

# Effet des paramètres thermodynamiques et opératoires sur la granulation humide à fort taux de cisaillement

Mohammed BENALI, Vincent GERBAUD, Mehrdji HEMATI

Laboratoire de Génie Chimique, UMR CNRS 5503, 5 rue Paulin Talabot,  
BP1301, 31106 Toulouse cedex 01 France

## RESUMÉ :

Cette étude est consacrée à la granulation humide en discontinu des poudres pharmaceutiques par pulvérisation des solutions liantes dans un granulater à fort taux de cisaillement. Ce travail a pour objectif de développer des méthodologies prédictives et des outils d'investigation permettant de mieux choisir les paramètres thermodynamiques locaux afin d'assurer des propriétés d'usage bien définies des produits finaux. Nous avons donc étudié l'influence de deux paramètres thermodynamiques : énergie de surface et paramètre de solubilité de couple liant/solide. La caractérisation des énergies de surface de couple liant/substrat a été effectuée par la détermination de l'angle de contact. La détermination des paramètres de solubilité ou de cohésion a été effectuée en utilisant la simulation par dynamique moléculaire. La comparaison entre l'approche prédictive des paramètres de solubilité basée sur la simulation moléculaire et celle des énergies de surface a montré que les deux approches fournissent des informations qualitatives identiques concernant les intensités et les modes des interactions entre les solides. En se basant sur les interactions substrat/liant, l'hydroxypropylméthylcellulose est considérée comme le meilleur liant à employer pour la granulation des particules de cellulose microcristalline.

## MOTS-CLÉS

Energie de surface, paramètre de solubilité, simulation moléculaire, angle de contact, cohésion, adhésion, granulation humide, dynamique moléculaire

## 1. INTRODUCTION

Dans les industries pharmaceutiques, la formulation du comprimé fait souvent intervenir une étape de granulation dans le but d'améliorer l'écoulement, la comprimabilité et la cohésion du mélange de poudres qui est constitué principalement du principe actif, des liants et des excipients. Pour transformer ce mélange de poudre en comprimé, les liants doivent être choisis de telle sorte qu'ils permettent de renforcer et de favoriser les liaisons interparticulaires afin d'assurer la cohésion des particules après la mise en forme. Pour mieux choisir le liant le plus approprié, il est important de quantifier trois types d'interactions : la cohésion liant/liant, l'adhésion liant/substrat et la cohésion substrat/substrat. Selon les travaux de Rowe [1,2], le produit obtenu lors de la granulation est moins friable et plus compact lorsque l'interaction cohésive liant/liant est plus faible que celle d'adhésion liant/substrat et que cette dernière est aussi plus faible que l'interaction cohésive substrat/substrat.

Dans le but de déterminer ces propriétés cohésives, deux approches sont couramment employées : la première repose sur l'estimation des énergies de surface,  $\gamma$ , alors que la deuxième est basée sur la détermination des paramètres de solubilité,  $\delta$ . Notons que ces deux concepts sont complémentaires car les énergies

de surface reflètent les propriétés de surface d'objets macroscopiques tandis que les paramètres de solubilité décrivent une entité chimique dans sa globalité.

A coté de ces paramètres d'interaction, d'autres facteurs liés aux interactions solide/solution liante peuvent intervenir, tels que la viscosité de la solution liante ou sa tension superficielle, qui influent d'une manière considérable sur le comportement rhéologique de la masse granulaire et par conséquent sur les propriétés du produit final. L'objectif de cette étude consiste à utiliser ces approches thermodynamiques pour choisir le meilleur liant et pour prévoir des propriétés d'usage des produits finaux obtenus par granulation.

### 1.1. Les énergies de surface

La caractérisation des phénomènes interfaciaux fait intervenir l'énergie de surface du solide,  $\gamma_s$ . Selon le modèle,  $\gamma_s$  est la somme de deux composantes (polaire, et dispersive) ou de trois composantes (dispersive, acide et base) qui sont supposées décrire différents types d'interaction physiques.

Le modèle à deux composantes, celui de Wu [3] ou celui de Owens et Wendt [4], prend en compte les contributions dispersive,  $\gamma^d$ , et polaire,  $\gamma^p$ , selon l'équation suivante :

$$\gamma_s = \gamma_s^p + \gamma_s^d \quad (1)$$

La contribution dispersive provient essentiellement des interactions de London et la contribution polaires des interactions de Keesom, Debye ainsi que des interactions acide/base [5].

