

Chapitre IV

Etude de cas pour la compressibilité et la cohésion de mélanges binaires

Introduction

Dans ce chapitre, nous examinerons les résultats expérimentaux pour divers mélanges et mettrons à l'épreuve les modèles développés au Chapitre III.

Nous avons réalisé des mélanges binaires excipient-principe actif et excipient-excipient. Chacun de ces types de mélange se justifie de façon pratique : le premier est la base d'une formulation, l'étude du second type de mélange excipient-excipient permet d'aborder les mélanges plus complexes où un seul excipient ne suffit pas pour obtenir un comprimé pharmaceutique présentant des qualités suffisantes.

A. Compressibilité de mélanges binaires

Nous présentons, dans cette partie, les différents mélanges binaires étudiés, leur mode de préparation ainsi que les résultats des mesures de diverses grandeurs.

A.1. Présentation et justification des mélanges utilisés

Plusieurs mélanges binaires, dont les produits purs sont présentés au Chapitre II, ont été étudiés (tableau IV.1).

Mélanges étudiés		
Tab/KS	KS/PVP	Tab 80-125/PVP
Tab < 125/KS2	Tab/PVP	Tab 50-80/PVP
S3/PVP	Tab 400-500/PVP	Tab 20-50/PVP

Tableau IV.1 : mélanges binaires étudiés.

Remarque : Pour plusieurs mélanges, diverses fractions tamisées sont utilisées. Nous avons rajouté au symbole Tab la fraction tamisée correspondante (< 125 signifie passant au tamis de maille 125 μm , 80-125 signifie passant au tamis 125 μm et refus au tamis de maille 80 μm).

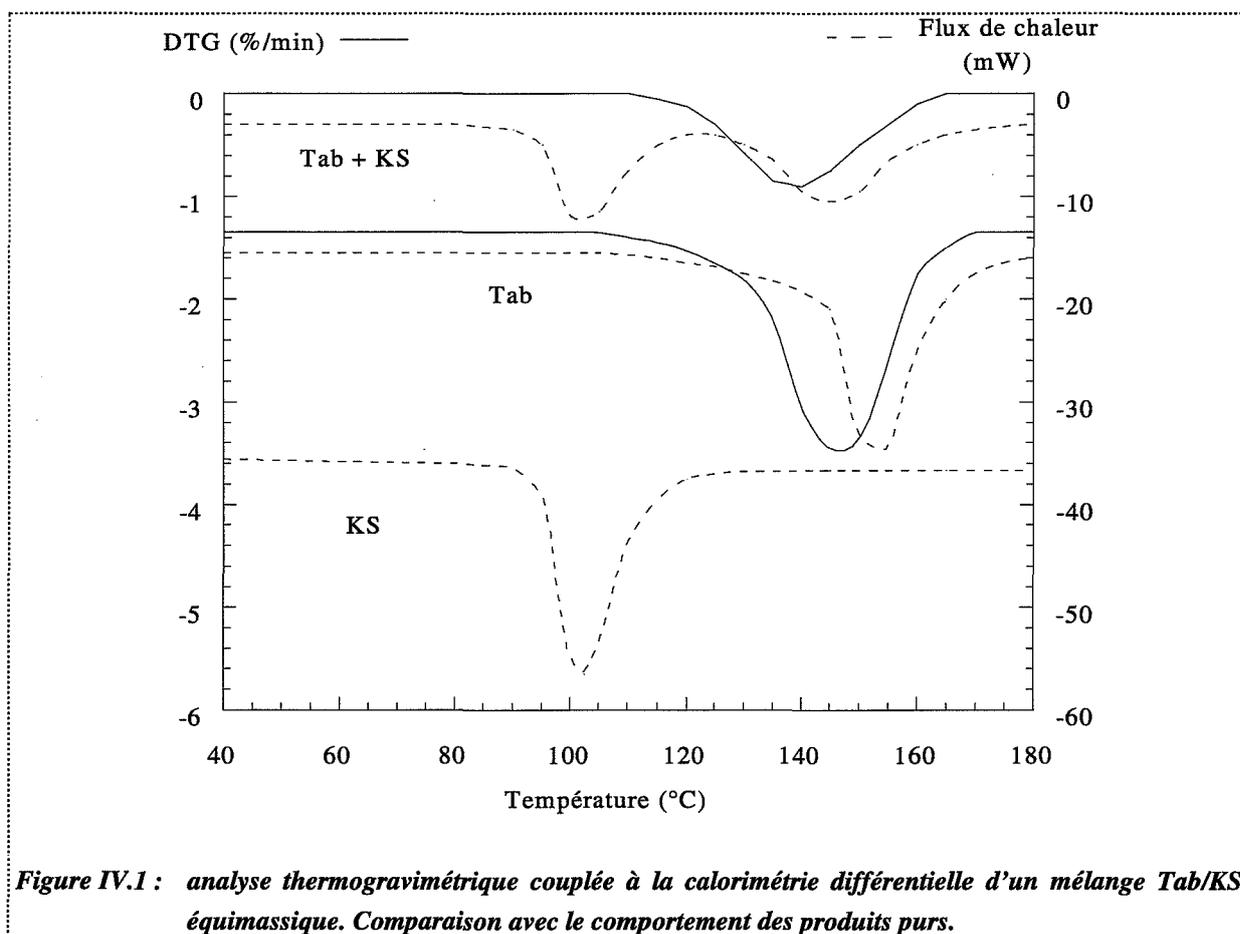
Tous les compacts seront réalisés en lubrifiant la matrice, sauf pour certains mélanges Tab/KS et Tab < 125/KS2. Dans ce dernier cas, nous le signalerons.

A.1.1. Compatibilité chimique (IR, RX, DSC)

Cette étude, bien que devant être réalisée en préalable à toute formulation, a été uniquement menée sur les binaires Tab/KS et Tab < 125/KS2. Le tablettose comprend de nombreuses fonctions alcool et le kétoprofène présente un groupe acide. Il semblait possible qu'une interaction chimique entre ces produits ait lieu et qu'une fonction ester apparaisse : la synthèse de ce nouveau produit étant essentiellement due à l'augmentation de température engendrée par le processus de compaction. Divers auteurs rapportent une augmentation effective de 15°C à 30°C [1, 2] de la poudre comprimée. Au niveau des contacts entre grains, sous l'effet de friction, un écart local de température encore plus important peut exister.

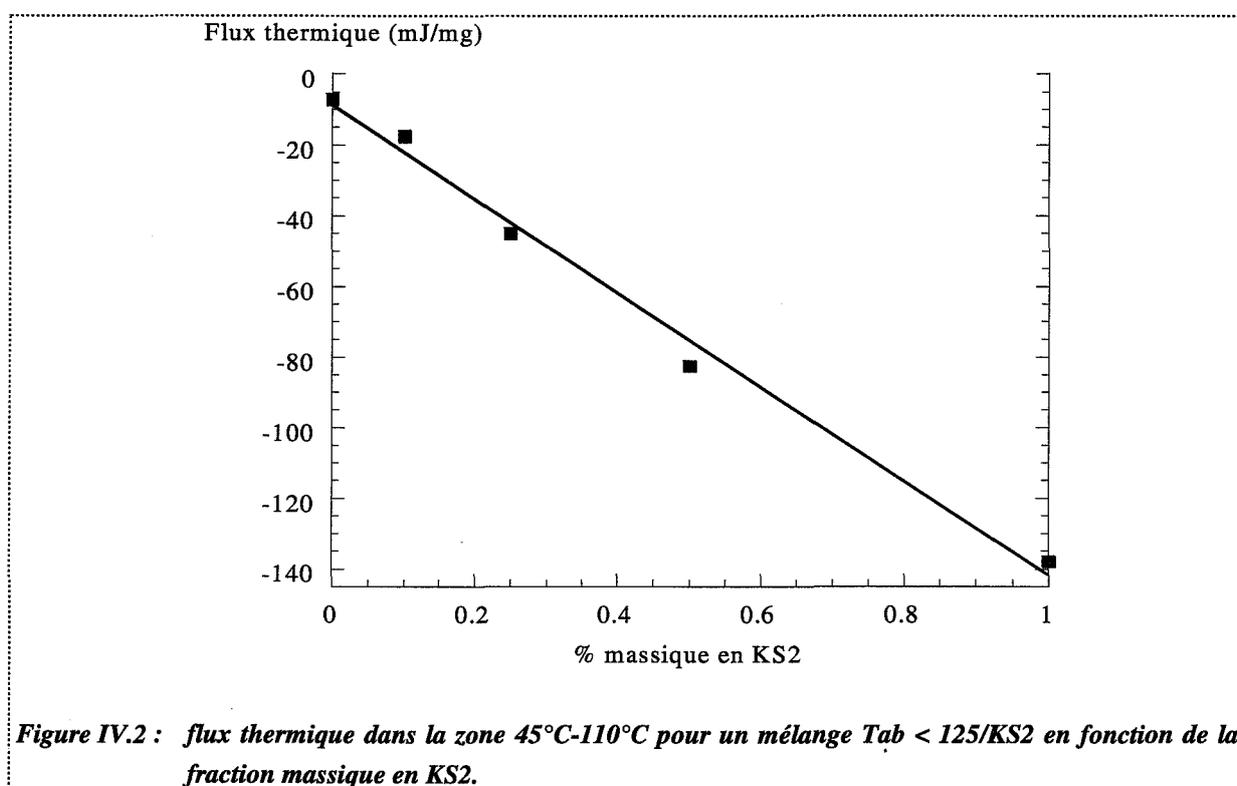
Les spectres IR et les diffractogrammes RX des mélanges sont la superposition des spectres ou diffractogrammes des produits purs. Aucune nouvelle raie n'apparaît sur les diffractogrammes, indiquant **qu'il n'y a pas formation d'une nouvelle phase**. De même, sur les spectres IR, nous ne notons la présence **d'aucune fonction supplémentaire** (à la sensibilité des méthodes près).

Ces résultats sont confirmés par l'étude DSC sur des mélanges de poudre Tab/KS. Une analyse calorimétrique couplée à une analyse thermogravimétrique est réalisée sur plusieurs mélanges. Nous donnons, sur la figure IV.1, les évolutions obtenues pour une vitesse de montée en température de 5°C/min, pour un mélange équimassique.



Le flux de chaleur se décompose en deux pics endothermiques : le premier représentant l'enthalpie de fusion du kétoprofène et le second l'étape de déshydratation du lactose monohydraté. Une perte de masse correspondant à cette déshydratation est également observée (à 125°C).

L'étude sur le binaire Tab < 125/KS2 est très proche de celle du Tab/KS. Nous n'observons pas de variation des spectrogrammes ou diffractogrammes RX des mélanges qui sont la superposition de ceux des produits purs. En DSC, les pics endothermiques attribués au KS2 (figure II.8) sont dans une plage de température (45°C-110°C) éloignée de celle où on observe la réponse endothermique de déshydratation du lactose (110°C-175°C). Ainsi, en évaluant la surface de chacun des pics, il est possible de connaître la composition du mélange Tab < 125/KS2, car le flux thermique dans chacune des deux zones (45°C-110°C et 110°C-175°C) est proportionnel à la fraction massique des deux produits (figures IV.2 et IV.3).



Pour ce mélange, nous observons une perte de masse dans la zone 110°C-175°C directement liée à la déshydratation du lactose monohydraté. Nous observons que la perte de masse varie de façon linéaire avec la fraction massique en lactose (figure IV.4).

Ce type d'étude ne peut être conduit que lorsqu'il n'y a pas d'interaction entre les produits, c'est-à-dire formation d'eutectique. C'est par exemple le cas pour le binaire kétoprofène-stéarate de magnésium [3, 4], qui présente un eutectique pour une composition équimassique.

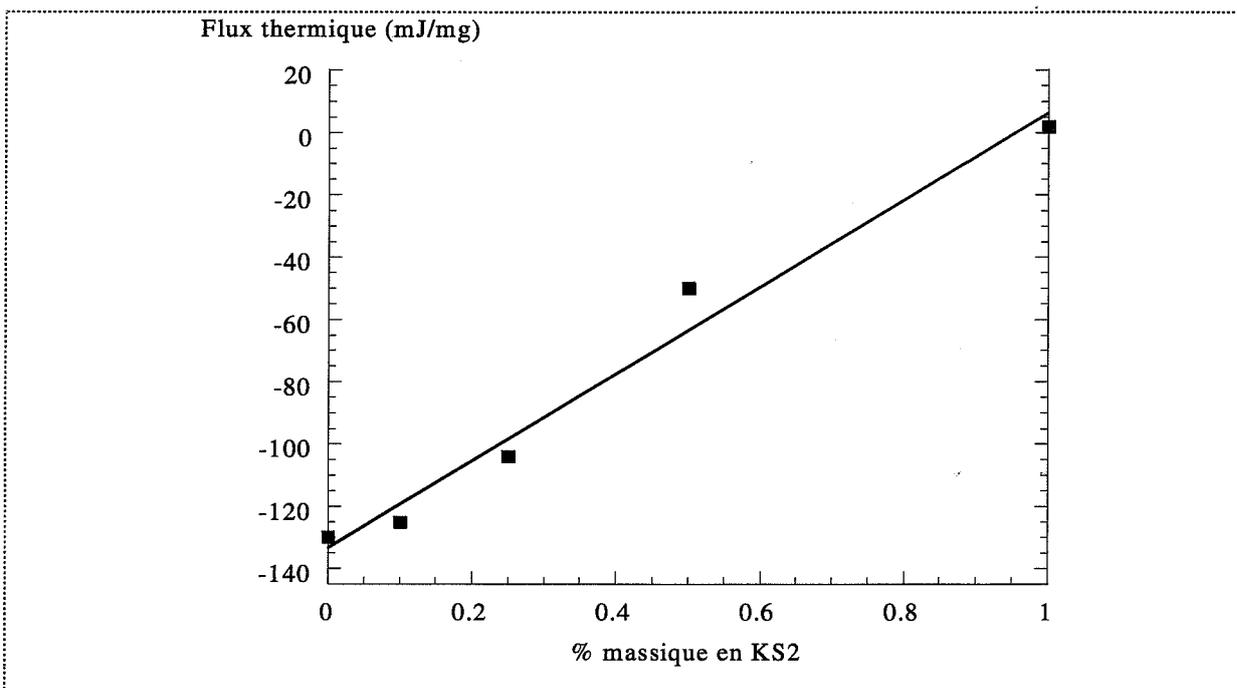


Figure IV.3 : flux thermique dans la zone 110°C-175°C pour un mélange Tab < 125/KS2 en fonction de la fraction massique en KS2.

