduire la même porosité initiale après des opérations de mélangeage.

B.1.3. A l'échelle du comprimé

La cohésion d'un comprimé est souvent définie comme l'aptitude à résister aux contraintes de cisaillement qui lui sont imposées.

La cohésion d'un comprimé est fonction de la nature et de l'intensité des liaisons interparticulaires, et de la surface de contact entre les particules. Des comparaisons entre la cohésion des divers matériaux sont établies à partir de tests de résistance mécanique généralement destructifs.

L'influence de divers paramètres sur la cohésion a été réalisée pour comprendre les mécanismes de rupture des comprimés. Ces paramètres sont nombreux et il est souvent difficile d'en faire varier un en maintenant les autres constants. Des travaux assez proches sur le plan expérimental conduisent à des conclusions différentes, notamment pour les variations de résistance avec la taille des grains de la poudre initiale [40, 41].

Les différents paramètres devant être pris en compte pour étudier la cohésion des comprimés sont la répartition granulométrique de la poudre, la forme des grains, la nature des liaisons interparticulaires, le mode et la vitesse de déformation du matériau (fragmentation, déformations élastique et plastique). La structure cristallochimique du produit, l'humidité relative et la température du milieu extérieur avant et après la réalisation du comprimé agissent également sur la cohésion mais il est relativement aisé de les maintenir constants.

Un paramètre jouant un rôle sur la cohésion semble être la taille des particules. Mais selon la nature du matériau, des conclusions différentes sont obtenues.

☛ Matériaux fragmentaires :

Dans le cas de matériaux fragmentaires, les liaisons interparticulaires sont faibles, de type Van der Waals. La taille des particules n'influe presque pas sur la cohésion du comprimé [40, 42]. La fracture du compact a lieu au niveau des joints de grains (entre particules élémentaires), expliquant que la cohésion dépend essentiellement de la surface des contacts interparticulaires et non de la taille des particules [41, 43, 44]. Il est également possible d'interpréter ce résultat, en supposant que les particules se fragmentent jusqu'à un diamètre critique minimum, effaçant les différences liées à la poudre de départ.

☛ **Matériaux déformables plastiquement :**

Des matériaux de ce type peuvent présenter des liaisons interparticulaires fortes ou faibles.

Si les liaisons sont fortes (entre grains), la rupture a alors lieu dans le volume et est de type intragranulaire. Cette rupture est initiée au niveau des défauts internes puis se propage si l'énergie mise en jeu est supérieure à une énergie critique permettant la propagation.

Les petites particules renferment moins de défauts que les particules de taille plus grande, Shotton [43] a montré expérimentalement que plus les particules sont petites, plus la résistance du comprimé est élevée, conformément au postulat de Griffith [45].

Si les liaisons sont faibles au sein du comprimé, une rupture aux joints de grains semblable à celle décrite pour les matériaux fragmentaires peut être observée. Ceci est corroboré par des observations expérimentales où la résistance est soit indépendante de la taille, soit croissante avec la taille des particules initiales [42]. Ce dernier résultat est généralement interprété par le fait que lorsque la taille des grains augmente, le nombre de points de contact interparticulaires diminue et la force exercée au niveau d'un point de contact est accrue. Du fait de cette augmentation locale de force, des ponts plus solides peuvent se former entre les grains et améliorer la résistance mécanique du comprimé.

☛ **Matériaux intermédiaires :**

La plupart des poudres pharmaceutiques ont deux comportements successifs, passant de fragmentable à plastique avec l'augmentation de pression [46]. La résistance est dans ce cas accrue lorsque la taille des particules diminue, cependant la résistance limite ne varie pas [47].

Ce comportement est typique avec les particules plastiques, phénomène prédominant sur la fragmentation lorsque les grains sont de petite taille [42].

Pour la forme et l'état de surface des grains, seuls les matériaux ayant un comportement essentiellement plastique sont sensibles à ces variables. Plus les grains sont rugueux et de forme irrégulière, et plus les forces de friction interparticulaires sont élevées favorisant la formation de ponts solides et améliorant la résistance du comprimé. Pour les produits fragmentables, la forme des particules ainsi que l'état de surface varient du fait de la fragmentation et de la formation de nouvelles surfaces : ainsi dans ce cas, la forme des grains initiaux ne joue pas, ou beaucoup moins, sur la résistance des comprimés [48].

Un autre paramètre présente une grande influence sur la résistance des comprimés : l'humidité relative. En effet, l'humidité relative, lors de la compression, a un rôle de lubrifiant, facilitant la transmission des forces au sein du milieu granulaire et diminuant les frictions entre grains ou entre parois de la matrice et la poudre [49]. Ceci se traduit par une augmentation de la résistance des comprimés, accentuée si un phénomène de recristallisation locale a lieu. En effet, si le matériau est soluble dans l'eau, la présence d'une forte humidité relative et d'une contrainte locale favorise la dissolution du matériau à la surface des particules où une condensation se produit. Puis lors de la décomposition, une recristallisation se produit et

donne naissance à des ponts solides entre les particules, ce qui améliore la résistance mécanique du comprimé [49, 50].

Il est possible de jouer sur le taux d'humidité pour obtenir des résistances mécaniques plus élevées [51].

La conservation de comprimés en présence d'une forte humidité relative se traduit différemment selon la nature du matériau et le type de liaisons interparticulaires. Certains comprimés voient leur cohésion diminuer en raison d'un relâchement des liaisons interparticulaires dû à la présence de molécules d'eau ; ce relâchement est renversable.

La cohésion peut également diminuer du fait d'une déliquescence du matériau au-delà d'un certain taux d'humidité ou du fait d'un changement de phase du matériau. Cependant, certains matériaux tels les lactoses voient leur résistance mécanique inchangée ou accrue en présence d'humidité [49, 52].

B.2. Etude de type « thermodynamique ». Approche classique

Nous avons déjà remarqué que l'état « thermodynamique » est difficile à obtenir pour un comprimé où les aspects cinétiques jouent un rôle important. La propriété qui symbolise la cohésion et qui peut être une résistance mécanique ou une dureté est ainsi sensible au facteur temporel. Ce paragraphe néglige cette influence et nous considérerons dans un premier temps que l'état « thermodynamique » est atteint.

B.2.1. Classification des différents types de rupture dans le cas des ruptures fragiles [53]

La rupture s'accompagne, généralement, d'une déformation plastique faible, voire inexistante. Dans le cas des matériaux métalliques comme pharmaceutiques, il peut être de type transgranulaire par clivage, soit intergranulaire, c'est-à-dire conduisant à une fissuration le long des joints de grains.

Les études suivantes sont empruntées au domaine métallurgique, et il sera parfois difficile de transposer directement les mêmes phénomènes pour des poudres organiques. Néanmoins, l'analogie pourra être menée dans de nombreux cas.

B.2.1.1. Rupture par clivage

Dans ce paragraphe, nous emploierons le terme clivage au sens cristallographique et non au sens mécanique.

La rupture des liaisons atomiques d'un matériau sans défaut, le long d'un plan cristallin, apparaît théoriquement pour la contrainte de clivage σ_c^* :

$$\sigma_c^* = \left(\frac{E \gamma_s}{a_0} \right)^{1/2} \quad (L59)$$

où : E est le module d'élasticité
 a_0 est la distance entre les plans atomiques de clivage
 γ_s est l'énergie par unité de surface créée.

Néanmoins, cette expression théorique de la contrainte de clivage correspond généralement à des valeurs 100 à 1000 fois plus grandes que celles évaluées expérimentalement, en raison de la présence de défauts (et de l'existence d'une déformation plastique).

☛ Amorce du clivage :

Une microdéformation plastique précède toujours le clivage dans les métaux. L'amorçage d'une fissure peut avoir plusieurs origines :

- le glissement de dislocation,
- le maclage dans le cas des métaux cubiques centrés,
- la rupture de particules dures et fragiles d'une seconde phase.

☛ Propagation des fissures par clivages sur des cristallites successifs :

Comme le clivage se produit suivant des plans cristallographiques particuliers et généralement des plans denses (plans $\{111\}$ dans le cas des métaux cubiques à faces centrées, par exemple), les joints de grains sont des obstacles naturels à la propagation d'une fissure : en général, deux plans de clivage situés dans des grains voisins ne se rencontrent pas le long d'une ligne comme un joint ; la désorientation des plans conduit une fissure, traversant un joint de grains, à se propager dans le grain voisin sur des plans de clivage parallèles, elle donne naissance à des marches ou rivières entre ces plans ; la rupture nécessaire pour former ces marches contribue à une énergie de déformation plastique qui accompagne la propagation. Ainsi, la fissure de clivage se propage de façon discontinue par réamorçages successifs à partir de zones de déformation plastique limitées.