Dans le modèle à trois composantes développé par Good et Van Oss [6], l'énergie de surface est également la somme de deux composantes : la composante dispersive  $\gamma_{LW}$  (ou de Lifshitz-Van der Waals) et la composante polaire, mais cette dernière est décrite à l'aide du modèle acide/base de Lewis. Ainsi, la composante polaire est proportionnelle à la racine carrée du produit de la composante acide  $\gamma^+$  (accepteur d'électron) et de la composante basique  $\gamma^-$  (donneur d'électron) :

$$\gamma_s = \gamma_s^{LW} + 2\sqrt{\gamma_s^+ \gamma_s^-} \quad (2)$$

Le modèle à deux composantes de Wu ou d'Owens et Wendt est classiquement utilisé pour le calcul d'énergie de surface afin d'évaluer les propriétés d'adhésion entre les solides ou entre un liquide et un solide. L'emploi du modèle de Good et Van Oss devient plus judicieux, lorsque la prédiction du comportement du système nécessite la caractérisation des interactions acide/base (miscibilité, comportement d'une molécule dans un milieu aqueux). Dans ce travail, nous nous intéressons à la globalité des interactions dispersive et polaire entre le liant et le support solide. Nous avons donc utilisé le modèle à deux composantes basé sur l'approximation de Wu [3] et de Owens et Wendt [4] pour déterminer l'énergie de surface des solides. Précisons que, le modèle développé par Wu est réputé plus approprié pour les solides de faibles énergies de surface tandis que celui de Owens et Wendt l'est pour les énergies de surface élevées.

Les énergies de surface d'un solide sont déterminées d'une manière indirecte par la mesure de la mouillabilité ou de l'angle de contact  $\theta$  de deux solvants différents dont les tensions superficielles et leurs composantes sont connues en utilisant l'équation de Wu ou celle de Owens et Wendt à deux inconnues ( $\gamma_s^d$  et  $\gamma_s^p$ ) suivantes :

$$\gamma_L(1 + \cos \theta) = 4 \left( \frac{\gamma_S^p \gamma_L^p}{\gamma_S^p + \gamma_L^p} + \frac{\gamma_S^d \gamma_L^d}{\gamma_S^d + \gamma_L^d} \right) \quad (\text{Wu}) \quad (3)$$

$$\gamma_L(1 + \cos \theta) = 2 \left( \sqrt{\gamma_S^p \gamma_L^p} + \sqrt{\gamma_S^d \gamma_L^d} \right) \quad (\text{Owens et Wendt}) \quad (4)$$

Une fois les propriétés énergétiques de surface de solide déterminées, il est possible de calculer les paramètres décrivant les interactions entre substrat (A) et liant (B) : le travail de cohésion  $W_{AA}$  (ou  $W_{BB}$ ), le travail d'adhésion  $W_{AB}$  et le paramètre d'interaction  $\phi^{AB}$  [1] :

$$\text{- Travail de cohésion : } W_{AA(\text{ou}BB)} = 2\gamma_{A(\text{ou}B)} \quad (5)$$

- Travail d'adhésion est exprimé à partir de l'énergie de surface de substrat, de l'énergie de surface de liant et l'énergie interfaciale liant substrat, selon l'équation de Dupré [8] suivante :

$$W_{AB} = \gamma_L + \gamma_S - \gamma_{SL} \quad (6)$$

En combinant l'équation de Dupré avec celle l'équation de Young [8] suivante :

$$\gamma_S = \gamma_{SL} + \gamma_L \cos \theta \quad (7)$$

On obtient l'équation de Young-Dupré selon le modèle employé :

$$W_{AB} = 4 \left( \frac{\gamma_A^p \gamma_B^p}{\gamma_A^p + \gamma_B^p} + \frac{\gamma_A^d \gamma_B^d}{\gamma_A^d + \gamma_B^d} \right) \quad (\text{Wu}) \quad (8)$$

$$W_{AB} = 2 \left( \sqrt{\gamma_S^p \gamma_L^p} + \sqrt{\gamma_S^d \gamma_L^d} \right) \quad (\text{Owens et Wendt}) \quad (9)$$

