

THESE

présentée

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE TOULOUSE

École doctorale : Transferts, Dynamiques des fluides, Energétique et Procédés

Spécialité : Génie des Procédés et de l'Environnement

Par

Mohammed BENALI

Prédiction des interactions substrat/liant lors de la granulation : Etude expérimentale dans un mélangeur à fort taux de cisaillement -Approches thermodynamiques par simulation moléculaire

Soutenue le Mercredi 13 décembre devant le jury composé de :

| | | |
|-----|-------------------------------------------------------------|--------------------|
| M. | CASAMATTA Gilbert, Professeur, INP-Toulouse | Président |
| MM. | CHULIA Dominique, Professeur, Université de Limoge | Rapporteur |
| M. | BERTRAND Joël, Directeur de recherche CNRS, INP-Toulouse | Membre |
| M. | CALVO Florent, Chargé de recherche, Université Toulouse 3 | Membre |
| M. | DIGUET Sylvain, Ingénieur, DSM Nutritional Products Suisse | Membre |
| M. | GERBAUD Vincent, Chargé de recherche INP-Toulouse | Membre |
| M. | GUIGON Pierre, Professeur, Université de Compiègne | Rapporteur |
| M. | HEMATI Mehrdji, Professeur, INP-Toulouse | Directeur de thèse |
| M. | LAMURE Alain, Professeur, INP-Toulouse | Invité |
| M. | STEINMETZ Daniel, Ingénieur de recherche CNRS, INP-Toulouse | Invité |

RESUME

Cette étude est consacrée à la granulation humide en discontinu des poudres pharmaceutiques par pulvérisation des solutions liantes dans un granulateur 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 et de procédé de mise en forme de produits afin d'assurer des propriétés d'usage bien définies des produits finaux. Nous avons donc étudié l'influence des paramètres liés au procédé, des propriétés thermodynamiques de couple liant/solide et la solubilité du support solide. La caractérisation des énergies de surface et de la mouillabilité des poudres par les différentes solutions liantes 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.

L'ensemble de nos résultats ont montré que le processus de granulation dépend d'un nombre adimensionnel Ca_w défini comme le rapport entre la force de friction et le travail d'adhésion. Pour $Ca_w < 1$ la force motrice de la granulation est la force interfaciale dépendant du travail d'adhésion. L'effet de la viscosité du liquide devient prononcé pour des valeurs $Ca_w > 1,65$. De plus nos résultats ont montré que les approches basées sur les paramètres de solubilité et les énergies de surface peuvent nous orienter dans le choix du liant le plus approprié.

Mots clés : Granulation humide, fort taux de cisaillement, produits pharmaceutiques, mouillabilité, cinétique de croissance, énergie de surface, paramètre de solubilité, simulation moléculaire, dynamique moléculaire.

ABSTRACT

This study deals with the batch wet granulation of pharmaceutical products with binder solution in high shear mixer. This work aims to develop a predictive methodology and investigation tools to choose the thermodynamic parameters and the process variables in order to ensure the quality of granules properties produced. Hence, we studied the effect of process variables, products thermodynamics variables and solid solubility. The characterisation of the surface free energy and the wetting of the powder are performed using the contact angle. The molecular simulation is used to calculate the solubility or the cohesion parameters.

It is found that the agglomeration depends on the adimensional number Ca_w which characterises the ratio between the friction forces to the work of adhesion. For $Ca_w < 1$, the dominant forces in the granulation process are the capillary and/or interfacial forces. Also, increasing the work of adhesion enhances the growth kinetics. The viscous forces predominate when the Ca_w becomes higher than 1.65, and the granule growth is controlled by the dissipation of the viscous forces. Moreover, the results of our study show that the solubility parameters and the surface free energy approaches can be used for the selection of a suitable binder in high shear mixer granulation.

Keywords: wet granulation, high shear mixer, pharmaceutical products, wetting, growth kinetic, surface free energy, solubility parameters, molecular simulation, molecular dynamic.