B.2.1.2. Ruptures intergranulaires

Les principales causes responsables de la rupture intergranulaire peuvent être regroupées en quatre catégories pour les métaux :

- ☛ précipitation de certaines phases le long des joints de grains,
- ☛ ségrégation d'impuretés fragilisantes aux joints de grains,
- ☛ action de certains environnements (corrosion, corrosion sous contrainte, hydrogène, métaux liquides),
- ☛ sollicitations mécaniques à hautes températures (fluage, fatigue-fluage).

B.2.1.3. Aspects macroscopiques

D'un point de vue macroscopique, les ruptures fragiles sont dites « à grains » ; le type de rupture se caractérise par l'absence de déformation plastique macroscopique et un faciès sans caractère particulier hormis son aspect grenu.

Les ruptures semi-fragiles présentent peu ou pas de déformation plastique : leur faciès comporte des marques radiales ou des chevrons qui permettent de localiser avec précision les zones d'amorçage.

En traction, la rupture suit un plan rigoureusement perpendiculaire à l'axe de la sollicitation après s'être amorcée au point le plus sollicité. En torsion, elle s'amorce suivant un plan perpendiculaire à la contrainte principale, incliné à 45° sur l'axe de la sollicitation ; elle se développe ensuite suivant une surface en hélice.

B.2.2. Relations existantes

Un nombre important de relations répertoriées par Glandus [54] et Gonthier [13] entre la résistance mécanique et la pression appliquée ont été postulées. Nous nous intéresserons particulièrement à deux d'entre elles : celle de Leuenberger et celle de Ryshkevitch. Ces deux relations sont actuellement les plus utilisées dans le domaine galénique, principalement pour leur simplicité mais aussi parce qu'elles relient la résistance d'un compact à sa porosité.

B.2.2.1. Relation de Leuenberger

La relation établie par Leuenberger [55] découle de considérations théoriques, la cohésion ayant pour origine la présence de contacts liants, eux-mêmes dépendants de la pression appliquée (Annexe A.I.3).

La relation suivante est obtenue :

$$R = R_{\infty} \left[1 - \exp(-A P \rho_r) \right] \quad (I.60)$$

avec : $R_{\infty} = \lambda N_0$: résistance infinie (MPa) lorsque P tend vers l'infini et ρ_r vers 1
($\rho_r = 1 - \varepsilon$),
 A (MPa⁻¹) : est une constante dite de susceptibilité à acquérir de la cohésion,
 N_0 : nombre de points de contacts entre grains,
 λ : constante.

Cette relation (I.60) est à notre connaissance la seule dans le milieu pharmaceutique à avoir reçu une justification théorique. Néanmoins, l'hypothèse de base, rupture de type intergranulaire, reste assez simple et ne tient pas compte d'autres modes de rupture comme par exemple le clivage qui peut subvenir à pression élevée.

De plus, pour de très fortes pressions, la résistance mécanique est supposée constante et égale à R_{∞} . Dans les faits, dans le domaine des hautes pressions, la plupart des matériaux utilisés sont sensibles au phénomène de clivage, se traduisant par la stratification du compact. Cette stratification induit une légère augmentation de porosité, mais surtout une très forte diminution de la résistance du comprimé.

L'équation de Leuenberger n'interprète pas cette évolution.

B.2.2.2. Relation de Ryshkevitch et autres relations

Une autre relation très utilisée est celle de Ryshkevitch/Duckworth [56] établie pour des matériaux céramiques, et ne reposant que sur des considérations empiriques :

$$R = R_{\infty} \exp(-\gamma \varepsilon) \quad (\text{I.61})$$

R : résistance mesurée à partir d'essais de compression diamétrale

ε : porosité du comprimé

R_{∞} : résistance du comprimé non poreux

γ : constante empirique

Shotton et coll. [57] ont appliqué cette relation sur du chlorure de sodium, matériau réputé plastique, et ont montré qu'un bon ajustement avec l'expérience était obtenu pour une gamme de porosité comprise entre 5 et 16%. Au-delà de 16% de porosité (faible pression de consolidation), des écarts significatifs entre résultats de l'expérience et de la corrélation (I.61) sont observés. L'équation (I.61) a en effet été établie pour des matériaux poreux rigides et ne semble pas vraiment applicable à des compacts présentant de fortes porosités.

De même, la valeur R_{∞} est obtenue par extrapolation de la relation (I.61) pour une porosité nulle. En pratique, il est assez difficile d'arriver à une porosité relaxée proche de zéro à cause des problèmes liés au clivage.

D'autres relations empiriques relient la résistance à la rupture à la pression appliquée ou la porosité.

B.2.2.3. Influence de la taille initiale des grains : loi de Hall et Petch

En mécanique des milieux continus, il existe une relation (loi de Hall et Petch) qui indique l'évolution de la résistance à la rupture en fonction de la taille initiale des grains d'un échantillon massif. Cette loi a la forme suivante :

$$\sigma_y = \sigma_i + k_y d^{-1/2} \quad (\text{I.62})$$

σ_y : contrainte limite d'élasticité ($= \frac{1}{P_y}$)

σ_i : contrainte interne (du réseau de dislocations)

d : diamètre des grains initiaux (cristallites)

k_y : constante.

Cette expression traduit qu'un matériau à gros grains se brise plus facilement qu'un matériau à grains fins.

B.3. Etude de type « cinétique ». Influence de la vitesse du poinçon et du temps de maintien à une pression P fixée

A notre connaissance, il n'existe pas d'expression reliant précisément la résistance mécanique au temps. Mais nous avons vu que la porosité des compacts était fortement sensible au facteur temps. Or, d'après le paragraphe B.2. porosité et résistance mécanique étant deux propriétés dépendantes, l'influence du temps sur la porosité joue également sur la résistance des compacts.

B.3.1. Influence de la vitesse

Conformément à l'équation (I.2), la vitesse de compression a une influence non négligeable sur l'évolution de la propriété F. Si F est une résistance mécanique, la durée $t_{0P} - 0$ pour atteindre la pression P, ou autrement dit la vitesse de compression, jouera sur la valeur de la cohésion.

B.3.2. Influence du temps de maintien à P fixé

Cette influence est donnée par le deuxième terme intégral de la relation (I.2). Comme pour les propriétés précédentes (porosité, surface spécifique), le temps de maintien isobare aura une influence sur la résistance mécanique.

B.3.3. Généralisation du modèle de Ryshkevitch

Si on admet le postulat disant qu'à une porosité donnée correspond une résistance donnée pour un produit donné, alors il est possible d'établir une généralisation, connaissant les lois $\epsilon(t)$ en supposant une fonction analogue à celle suivie précédemment (figure I.13). Le problème posé est schématisé par la figure I.19.

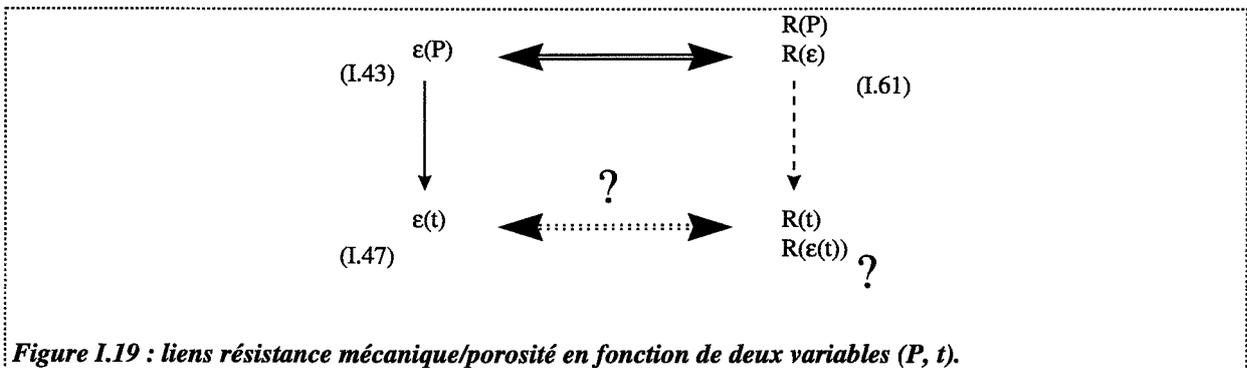


Figure I.19 : liens résistance mécanique/porosité en fonction de deux variables (P, t).