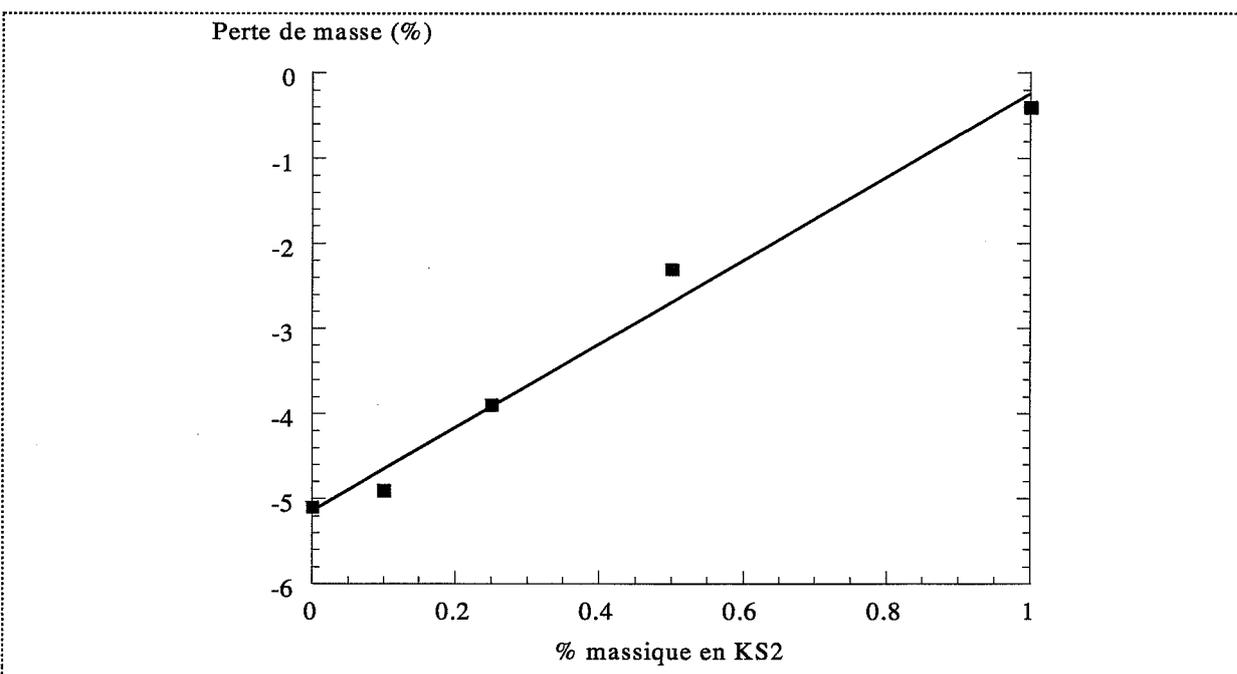


Figure IV.4 : perte de masse dans la zone 110°C-175°C pour un mélange Tab < 125/KS2 en fonction de la fraction massique en KS2.

A.1.2. Détermination de la masse volumique de mélange

Cette caractéristique est essentielle pour le calcul de porosité. Connaissant exactement les masses volumiques des produits purs (tableau II.4), nous avons utilisé la relation III.12 pour déterminer la masse volumique de mélange.

A.2. Méthode de mesure et mode opératoire. Mélangeage. Homogénéité

Pour éviter des écarts de composition pour des mélanges comprimés, le mélangeage est effectué à chaque fois comprimé par comprimé, en ayant pris soin de peser exactement la masse de chaque produit.

Notons enfin que lorsque des études expérimentales sur les mélanges sont effectuées, les études sur les produits purs correspondants le sont également. Ceci peut conduire pour un même produit pur à des résultats différents dus aux « évolutions » de la presse ou des conditions opératoires (pression de vapeur d'eau non contrôlée).

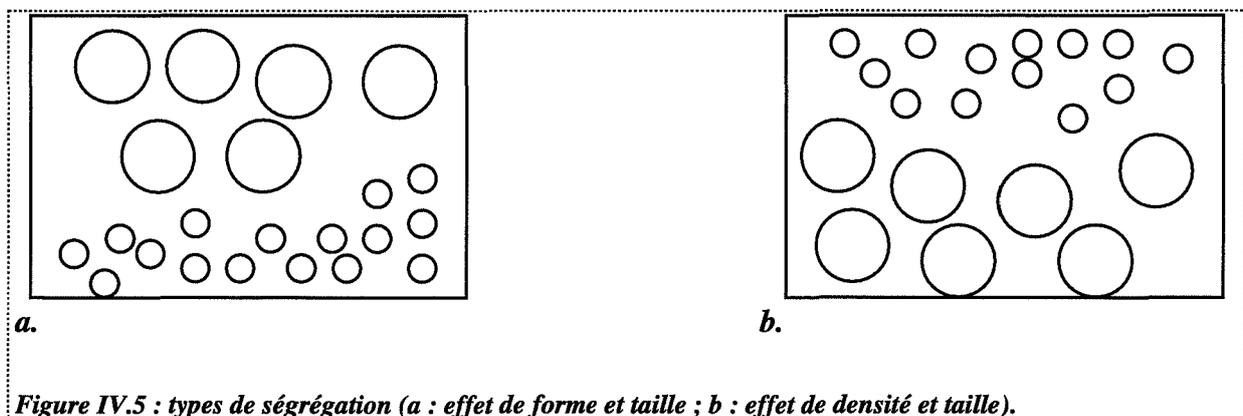
Le mélangeage s'effectue dans un mélangeur de type « Turbula » sous des conditions opératoires « douces ». La vitesse de rotation est de 20 rpm et la durée du mélangeage est de 5 minutes. Des conditions opératoires très proches des nôtres (5 minutes, 30 rpm) conduisent à un haut degré de mélangeage [5].

Nos mélanges sont réalisés **sans addition** de lubrifiant interne. Divers auteurs ont montré que pour un mélangeage avec lubrifiant, les conditions opératoires, et en particulier la durée de mélangeage, avaient une forte influence sur les propriétés ultérieures des compacts, comme la dureté [6].

L'inverse d'un mélangeage est la ségrégation. La ségrégation est un phénomène conduisant à un ensemble de distribution spatiale non homogène de différentes espèces du milieu [10]. La ségrégation est due à différents effets, liés aux caractéristiques des particules :

- densité et taille (forces de pesanteur),
- forme et taille (effets géométriques d'exclusion),
- interactions électrostatiques (forces électriques dues à des charges permanentes ou induites).

Ceci conduit expérimentalement à deux types possibles de ségrégation (figure IV.5).



Le cas a est le type de ségrégation le plus classique où des effets de forme et de taille interviennent. Le cas b est atypique, il s'explique par la plus forte densité des gros grains par rapport aux petits.

Pour des mélanges de fortes différences de tailles, les fines et les grosses particules tendent à ségréger très vite. Le temps nécessaire pour le mélangeage doit être réduit ; ce qui est possible s'il existe des forces d'interaction entre gros grains et grains fins. Ces forces sont dues à des phénomènes variés : interactions entre espèces adsorbées sur des grains différents, charges de surface (naturelles ou créées par friction), ou d'autres formes d'adhésion [7, 8]. Ce type de considérations a été repris par Egermann et coll. [9], pour lesquels des rapports de taille très élevés ne sont pas toujours synonymes de ségrégation.

La plupart de nos mélanges ne présentent pas de ségrégation caractérisée. Cependant, deux des mélanges tests étudiés présentent des distributions non homogènes des grains : Tab < 125/KS2 et PVP/S3. Nous avons pu caractériser cette non-homogénéité en colorant les grains de KS2 et de S3 par une solution de bleu de méthylène et en observant visuellement les différences de répartitions des grains (figure IV.6), sur des comprimés.

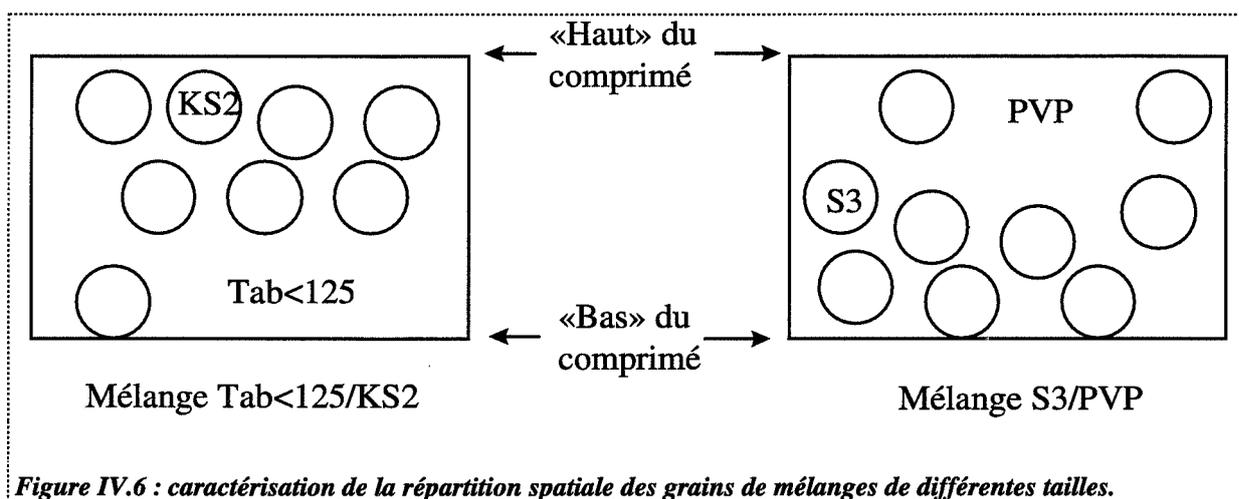


Figure IV.6 : caractérisation de la répartition spatiale des grains de mélanges de différentes tailles.

Chaque mélange se comporte différemment :

- Dans le premier mélange (Tab < 125/KS2), deux effets se conjuguent pour expliquer le résultat observé (figure IV.6). Les gros grains (KS2) se trouvent sur le haut du compact. Le rapport de taille KS2/Tab < 125 est de l'ordre de 6 ; par conséquent une ségrégation par taille est très probable sur ce mélange. Par ailleurs, la masse volumique du KS2 est inférieure à celle du tablettose ; ce qui amplifie la ségrégation du mélange.
- Pour le second mélange (S3/PVP), le rapport de taille S3/PVP étant de l'ordre de 10, on pouvait s'attendre à une ségrégation par taille. D'après la figure IV.6, nous observons que l'inverse se produit (les gros grains sont au bas du comprimé). Nous expliquons ce phénomène par une ségrégation due à la masse volumique sensible à notre avis dès que le rapport de masse volumique est supérieur à 1,2. La masse volumique du S3 est en effet supérieure à celle de la PVP.

Notons enfin que ces ségrégations ne sont pas dues à des « transferts » de grains pendant la compaction. En effet, nous avons observé qu'elles sont déjà présentes après mélangeage et introduction du mélange de poudres dans la matrice.

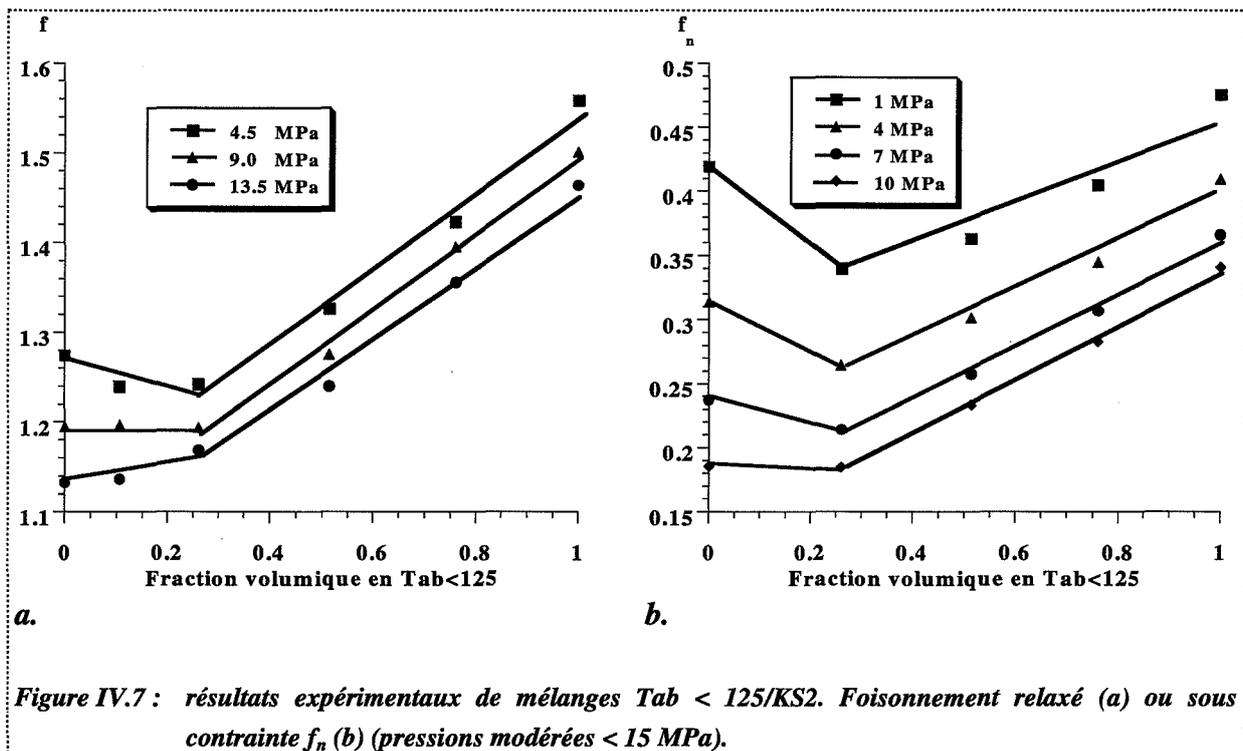
A.3. Etude de la porosité de mélanges binaires

A.3.1. Résultats en utilisant la relation de Ben Aïm généralisée pour des états contraints ou relaxés

Nous distinguerons pour les études suivantes le domaine des basses pressions de celui des hautes pressions.

A.3.1.1. Domaine des basses pressions

La figure IV.7 montre l'évolution des foisonnements relaxés (f) ou sous contraintes (f_n) des binaires Tab < 125/KS2 (rapport de taille initiale ≈ 6) en fonction de la fraction volumique en petite sphère (Tab < 125) et de la pression (sans lubrification externe).

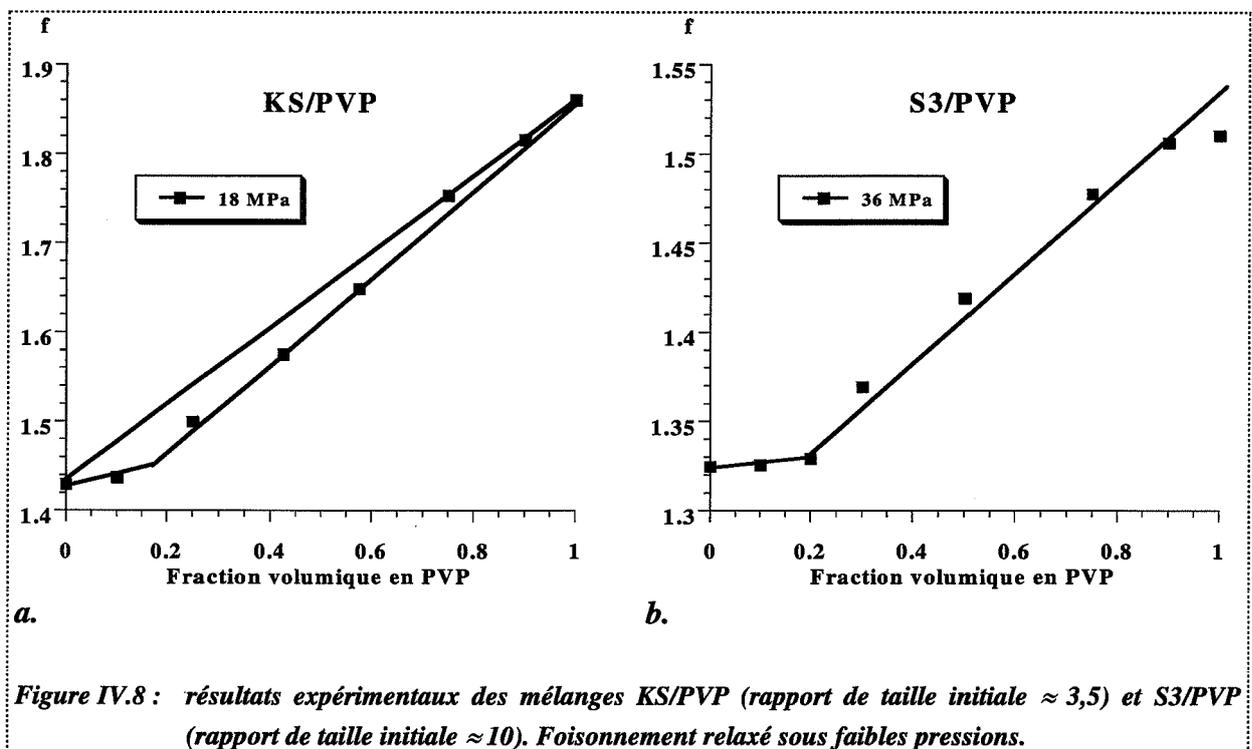


Les courbes gardent une allure en V, avec un minimum à 0,25, comme pour les poudres non compactées (les allures sont identiques pour les foisonnements f ou f_n). Cependant, la branche correspondant à une majorité de grosses sphères ($v_{\text{Tab}<125} < 0,25$) évolue très rapidement, car les billes de KS2 ont une grande aptitude à la densification. Nous pouvons considérer qu'à ces pressions, les grains de tablettose restent inaltérés, alors que les grains de KS2 se déforment énormément.