- Paramètre d'interaction :

$$\phi^{AB} = 2 \left[ \frac{x_A^d x_B^d}{x_A^d g_A + x_B^d g_B} + \frac{x_A^p x_B^p}{x_A^p g_A + x_B^p g_B} \right] \quad (\text{Wu}) \quad (10)$$

$$\phi = \sqrt{x_S^p x_L^p} + \sqrt{x_S^d x_L^d} \quad (\text{Owens et Wendt}) \quad (11)$$

$$\text{avec } x_i^d = \frac{\gamma_i^d}{\gamma_i}, \quad x_i^p = 1 - \frac{\gamma_i^p}{\gamma_i} \quad (i=A \text{ ou } B), \quad g_A = \frac{\gamma_A}{\gamma_B} \quad \text{et} \quad g_B = \frac{\gamma_B}{\gamma_A}$$

Selon Rowe [1], la prédiction des propriétés cohésives des solides nécessite de comparer les travaux de cohésion et d'adhésion :

- Si  $W_{BB} < W_{AB} < W_{AA}$ , le liant B forme un film fortement adhérent autour des particules du substrat A. Dans ce cas les granules formés sont plus rigides.
- Si  $W_{AA} < W_{AB} < W_{BB}$ , il ne se forme pas de film continu du liant autour des particules solides mais seules les zones isolées sont recouvertes de liant. Dans ce cas on obtient des granules très friables.
- Lorsque  $\phi^{AB}$  est proche de 1, une rupture au sein du liant ou du substrat est plus probable que celle à l'interface liant / substrat.
- Lorsque  $\phi^{AB}$  est très inférieur à 1, une rupture à l'interface liant / substrat est fort probable.

## 1.2. Les paramètres de solubilité

A l'origine, le concept de paramètre de solubilité  $\delta$  a été développé pour des solvants. En réalisant certaines hypothèses, la théorie du paramètre de solubilité a été étendue aux solides organiques [9].  $\delta$  est défini à partir de la densité d'énergie cohésive (CED) comme suit (Hildebrand et et scott) [10] :

$$\delta = CED^{1/2} = \left( -\frac{U_{vap}}{V_m} \right)^{1/2} \text{ (en MPa}^{0,5}\text{)} \quad (12)$$

Où  $U_{vap}$  est l'énergie cohésive molaire ou énergie de vaporisation et  $V_m$  est le volume molaire.

Le paramètre de solubilité d'un produit caractérise donc la force des interactions intramoléculaires et intermoléculaires polaires et de van der Waals, qui assurent sa cohésion. Hildebrand et Scott (1949) [10] décomposent le paramètre de solubilité,  $\delta_t$ , en contributions polaires,  $\delta_p$  et dispersives,  $\delta_d$  :

$$\delta_t^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 \quad (13)$$

Dans un système binaire A et B, il existe deux types d'interaction : les interactions cohésives (A-A ou B-B) et les interactions adhésives (A-B). Rowe [2] a estimé les forces de cohésion  $\sigma_{AA}$  et  $\sigma_{BB}$  et les forces d'interaction cohésive  $\sigma_{AB}$  entre deux surfaces à partir de leurs paramètres de solubilité :

$$\text{- Force d'interaction cohésive : } \sigma_{AA} = 0,25\delta_A^2 \text{ et } \sigma_{BB} = 0,25\delta_B^2 \text{ (en MPa)} \quad (14)$$

$$\text{- Force d'interaction adhésive : } \sigma_{AB} = 0,25 \delta_A \delta_B \text{ (en MPa)} \quad (15)$$

où le paramètre d'interaction,  $\phi_{AB}$ , s'exprime selon (10), mais avec :

$$x_d = \left( \frac{\delta_d}{\delta_t} \right)^2, \quad x_p = \left( 1 - \frac{\delta_d}{\delta_t} \right), \quad g_1 = \frac{\delta_A^2 V_{mA}}{\delta_B^2 V_{mB}} \text{ et } g_2 = \frac{1}{g_1}$$

$V_{mA}$  et  $V_{mB}$  représentent les volumes molaires de A et B.