Remerciements

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Génie Chimique (LGC) de Toulouse (CNRS, UMR 5503) au sein de département « Réaction, Mélange & Séparation », équipe : Traitement et mise en forme des solides divisés en voie sèche. Ce travail a été réalisé en collaboration avec le département Procédés Systèmes Industriels de LGC et avec l'Institut de Recherche sur les Systèmes Atomiques et Moléculaires Complexes (IRSAMC-CNRS, UMR 5626) de l'Université Paul Sabatier (UPS). Je tiens à souligner ma fierté d'avoir intégrer cette collaboration et à en remercier vivement F. Calvo, V. Gerbaud et M. Hemati.

Je tiens à présenter mes plus sincères remerciements à M. Gilbert Casamatta, président de l'INP de Toulouse, d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Je suis très sensible à cet honneur. Qu'il soit assuré de mon plus profond respect.

J'exprime toute ma gratitude à M. Joël Bertrand, directeur de Laboratoire de Génie Chimique de Toulouse, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour avoir accepté de juger ce travail et d'y apporter sa touche particulière.

J'exprime mes profonds remerciements à mon directeur de thèse, le professeur Mehrdji Hemati, pour l'aide compétente qu'il m'a apportée, pour sa patience, son encouragement à finir ce travail et qui fut, pour moi, un interlocuteur scientifique de grande valeur. Son oeil critique m'a été très précieux pour structurer le travail et pour améliorer la qualité des différentes sections. Je le remercie vivement pour ses qualités d'encadrement.

Ensuite je tiens à remercier Vincent Gerbaud, chargé de recherche, pour m'avoir donné la possibilité d'étudier la modélisation moléculaire, pour m'avoir fait profiter de ses connaissances dans un domaine où je n'étais, et

ne suis encore, qu'un modeste débutant. Je le remercie pour ses précieux conseils ainsi que pour son enthousiasme et sa gentillesse.

Mme Dominique Chulia, professeur à l'université de Limoges, m'a fait l'honneur d'accepter d'être rapporteur de ma thèse. Pour cela je la remercie ainsi que pour ses jugements très pertinents sur mon manuscrit, tant sur le fond que sur la forme. Je remercie également M. Pierre Guigon, professeur à l'Université de Technologie de Compiègne, d'avoir accepté d'être rapporteur de ma thèse, ainsi que pour ses commentaires sur mon mémoire. Je lui exprime ma profonde gratitude.

Merci également aux autres membres du jury et aux invités qui ont accepté de juger ce travail et pour l'intérêt qu'ils y ont porté à mon travail : Sylvain Diguët, Daniel Steinmetz, Alain Lamure et en particulier Florent Calvo pour m'avoir accueilli dans le Laboratoire de Chimie et Physique Quantiques (IRSAMC-UPS) et pour sa grande disponibilité, sa rigueur scientifique, et ses précieux conseils qui ont fait progresser ce travail.

Un grand merci aux personnes avec lesquelles j'ai eu plaisir à travailler : Martine Auriol pour sa sympathie, sa disponibilité et pour ses précieux et pertinents conseils concernant les techniques de caractérisation, Marie-Line Pern, Jean Louis Nadalin et Michel Molinier pour leurs aides, leur implication et leur intérêt porté sur le travail que je réalisais.

Mes sincères remerciements à mes collègues : Cécile, Edgar, Laurie et Nathalie pour les moments passés ensemble au travail et pour le soutien et l'aide qu'ils m'ont apportés tout au long de ma thèse. Je leur exprime toute mon amitié. Je remercie également tous les permanents et doctorants du laboratoire de Génie Chimique pour l'intérêt et l'écoute qu'ils ont portés à l'avancement de ma thèse et aux conseils donnés.

Enfin, mes derniers mots sont adressés à ma famille, mes proches et mes amis pour le soutien apporté et qui ont toujours cru en moi.