Pour plus de simplicité, nous utilisons la relation de Ryshkevitch que nous généralisons :

$$R_{tP} = R_{\infty} e^{-\gamma \varepsilon(t)} \quad (I.63)$$

Si la loi $\varepsilon(t)$ du premier ordre décrite auparavant est utilisée, l'expression précédente devient :

$$R_{tP} = R_{\infty} e^{-\gamma(\varepsilon_{\infty P} + (\varepsilon_{0P} - \varepsilon_{\infty P})e^{-k_{1P}t})} \quad (I.64)$$

Connaissant les constantes de l'équation de Ryshkevitch (R_{∞} et γ), les courbes de compressibilité $\varepsilon_{0P}(P)$ et $\varepsilon_{\infty P}(P)$, ainsi que l'évolution de k_{1P} avec la pression, alors les courbes $R(t)$ sont faciles à obtenir.

B.4. Conclusion

Dans cette partie, nous avons montré que la notion de cohésion est assez complexe et demande une définition précise.

Après avoir rappelé les relations classiques permettant d'interpréter les évolutions des résistances mécaniques en fonction de la porosité, nous avons étendu ou généralisé ces mêmes relations en faisant intervenir des considérations de type cinétique.

Conclusion du chapitre

La plupart des relations de compressibilité ou de cohésion sont exprimées en fonction de la pression appliquée, et sont postulées empiriquement. Nous avons proposé un modèle original qui permet d'obtenir une généralisation de l'équation de Heckel, qui ne serait qu'un cas particulier.

Des modèles plus généraux, faisant intervenir des facteurs cinétiques, ont été développés. L'expression donnée en introduction regroupe toutes les étapes de la compression et souligne l'importance des conditions opératoires. Il est entre autre indispensable de maîtriser la vitesse d'application de la pression ainsi que les données de chacune des étapes décrites. S'il est possible de suivre l'évolution de la porosité sous contrainte, d'autres propriétés (surfaces spécifiques, résistance mécanique) ne peuvent être mesurées que sous état relaxé. Cette durée de relaxation est un paramètre supplémentaire.

La figure I.20 représente l'évolution d'une des trois propriétés considérée : la porosité. Cette évolution est de type « thermodynamique » : à chaque incrément de pression dP , correspond un incrément de porosité $d\varepsilon$, de façon à obtenir la courbe d'équilibre. Cela revient à dire que la vitesse de montée en pression $\frac{dP}{dt}$ est extrêmement lente. C'est cette hypothèse qui nous a permis d'établir un système d'équations (I.25) à (I.28) généralisant la loi de Heckel.

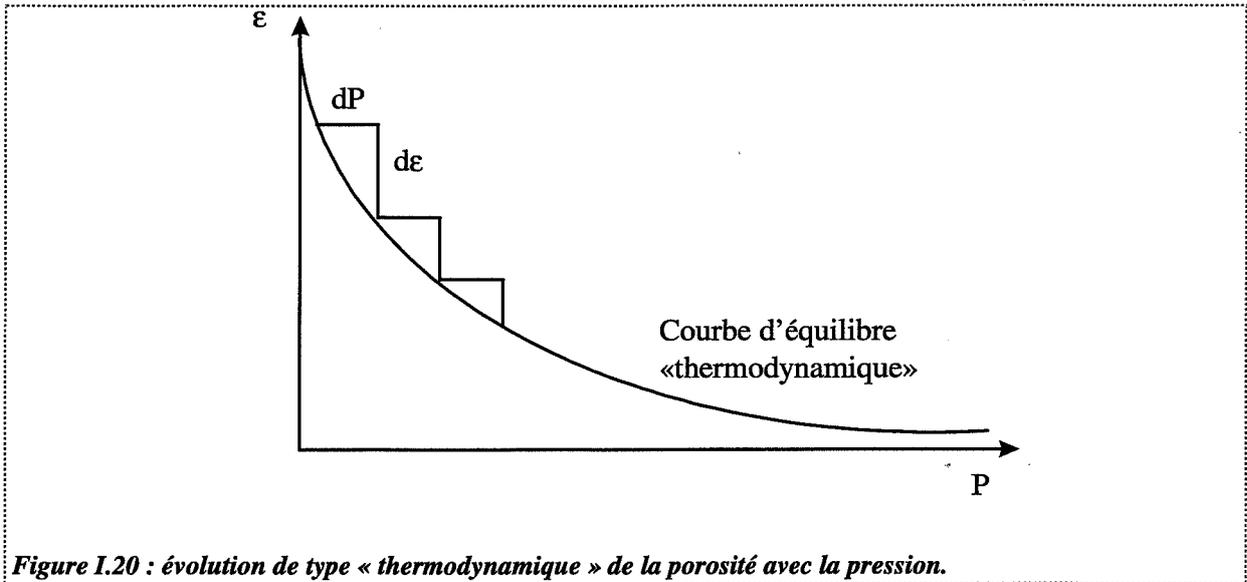


Figure I.20 : évolution de type « thermodynamique » de la porosité avec la pression.

La figure I.21 présente les différents chemins possibles pour arriver à la porosité d'équilibre. En principe, toute la zone grisée est accessible, mais en pratique, seuls quelques chemins (1 ou 2 par exemple) sont obtenus en montant à la pression P avec des vitesses $\frac{dP}{dt}$ différentes, mais très rapides. Des porosités hors équilibre sont mesurées à la pression P (le temps nécessaire pour arriver à $\epsilon_{0'P}$ ou $\epsilon_{0''P}$ est différent, d'où le symbole ' ou "). Le passage de $\epsilon_{0'P}$ ou $\epsilon_{0''P}$ à $\epsilon_{\infty P}$ est décrit par l'équation (I.47).

Cette dernière étude a un intérêt industriel important car les cadences élevées de production impliquent de travailler dans la zone grisée, avec des états loin de l'équilibre, d'où la nécessité de connaître avec précision les conditions expérimentales pour arriver à simuler un état qui correspondrait à la pression P .