Ainsi, à partir de forces d'interactions adhésives et cohésives, on peut prédire que :

- si  $\sigma_{AB} < \sigma_{BB} < \sigma_{AA}$ , les deux produits n'interagissent pas,
- si  $\sigma_{BB} < \sigma_{AB} < \sigma_{AA}$ , les particules de B entourent celles de A puisque A est le plus cohésif,
- si  $\sigma_{AA} < \sigma_{AB} < \sigma_{BB}$ , les particules de A entourent celles de B puisque B est le plus cohésif.

A partir des paramètres de solubilité des solides, nous pouvons prédire l'intensité des forces d'interaction cohésive et adhésive entre les solides. Ces forces conditionnent la morphologie de l'agglomérat et l'organisation des espèces solides au sein du produit final.

Habituellement la détermination des paramètres de solubilité ou de la densité d'énergie cohésive est réalisée soit par des méthodes expérimentales soit par des méthodes semi-empiriques de contribution de groupes [9]. Cependant, dans le cas du solide, l'obtention expérimentale des paramètres de solubilité nécessite un protocole expérimental lourd. De plus, les valeurs obtenues pour le même solide sont différentes selon les techniques utilisées. Autre alternative, l'utilisation des méthodes de contribution des groupes est incertaine et limitée notamment par l'absence des

atomes tels que le sodium ou le potassium, rendant impossible le calcul des paramètres de solubilité de certains solides. De plus, pour les macromolécules, elles ne décrivent qu'un monomère qui ne peut traduire seul la cohésion de l'ensemble de ces composés [9].

La modélisation moléculaire est une nouvelle approche récemment employée dans le cas des systèmes modèles (liquides simples et oligomères) pour déterminer les paramètres de solubilité (Goudeau, 2001) [11]. Elle s'applique à toutes les molécules sans exceptions et a été utilisée systématiquement comme un outil de calcul des interactions intra- et intermoléculaires au sein des solides, déterminant ainsi directement les propriétés cohésives des solides.

## 2. DETERMINATION DES ENERGIES DE SURFACE ET DES PARAMETRES DE SOLUBILITE

### 2.1. Matériels

La détermination des énergies de surface et celle des paramètres de solubilité ont été réalisées sur des produits souvent utilisés dans le domaine pharmaceutique : la cellulose microcristalline MCC (Avicel PH101) considérée comme substrat et divers liants ; l'hydroxypropylméthylcellulose HPMC, la polyvinylpyrrolidone PVP et la carboxyméthylcellulose de sodium CMC-Na. Les propriétés physiques de ces poudres sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Propriétés physiques des poudres employées

Produits	Diamètre médian $d_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )	Masse volumique réelle $\rho$ ( $\text{kg/m}^3$ )	Masse molaire $M_w$ (g/mol)
MCC	60	1540	50000
PVP	93	1170	25000
HPMC	78	1260	65000
CMC-Na	80	1070	90000

### 2.2. Détermination des énergies de surface

A l'aide d'un goniomètre (Digidrop GBX-instrument), nous avons déterminé les énergies de surface de nos produits par la méthode indirecte de la goutte posée ou goutte à l'équilibre. Le principe de cette technique consiste à transformer initialement la poudre en pastilles par compression à l'aide d'une presse hydraulique. La compression est effectuée à  $1,7 \times 10^8$  Pa pendant 2 minutes. Puis, une goutte de solution est déposée sur la surface de la pastille à l'aide d'une seringue et l'angle est déterminé géométriquement à l'équilibre.

La détermination des composantes dispersives des solides est faite en utilisant le diiodométhane comme solvant apolaire pour lequel la composante polaire est nulle. Pour les composantes polaires, l'eau distillée est choisie pour les liants (PVP, HPMC, CMC-Na) et le formamide pour la MCC. Ce dernier solvant a été préféré à cause du phénomène de gonflement de la MCC au contact de l'eau. Issues de la littérature, les composantes de l'énergie de surface des liquides tests pour la MCC sont regroupées dans Tableau 2.