SOMMAIRE

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| INTRODUCTION GENERALE | 11 |
| CHAPITRE I. SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE..... | 15 |
| A. QUELQUES DEFINITIONS | 15 |
| B. MODES DE LIAISON ENTRE PARTICULES | 17 |
| 1. <i>Forces d'interactions sans lien matériel</i> | 19 |
| a. Interaction à l'échelle moléculaire | 19 |
| i. Interaction intramoléculaire- ou énergie liante | 19 |
| ii. Les interactions intermoléculaires- ou énergie non liante..... | 20 |
| iii. Force de Van der Waals : Rappel | 24 |
| b. Modélisation des interactions macroscopiques | 25 |
| i. Approximation macroscopique : cas général | 25 |
| ii. Approximation macroscopique : Approche de Derjaguin..... | 27 |
| iii. Approximation macroscopique : Approche de Hamaker | 28 |
| iv. Approximation macroscopique : Approche de Lifshitz | 29 |
| v. Conclusion..... | 31 |
| vi. Force de Van der Waals : potentiel de paires de Lennard-Jones..... | 31 |
| vii. Calcul basé sur le potentiel de Lennard-Jones | 32 |
| c. Propriétés thermodynamiques | 33 |
| i. Densité d'énergie cohésive CED/ paramètre de solubilité..... | 33 |
| ii. Force d'interaction cohésives/adhésive | 34 |
| iii. Energie de surface et paramètres dérivés | 36 |
| 2. <i>Forces avec lien matériel</i> | 41 |
| a. Pont liquide immobile | 41 |
| b. Pont liquide mobile | 42 |
| C. GRANULATION HUMIDE..... | 44 |
| 1. <i>Procédés de granulation</i> | 44 |
| 2. <i>Caractéristiques de mélangeur granulateur à taux de cisaillement élevé</i> | 46 |
| 3. <i>Mécanisme d'agglomération</i> | 48 |
| a. Mouillage et nucléation | 50 |
| i. Paramètres thermodynamique de nucléation | 51 |
| ii. La cinétique de formation des nucléi | 51 |
| iii. Effet de la taille des gouttes de liquide | 53 |
| iv. Dispersion du liquide..... | 53 |
| v. Quantification de la distribution de solution liante | 54 |
| b. Croissance et densification..... | 55 |
| i. Forces statiques : Rumpf | 56 |
| ii. Force dynamique : Ennis | 58 |
| iii. Coalescence des granules déformables | 60 |
| iv. Effet de quelques paramètres sur la croissance des agglomérats | 62 |
| c. Rupture & attrition | 63 |
| 4. <i>Récapitulatif des phases de croissance</i> | 64 |
| D. CONCLUSION | 65 |
| E. NOMENCLATURE | 67 |
| CHAPITRE II. OUTILS EXPERIMENTAUX ET CARACTERISATIONS DES SYSTEMES SUPPORT/LIANT | 71 |
| A. DESCRIPTION DU PROCEDE DE GRANULATION | 71 |
| 1. <i>Généralités</i> | 71 |
| 2. <i>Description des éléments du procédé</i> | 72 |
| a. Mélangeur | 72 |
| a. La cuve de mélange..... | 73 |
| b. Système de pulvérisation..... | 74 |
| c. Système de séchage..... | 75 |
| d. Le panneau de commande | 75 |