Des allures identiques d'évolution de foisonnements en fonction de la fraction volumique en petite sphère sont observées pour d'autres mélanges (figure IV.8).

Pour le mélange KS/PVP, une cassure est observée pour une fraction volumique en petites sphères de 0,15 environ.

Le mélange S3/PVP présente également une cassure proche de 0,2 en fraction volumique en PVP. Soulignons cependant la linéarité assez mauvaise de la branche comprise entre 0,2 et 1 en fraction volumique en PVP. En particulier, le foisonnement de la PVP seule s'écarte sensiblement de la linéarité. Des effets « cinétiques » peuvent expliquer ce résultat puisque nous avons vu que S3 présentait une relaxation isobare assez lente (Chapitre II, § A.2.3.). Un mélange présentera un caractère complexe (fragmentaire/plastique) donnant une réponse fonction des paramètres cinétiques (vitesse de compression, durée de palier isobare) dont nous n'avons pas tenu compte dans cette étude sur les mélanges pour des raisons matérielles (presse inadaptée pour conduire de telles études demandant beaucoup plus de précisions, et manque de données sur la PVP pure).



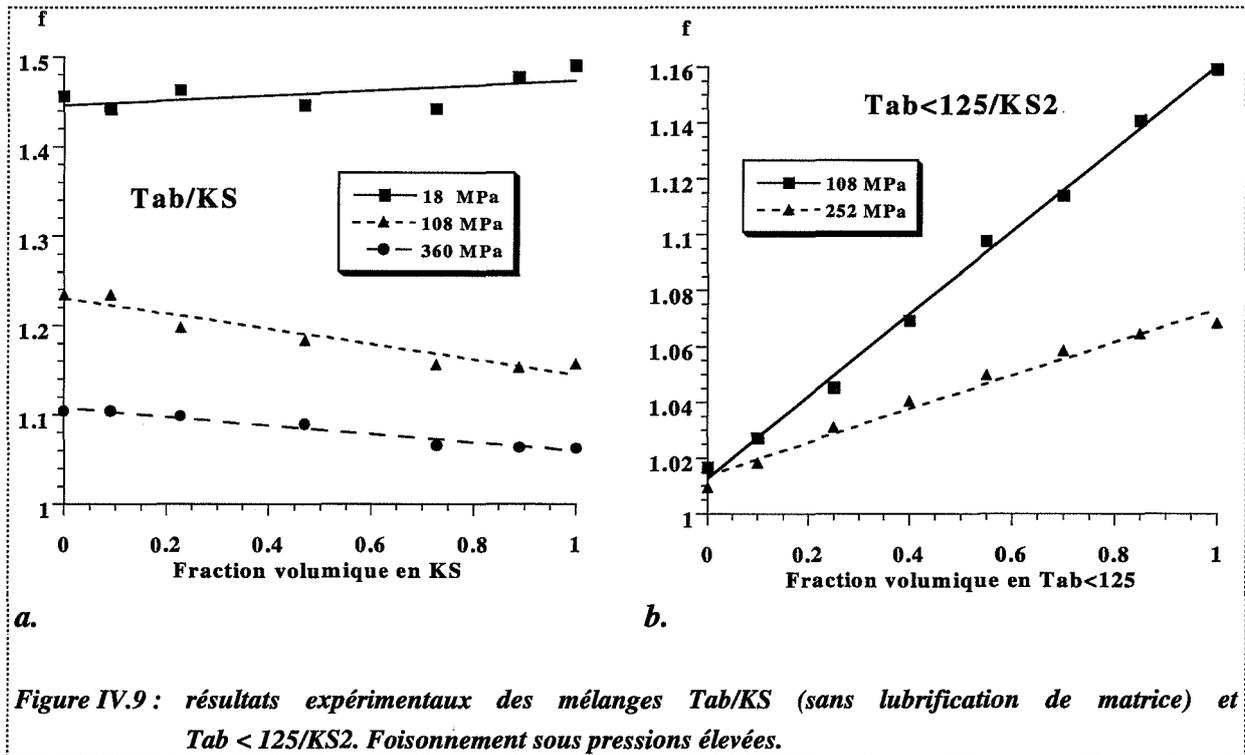
En conclusion, nous pouvons dire que sous faible pression, les compacts binaires semblent « garder la mémoire de leur texture initiale » dans les mélanges de poudres, c'est-à-dire que les effets, sur la porosité, de la substitution, ou de l'insertion de grains dans un mélange non compact se font encore sentir sur des mélanges compactés modérément.

Bien sûr, ce type d'observations ne peut se rencontrer que si le tassement ou le réarrangement granulaire est le mécanisme dominant dans la compaction, c'est-à-dire aux très faibles pressions.

A.3.1.2. Domaine des hautes pressions

Pour de fortes pressions, typiquement supérieures à 50 MPa, des évolutions des foisonnements en fonction de la fraction volumique proche de la linéarité sont observées (figure IV.9).

Dans ce cas en effet, les phénomènes d'insertion ou de substitution deviennent du second ordre : « on ne peut pas densifier beaucoup ce qui est déjà très dense ! ».



A.3.1.3. Evolution des coefficients d'encombrement avec la pression

Sur la figure IV.10, nous donnons les évolutions des coefficients $e_1(P)$ et $e_2(P)$ calculés pour des états relaxés et des coefficients $e_{1n}(P)$ et $e_{2n}(P)$ pour des états contraints pour un mélange Tab < 125/KS2 (sans lubrification de la matrice).

Les valeurs sous contraintes $e_{in}(P)$ sont proches des valeurs « relaxées » $e_i(P)$ sauf pour les très fortes pressions où les valeurs des coefficients « relaxés » sont un peu plus élevées que celles des coefficients obtenus sous pression. Nous notons que pour des pressions élevées, tous ces coefficients tendent vers 1. Le fait que e_2 soit proche de 1 est en accord avec les hypothèses d'un modèle de substitution alors que des valeurs e_1 proches de 1 ne concordent pas avec le modèle d'insertion. C'est donc plutôt le modèle idéal qui apparaît le plus adapté pour décrire le comportement du mélange compacté.

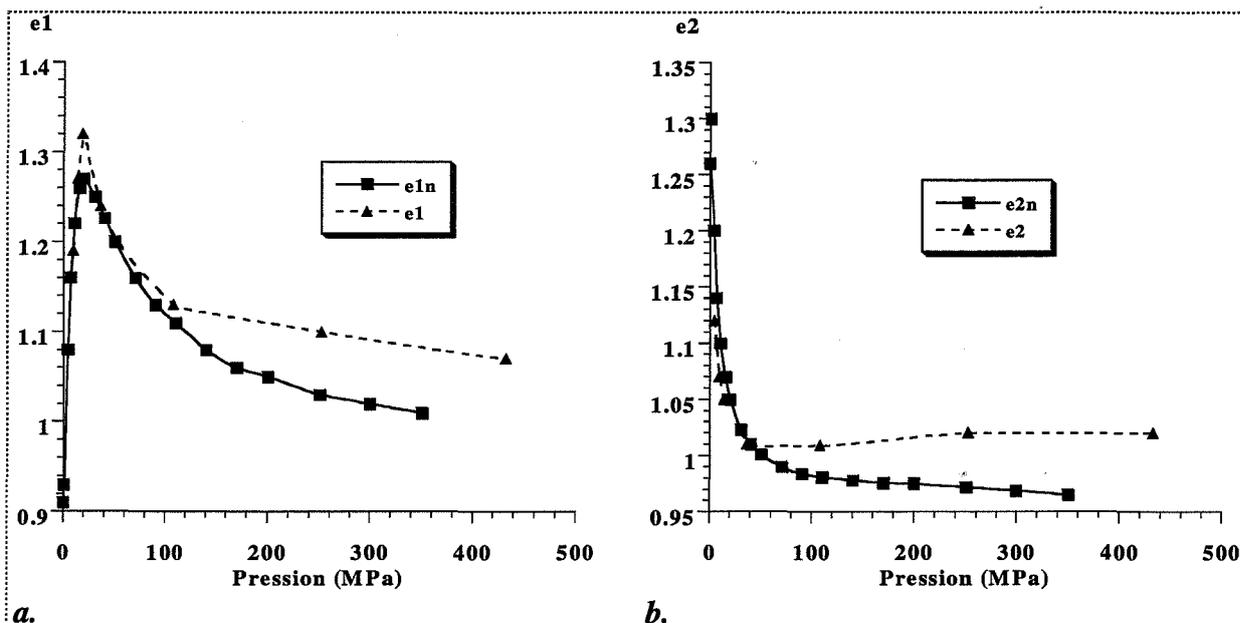


Figure IV.10 : variations des coefficients d'encombrement avec la pression pour le mélange Tab < 125/KS2.

Pour d'autres mélanges (KS/PVP et S3/PVP), des constatations similaires sont notées (figure IV.11). Les coefficients tendent tous vers 1 aux fortes pressions indiquant que l'ajout d'un grain 1 ou 2 au compact augmente le volume du compact du volume de solide du grain 1 ou 2.

Les valeurs des coefficients e_2 sont en accord avec un modèle de substitution contrairement aux valeurs des coefficients e_1 qui ne coïncident pas avec un modèle d'insertion.

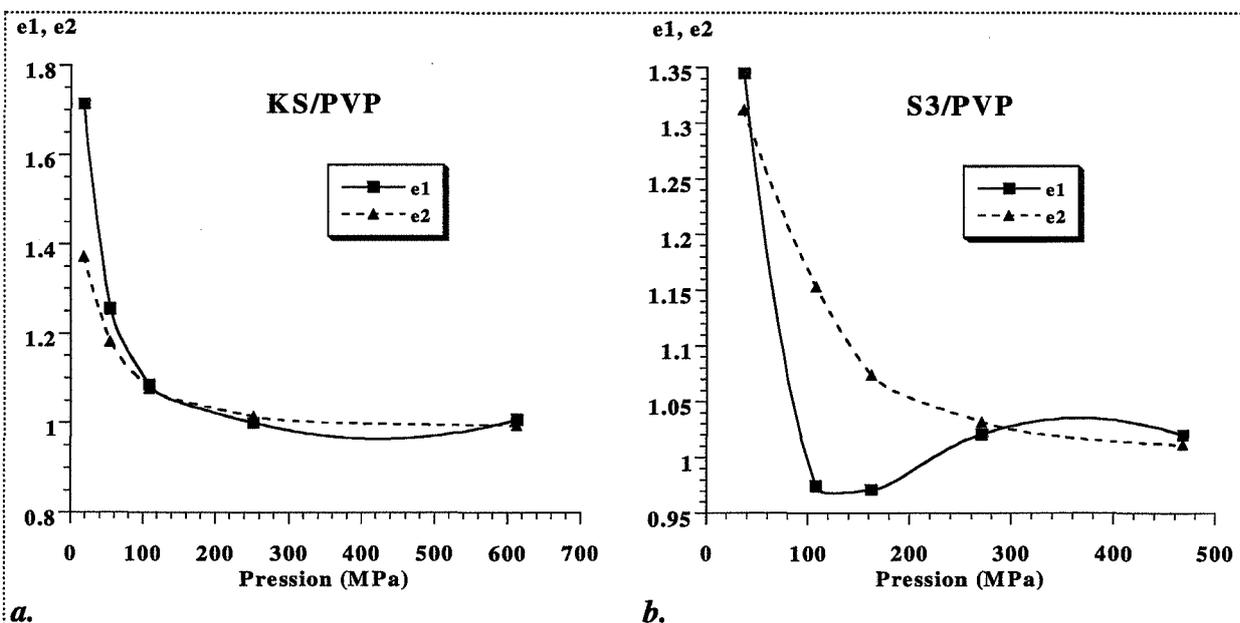


Figure IV.11 : variations des coefficients d'encombrement avec la pression pour des mélanges KS/PVP (a) et S3/PVP (b).

A.3.1.4. Résultats globaux

Nous ne pouvons pas détailler pour chaque mélange réalisé les résultats obtenus. Nous avons donc regroupé dans le tableau IV.2 nos différentes observations pour les mélanges étudiés.

Mélanges	Rapport de taille initiale	Basses pressions	Hautes pressions
Tab/KS (avec ou sans lubrification)	≈ 1		
Tab < 125/KS2 (avec ou sans lubrification)	≈ 6		
S3/PVP (avec lubrification)	≈ 10		
KS/PVP (avec lubrification)	≈ 3,5	Faible	
Tab/PVP (avec lubrification)	≈ 3		

Mise en évidence d'effets d'insertion et de substitution.

 Idéauté caractérisée : $f = v_1 f_1 + v_2 f_2$.

 Portions linéaires en forme de V pour des fractions volumiques en KS ou KS2 de l'ordre de 20-25%. Or, sous les pressions envisagées, les effets d'insertion ou de substitution ne peuvent plus être incriminés. Ces composés sont des produits plastiques. Effet cinétique similaire observé par Es-Saheb [11], différent de ceux liés à la substitution ou l'insertion.

 Fluctuation du foisonnement des mélanges autour de ceux des produits purs.

Tableau IV.2 : comportement des foisonnements des différents mélanges sous basses et hautes pressions.

Les deux derniers points présentent en fait des écarts dus aux différences de plasticité ou d'aptitude à la fragmentation de mélange induits par des comportements cinétiques différents.

En conclusion, une généralisation du modèle de Ben Aïm appliquée aux basses pressions est possible pour des mélanges binaires dont les produits purs présentent des tailles très différentes (Tab < 125/KS2, S3/PVP). Lorsque les tailles des produits purs sont proches (Tab/KS), aucun effet d'insertion ou de substitution n'est observé. Le mélange Tab/PVP n'est pas sensible aux différences de taille initiale.

A.3.2. Résultats par l'approche quasi-chimique pour des états contraints ou relaxés

Sur les figure IV.12 et IV.13, nous donnons les évolutions des coefficients K_r de différents mélanges en fonction de la composition avec $a_1 = a_2 = a_{12} = 2$.

Une comparaison entre valeurs de K_{r12} issues de données expérimentales et valeurs de K_{r12} issues de données de porosité calculée est effectuée dans l'hypothèse où le mélange a un comportement idéal.

Les résultats pour chaque mélange étudié :

- ☛ Mélange Tab < 125/KS2 sous porosité relaxée (figure IV.12a) ou sous contrainte (figure IV.12b) :

Une bonne adéquation est observée, dans les deux cas, entre les valeurs Kr_{12} obtenues par la relation I.27 et les valeurs obtenues si le mélange était idéal sauf dans la zone où le rapport de taille joue le plus (0,1 - 0,3 en fraction volumique).