Tableau 2 : Composantes de l'énergie de surface des liquides tests sur la MCC d'après Zajic & Buckton (1990) [12]

$\gamma$ (mN/m)	Diiodométhane	Eau	Formamide
$\gamma_L^d$	50,4	21,8	39,0
$\gamma_L^p$	0,0	50,8	19,0
$\gamma_L$	50,4	72,6	58,0

Les valeurs de l'angle de contact mesuré pour les différents couples solide/solvant sont rassemblées dans le tableau 3. A partir de ces données, nous avons déterminé les composantes polaire et dispersive de l'énergie de surface de différents solides par la méthode de Wu et par celle de Owens et Wendt. Les valeurs moyennes ainsi obtenues sont également données dans le **Erreur ! Référence non valide pour un signet.**

Le tableau 3 montre que les deux méthodes indiquent la même tendance en ce qui concerne l'effet de la nature du produit sur l'énergie de surface et ses composantes. La valeur des composantes dispersives obtenues est identique quelle que soit la méthode employée. Cependant, la méthode de Owens et Wendt estime des valeurs des composantes polaires des énergies de surface des poudres étudiées plus faible que la méthode de Wu. Enfin, on remarque que la HPMC, comparé à d'autres polymères étudiés, possède une valeur d'énergie de surface et une polarité plus proches de celles de la CMC.

Tableau 3 : Propriétés énergétiques de surface des poudres

Produits	Angle de contact $\theta$ (°)			Energie de surface $\gamma$ (mN/m)					
	Diiodo- méthane	Eau	Formamide	Méthode de Wu			Méthode de Owens et Wendt		
				$\gamma_S^d$	$\gamma_S^p$	$\gamma_S$	$\gamma_S^d$	$\gamma_S^p$	$\gamma_S$
MCC	34,0 ± 1,1	-	29,0 ± 2,9	42,4	10,7	53,1	42,1	10,0	52,1
PVP	22,5 ± 2,3	33,5 ± 1,8	-	46,7	30,8	77,5	46,6	22,9	69,5
HPMC	43,2 ± 0,9	66,4 ± 2,5	-	38,4	13,5	51,9	37,7	9,3	47,0
CMC-Na	25,6 ± 1,4	36,9 ± 2,2	-	45,7	27,0	72,7	45,6	21,8	67,4

### 2.3. Détermination des paramètres de solubilité

Pour déterminer les paramètres de solubilité ou de cohésion de nos produits, nous avons utilisé la simulation par dynamique moléculaire. La démarche globale de la simulation moléculaire consiste à utiliser des techniques de minimisation et de dynamique moléculaire pour échantillonner les états d'un système, auquel on associe un modèle d'interaction énergétique de type champ de forces de mécanique moléculaire décrivant explicitement les forces intra et intermoléculaires. Effectuant une moyenne sur l'ensemble des états échantillonnés, on calcule la densité d'énergie cohésive dont la racine carrée donne le paramètre de solubilité selon l'équation 12. La procédure détaillée de la simulation moléculaire est présentée dans des travaux antérieurs (Benali *et al.*, 2005 [13] ; Benali, 2006, [7]).

Afin de quantifier les interactions existant dans les structures chimiques de nos polymères, autrement dit le paramètre de solubilité, nous avons appliqué une correspondance aussi proche que possible entre l'expérience et la simulation en termes de structure et de masse molaire. La dynamique moléculaire est réalisée dans l'ensemble canonique où le nombre de molécules, le volume et la température sont constants (NVT). Pour les molécules simples, entre 1000 et 2500 atomes sont placées dans des boîtes soumises à des conditions périodiques et respectant la densité expérimentale. Pour les macromolécules de polymère, il est inenvisageable pour des raisons de temps de calcul de modéliser une macromolécule de masse molaire réaliste. Par conséquent, nous avons fait l'hypothèse que leur densité d'énergie cohésive était analogue à celle d'oligomères constitués de quelques monomères. En pratique, le nombre de monomères constituant la chaîne de polymère a été augmenté jusqu'à ce que la valeur du paramètre de solubilité se stabilise. Selon les macromolécules, entre des oligomères de 5 à 10 monomères ont été retenus. La durée totale des simulations de dynamique moléculaire de l'ordre de 3 ns représentent 300 000 états du système. De 3 à 7 jours de temps processeur sur un PIV 3,2 GHz ont été nécessaire pour chaque molécule avec le logiciel Materials Studio où le code de dynamique moléculaire employé pour toutes ces simulations est DISCOVER (version 3.0), fourni par Accelrys Inc.