| | | |
|------|-------------------------------------------------------------------------------|-----|
| B. | TECHNIQUES ET METHODES DE CARACTERISATION | 76 |
| 1. | <i>Solutions liantes</i> | 76 |
| 2. | <i>Supports solides et granulés</i> | 76 |
| a. | Analyse granulométrique | 77 |
| b. | Friabilité | 78 |
| 3. | <i>Interactions solide/liquide</i> | 79 |
| a. | Technique de la goutte posée | 80 |
| b. | Technique d'ascension capillaire en dynamique | 81 |
| c. | Technique d'ascension capillaire en statique | 82 |
| C. | CARACTERISATION DES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES MATIERES PREMIERES | 83 |
| 1. | <i>Propriétés des solutions liantes</i> | 83 |
| 2. | <i>Propriétés de supports solides</i> | 86 |
| a. | Cellulose microcristalline | 86 |
| i. | Propriétés physiques | 86 |
| ii. | Interaction moléculaire cellulose /eau | 90 |
| b. | Propriétés physiques du lactose | 92 |
| D. | CARACTERISATION DES ENERGIES DE SURFACE | 94 |
| 1. | <i>Aspect théorique</i> | 94 |
| a. | Angle de contact à l'équilibre – équation de Young | 94 |
| b. | Travail d'adhésion : équation Young-Dupré | 96 |
| c. | Energie de surface et ses paramètres dérivés | 96 |
| i. | Les interactions dispersive et polaire | 97 |
| ii. | Coefficient d'étalement liant-substrat | 99 |
| iii. | Paramètre d'interaction liant - substrat | 100 |
| 2. | <i>Aspect expérimental</i> | 101 |
| a. | Principe de la méthode goutte posée | 101 |
| b. | Protocole expérimental | 101 |
| i. | Choix des solvants tests | 101 |
| ii. | Préparation de l'échantillon solide : conditions du pastillage | 102 |
| iii. | Présentation et discussion des résultats | 104 |
| E. | CARACTERISATION DE LA MOUILLABILITE | 106 |
| 1. | <i>Aspect théorique de la mouillabilité</i> | 107 |
| a. | Ascension capillaire d'un liquide dans un lit fixe : méthode statique | 107 |
| 2. | <i>Présentation et discussion des résultats</i> | 108 |
| F. | CONCLUSION | 110 |
| G. | NOMENCLATURE | 111 |

CHAPITRE III. MODELISATION MOLECULAIRE DES PROPRIETES COHESIVES 113

| | | |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| G. | INTRODUCTION | 113 |
| H. | ESTIMATION DE LA DENSITE D'ENERGIE COHESIVE (CED) | 114 |
| 1. | <i>Méthodes expérimentales</i> | 114 |
| a. | Mesures directes - Cas d'un liquide simple | 114 |
| i. | Détermination indirecte | 116 |
| ii. | Mesures indirecte - Cas d'un solide | 117 |
| 2. | <i>Méthodes de contributions de groupes – relations semi empiriques</i> | 120 |
| 3. | <i>Discussion et conclusion</i> | 123 |
| 4. | <i>Modélisation directe des propriétés cohésives</i> | 124 |
| I. | SIMULATION MOLECULAIRE | 124 |
| 1. | <i>Généralités</i> | 124 |
| 2. | <i>Techniques numériques de mise en œuvre de la thermodynamique statistique</i> | 126 |
| 3. | <i>Méthode de détermination de la densité d'énergie cohésive par dynamique moléculaire</i> | 128 |
| a. | Introduction | 128 |
| b. | Procédure de simulation moléculaire | 128 |
| i. | Construction d'un système modèle | 128 |
| ii. | Minimisation de l'énergie du système | 130 |
| iii. | Cellule amorphe - condition aux limites périodiques | 130 |
| iv. | Dynamique moléculaire | 131 |
| v. | Détermination des propriétés cohésives en simulation | 132 |

| | | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| J. | PRESENTATION DES RESULTATS DE SIMULATION..... | 133 |
| 1. | <i>Liquide simple</i> | 133 |
| 2. | <i>Polymères et solides organiques étudiés</i> | 134 |
| 3. | <i>Discussion et conclusion</i> | 136 |
| K. | DETERMINATION DES PARAMETRES DE COHESION : COMPARAISON ENTRE LES RESULTATS DE SIMULATION MOLECULAIRE ET CEUX OBTENUS PAR LA DETERMINATION DES ENERGIES DE SURFACE | 139 |
| 1. | <i>Rappel et définition</i> | 139 |
| 2. | <i>Comparaison entre le modèle prédictif des énergies de surface et celui des paramètres de solubilité</i> | 140 |
| L. | APPLICATION DE L'APPROCHE DES PARAMETRES DE SOLUBILITE POUR LA PREDICTION DE LA MORPHOLOGIE D'UN MELANGE BINAIRE DE PARTICULES SOLIDES..... | 143 |
| M. | CONCLUSION..... | 147 |
| N. | NOMENCLATURE..... | 148 |

CHAPITRE IV. ETUDES EXPERIMENTALES DE LA GRANULATION HUMIDE EN MELANGEUR GRANULATEUR..... 149

| | | |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| A. | INTRODUCTION..... | 149 |
| B. | EXEMPLE TYPE..... | 150 |
| 1. | <i>Introduction</i> | 150 |
| 2. | <i>Profil de granulation : identification des phases de granulation</i> | 150 |
| C. | EFFET DES PARAMETRES DU PROCEDE..... | 155 |
| 3. | <i>Influence de la nature de système de la pulvérisation</i> | 155 |
| 4. | <i>Influence du débit de liquide (Q_L)</i> | 160 |
| 5. | <i>Effet de la vitesse de rotation (N)</i> | 163 |
| a. | Effet de la vitesse de rotation sur les propriétés des granulés obtenus..... | 165 |
| b. | Effet de la vitesse de rotation sur la cinétique de granulation..... | 170 |
| D. | INFLUENCE DES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DU COUPLE SUBSTRAT/SOLUTION LIANTE ET DE LA NATURE DE SOLIDE..... | 172 |
| 6. | <i>Influence des propriétés des solutions liantes</i> | 172 |
| a. | Définition des conditions opératoires..... | 173 |
| b. | Présentation et discussion des résultats..... | 175 |
| i. | Importance relative des forces interfaciales par rapport les forces capillaires..... | 175 |
| ii. | Influence du nombre capillaire visqueux, Ca_w sur la cinétique de granulation..... | 178 |
| ▪ | Effet du travail d'adhésion : $Ca_w < 1$ | 178 |
| ▪ | Récapitulatif des résultats : Effet des forces statiques ($Ca_w < 1$)..... | 182 |
| ▪ | Effet de la viscosité (forces dynamiques) : $Ca_w > 1$ | 184 |
| 2. | <i>Effet de la solubilité de support solide</i> | 187 |
| E. | LE CHOIX DU LIANT..... | 191 |
| F. | CONCLUSION..... | 193 |
| G. | NOMENCLATURE..... | 196 |

CHAPITRE V. PREDICTION DES STRUCTURES D'EQUILIBRE DES AGGLOMERATS PAR MINIMISATION MONTE CARLO..... 197

| | | |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| A. | INTRODUCTION..... | 197 |
| B. | POTENTIEL D'INTERACTION..... | 198 |
| 1. | <i>Potentiel Lennard-Jones atomique : rappels</i> | 198 |
| 2. | <i>Potentiel d'interaction de L-J : échelle mésoscopique</i> | 199 |
| C. | METHODES DE DETERMINATION DES STRUCTURES LES PLUS STABLES PAR MINIMISATION DE L'ENERGIE..... | 202 |
| 1. | <i>Méthode de Monte Carlo</i> | 203 |
| 2. | <i>Méthode de trempes</i> | 204 |
| D. | PRESENTATION DES STRUCTURES D'EQUILIBRE..... | 205 |
| E. | CONCLUSION..... | 209 |
| F. | NOMENCLATURE..... | 210 |

CONCLUSION GENERALE 211

Références..... 217
Annexe I Techniques d'analyse et de mesure 233
Annexe II La mouillabilité de solides : méthode dynamique..... 241

Introduction générale

Dans le domaine de la formulation et de la mise en forme solide, l'élaboration d'un produit possédant toutes les qualités requises nécessite de mettre en jeu le couplage de deux classes de paramètres. La première correspond aux paramètres thermodynamiques (ou physico-chimiques) locaux dépendant de la nature des liants et des poudres qui rentrent dans la composition du produit final. La deuxième correspond aux paramètres des procédés qui sont susceptibles d'intervenir tout au long d'étapes de fabrication.