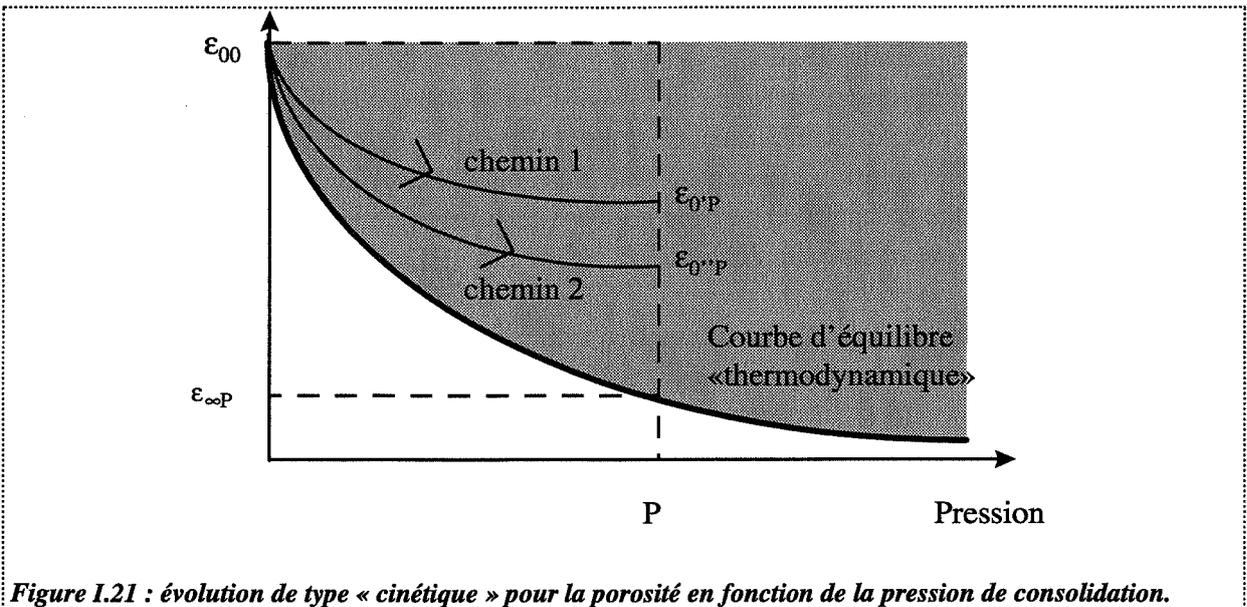
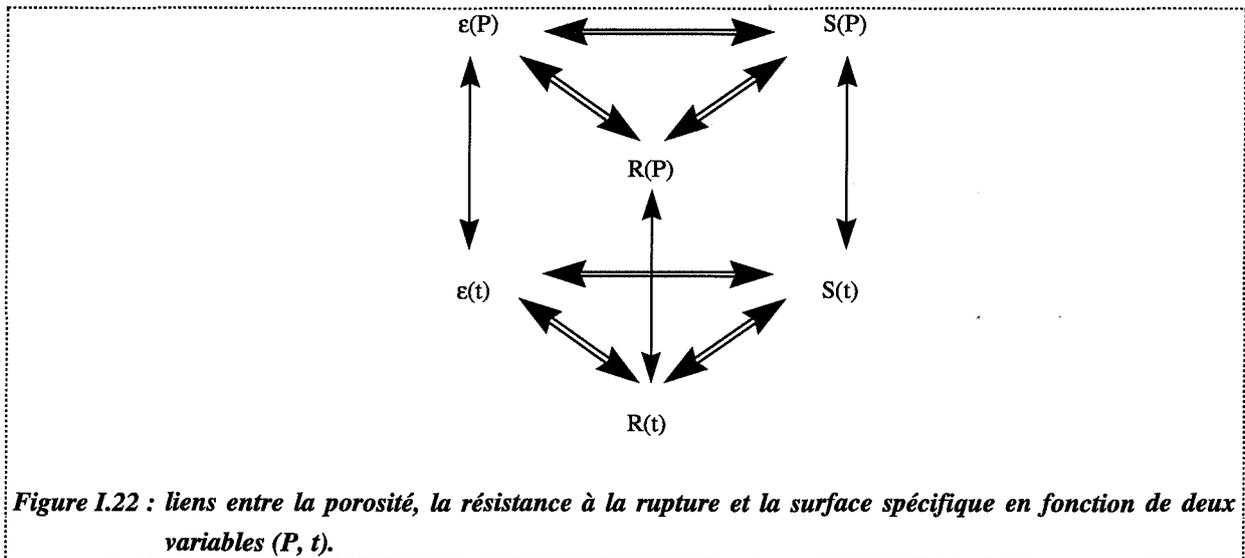


Figure I.21 : évolution de type « cinétique » pour la porosité en fonction de la pression de consolidation.

La figure I.22 symbolise les dépendances des trois propriétés : porosité, résistance mécanique et surface spécifique.

Le système R(S) n'a pas été étudié de façon systématique. Mais l'étude est identique à celle menée pour le système $\varepsilon(S)$, puisqu'il n'est pas possible d'avoir une relation analytique directe entre R et S.



Le chapitre suivant va nous permettre de voir si on peut valider les différents modèles que nous avons vus en faisant des études sur divers produits. L'extrapolation à des vitesses de compaction très élevées serait alors rendue possible, permettant une approche des problèmes industriels liés aux cadences très élevées.

Chapitre II

Etude de cas pour la compressibilité et la cohésion de produits purs

Introduction

Ce chapitre a pour objectif de mettre à l'épreuve les différents modèles développés au Chapitre I et d'effectuer des comparaisons avec les modèles existants. La grande variété des produits pharmaceutiques nous a permis de faire des choix d'excipients et de principes actifs aux propriétés différentes afin de disposer d'une large gamme de comportement.

Nous nous intéressons aux évolutions des propriétés de compressibilité (porosité et surface spécifique) et de cohésion (résistance mécanique) en fonction des paramètres liés au procédé de compression (pression atteinte, vitesse de compression) et de paramètres texturaux tels que la taille de la poudre initiale.

A. Compressibilité des produits purs

Après une description des produits utilisés, une étude expérimentale systématique permettra de décrire les évolutions de porosité et de surface spécifique avec la pression appliquée, l'interprétation de ces résultats étant obtenue grâce aux modèles.

A.1. Présentation et justification des produits utilisés

Parmi les cinq produits « purs » choisis, trois excipients, classiquement utilisés dans la fabrication industrielle des comprimés pharmaceutiques, ont été étudiés. Il s'agit d'un lactose, d'un saccharose et de PVP (polyvinylpyrrolidone). Les deux premiers excipients ont surtout un rôle de diluant du principe actif au sein de formulations complexes tandis que le troisième excipient a un rôle de liant.

Deux principes actifs, à base de kétoprofène, ont également été utilisés. Ces deux espèces se différencient principalement sur des aspects structuraux et texturaux.

A.1.1. Structure chimique et cristallographie (IR, RX, DSC)

Le lactose utilisé est un produit commercialisé par la firme « Meggle » sous le nom de tablettose® (Tab). Il s'agit d'un lactose α -monohydraté de formule brute $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ (figure II.1) et ayant une masse molaire de 360,31 g. Le point de fusion de ce composé est de l'ordre de 202°C. L'eau présente en quantité importante (5% en masse) est sous forme cristallisée. Notons par ailleurs, que 0,1% en masse d'eau est sous forme adsorbée. Ce produit

est fabriqué en vue du procédé de compression directe et répond parfaitement aux normes européennes de la pharmacopée 1997 (monographie 0187).

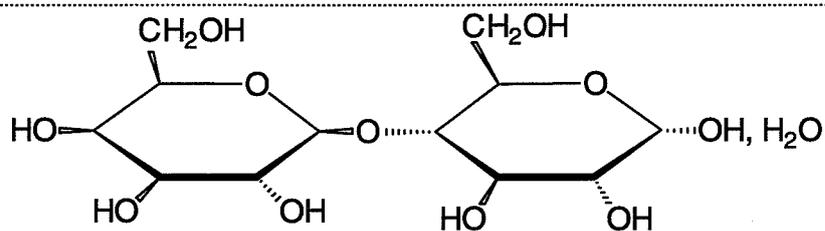


Figure II.1 : forme α du lactose monohydraté ($C_{12}H_{22}O_{11}$, H_2O).

Les résultats des analyses cristallographiques (IR, RX, DSC) sont identiques à ceux de Saint-Raymond [1]. Le diffractogramme obtenu est conforme à celui répertorié dans la fiche 27-1947 du fichier JCPDS. L'analyse en thermogravimétrie couplée à la calorimétrie différentielle montre que la déshydratation du lactose s'effectue en une heure à 110°C de façon importante pour des pressions de vapeur d'eau comprises entre 667 et 2000 Pa. Sur le plan cinétique, la déshydratation est légèrement ralentie pour de fortes pressions de vapeur d'eau [1]. Au plan thermodynamique, le système lactose-eau est divariant [1].

Le saccharose est un produit commercialisé par la firme « NP Pharm » sous le nom de suglets®. Ce produit est obtenu en enrobant un noyau de sucre (saccharose) par un sirop de sucre (saccharose) et d'amidon de maïs. La formule brute du saccharose est $C_{12}H_{22}O_{11}$ et sa formule développée est donnée sur la figure II.2. Sa masse molaire est de 342,30 g. Le point de fusion de ce composé est de l'ordre de 169-170°C, et il répond aux normes de la pharmacopée 1997 (monographie 0204).