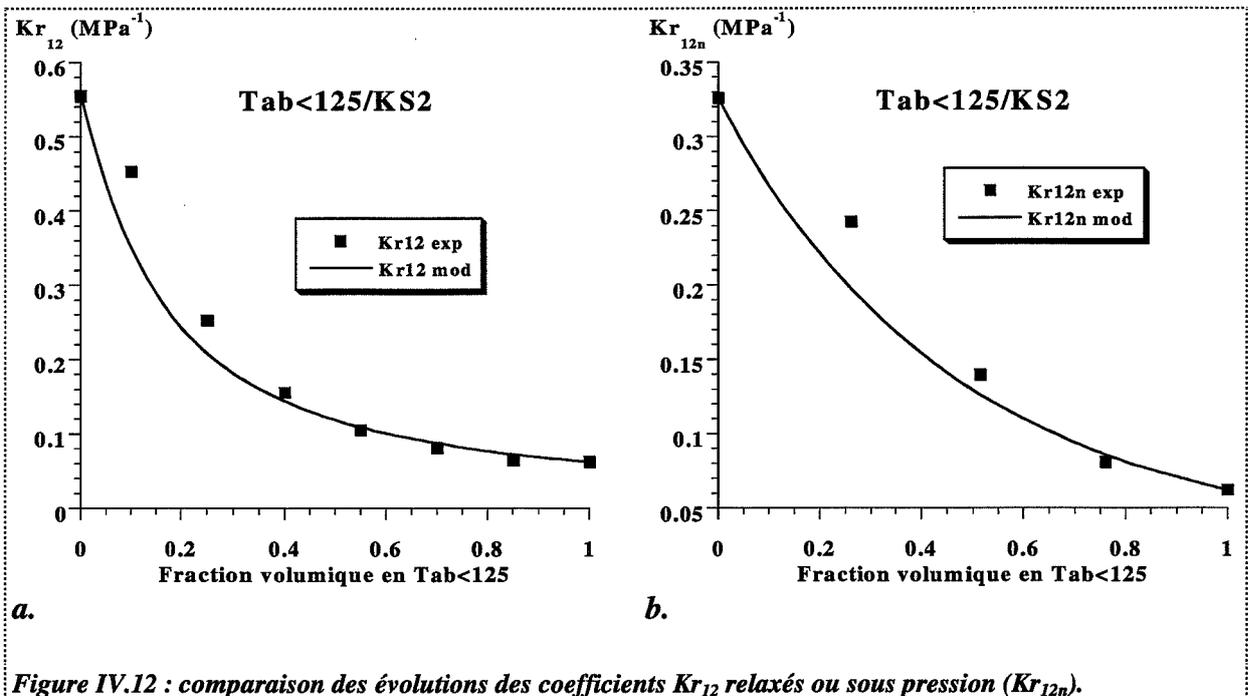
- ☛ Mélange KS/PVP, Tab/KS et Tab/PVP (figure IV.13a, figure IV.13b, figure IV.13c) :

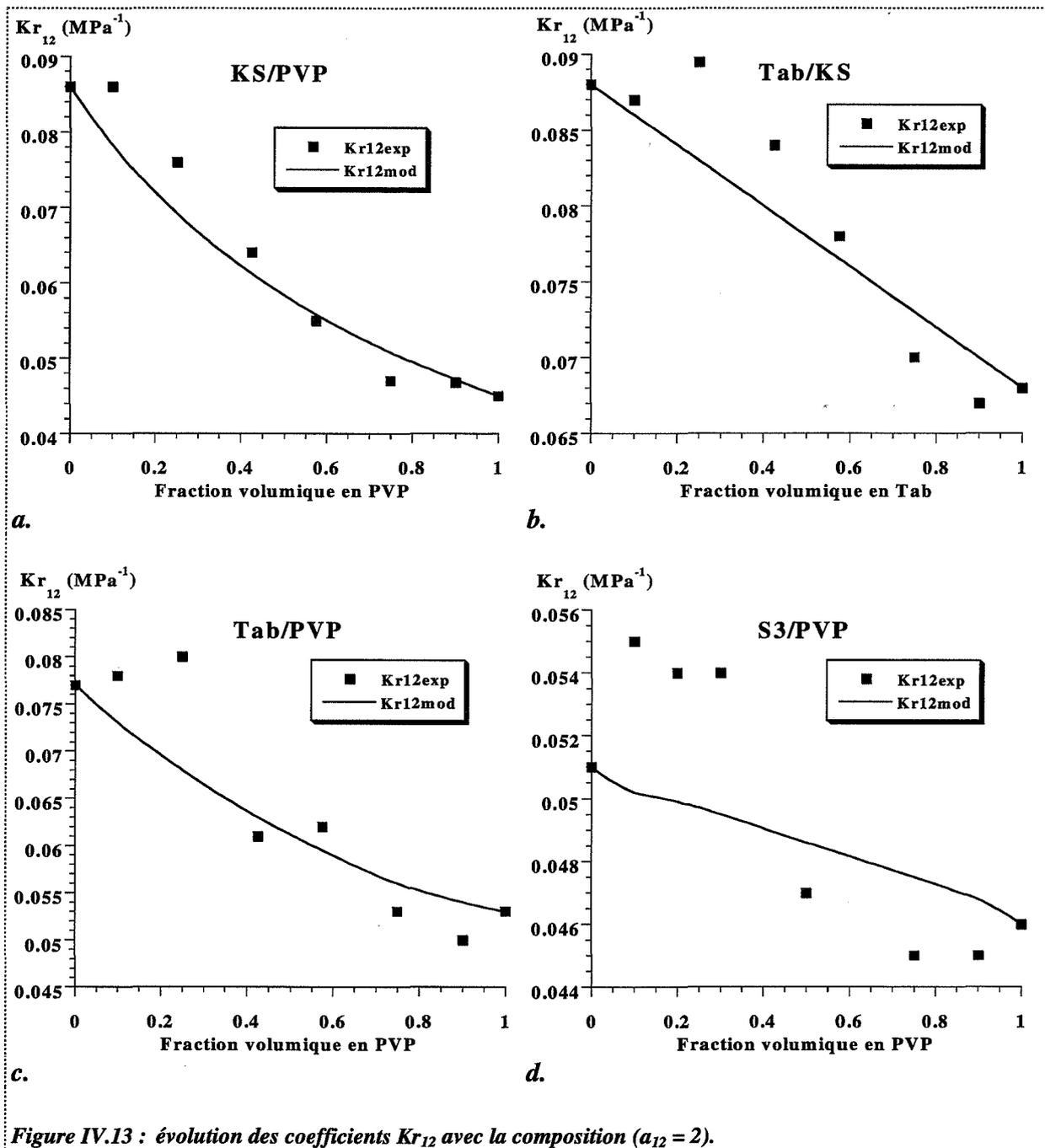
Dans une certaine mesure, le même type de conclusion que celle pour le mélange précédent concernant le rapport de taille des grains initiaux peut être donné pour les mélanges KS/PVP et Tab/PVP. Pour le mélange Tab/KS, le rapport de taille initial entre les produits purs étant sensiblement identique, les écarts à l'idéalité constatés proviennent soit d'un rapport de taille évoluant avec la pression, soit de la différence de nature des produits qui réagissent différemment aux effets « cinétiques ».

- ☛ Mélange S3/PVP (figure IV.13d) :

Nous avons vu au Chapitre II que les comportements à la densification du S3 et de la PVP étaient très proches. Il en est de même pour leurs mélanges où de faibles écarts à l'idéalité sont observés (sur la figure, la dilatation de l'échelle donne une impression de forts écarts).

Ainsi, cette approche nous permet de conclure, qu'en première approximation, une loi idéale pour les mélanges binaires donne des résultats corrects. Cependant, les effets d'insertion décrits par Ben Aïm pour des mélanges de poudre se retrouvent sous pression, en particulier dans une zone [0 - 0,4] en fraction volumique en petites sphères. Nous pouvons en tenir compte pour une description plus fine des phénomènes.





A.3.3. Influence de la taille des grains initiaux

Nous nous sommes intéressés aux mélanges tabletteuse/KS2, pour lesquels la taille initiale en tabletteuse est le paramètre étudié (sans lubrification de la matrice).

La figure IV.14 donne les évolutions de porosité sous 54 MPa de mélanges Tab/KS2 pour des granulométries initiales du tabletteuse de :

- 0-125 μm
- 200-300 μm
- 300-400 μm

- 400-500 μm
- > 500 μm

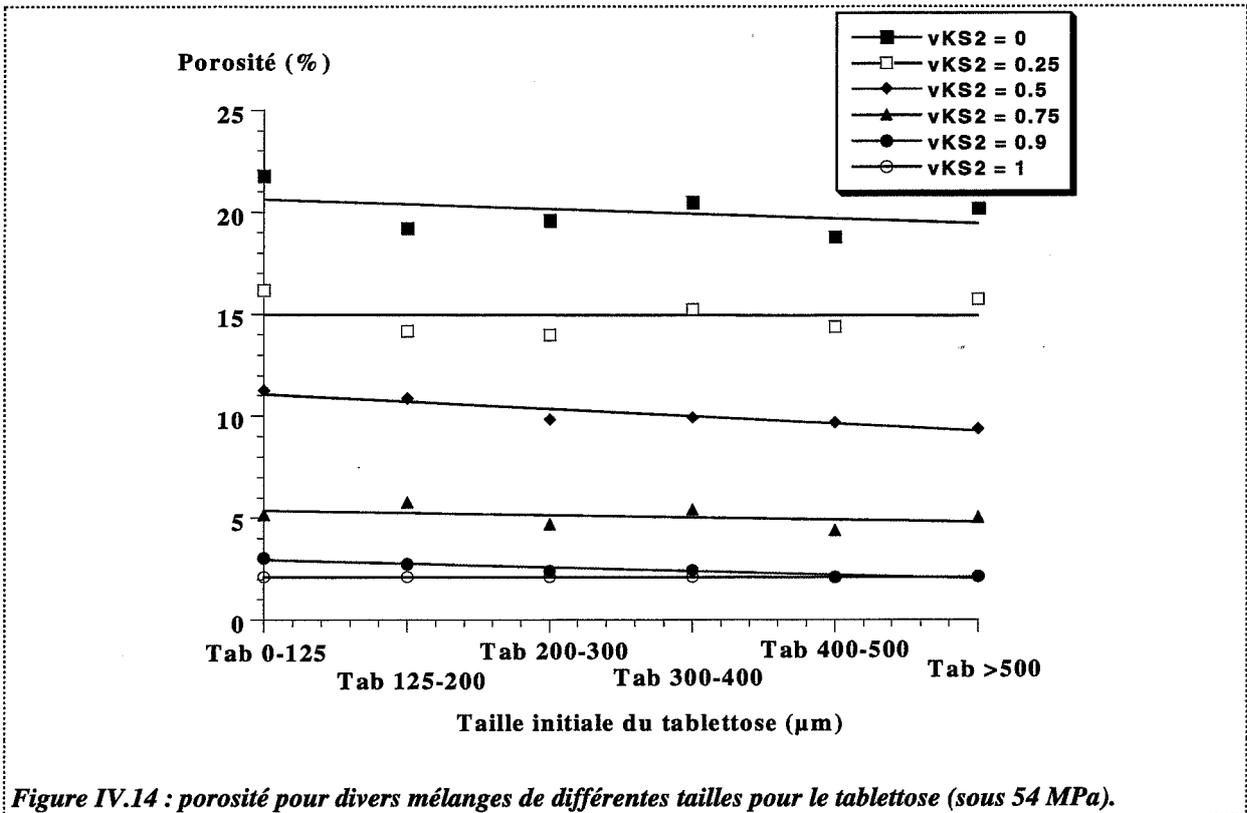


Figure IV.14 : porosité pour divers mélanges de différentes tailles pour le tablettose (sous 54 MPa).

Nous n'observons pas d'influence du diamètre initial des grains de tablettose sur la porosité des mélanges. En fait sous 54 MPa, la pression est suffisamment forte pour gommer les effets de texture déjà observés sous plus faible pression.

A.3.4. Apport des cycles de compressibilité

Les cycles de compressibilité ont été réalisés pour les mélanges suivants (sans lubrification de la matrice) :

- Tab/KS
- Tab < 125/KS2
- S1/KS2
- S2/KS2
- S3/KS2

Les conditions opératoires sont identiques à celles décrites pour les produits purs (Chapitre II, § A.3.3.).

Les résultats obtenus pour les mélanges saccharose-kétoprofène (KS2) sont semblables, quelle que soit la taille initiale des grains de saccharose. Pour simplifier, nous ne donnerons que les évolutions observées pour le mélange S2/KS2.

La figure IV.15 indique les variations d'énergies spécifiques de compression E_{S2} et E_{S3} pour les divers mélanges.

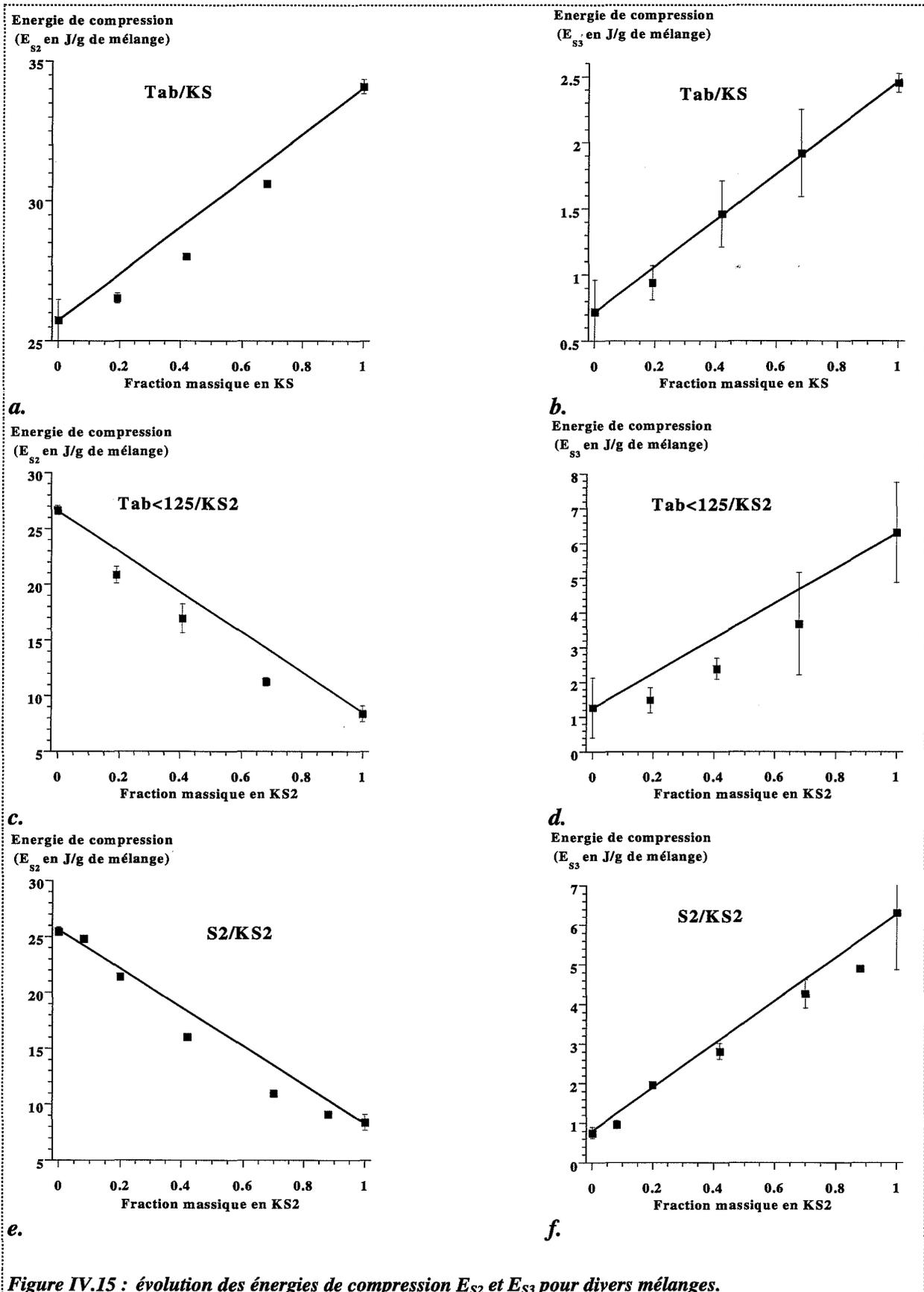


Figure IV.15 : évolution des énergies de compression E_{S2} et E_{S3} pour divers mélanges.

Notons qu'une loi idéale en première approximation donne de bons résultats à la fois sur l'évolution de l'énergie efficace pour réaliser le comprimé E_{S2} et sur l'évolution de l'énergie perdue par déformation élastique E_{S3} .