Pour le moment, il existe dans les différentes industries concernées des connaissances pratiques sur les différents constituants de la formulation d'un produit solide. L'industrie pharmaceutique dispose d'un certain nombre de constituants homologués qui sont utilisés en fonction du savoir-faire des hommes de l'art. Ceux-ci utilisent déjà les concepts de la physico-chimie.

En revanche, la difficulté réelle rencontrée se présente dans le contrôle du procédé et dans la maîtrise des phénomènes mis en jeu lorsqu'il s'agit d'un changement de la formulation et du procédé de mise en forme ou d'une transposition de l'échelle. Pour cela, on met en œuvre habituellement, une étude systématique lourde portant sur l'évaluation de l'effet de tous les paramètres du procédé pour une formulation donnée. Ces efforts coûteux mais souvent efficaces ne permettent pourtant pas de relier les propriétés finales aux caractéristiques de l'outil de mise en forme et aux propriétés physico-chimiques des constituants. En effet, ces dernières propriétés microscopiques passent par des mesures des forces intermoléculaires, de nature chimique ou physique, qui s'appuient sur la caractérisation des paramètres de solubilité ou de cohésion et des énergies de surface. Les paramètres de solubilité décrivent une entité chimique dans sa globalité, tandis que les énergies de surface reflètent les propriétés de surface d'objets macroscopiques.

Les quelques travaux dans ce domaine montrent que cette démarche prometteuse permet de prévoir la mouillabilité, et donne également les tendances sur la qualité de l'agglomérat en fonction du couple particule/liant ou particule/solution liante. Cependant à cause du manque de connaissance en ce qui concerne la détermination des paramètres de solubilité, les auteurs

se sont rabattus sur des approches empiriques ou semi-empiriques. Pourtant, ces approches sont pionnières et permettent de prédire partiellement les tendances déjà observées.

Ainsi, ce travail s'inscrit dans le cadre d'un projet ambitieux dont l'objectif est de développer des méthodologies prédictives et des outils d'investigation tant sur le plan expérimental que théorique permettant de mieux choisir les paramètres thermodynamiques locaux et de procédé de mise en forme de produits par granulation humide afin d'assurer des propriétés d'usage bien définies des produits finaux.

Le travail de la thèse est orienté vers :

- la caractérisation des énergies de surface et de la mouillabilité du couple liant/substrat en utilisant des méthodes expérimentales,
- l'application de la modélisation moléculaire pour la détermination des paramètres de cohésion ou de solubilité des produits solides,
- une étude expérimentale portant sur l'effet des paramètres du procédé et thermodynamiques sur la cinétique de croissance des granulés dans un granulateur à fort taux de cisaillement.

Afin de situer le cadre des connaissances actuelles, le premier chapitre de ce mémoire est consacré à une synthèse bibliographique concernant les notions théoriques sur les forces des liaisons interparticulaires avec et sans lien matériel, l'intérêt pratiques des paramètres de solubilité et des énergies de surface et enfin les différents travaux portant sur la granulation en voie humide.

Le deuxième chapitre présente la description de l'outil expérimental de la granulation et des techniques de mesures et caractérisations utilisées. De plus, nous présenterons les résultats concernant :

- la détermination des énergies de surface qui nous permettent de dégager les tendances sur les modes et les intensités d'interactions entre le support et les liants,
- la mouillabilité des particules solides par les différentes solutions liantes employées.