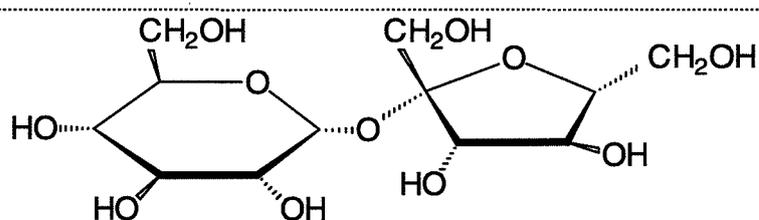
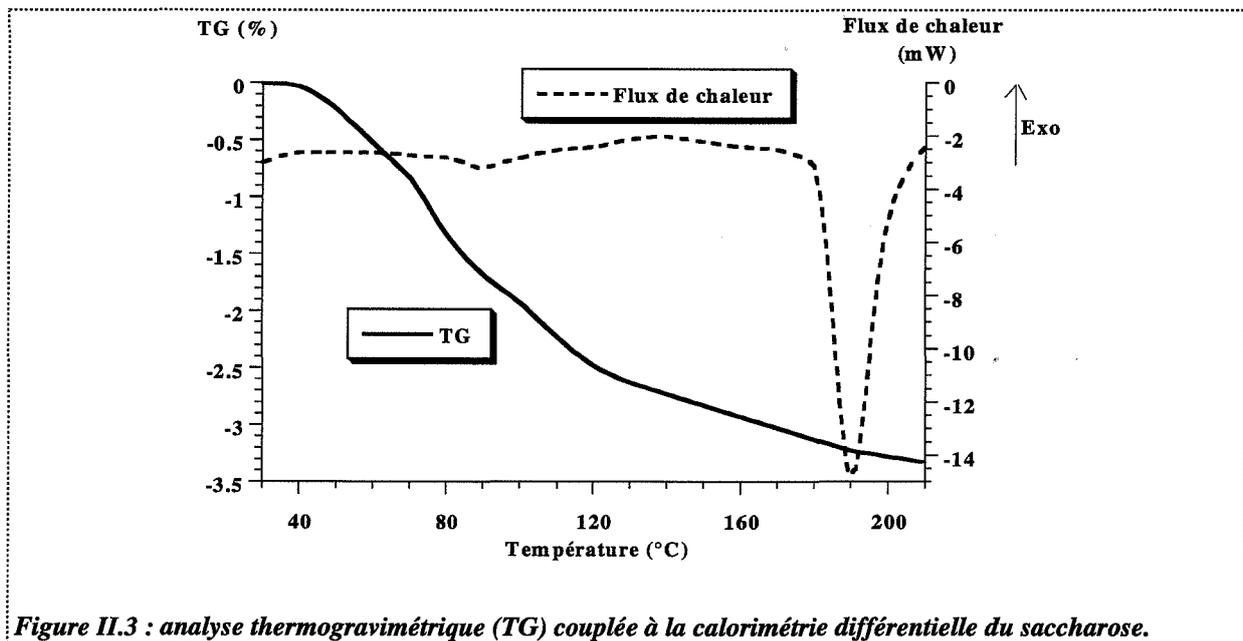


Figure II.2 : formule développée du saccharose.

Le diffractogramme réalisé est conforme à celui répertorié dans la fiche 24-1977 du fichier JCPDS. Quelques différences dans les intensités des pics peuvent s'expliquer par la présence d'orientations préférentielles.

L'analyse thermogravimétrie couplée à la calorimétrie différentielle (figure II.3) indique une perte de masse continue depuis 25°C jusqu'à 180°C de l'ordre de 3%. Un couplage par infrarouge permet d'analyser les gaz de l'expérience : il s'agit majoritairement de vapeur d'eau et de dioxyde de carbone. Dans la courbe calorimétrique, apparaît un pic endothermique très marqué (probablement dû à la fusion de saccharose). Ce pic est situé à une température de 190°C. Le décalage entre cette valeur et le point de fusion théorique est sans doute dû aux

conditions expérimentales et en particulier à la vitesse de montée de la température assez élevée (de 5°C/min), provoquant un déplacement du point de fusion observé.

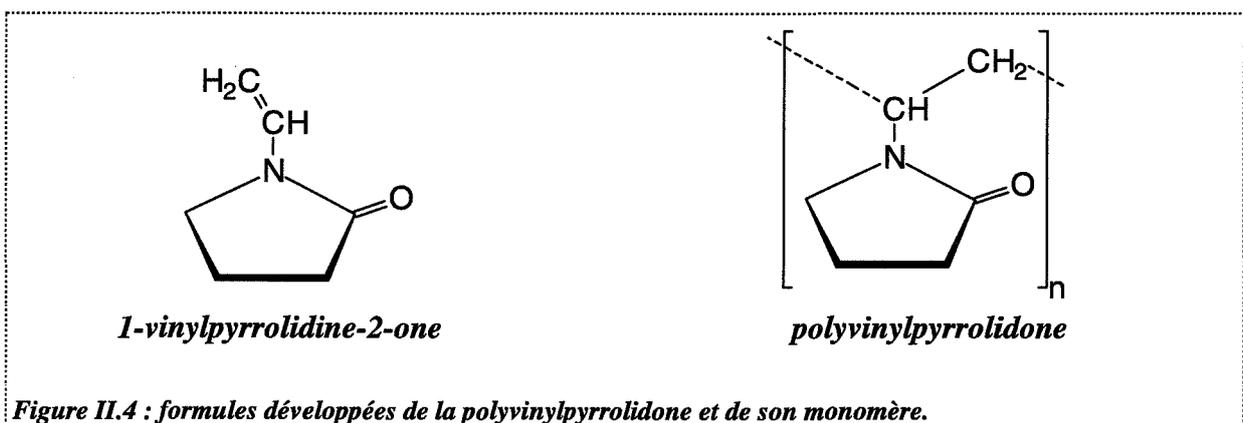


Trois variétés de saccharose se différenciant par leur taille ont été étudiées :

- 250/355 μm (S1)
- 425/500 μm (S2)
- 710/850 μm (S3)

La polyvinylpyrrolidone (PVP) est un produit commercialisé par ISP Technologies INC.

Il s'agit de polymères linéaires de la 1-vinylpyrrolidone-2-one (figure II.4).

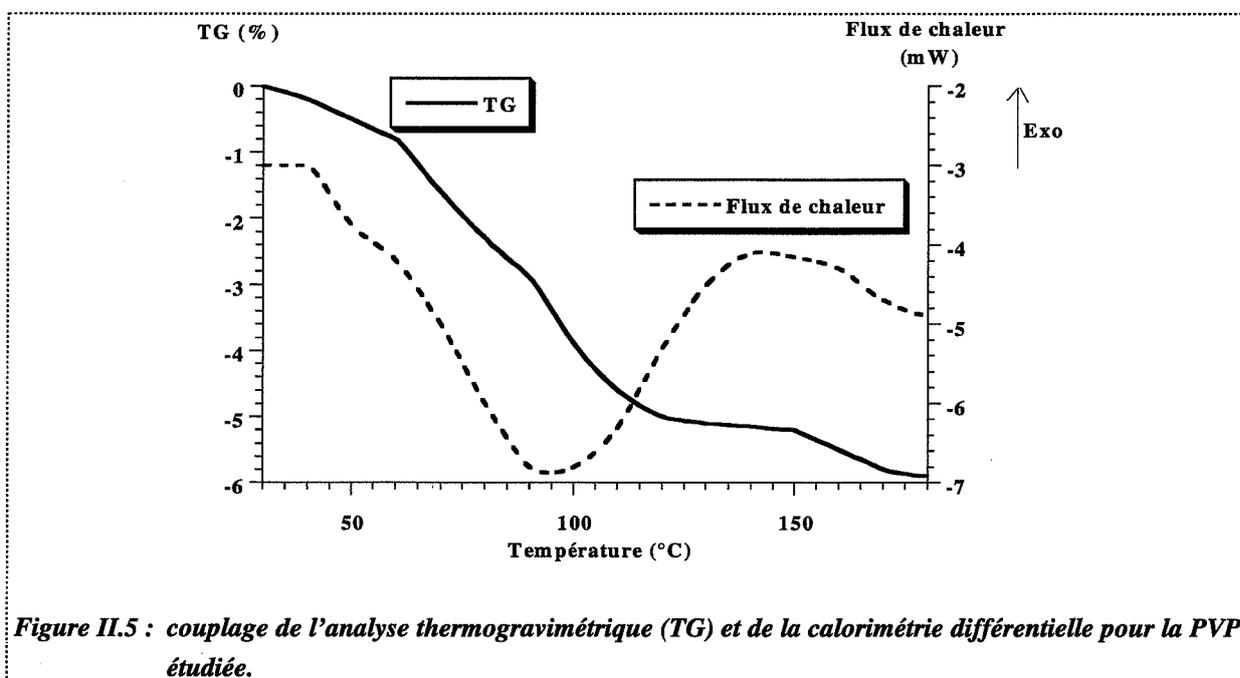


La masse molaire de la PVP est de $[111, 1]_n$. Les différents types de PVP sont caractérisés par leur viscosité en solution, exprimée par la constante K dont la valeur est comprise entre 10 et 95. La PVP utilisée a pour valeur de la constante K : 25.