Les énergies E_{S2} et E_{S3} de mélange sont légèrement inférieures à celles données par une loi « idéale », définie par une relation linéaire de l'énergie spécifique de compression en fonction de la fraction massique.

Ces écarts sont directement reliés à la forme des cycles de compressibilité à partir desquels il est également possible d'obtenir les porosités sous contrainte. Nous avons vu que les évolutions des courbes de compressibilité de mélange étaient fortement sensibles aux textures des produits initiaux ainsi qu'à leur nature. Il en est de même pour les cycles de compressibilité.

A.4. Etude de la surface spécifique de mélanges binaires compactés

Nous indiquerons par quelques exemples les évolutions des surfaces spécifiques de mélange. Les résultats seront présentés de différentes façons.

A.4.1. Présentation S(X)

Nous avons remarqué au Chapitre III (§ A.2.2.1.1.) que la présentation S(X) permettait d'observer rapidement tout écart à l'idéalité. Rappelons que, rigoureusement, la loi linéaire idéale ne peut se concevoir que sur des mélanges de poudres, dont les surfaces restent strictement indépendantes. Dans un comprimé, il en va différemment, car des interfaces solide-solide se substituent aux interfaces solide-gaz en partie.

La figure IV.16 indique les évolutions des surfaces spécifiques pour des mélanges Tab/KS (mélanges réalisés sans lubrification). Globalement, on observe des évolutions de surfaces spécifiques presque linéaires avec la fraction massique en KS.

Pour les mélanges Tab < 125/KS2 (réalisés sans lubrification), des évolutions différentes sont observées (figure IV.17) ; ce qui traduit des effets de synergie sur la fragmentation et les déformations des grains.

Pour de faibles pressions (< 15 MPa), un faible écart à l'idéalité (relation linéaire entre les surfaces spécifiques des produits purs) est observé. Pour des pressions supérieures (36 MPa), cet écart est de plus en plus important. Au-delà de 50 MPa, il n'est pas possible de mesurer la surface spécifique du KS2, probablement parce qu'elle est proche de $0 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$. Dans ce cas, nous sommes loin d'une évolution linéaire des surfaces spécifiques pour les fortes pressions.

Les surfaces spécifiques des mélanges S3/PVP (figure IV.18) se rapprochent de l'idéalité, particulièrement dans une zone [0,1 - 1] en PVP, où pour toutes les pressions une évolution globalement linéaire est observée. Une transition nette est visible entre [0 - 0,1] en PVP, où la surface spécifique du S3 est supérieure (sauf à 468 MPa) au prolongement de la partie linéaire de la zone [0,1 - 1]. Nous pouvons donc avancer comme hypothèse que la PVP, outre un

caractère de liant, possède un pouvoir lubrifiant. Additionnée en faible quantité au S3, elle permet une relative protection des grains de S3 contre la fragmentation.

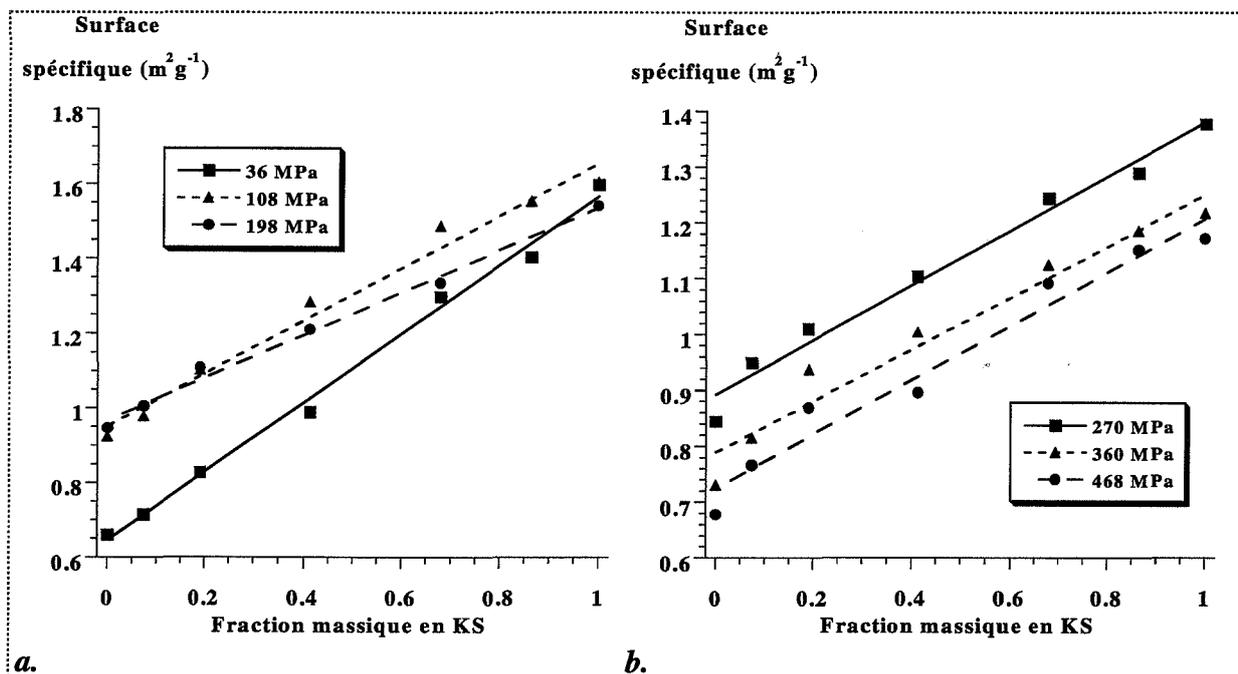


Figure IV.16 : évolution des surfaces spécifiques des mélanges Tab/KS sous différentes pressions.

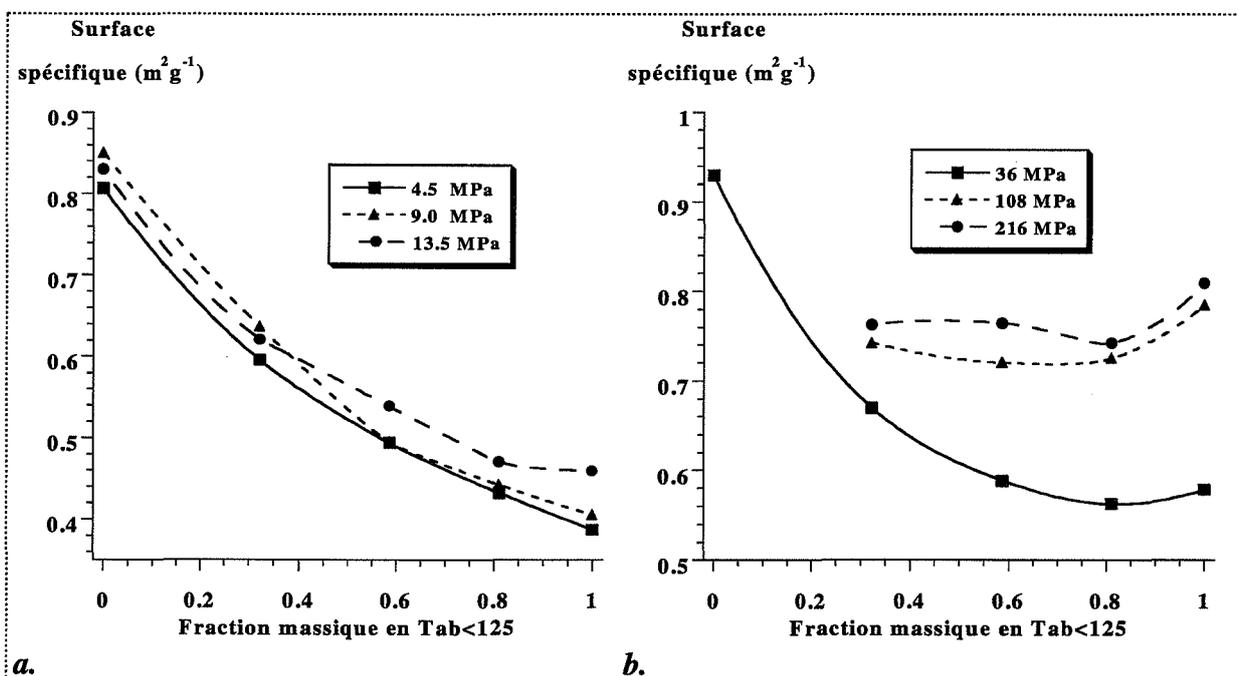


Figure IV.17 : évolution des surfaces spécifiques des mélanges Tab < 125/KS2 sous différentes pressions.

En conclusion, l'évaluation d'écarts à l'idéalité de la fonction $S(X)$ permet de qualifier :

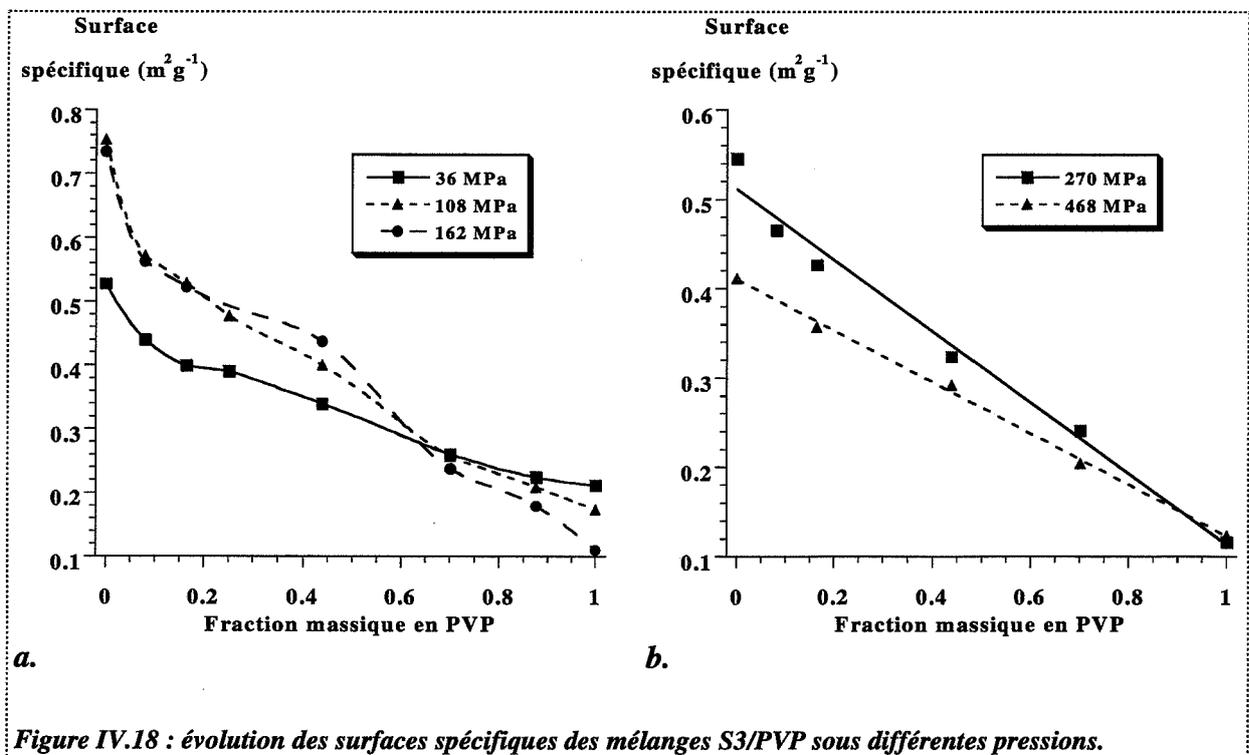
☛ L'excipient :

☛ la PVP est un bon lubrifiant et un bon inhibiteur de la fragmentation vis-à-vis du S3 jusqu'à 270 MPa ;

☛ le Tab < 125 possède les mêmes propriétés vis-à-vis du KS2 à basse pression, car les petits grains du Tab < 125 répartissent mieux les charges locales ; ce qui diminue les risques de rupture granulaire, et les augmentations de surface subséquentes.

☛ Le principe actif :

☛ le KS2, facilement déformable, s'accroche aux grains de Tab < 125, provoquant une diminution de surface spécifique.



A.4.2. Résultats (modèle Saint-Raymond)

Nous décrivons, ici, les principaux résultats obtenus pour 3 mélanges (Tab/KS, Tab < 125/KS2, S3/PVP).

Les valeurs des divers paramètres du modèle pour le mélange Tab/KS sont données dans le tableau IV.3.

Les calculs ont été effectués selon la procédure décrite au § A.3.1.2.2. du Chapitre II.

Les paramètres K et B de mélange ont des valeurs comprises entre les valeurs K et B des produits purs. Nous n'observons pas d'évolution linéaire des paramètres K et B en

fonction de la fraction massique. Les évolutions des probabilités de fragmentation et de déformation plastique sont inverses de celles de K et B. Ceci provient des valeurs de R_0 : R_0 (KS) > R_0 (Tab).

X_{KS}	0	0,073	0,190	0,414	0,679	0,864	1
K (MPa ⁻¹)	0,210	0,174	0,121	0,075	0,055	0,034	0,029
B (MPa ⁻¹)	$2,5 \cdot 10^{-5}$	$2,8 \cdot 10^{-5}$	$4,4 \cdot 10^{-5}$	$10 \cdot 10^{-5}$	$14 \cdot 10^{-5}$	$23 \cdot 10^{-5}$	$28 \cdot 10^{-5}$
$\frac{K}{R_0^2}$ (MPa ⁻¹ ·μm ⁻²)	$5,6 \cdot 10^{-3}$	$6,1 \cdot 10^{-3}$	$7,1 \cdot 10^{-3}$	$9,0 \cdot 10^{-3}$	$11 \cdot 10^{-3}$	$10 \cdot 10^{-3}$	$11 \cdot 10^{-3}$
$B R_0^3$ (MPa ⁻¹ ·μm ³)	$5,8 \cdot 10^{-3}$	$4,4 \cdot 10^{-3}$	$3,1 \cdot 10^{-3}$	$2,4 \cdot 10^{-3}$	$1,6 \cdot 10^{-3}$	$1,3 \cdot 10^{-3}$	$1,2 \cdot 10^{-3}$

Tableau IV.3 : évolution des valeurs des paramètres du modèle Saint-Raymond pour le mélange Tab/KS (sans adjonction de lubrifiant).

Pour pouvoir interpréter les valeurs obtenues, il convient donc pour les mélanges de ne s'intéresser qu'aux valeurs brutes K et B.

Pour le mélange Tab < 125/KS2, les différentes valeurs des paramètres sont indiquées dans le tableau IV.4.

$X_{Tab < 125}$	0	0,321	0,587	0,810	1
K (MPa ⁻¹)	0,186	0,029	0,059	0,117	0,210
B (MPa ⁻¹)	$2,3 \cdot 10^{-3}$	$16 \cdot 10^{-4}$	$8,5 \cdot 10^{-5}$	$5,0 \cdot 10^{-5}$	$3,0 \cdot 10^{-5}$
$\frac{K}{R_0^2}$ (MPa ⁻¹ ·μm ⁻²)	$14 \cdot 10^{-3}$	$2,4 \cdot 10^{-3}$	$2,9 \cdot 10^{-3}$	$3,7 \cdot 10^{-3}$	$5,0 \cdot 10^{-3}$
$B R_0^3$ (MPa ⁻¹ ·μm ³)	0,107	$6,8 \cdot 10^{-3}$	$7,7 \cdot 10^{-3}$	$8,7 \cdot 10^{-3}$	$8,2 \cdot 10^{-3}$

Tableau IV.4 : évolution des valeurs des paramètres du modèle Saint-Raymond pour le mélange Tab < 125/KS2 (sans adjonction de lubrifiant).