Dans le Tableau 4 sont reportées les valeurs moyennes des paramètres de solubilité et de leurs composantes dispersives et polaires obtenues par nos simulations pour tous les solides en condition NVT à température ambiante (25°C) et aux masses volumiques expérimentales. Dans ce tableau, elles sont comparées aux valeurs des paramètres de solubilité déduites des quelques travaux de la littérature déterminées soit par la méthode de contribution de groupes, soit par les méthodes expérimentales (méthode de Hansen (activité) et chromatographie gazeuse inverse CIG) [9]. Concernant la carboxyméthylcellulose de sodium (CMC-Na), à notre connaissance, elle n'a pas fait l'objet d'étude expérimentale publiée. De plus, la méthode de contribution de groupes n'est pas applicable à ce composé à cause de l'absence des données concernant l'atome de sodium (Na).

Tableau 4 Paramètres de solubilité et leurs composantes pour différents solides étudiés  
(avec  $\delta_i^2 = \delta_p^2 + \delta_d^2$ )

Solides	Simulation moléculaire			Contribution de groupes $\delta_t$ (MPa <sup>0,5</sup> )	Expériences $\delta_t$ (MPa <sup>0,5</sup> )
	$\delta_d$ (MPa <sup>0,5</sup> )	$\delta_p$ (MPa <sup>0,5</sup> )	$\delta_t$ (MPa <sup>0,5</sup> )		
MCC	23,44	15,71	28,22	30,19 <sup>[14]</sup>	26,1 <sup>[9]</sup> 39,3 <sup>[16]</sup>
PVP	16,10	11,04	19,53	21,2 <sup>[15]</sup>	-
HPMC	14,91	7,87	16,86	16,6-22,6 <sup>[9]</sup>	21-26 <sup>[9]</sup>
Na-CMC	12,51	7,69	15,10	-	-

On remarque la dispersion des valeurs de la littérature selon la technique ou le modèle de contribution utilisé : les écarts entre les résultats expérimentaux obtenus par deux techniques expérimentales (pour HPMC et MCC) peuvent dépasser  $\pm 30\%$ . En outre, il existe des écarts entre les valeurs obtenues par la dynamique moléculaire et celles tirées de la bibliographie mais ceux-ci restent dans la plage de

variation des données empiriques ou semi empiriques publiées. Toutefois, nous sommes conscients que les résultats de simulation peuvent être influencés par certains paramètres liés à l'insuffisance de l'échantillonnage des états du système et au choix du modèle d'interactions énergétiques. Cependant, notre approche reste plus représentative de l'état et de la structure réelle des composés que la méthode de contribution de groupes. Dans le cas de polymères, cette dernière ne considère que les contributions au sein d'un seul monomère et son champ d'application n'est pas universel pour tous les produits.

### 3. RESULTATS ET DISCUSSION

Les paramètres thermodynamiques d'interaction du couple liant (B) / MCC (A) obtenus par les deux approches, paramètre de solubilité et énergie de surface, sont regroupés dans le Tableau 5.

La comparaison entre les résultats des deux approches énergies de surface  $\gamma$  et paramètres de solubilité  $\delta$  montre que les deux approches fournissent les mêmes tendances concernant le mode et l'intensité d'interaction liant / substrat.

Par ailleurs, se basant sur les valeurs de force d'interaction cohésive,  $\sigma_{AA}$ , et du travail de cohésion,  $W_{AA}$ , le PVP est le plus cohésif comparé aux autres liants. De plus, si on prend en considération les forces d'interactions adhésive et le travail d'adhésion entre la MCC et différents liants, on peut constater que :

- pour les couples PVP/MCC et CMC-Na/MCC, la force d'interaction adhésive entre le liant et le substrat,  $\sigma_{AB}$ , est plus faible que la force d'interaction cohésive du liant,  $\sigma_{BB}$ . De plus, le travail d'adhésion de ces liants,  $W_{AB}$ , est plus grand que celui de cohésion du substrat,  $W_{AA}$ . Cela montre que le PVP et le CMC-Na n'interagissent pas avec le substrat à cause de leur grande cohésion. Dans ce cas, selon Rowe [1, 2], seules les zones isolées de substrat seront recouvertes de liant.
- concernant le couple HPMC/MCC, la faible cohésion des particules de HPMC,  $\sigma_{BB}$ , par rapport à la force d'adhésion entre le HPMC et la MCC,  $\sigma_{AB}$ , qui est largement inférieure à celle de cohésion du substrat,  $\sigma_{AA}$ , nous permettent de conclure que le HPMC entoure les particules de MCC. De plus les valeurs du travail d'adhésion,  $W_{AB}$ , et de cohésion,  $W_{AA}$ , confirment cette tendance.