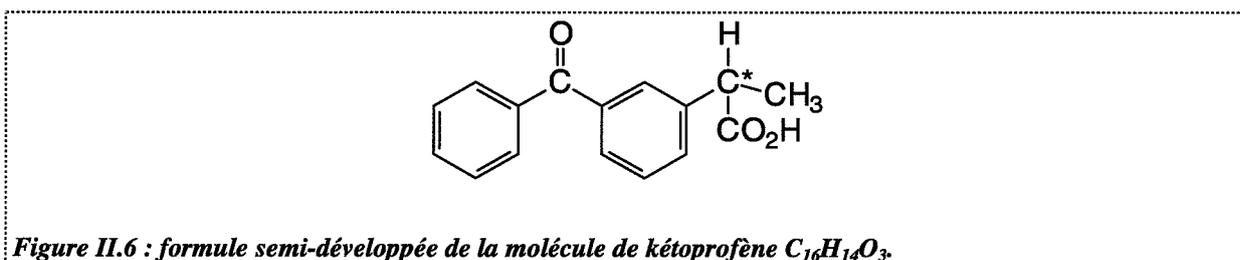
Le diffractogramme réalisé indique que la PVP est sous un état amorphe. Aucune autre information ne peut être obtenue du diffractogramme.

Une analyse thermogravimétrique couplée à la calorimétrie différentielle (figure II.5) est réalisée à la vitesse de montée en température de 5°C/min. Une perte de masse de 5,5% est observée sur la gamme de températures 30°C-120°C. Un couplage avec un spectromètre infrarouge indique que les gaz dégagés sont principalement de la vapeur d'eau associée à du gaz carbonique. La vapeur d'eau est issue de l'eau adsorbée par la PVP, ce produit étant fortement hygroscopique. Nous observons également un large pic endothermique s'étendant sur une gamme de températures allant de 30°C à 135°C.

Il s'agit vraisemblablement de la fusion du polymère qui se déroule dans une zone assez large, correspondant à une dispersion de la masse moléculaire des macromolécules de PVP (ou au départ des molécules d'eau).



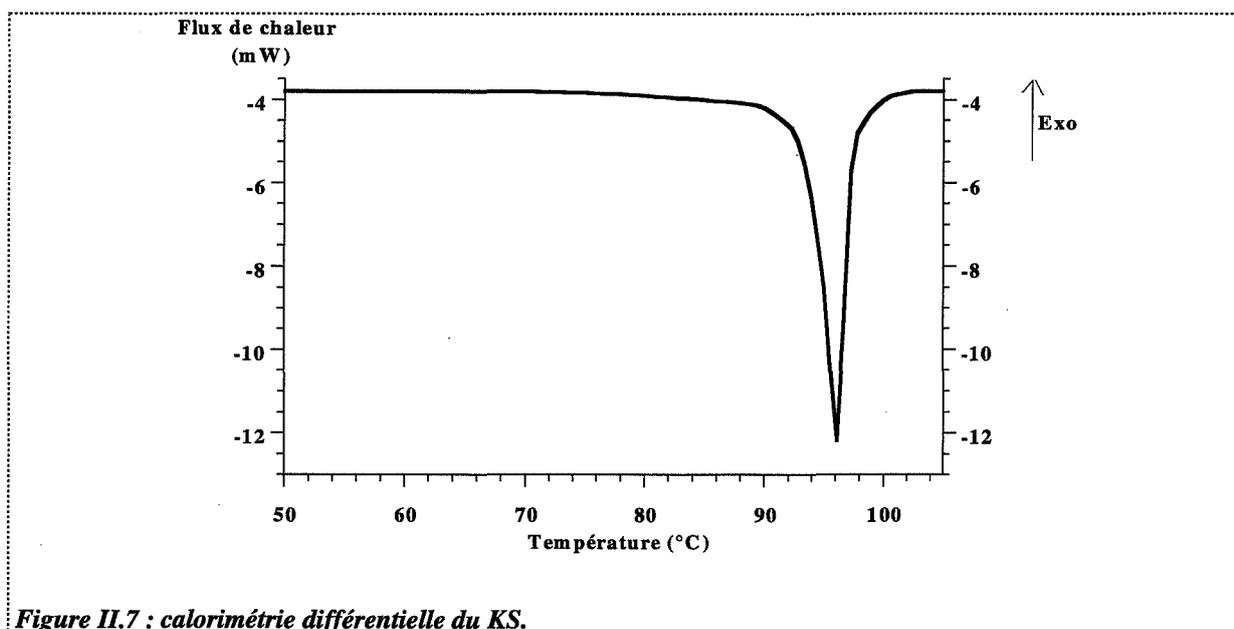
Deux variétés de kétoprofène ont été fournies par Rhône-Poulenc Rorer et étudiées. Le kétoprofène est un principe actif aux propriétés anti-inflammatoires appartenant à la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ce produit aussi dénommé acide (benzoyl-3-phényl)-2-propanoïque présente la formule semi-développée suivante :



Dans les conditions standard, le kétoprofène se présente sous forme d'un racémique, les énantiomères R et S étant dans des proportions équivalentes. Le point de fusion est de 94°C à 97°C.

La première variété fournie est un kétoprofène dit à cristallisation sphérique (KS) qui répond aux normes de la pharmacopée 1997 (monographie 0922). Il est obtenu à partir d'une solution sursaturée dont le solvant est l'éthanol. La cristallisation est accélérée par l'addition de germes de kétoprofène dans la solution et par une diminution très rapide de la température. Cette opération dure moins d'une heure. Ce produit n'est pas synthétisé sur le plan industriel mais fait l'objet d'études en laboratoire. L'objectif recherché est d'obtenir une forme de kétoprofène directement comprimable en modifiant la texture de la poudre initiale (kétoprofène poudre KP).

Aucune perte de masse n'est observée en thermogravimétrie. L'analyse calorimétrique différentielle, avec une vitesse de montée en température de 1°C/min, montre l'existence d'un pic endothermique (figure II.7) s'étendant sur une gamme de températures comprises entre 90°C et 100°C et centré à 96°C. Ce pic indique la fusion du kétoprofène. Le diffractogramme et l'analyse en infrarouge correspondent à ceux donnés par Saint-Raymond [1].



La seconde variété fournie est un kétoprofène (KS2) obtenu par procédé prilling. Le kétoprofène ainsi qu'un lubrifiant (acide stéarique) sont portés à leur température de fusion puis mélangés. Le mélange liquide obtenu passe dans une tour dite de « prilling » pour former des sphères qui sont ensuite refroidies. La proportion d'acide stéarique dans le mélange est de l'ordre de 30% en masse.

Le diffractogramme du KS2 ne diffère pas de celui du KS : il n'y a ni raie supplémentaire, ni absence de raie. Par contre, des différences d'intensité entre les raies du KS2 et celles du KS sont notées pour une même valeur d'angle de diffraction 2θ . Les intensités des pics sont fonction des directions selon lesquelles les cristallites se développent préférentiellement. Ces intensités dépendent du procédé utilisé pour synthétiser le composé. La présence d'acide

stéarique dans le KS2 n'influe pas sur le diffractogramme car ce composé est sans doute sous forme amorphe. De même, aucune différence majeure n'est constatée sur les spectrogrammes infrarouges. Le kétoprofène et l'acide stéarique possèdent une fonction identique, la fonction acide, et de plus l'acide stéarique ne possède pas d'autres fonctions caractéristiques. Une seule différence subsiste vers 3000 cm^{-1} pour l'intensité des liaisons C-H.