Le troisième chapitre est consacré à la modélisation moléculaire des propriétés cohésives des liants et des supports solides. Nous nous intéressons, dans une première partie à

la détermination, par la dynamique moléculaire, du paramètre de solubilité ou de la densité d'énergie cohésive. A partir de ces données, nous allons déduire les forces d'interaction cohésive et adhésive de couples liant/substrat. Nous comparons par la suite les prédictions de cette approche, d'une part, avec celles déduites de nos mesures expérimentales des énergies de surface, et d'autre part, avec quelques résultats bibliographiques concernant le processus du mélange de poudre en voie sèche.

Le quatrième chapitre est consacré à l'étude expérimentale de la granulation humide en granulateur à fort taux de cisaillement et à la présentation et à la discussion d'une étude systématique portant sur l'influence :

- des paramètres du procédé (système de pulvérisation, débit de la solution liante et vitesse d'agitation),
- l'effet des propriétés physico-chimiques ou thermodynamiques de couple liant/solide (tension superficielle, angle de contact et viscosité de la solution liante),
- la solubilité du support solide

sur la cinétique de croissance et les propriétés des granulés formés.

Le dernier chapitre présente quelques perspectives de la modélisation moléculaire dans le processus du mélange de poudre en voie sèche. Cet outil numérique a montré sa capacité à prédire les modes et les intensités d'interaction pour les solides organiques ayant la même taille et pour des mélanges binaires ayant la même composition. Pour s'affranchir de ces limitations de taille et de composition, nous avons étudié par minimisation énergétique la structure d'agglomérats constitués de particules modèles. Nous avons développé et utilisé un certain nombre de méthodes théoriques et numériques visant à explorer plus en avant la relation complexe existant entre la taille de particules, la distance entre particules, les propriétés de surface d'énergie potentielle et les forces d'interaction interparticulaires qui sont à l'origine de l'agglomération.

Chapitre I. Synthèse bibliographique

Ce chapitre présente une synthèse bibliographique portant sur la granulation en voie humide des particules solides dans les mélangeurs granulateurs. Il est divisé en deux parties :

- la première partie concerne les modes de liaison entre les particules sans et avec lien matériel. Nous dévoilons tout d'abord l'origine des forces d'interaction sans lien matériel qui sont en principe dérivées des forces intervenant à l'échelle moléculaire. Via des approches macroscopiques, ces forces intermoléculaires sont généralisées aux interactions entre particules solides par la reproduction des différentes interactions moléculaires sous formes des propriétés thermodynamiques globales: le paramètre de solubilité et l'énergie de surface. Par la suite, nous présentons les liaisons avec lien matériel qui sont responsable de l'agglomération par formation des ponts interparticulaires.
- dans la deuxième partie, nous présentons les caractéristiques du procédé de granulation en voie humide et plus particulièrement le granulateur mélangeur à fort taux de cisaillement. De plus, nous définirons les trois étapes du processus de granulation : nucléation/mouillage, croissance/consolidation et rupture/ attrition. Ainsi, nous citerons les effets des paramètres physico-chimiques et technologiques sur les mécanismes intervenant pendant ces différentes étapes.

A. Quelques définitions

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 de 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 de diminuer l'énergie nécessaire à la compression et d'assurer la cohésion des particules après la mise en forme. Par conséquent, il est important d'établir des outils permettant de prédire les liens entre les propriétés des produits et les paramètres clefs tant thermodynamiques que physico-chimiques qui caractérisent les interactions liant/substrat.

Ces outils seront par la suite utilisés pour aider le formulateur à choisir le liant le plus approprié.

Le terme de granulation ou d'agglomération désigne le mécanisme d'agrégation de fines particules entre elles afin de former de grosses particules appelées agglomérats.

D'une manière générale, les procédés de la granulation peuvent être divisés en différentes familles : agglomération thermique (ou frittage), agglomération sélective, granulation en voie sèche (ou compaction), et granulation en voie humide.