Les évolutions des paramètres K et B sont différentes. L'aptitude aux déformations plastiques est plus forte pour le KS2 que pour le Tab < 125. Il en est de même pour les mélanges : un mélange comportant une forte proportion de KS2 présentera un caractère plastique plus prononcé qu'un mélange pauvre en KS2. L'aptitude à la fragmentation des mélanges est plus faible que celles des produits purs. En fait, la détermination du paramètre K pour le KS2 est sujette à caution. Nous n'avons réalisé l'ajustement de ce paramètre que sur quelques valeurs comprises entre 0 et 50 MPa (au-delà, aucune surface spécifique ne peut être mesurée avec suffisamment de précision).

Les valeurs des paramètres du modèle Saint-Raymond pour le mélange S3/PVP sont indiquées dans le tableau IV.5.

X_{PVP}	0	0,08	0,16	0,44	0,70	1
K (MPa ⁻¹)	0,155	0,105	0,069	0,048	0,009	0
B (MPa ⁻¹)	$5,9 \cdot 10^{-5}$	$12 \cdot 10^{-5}$	$11,6 \cdot 10^{-5}$	$17 \cdot 10^{-5}$	$39 \cdot 10^{-5}$	$1,8 \cdot 10^{-3}$
$\frac{K}{R_0^2}$ (MPa ⁻¹ ·μm ⁻²)	$4,1 \cdot 10^{-3}$	$2,6 \cdot 10^{-3}$	$1,6 \cdot 10^{-3}$	$9,3 \cdot 10^{-4}$	$1,37 \cdot 10^{-4}$	0
$B R_0^3$ (MPa ⁻¹ ·μm ³)	$1,39 \cdot 10^{-2}$	$3,17 \cdot 10^{-2}$	$3,23 \cdot 10^{-2}$	$6,37 \cdot 10^{-2}$	0,20	2,81

Tableau IV.5 : évolution des valeurs des paramètres du modèle Saint-Raymond pour le mélange S3/PVP (avec lubrification externe).

A partir des valeurs numériques obtenues, les mêmes conclusions que précédemment peuvent être tirées : la PVP est un composé plastique et non fragmentaire, le S3 présente une faible plasticité et un fort caractère fragmentaire.

A.4.3. Résultats : nouveau modèle

Les tableaux IV.6, IV.7 et IV.8 présentent les différentes valeurs des paramètres k_F , k , k_{ck} , k_{c1} , K_C et K_F pour trois mélanges de composition variable.

X_{KS}	0	0,073	0,190	0,414	0,679	0,864	1
k_F (MPa ⁻¹)	0,0042	0,0039	0,0037	0,0029	0,0015	0,0010	0,0025
k	2454	2122	1876	1967	10206	16055	1083
k_{ck} (MPa ⁻¹)	0,0102	0,0108	0,0130	0,0140	0,0159	0,0152	0,0146
k_{c1} (MPa ⁻¹)	0,0016	0,0013	0,0011	0,0013	0,0012	0,0012	0,0012
K_F (MPa ⁻¹)	0,0567	0,0498	0,0459	0,0367	0,0333	0,0256	0,0257
K_C (MPa ⁻¹)	0,0097	0,0103	0,0125	0,0135	0,0154	0,0148	0,0143

Tableau IV.6 : évolution des valeurs des paramètres pour des mélanges Tab/KS à différentes compositions.

$X_{Tab < 125}$	0	0,321	0,587	0,810	1
k_F (MPa ⁻¹)	0,0125	0,0070	0,0033	0,0028	0,0019
k	2214	6371	13000	9513	23727
k_{ck} (MPa ⁻¹)	0,1220	0,0831	0,0433	0,0229	0,0127
k_{c1} (MPa ⁻¹)	0,00008	0,0020	0,0005	0,0009	0,0019
K_F (MPa ⁻¹)	0,1629	0,1298	0,0786	0,0597	0,0540
K_C (MPa ⁻¹)	0,1037	0,0732	0,0401	0,0216	0,0121

Tableau IV.7 : évolution de paramètres pour des mélanges Tab < 125/KS2 à différentes compositions.

X_{PVP}	0	0,16	0,44	0,70	1
k_F (MPa ⁻¹)	0,0017	0,0013	0,0014	0,0016	0,0018
k	18015	15431	6892	4460	705
k_{ck} (MPa ⁻¹)	0,0124	0,0141	0,0140	0,0209	0,0218
k_{c1} (MPa ⁻¹)	0,0022	0,0013	0,0011	0,0006	0,0005
K_F (MPa ⁻¹)	0,0437	0,0321	0,0271	0,0256	0,0160
K_C (MPa ⁻¹)	0,0120	0,0137	0,0137	0,0204	0,0215

Tableau IV.8 : évolution de paramètres pour des mélanges S3/PVP à différentes compositions.

Comme nous l'avons déjà vu au Chapitre II, les critères les plus simples à commenter sont les paramètres K_F et K_C . Pour les trois mélanges considérés, les valeurs K_F et K_C de mélange sont comprises entre celles des produits purs. Pour observer tout écart à l'idéalité, il est nécessaire de réaliser une simulation dont la procédure est décrite au Chapitre III, § A.2.2.2., pour obtenir des valeurs K_F et K_C idéales pour pouvoir les comparer aux valeurs K_F et K_C « expérimentales ».

A.5. Conclusion

Les évolutions des porosités de mélange suivent le plus souvent une loi idéale (linéarité des foisonnements). Tout écart à l'idéalité peut être expliqué par des différences de taille initiale des produits purs et par la nature plastique ou fragmentaire des produits en présence.

Les évolutions des surfaces spécifiques des mélanges sont plus difficiles à interpréter, surtout si l'un des deux produits présente une faible surface spécifique aux fortes pressions (KS2). Globalement, une loi proche de l'idéalité (définie par une loi linéaire de la surface spécifique en fonction des fractions massiques) est observée en première approximation.

B. Cohésion de mélanges binaires compactés

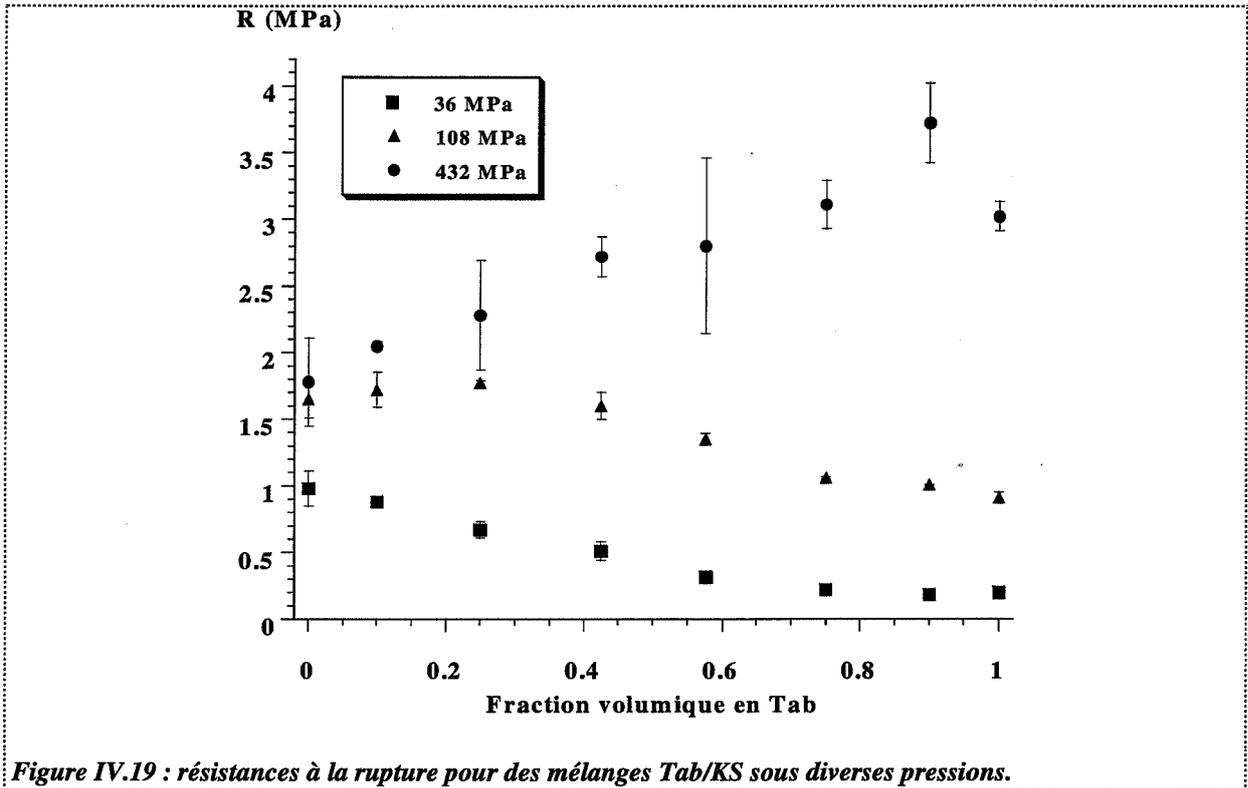
Nous indiquerons pour chaque mélange, les principales observations expérimentales.

B.1. Influence de la taille des grains initiaux

☛ Mélange Tab/KS (avec lubrification de la matrice) :

Nous obtenons pour ce mélange des évolutions de résistances à la rupture proche de la linéarité en fonction de la fraction volumique (figure IV.19).

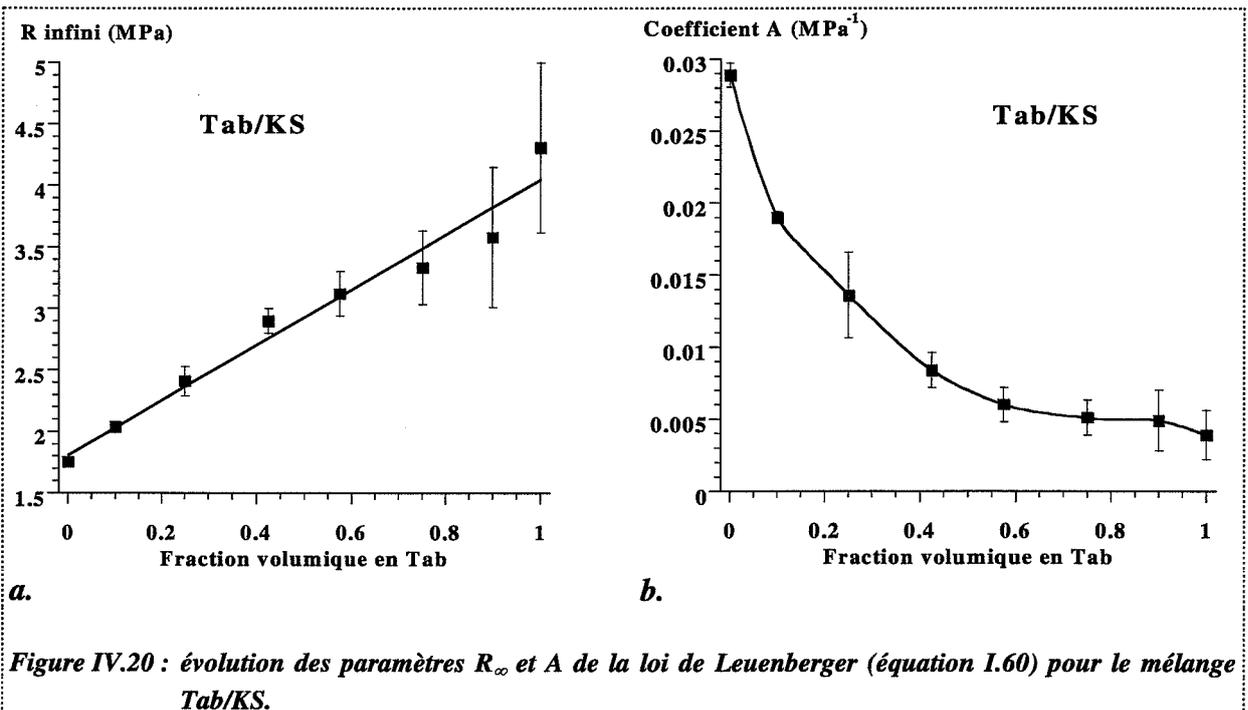
De forts écarts sur les valeurs expérimentales sont observés dus à la présence de clivage aux hautes pressions sur les mélanges et les produits purs, malgré la lubrification de la matrice. Nous attribuons ce phénomène au vieillissement prématuré de la matrice se traduisant par la présence de rayures.



Un ajustement par une loi de Leuenberger pour les mélanges donne de bons résultats. Nous présentons, sur la figure IV.20, l'évolution des paramètres de ce modèle avec la composition.

Le paramètre R_∞ de mélange présente une évolution quasi linéaire avec la fraction volumique (figure IV.20a). Le coefficient A évolue différemment selon la zone considérée :

- $v_{\text{Tab}} = [0, 0,5]$, décroissance quasi linéaire,
- $v_{\text{Tab}} = [0,5, 1]$, le paramètre A est constant et égal à celui du tablettose pur.

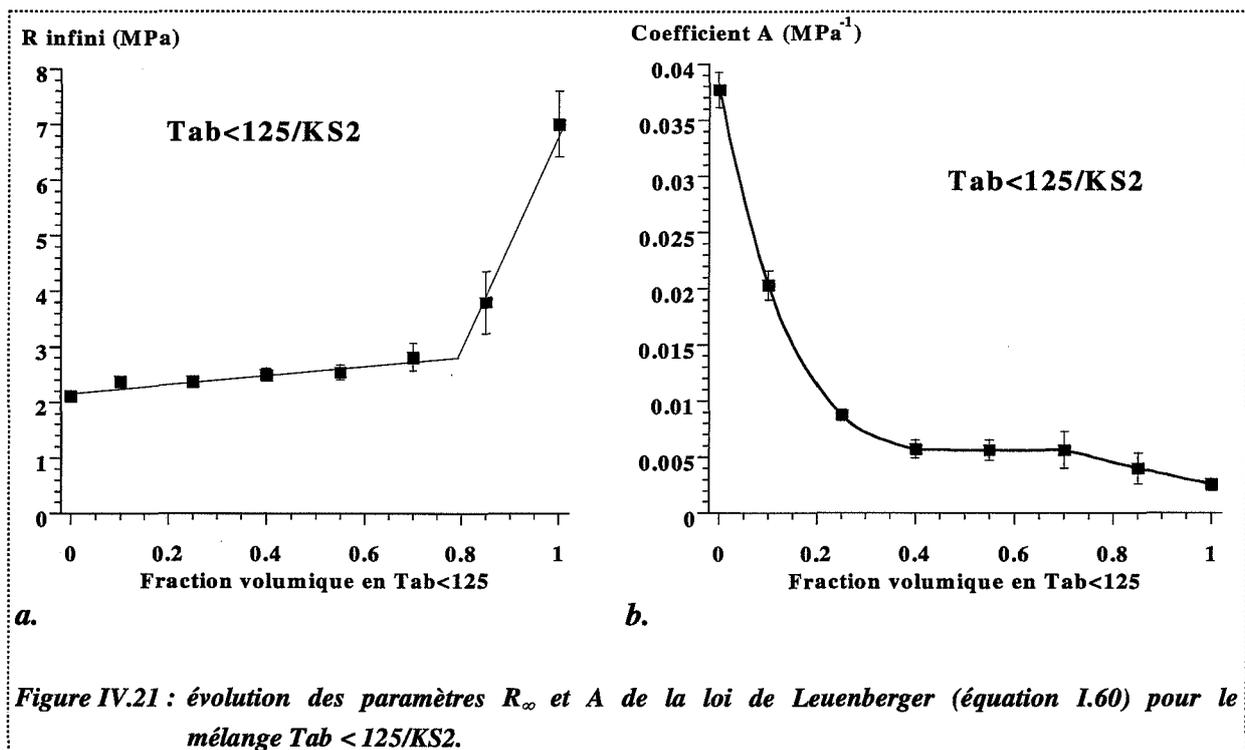


☛ **Mélange Tab < 125/KS2 (avec lubrification de la matrice) :**

Ce binaire a déjà fait l'objet de travaux [12] sans lubrification externe. Les évolutions que nous obtenons avec cette variable opératoire sur les paramètres A et R_∞ sont indiquées sur la figure IV.21.