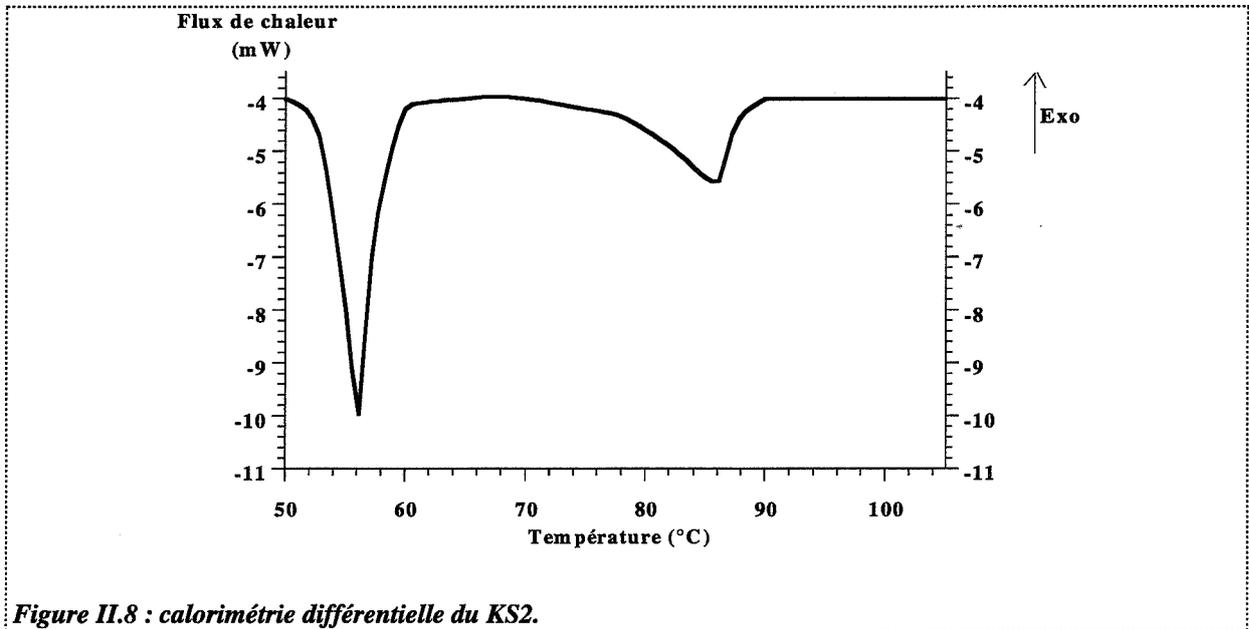


Figure II.8 : calorimétrie différentielle du KS2.

L'analyse thermogravimétrique indique qu'il n'y a pas de perte de masse. L'analyse en calorimétrie différentielle (figure II.8), avec une vitesse de montée en température de $1^\circ\text{C}/\text{min}$, indique la présence de deux pics endothermiques :

- l'un centré à 56°C et dont la gamme de températures s'étend de 50°C à 60°C ,
- l'autre centré à 85°C avec une très large gamme de températures : 70°C - 90°C .

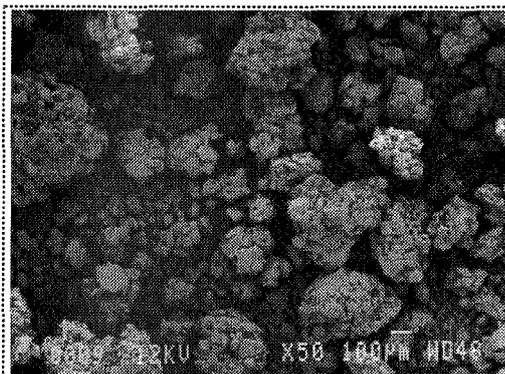
Ceci peut s'interpréter comme suit. Les deux produits forment deux solutions solides. Il est possible d'attribuer un pic à chaque solution solide. Le premier pic à 56°C est représentatif de l'acide stéarique contenant un peu de kétoprofène et le second pic représente le kétoprofène ayant dissout un peu d'acide stéarique.

A.1.2. Analyse texturale (MEB, tamisage, granulométrie laser)

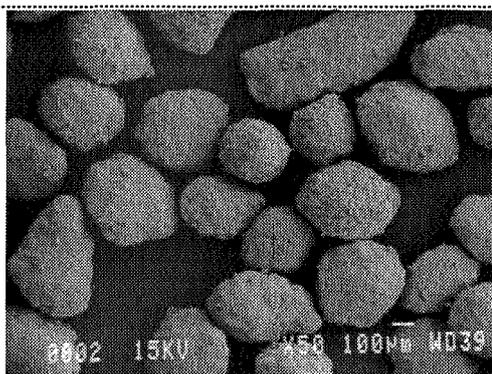
La texture d'une poudre peut être étudiée à l'aide de plusieurs techniques. Nous en retenons trois : l'observation au microscope électronique à balayage, le tamisage et l'analyse par granulométrie laser. L'utilisation de ces moyens permet de mieux cerner les caractéristiques morphologiques des poudres.

Les poudres observées au microscope à balayage JEOL JSM 840 sont préalablement métallisées à l'or fin.

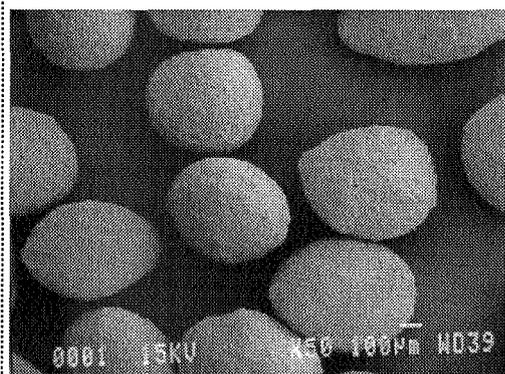
Les micrographies sont données figure II.9.



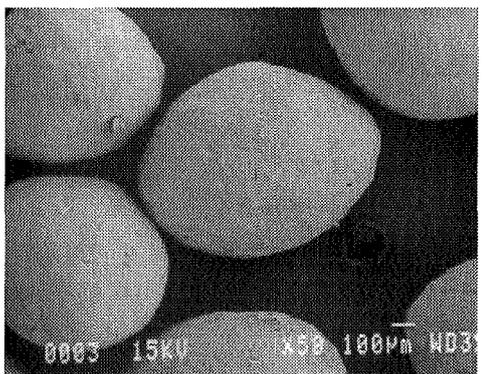
a.



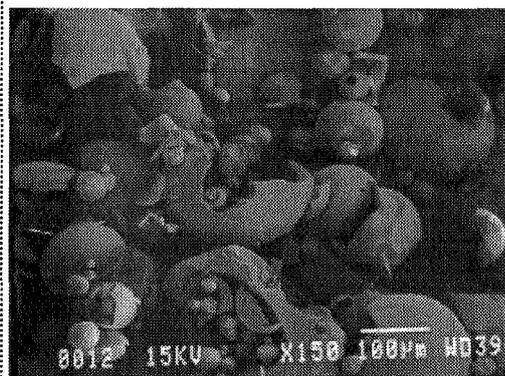
b.



c.



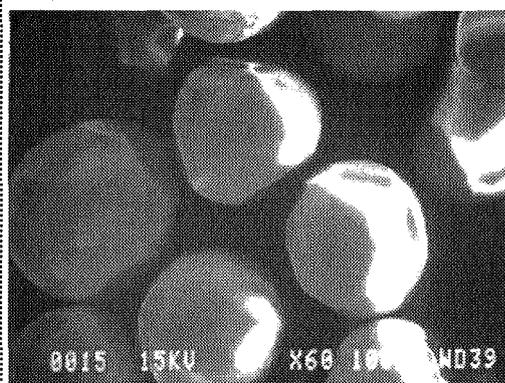
d.



e.



f.



g.

Figure II.9 : observation par microscopie électronique à balayage des poudres de lactose Tab (a), de saccharose S1 (b), S2 (c) et S3 (d), de polyvinylpyrrolidone PVP (e), de kétoprofène sphérique KS (f), et de KS2 (g).

Tous ces produits présentent des textures différentes.

Ainsi, le tablettose est constitué d'agrégats de particules de 30 à 40 μm de diamètre. Les grains présentent une dispersion en taille assez importante de 20 à 500 μm . L'étude de la répartition en taille sera approfondie par d'autres techniques.

Les saccharoses S1, S2 et S3 sont globalement sphériques et assez lisses. Chaque variété a été obtenue industriellement par tamisage. Des grains de taille intermédiaire ont été obtenus par érosion dans une solution d'eau/éthanol. Le saccharose est fortement soluble dans l'eau, tandis qu'il est insoluble dans l'éthanol. Le mélange eau/éthanol réalisé permet de dissoudre les grains de saccharose plus lentement que si l'eau était seule. Puis après tamisage, plusieurs fractions sont obtenues ; les grains restent sphériques avec des états de surface identiques à S1, S2 et S3 :

- ☛ 560-630 μm
- ☛ 140-200 μm

- ☛ 80-140 μm
- ☛ 50-80 μm

La PVP se présente sous forme de grains sphériques lisses creux, le plus souvent brisés et de taille relativement dispersée de 10 à 150 μm . Sur ce produit, une analyse granulométrique par tamisage semble difficile à réaliser car les grains sont petits.

Le KS est constitué de grains lisses parfaitement sphériques mais de taille dispersée de 50 à 500 μm .

Le KS2 est constitué de grains lisses parfaitement sphériques et monodisperses de diamètre 500 μm environ.