Par ailleurs, la valeur du paramètre d'interaction,  $\phi_{AB}$  est toujours la plus forte pour le couple HPMC/MCC et montre combien ce couple interagit fortement comparée aux interactions des autres couples.

L'intensité et le mode d'interaction entre le liant et le substrat sont souvent caractérisés par des mesures des résistances des granulés secs. Nous avons déterminé expérimentalement les résistances à l'attrition des granules de MCC avec les différents liants (PVP, HPMC et CMC-Na). Notons que ces granules ont été obtenus par granulation humide dans un granulateur à fort taux de cisaillement [7]. Il s'agit ici d'établir d'une manière qualitative le lien entre les propriétés des granulés formés et les tendances tirées à partir des approches thermodynamiques de prédiction des interactions des couples liant / substrat. Pour cela, nous avons comparé les propriétés mécaniques des agglomérats de MCC obtenus en utilisant les différents types de liants (HPMC, CMC-Na, PVP).

La friabilité des granulés a été caractérisée en plaçant 10 g de granules secs homogènes en taille entre 450 et 630 $\mu$ m dans une chambre cylindrique de broyage (1,2 l) remplie à 20 % de son volume par des boulets en céramique de 12 mm de

taille moyenne. Cette chambre est ensuite fermée et placée horizontalement sur les rouleaux du broyeur qui sont mis en rotation à 72 tr/min pendant 40 minutes. A la fin de l'opération, les particules solides sont tamisées sur un tamis de maille de 450  $\mu\text{m}$ . La masse de solide passée à travers le tamis (tamisat) est pesée afin de déterminer l'indice de friabilité  $[(\text{masse de tamisat}) / (\text{masse totale}) \times 100]$ .

Les résultats obtenus par ce test ont montré que, pour la même quantité de liant employé, les granulés formés en utilisant le HPMC sont moins friables que le produit obtenu avec les autres liants [7]. L'augmentation du pourcentage de HPMC dans la formulation conduit à des granulés plus résistants. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que l'augmentation du pourcentage de HPMC conduit, d'une part, à la formation d'un film continu de polymère à la surface (à mettre en parallèle avec l'adhésion prédite forte de HPMC sur le substrat) et d'autre part, à l'accroissement de la quantité de polymère au joint de grain. Ces résultats expérimentaux confirment les prédictions des approches thermodynamiques basées sur les paramètres de solubilités et les énergies de surface.

Tableau 5 Paramètres thermodynamiques d'interaction entre la MCC et différents liants : modèle des paramètres de solubilité et modèle des énergies de surface

Modèle	Paramètres thermodynamique d'interaction	A		B	
		MCC	PVP	HPMC	CMC-Na
Paramètres de solubilité	$\phi_{AB}$	-	0,64	0,70	0,50
	$\sigma_{AA \text{ ou } BB}$ (MPa)	199,1	95,3	71,1	56,9
	$\sigma_{AB}$ (MPa)	-	88,8	83,0	54,4
Energies de surface	$\phi_{AB}$	-	0,83	0,99	0,77
	Méthode de Wu				
	$W_{AA \text{ ou } BB}$ (mN/m)	106,2	155,0	103,8	145,4
	$W_{AB}$ (mN/m)	-	120,6	104,5	118,6
	Méthode de Owens et Wendt				
	$\phi_{AB}$	-	0,98	1	0,98
	$W_{AA \text{ ou } BB}$ (mN/m)	104,2	139	94	134,8
	$W_{AB}$ (mN/m)	-	118,9	99	117,2

#### 4. CONCLUSIONS

Dans ce travail, nous avons présenté les méthodes de caractérisation employées pour déterminer les énergies de surface et les paramètres de solubilité dans le but de déterminer le mode et l'intensité d'interaction liant (PVP, HPMC ou CMC-Na) / substrat (MCC). L'une des originalités de ce travail est l'utilisation de la simulation moléculaire par dynamique moléculaire pour déterminer les paramètres de solubilité. Notons que cette technique est universelle et applicable pour tous les produits quelques soient les groupements chimiques qui les constituent. Cette propriété particularise et montre la supériorité de cette technique par rapport aux autres méthodes classiques.