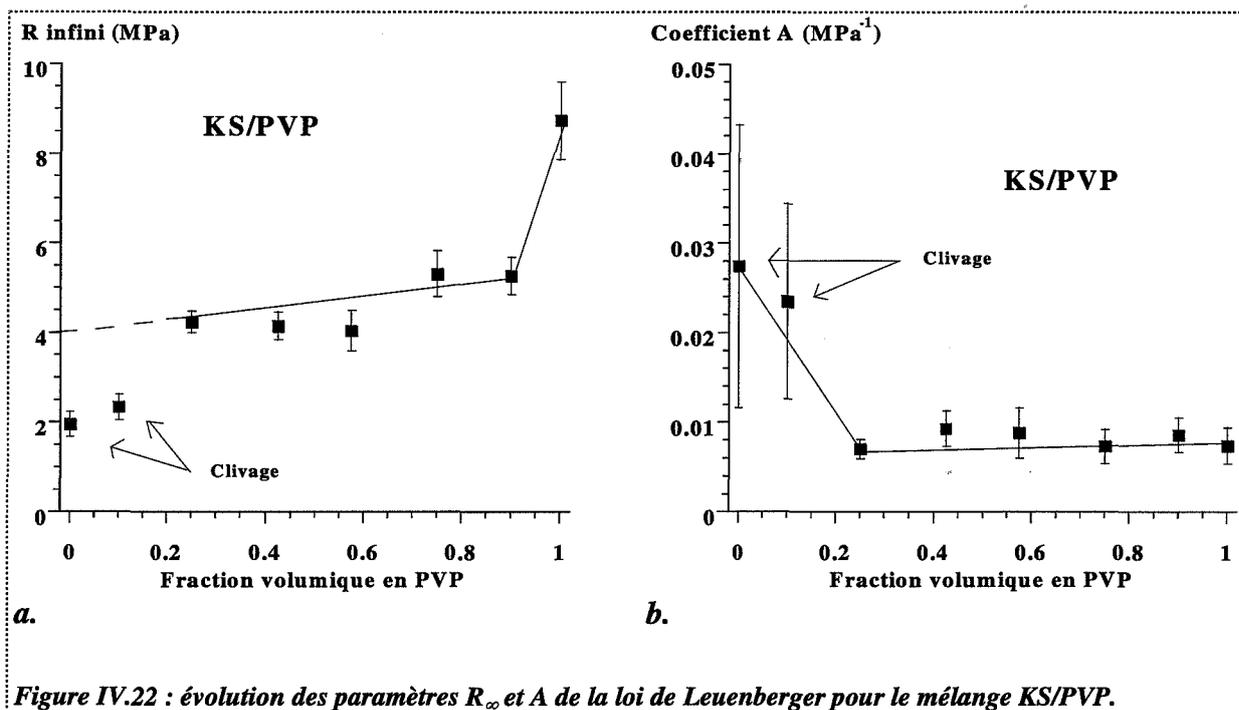
Le paramètre R_∞ présente une évolution atypique. Pour des fractions volumiques en Tab < 125 inférieures à 0,8, les mélanges ont le même comportement que le KS2 pur, c'est-à-dire une résistance affaiblie. Notons que ce comportement limite (obtenu pour des porosités proches de zéro) est également présent à toutes les pressions. Pour des fractions volumiques $v_{\text{Tab} < 125} < 0,8$, la probabilité pour trouver une ligne, de longueur critique, de gros grains KS2 devient très forte (effet de seuil). Par conséquent, le KS2, qui est ici le produit présentant la plus faible résistance à la rupture, impose son comportement pour des mélanges même à faible teneur en KS2.

Le paramètre A, de même, ne présente pas d'évolution linéaire. Avec seulement 30% en volume de tablettose, le mélange possède les mêmes caractéristiques que la tablettose pur.



☛ **Mélange KS/PVP (avec lubrification de la matrice) :**

Les évolutions des paramètres R_∞ et A pour ce mélange sont données sur la figure IV.22. Notons immédiatement qu'aux fortes pressions, le produit KS ainsi que le mélange à 90% en volume de KS « clivent ». Sans tenir compte de ces points, remarquons que l'évolution du paramètre R_∞ est identique, pour ce binaire, à celle du au binaire précédent (Tab < 125/KS2).



Jusqu'à une composition de 0,9 en fraction volumique en PVP, le mélange se comporte, pour les résistances à la rupture, de la même façon quelle que soit la composition. Si on extrapole les résistances mécaniques des mélanges de fraction volumique [0,2-0,9] aux plus faibles compositions, on obtient une résistance limite pour le KS de 4 MPa, au lieu de 2 MPa.

Nous pouvons supposer que la valeur de 4 MPa est une valeur intrinsèque du KS pour les résistances à la rupture et que sans clivage, cette valeur serait obtenue. Ceci est confirmé par des mesures effectuées sur divers kétoprofènes par Ribardièrre [13] qui obtient pour ses produits, proches des nôtres, des valeurs de résistance limite de l'ordre de 4 MPa.

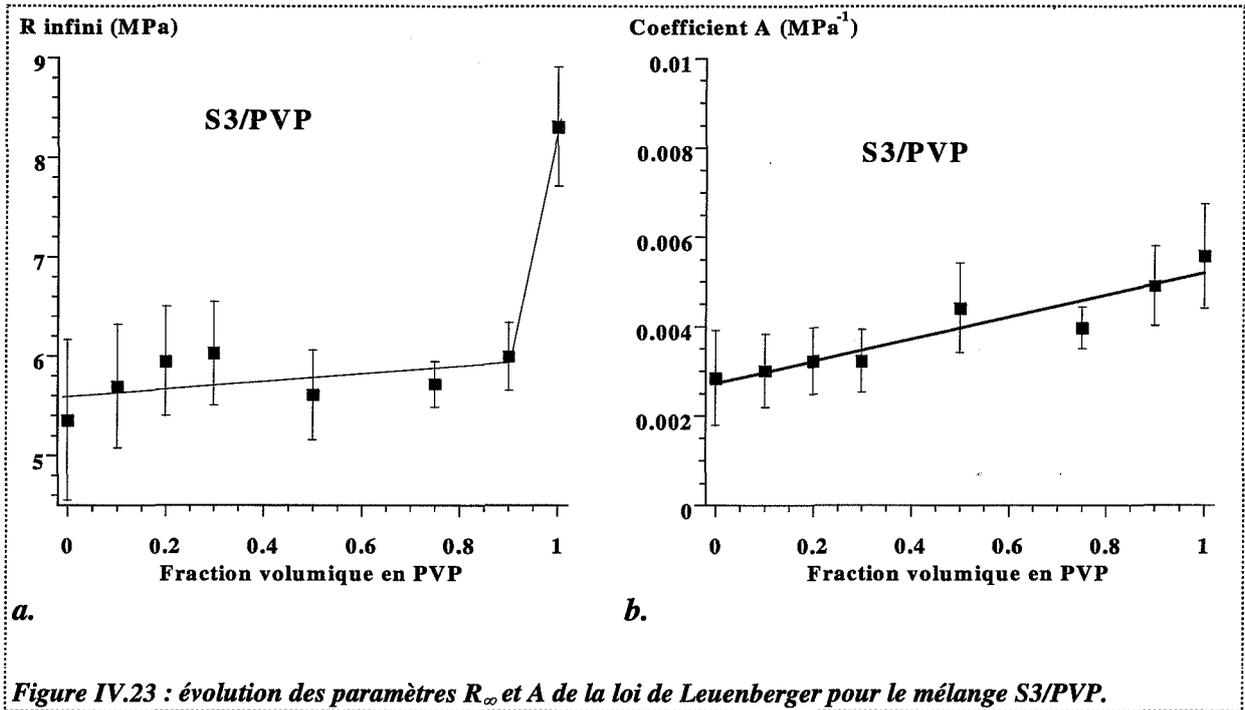
En ce qui concerne les évolutions du paramètre A, sauf dans la zone de clivage [0-0,2], nous observons une valeur constante de ce paramètre avec la composition.

☛ Mélange S3/PVP (avec lubrification de la matrice) :

Les évolutions des paramètres R_{∞} et A pour ce mélange sont données sur la figure IV.23. Cette fois encore, nous observons une forte similitude au niveau de l'évolution du paramètre R_{∞} pour diverses compositions par rapport aux mélanges précédents.

Pour des fractions volumiques en PVP inférieures à 0,9, les mélanges se comportent sur le plan mécanique comme le S3 isolé. Les mêmes explications que celles données pour interpréter les évolutions de R_{∞} pour le binaire Tab < 125/KS2 peuvent être reprises.

Le paramètre A évolue peu en fonction de la composition. Sa valeur est presque constante, car les valeurs de A des produits purs sont quasi identiques.



☛ **Mélanges tabletose/PVP (avec lubrification de la matrice) :**

Les différentes observations sur les mélanges précédents et la présence de variation brutale des résistances à la rupture pour des compositions précises pour des mélanges dont le rapport de taille initiale est important nous ont conduit à déterminer quelle est l'influence de ce facteur sur les propriétés mécaniques. Dans ce but, plusieurs mélanges Tab/PVP ont été réalisés et dont les rapports des tailles initiales sont indiquées dans le tableau IV.9.

Mélange	Tab/PVP	Tab 20-50/PVP	Tab 50-80/PVP	Tab 80-125/PVP	Tab 400-500/PVP
Rapport de taille initiale	≈ 3	≈ 0,45	≈ 0,8	≈ 1,25	≈ 5,6
R_{Tab} / R_{PVP}					

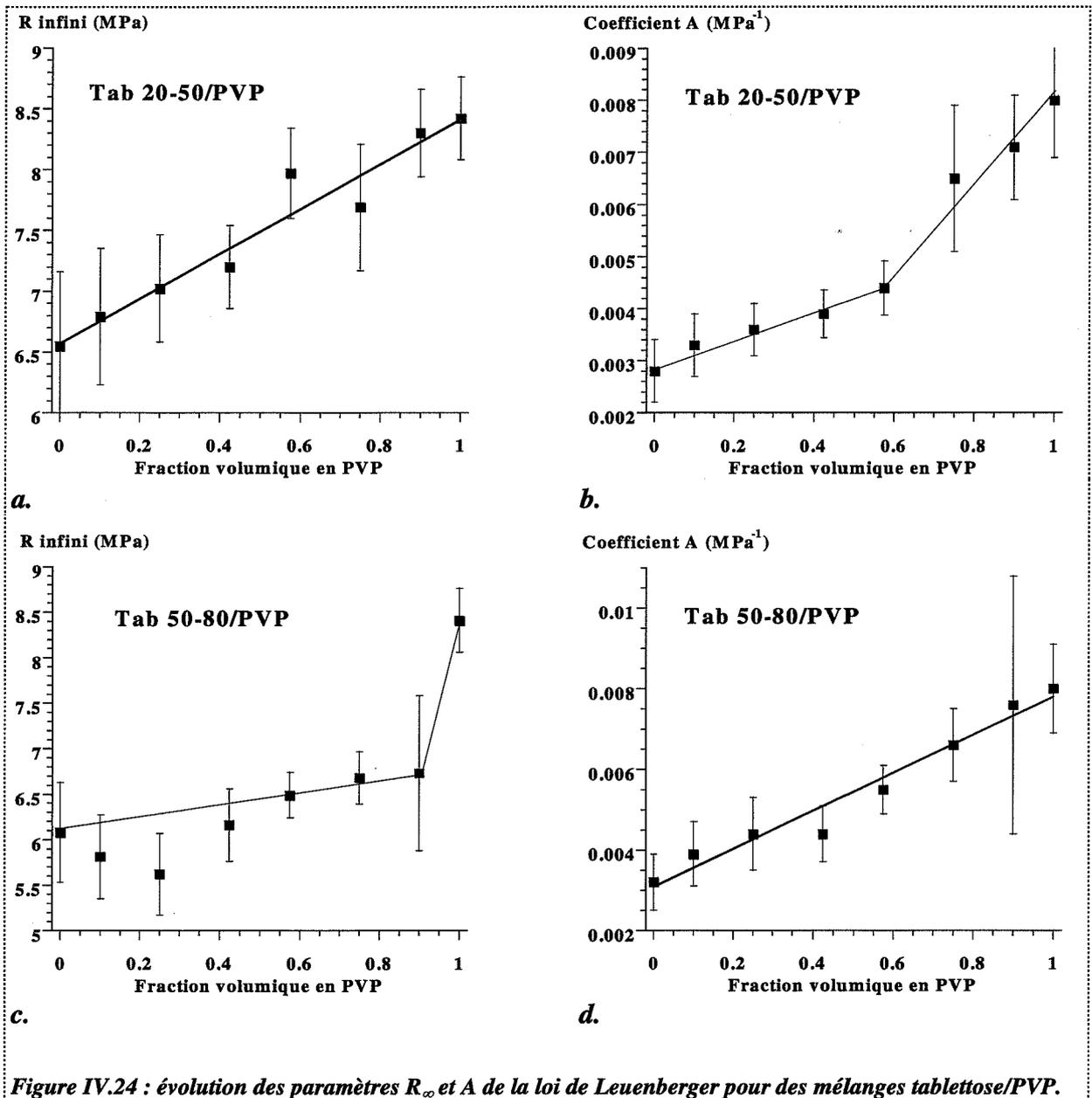
Tableau IV.9 : mélanges tabletose/PVP de taille initiale.

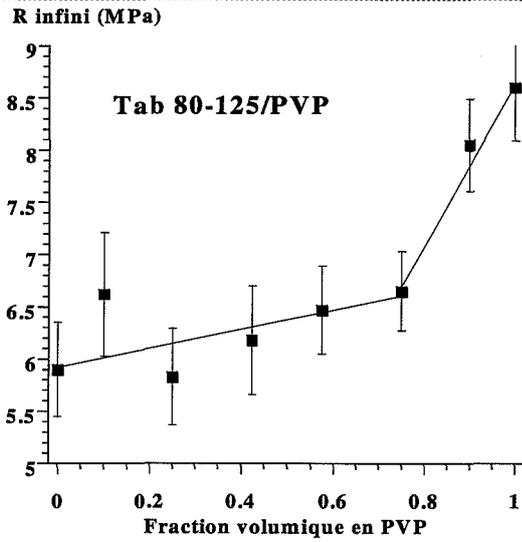
Les différentes évolutions des paramètres R_{∞} et A sont données figure IV.24. Notons que ces paramètres dérivent d'un bon ajustement des données expérimentales.

Nous pouvons constater que la taille initiale du tabletose joue fortement sur le comportement des résistances à la rupture des mélanges. Deux catégories de comportement peuvent être distinguées :

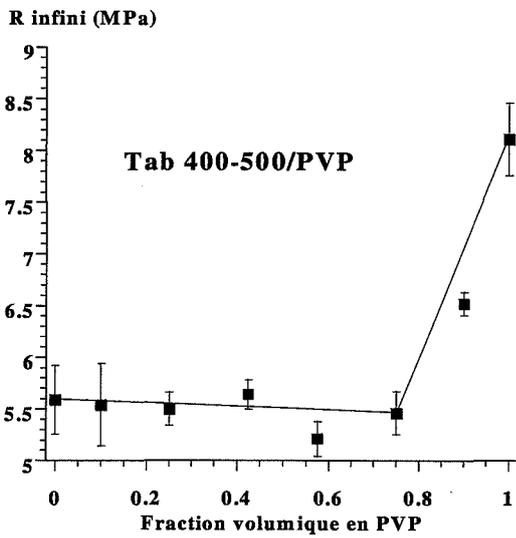
- ☛ résistance limite linéaire en fonction de la fraction volumique : mélange Tab 20-50/PVP,

- résistance limite presque constante et égale à la résistance du tablettose pur pour des fractions volumiques en PVP comprises dans la gamme [0-0,8] puis transition très forte dans la gamme [0,8-1] : mélanges Tab 50-80/PVP, Tab 80-125/PVP, Tab 400-500/PVP, Tab/PVP.