Deux études granulométriques ont été réalisées par tamisage, une pour le Tab, la seconde pour le KS. Dans chacun des cas, 10 grammes de poudre sont tamisés sur une pile de six tamis. Pour chaque poudre, la fraction massique de passant est représentée en fonction de la fraction granulaire.

L'analyse granulométrique du Tab (figure II.10) confirme la forte hétérogénéité en taille conformément aux observations en microscopie à balayage électronique. Plus de 60% en masse de la poudre a un diamètre inférieur à 200 μm . Cette forte proportion semble due à la désagrégation de gros grains en grains de taille plus petite. Il convient donc de se méfier de ce type d'analyse dans le cas de produit constitué d'agrégats fragiles tel que le Tab.

L'analyse granulométrique par tamisage du KS (figure II.11) confirme la forte dispersion observée en microscopie à balayage électronique. La répartition en taille est centrée sur 300 μm environ et près de 65% en masse de la poudre a un diamètre compris entre 125 et 400 μm . Pour ce produit, l'opération de tamisage n'introduit pas d'artefact lié à la fracture de gros grains de kétoprofène.

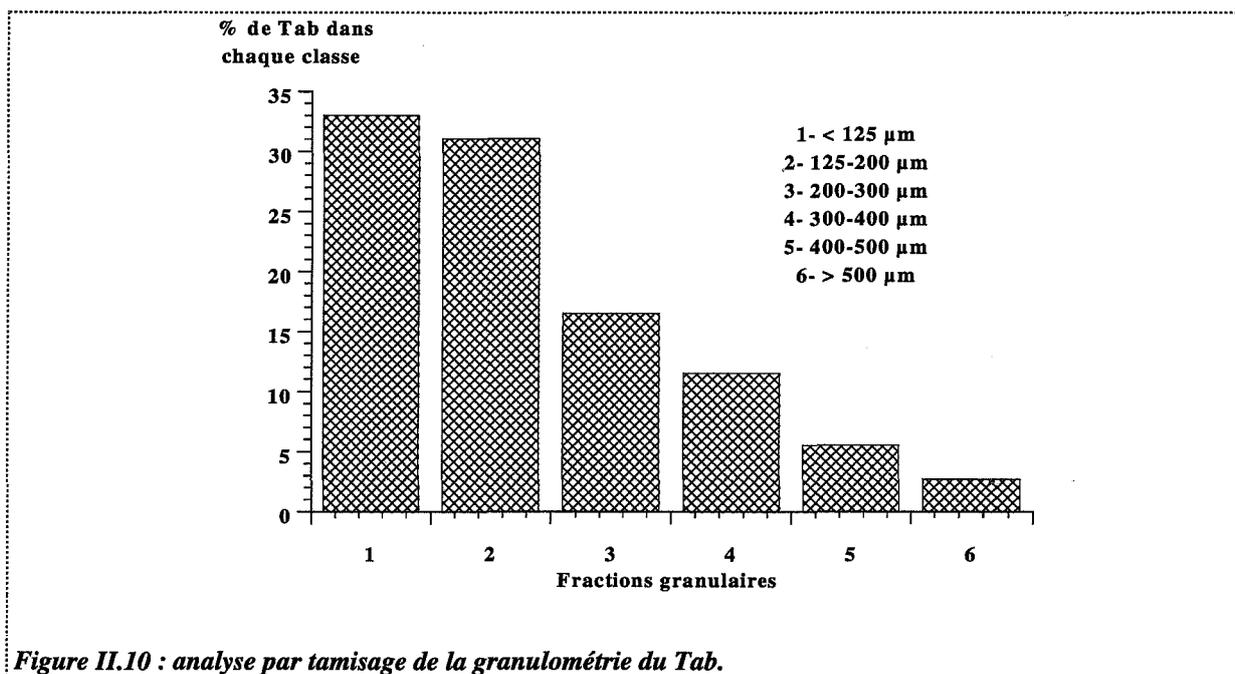


Figure II.10 : analyse par tamisage de la granulométrie du Tab.

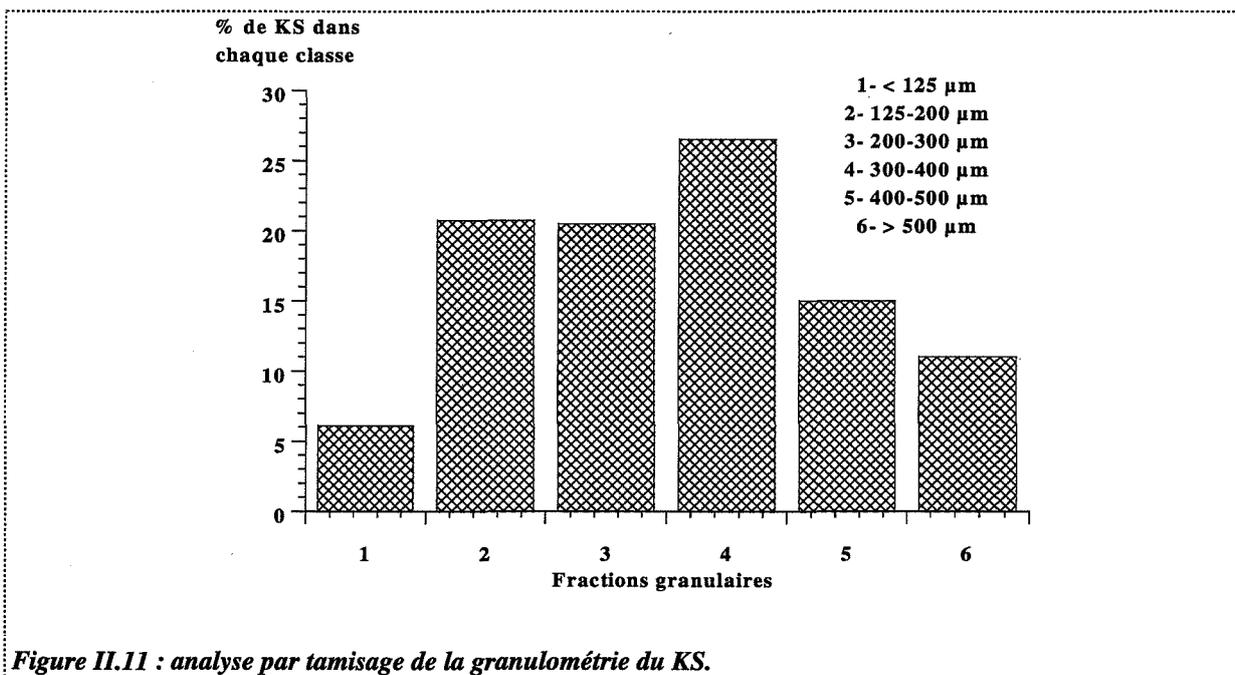


Figure II.11 : analyse par tamisage de la granulométrie du KS.

Les analyses par granulométrie laser ont été réalisées sur un granulomètre LS 130 de Coulter permettant de mesurer des tailles de particules comprises entre 0,1 μm et 900 μm . Nos poudres (Tab, KS et PVP) sont constituées de grains de taille supérieure à 5 μm , permettant ainsi le traitement de distributions granulométriques à partir du modèle optique de Fraunhofer sans application de la correction de Mie.

Pour réaliser la mesure, une petite quantité de poudre (la masse de poudre est fonction du produit étudié) est dispersée dans un fluide à l'aide d'une agitation par un barreau magnétique. Le milieu de dispersion dépend de la poudre. Il ne doit pas permettre la solubilisation de la poudre mais doit mouiller suffisamment le solide pour détacher les fines des grosses particules.

Le choix du dispersant, après différents essais, est donné pour chaque poudre (tableau II.1).

Poudre	Tab	KS	PVP
Dispersant	heptan-1-ol	n-hexane	éther diéthylique

Tableau II.1 : choix des dispersants.

Les trois poudres présentent des distributions granulométriques monomodales avec d'assez faibles quantités de fines particules inférieures à 10 μm .

Des essais de reproductibilité, liée à l'échantillonnage, ont été réalisés pour les trois poudres (figure II.12). Pour le Tab comme pour le KS, une très forte hétérogénéité est observée selon l'essai. L'échantillonnage pour chacun de ces produits est assez délicat. Trois échantillons du même lot donnent des résultats différents. Les plages de diamètre de grain sont assez larges :

- ☛ de 10 μm à 900 μm pour le Tab
- ☛ de 10 μm à 650 μm pour le KS