A partir des mesures des propriétés thermodynamiques d'interaction (force de cohésion et d'adhésion ; travail de cohésion et d'adhésion), nous avons calculé différents paramètres caractérisant les interactions liant/substrat. L'ensemble de ces résultats a permis d'effectuer une première classification des liants suivant les critères d'adhésion interfaciale.

La comparaison entre l'approche prédictive basée sur des paramètres de solubilité obtenus par simulation moléculaire et l'approche semi empirique des énergies de surface montre que les deux approches fournissent des informations qualitatives identiques concernant les intensités et les modes d'interaction entre les solides. Parmi les liants étudiés, le HPMC est considéré comme le liant le plus approprié pour la granulation des particules de cellulose microcristalline, ce que confirment des tests de résistance à l'attrition de granules de MCC enrobés de HPMC.

## 5. REFERENCES

- [1] R.C. Rowe, Binder-substrate interactions in granulation: a theoretical approach based on surface free energy and polarity, *Int. J. Pharm.*, **52** (1989) 149-154.
- [2] R.C. Rowe, Binder-substrate interactions in tablets: a theoretical approach based on solubility parameters. *Acta. Pharm. Technol.* **34** (1988) 144–146.
- [3] S. Wu, Polar and non-polar interaction in adhesion. *J. Adhesion*, **5** (1973) 39-55.
- [4] D. K. Owens, R. C. Wendt, Estimation of the surface free energy of polymers, *J. Appl. Polymer Science*, **13** (1969) 1741 – 1747.
- [5] F. M. Fowkes, *Physical-chemical aspect of polymer surfaces*, Vol.2., Mittal, K.L Ed., Plenum, New York (1983).
- [6] R. J. Good, C. J. van Oss, "The Modern Theory of Contact Angles and the Hydrogen Bond Components of Surface Energies", in *Modern Approaches to Wettability*, M. E. Schrader, G. I. Loeb, Eds., Plenum Press, New York, p. 1-27 (1992).
- [7] M. Benali, Prédiction des interactions substrat/liant lors de la granulation: Etude expérimentale dans un mélangeur granulateur à fort taux de cisaillement - Approches thermodynamiques par simulation moléculaire, thèse de doctorat, INPT, Toulouse, **2429**, France. (2006).
- [8] D'après : CJ Van Oss. *Forces interfaciales en milieu aqueux*. Masson, Paris, (1996).
- [9] A. F. M. Barton, *Handbook of solubility parameters and other cohesion parameters*, 2<sup>nd</sup> ed., CRC Press, Florida, ISBN 0-8493-0176-9. (1991).
- [10] D. J. Hildebrand, R. Scott, *Solubility of non-electrolytes*. 3<sup>rd</sup> ed. Reinhold, New-York, (1949).
- [11] S. Goudeau, Contribution à l'étude des propriétés cohésives et de surface des polymères amorphes : confrontation entre expérience et simulation atomistique, Ecole doctorale des Matériaux de Lyon, Lyon, France (2001).
- [12] L. Zajic, G. Buckton, The use of surface energy values to predict optimum binder selection for granulation. *Int. J. Pharm.*, **59**, (1990) 155-164.
- [13] M. Benali, M. Hemati, V. Gerbaud, Modélisation thermodynamique de l'aptitude à s'agglomérer des produits pulvérulents. *Récent Progrès en Génie des Procédés*, 92, M-5. ISBN 2-910239-66-7, Lavoisier, Paris, France (2005).
- [14] R. J. Roberts, R.C. Rowe, The solubility parameter and fractional polarity of microcrystalline cellulose as determined by mechanical measurement, *Int. J. Pharm.*, **99** (1993) 157-164.
- [15] R.C. Rowe, Interaction of lubricants with microcrystalline cellulose and anhydrous lactose - a solubility approach, *Int. J. Pharm.*, **41** (1988) 223-226.
- [16] R.C. Rowe, Adhesion of film coating to tablet surfaces - a theoretical approach based on solubility parameters, *Int. J. Pharm.*, **41** (1988) 219-222.