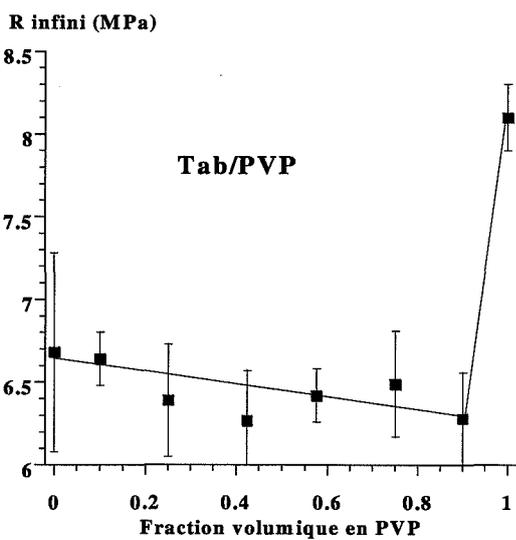




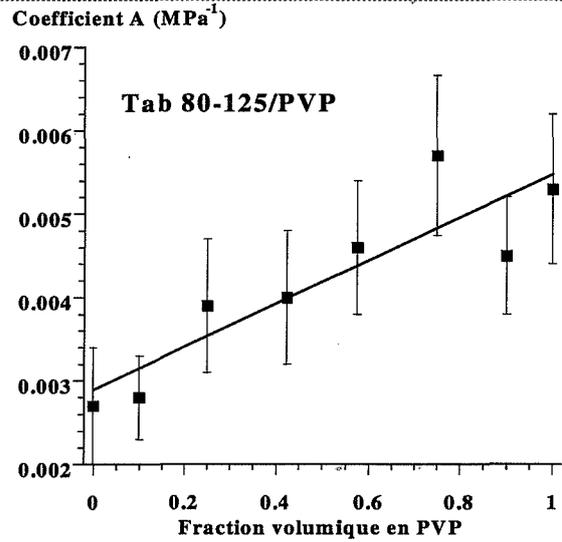
e.



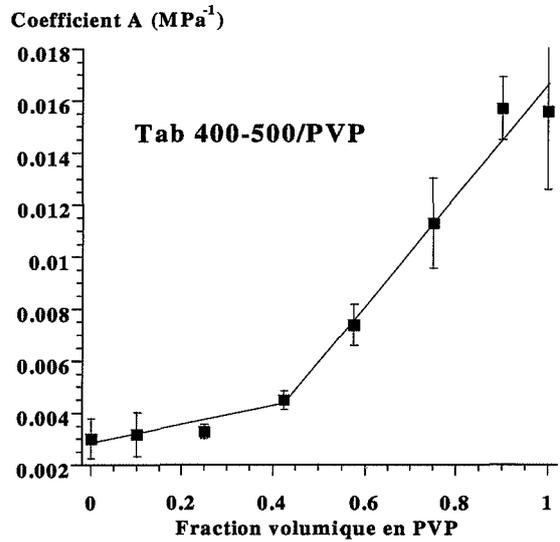
g.



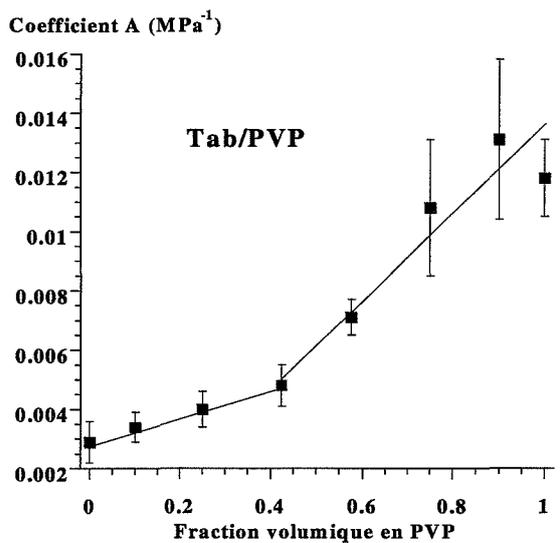
i.



f.



h.



j.

Figure IV.24 (suite) : évolution des paramètres R_∞ et A de la loi de Leuenberger pour des mélanges tablette/PVP.

Cette série d'expérience nous permet d'observer deux types de comportement, fonction uniquement de la taille initiale des grains. Nous les avons schématiquement résumés sur la figure IV.25.

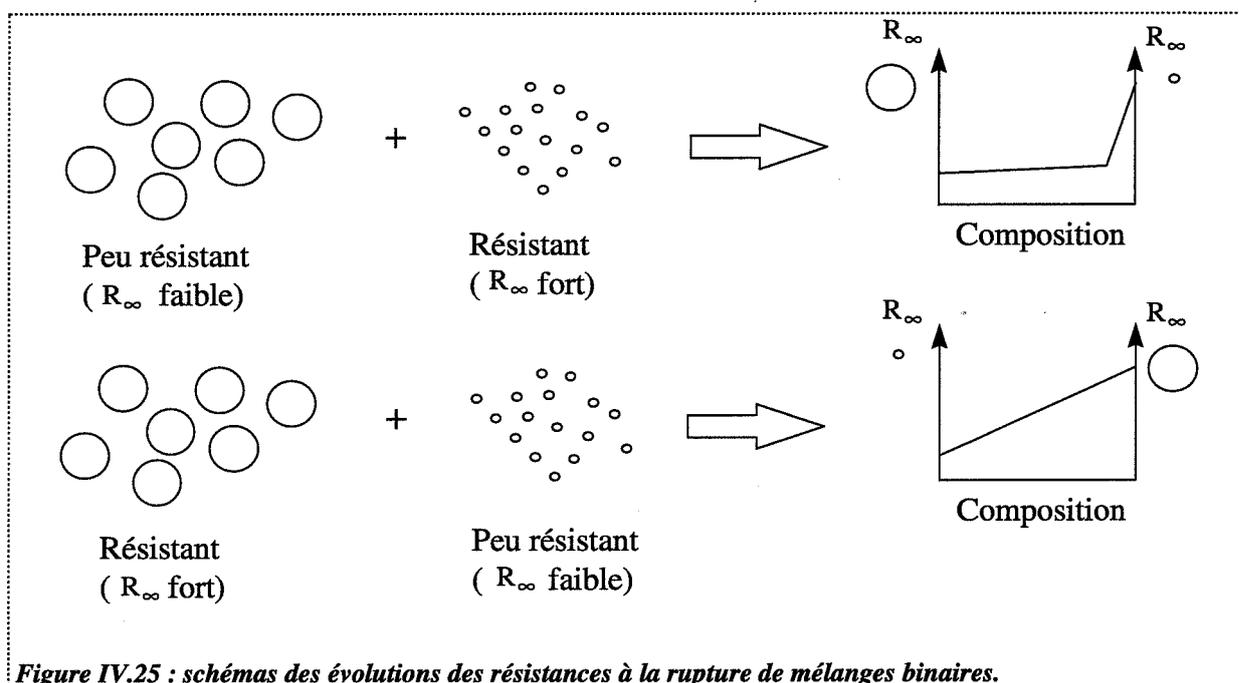


Figure IV.25 : schémas des évolutions des résistances à la rupture de mélanges binaires.

Lorsque les gros grains présentent une faible résistance à la rupture (par rapport aux petits grains), nous observons que ce composé impose sa résistance mécanique aux mélanges, y compris si la fraction volumique en gros grains est faible ($\approx 10\%$) (cas 1).

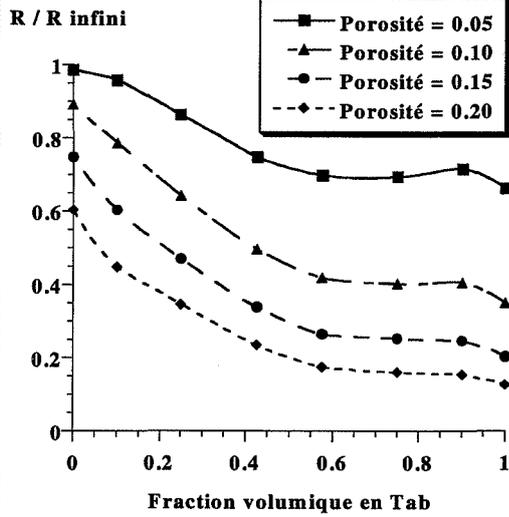
Lorsque les gros grains présentent une forte résistance à la rupture, nous observons une évolution linéaire des résistances à la rupture des mélanges (cas 2).

En fait, nous pouvons rappeler la notion de taille de défaut critique (Annexe IV.1) à partir duquel on retrouve le cas 1. Pour des mélanges tabletose/PVP, nous avons bien cerné la taille de défaut critique du tabletose qui est de l'ordre de $50 \mu\text{m}$ pour une PVP de $80 \mu\text{m}$ de diamètre.

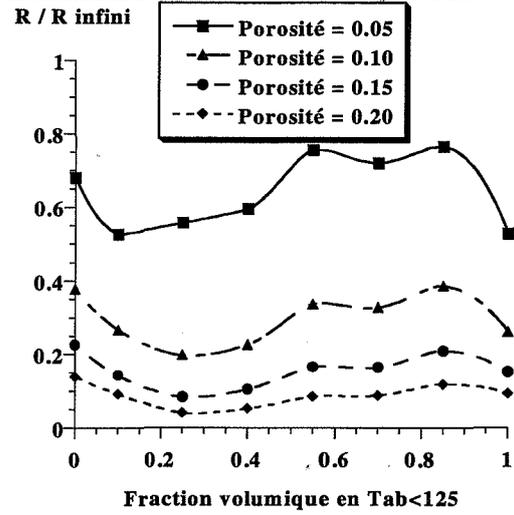
Ainsi, en considérant le mélange Tab 50-80/PVP, le composé à gros grain est aussi le plus résistant (PVP), mais nous avons une évolution du type cas 1. Nous pouvons donc conclure que le schéma de la figure IV.25 n'est pas tout à fait complet et qu'au lieu de la taille des grains considérés, il est plus juste de se baser sur la taille du défaut critique, mais il s'agit d'une valeur plus longue à déterminer, par des mesures de ténacité (Annexe IV.1).

B.2. Présentation selon le système $R(v)$ à ϵ constant

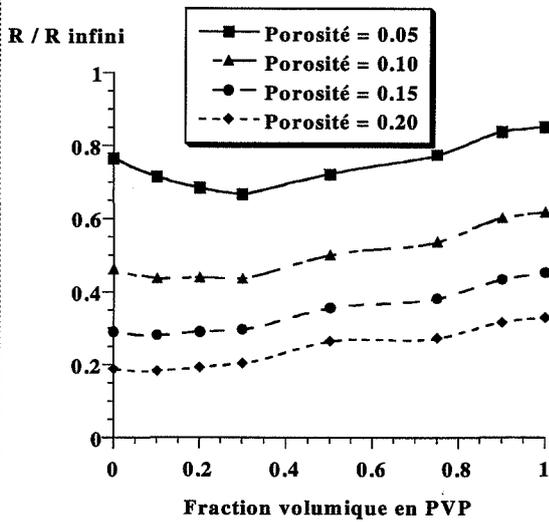
Nous présentons sur la figure IV.26 les évolutions de $\frac{R}{R_\infty}$ en fonction de la composition pour différentes porosités de divers mélanges.



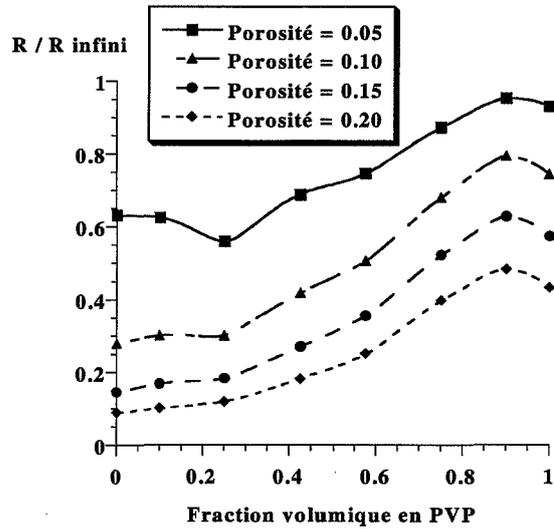
a. mélange Tab/KS



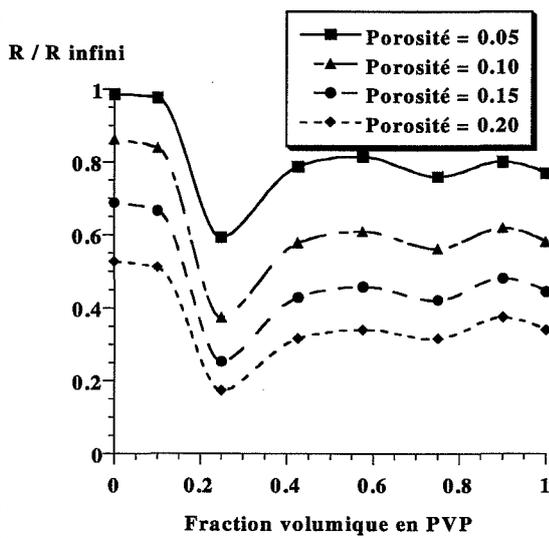
b. mélange Tab < 125/KS2



c. mélange S3/PVP



d. mélange Tab/PVP



e. mélange KS/PVP

Figure IV.26 : évolution de R/R_{∞} en fonction de la composition pour plusieurs mélanges.

Ces graphiques résument les évolutions de porosité et des résistances mécaniques en éliminant la variable pression. La lecture de ces graphes est simple. Ainsi pour le mélange Tab/KS, nous pouvons voir que pour obtenir une porosité de 20%, le KS pur utilisera déjà 60% de sa cohésion intrinsèque, alors que le tablettose n'en utilisera que 15%. Notons également qu'un mélange avec $v_{Tab} = 0,6$ présente 60% de la cohésion de KS et 15% de celle du tablettose.

B.3. Conclusion

Nous avons mis en évidence que pour des mélanges binaires comprimés, la résistance à la rupture dépendait fortement de la texture initiale des poudres. La taille du défaut critique du composé le moins résistant apparaît comme un paramètre essentiel.

L'introduction de graphe résistance réduite/composition pour différentes porosités, facile d'utilisation semble un outil adapté pour la formulation en milieu industriel.

Conclusion du chapitre

Les divers mélanges réalisés et la mesure conjointe des propriétés de compressibilité et de cohésion nous a permis de valider différents modèles développés dans le Chapitre III. Nous reprenons, propriété par propriété, les résultats significatifs.

☛ Porosité :

L'approche géométrique que nous avons développée en généralisant les modèles de Ben Aïm aux compacts s'avère correcte aux faibles pressions. Les mélanges compactés gardent « en mémoire » les propriétés des mélanges de poudres initiaux. Aux plus fortes pressions, des écarts à l'idéalité sont imputables aux interactions de nature différente entre les produits, et à leurs réponses aux facteurs cinétiques.

☛ Surface spécifique :

Sous pression, nous avons défini l'idéalité comme étant une variation linéaire des surfaces spécifiques, en fonction de la fraction massique. Globalement, nous observons des évolutions le plus souvent proches de l'idéalité. Les écarts à l'idéalité constatés ont été expliqués. Les modèles permettent de conclure que les mélanges ont le plus souvent des comportements plastiques et fragmentaires intermédiaires par rapport à ceux des produits purs.

☛ Résistance à la rupture :

Les résistances à la rupture des mélanges ont des comportements loin de toute idéalité.

Nous nous sommes intéressés aux évolutions avec la composition des résistances R et des résistances R_{∞} . Ces profils sont identiques et indépendants de la pression. Les évolutions peuvent être de deux types :