Parmi ces différentes familles de procédés, celles les plus employées dans la branche de la mise en forme des produits pharmaceutiques sont les procédés de granulation en voie sèche et en voie humide.

La granulation en voie sèche est généralement appliquée aux matériaux sensibles à la chaleur ou pouvant agir avec le solvant (eau par exemple). Dans ce procédé, le liant sous forme de poudre est mélangé avec le lot de solide qu'on désire granuler. Après le mélange la matière sèche subit une compression, pour former des compacts durs et denses, dont la taille varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres.

En ce qui concerne la granulation en voie humide, étudiée dans ce travail, elle comporte plusieurs étapes élémentaires consécutives :

1. le mouillage : la poudre est mouillée par une phase liquide qui peut être un solide fondu, une solution ou une suspension contenant un liant,
2. la croissance des granulés : sous l'effet de l'addition de liquide et de l'agitation de la masse granulaire, les particules mises en mouvement rencontrent le liquide et d'autres particules. Ainsi, lorsque la quantité du liquide dans le milieu granulaire devient supérieure à une valeur critique, la présence du pont liquide conduit au phénomène d'agglomération,
3. le séchage : cette opération permet l'évaporation du solvant présent dans les agglomérats humides conduisant ainsi à la formation de ponts solides. Ces derniers assurent la cohésion finale des agglomérats. Cette étape peut être réalisée dans le même appareil ou dans un appareil annexe.

Le succès de la granulation est essentiellement lié aux interactions de différents phénomènes qui dépendent fortement des :

- paramètres technologiques liés au procédé,

- propriétés physico-chimiques ou thermodynamiques des composés rentrant dans la composition finale des agglomérats qui agissent sur les forces de liaisons interparticulaires.

B. Modes de liaison entre particules

L'agglomération des particules dépend des propriétés physico-chimiques des produits. La plupart des travaux réalisés dans le domaine de l'agglomération exploite les conclusions des études de Rumpf [1958, 1974]. Cet auteur a recensé les différentes liaisons existant entre les particules solides, en présence ou non de lien matériel. Il a montré la contribution des forces interfaciales, des couches adsorbées, des liaisons capillaires et des forces intermoléculaires d'attraction. Ces liaisons peuvent être divisées en deux groupes (Figure I-1):

1. les liaisons existant en présence de lien matériel :

- les ponts solides, créés par transfert de matière (fusion, frittage, recristallisation de substances dissoutes, réaction chimique),
- les ponts quasi- liquides, peu mobiles ou à mobilité restreinte, engendrés par des macromolécules ou des polymères de haute viscosité qui forment des liaisons fortes très proches des ponts solides,
- les liaisons dues à des liquides mobiles (ponts liquides) et créées par des forces de capillarité et de tensions interfaciales.

2. les liaisons existant sans lien matériel :

- l'enchevêtrement mécanique dû à la forme et à la rugosité de surface de particules,
- les liaisons de type Van der Waals, hydrogènes, électrostatiques, magnétiques. Ces liaisons immatérielles ne peuvent s'établir que si les distances interparticulaires sont faibles. Les forces d'attraction deviennent efficaces quand les particules sont distantes de moins de 0,01 μm . Elles sont négligeables pour des distances supérieures à 1 μm . D'autre part, elles jouent un rôle prépondérant quand la taille des particules est inférieure à 100 μm . Compte tenue de l'irrégularité de surface de la plupart des solides, il ne pourrait pratiquement jamais s'établir de telles liaisons. Cependant si le matériau est suffisamment plastique, les déformations pendant l'agglomération peuvent niveler les irrégularités de surface et créer les surfaces de contact nécessaires.




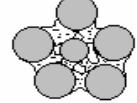




| sans lien matériel | avec lien matériel |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| enchevêtrement  | pont liquide  |
| Van der Waals  | capillarité liquide  |
| électrostatique : | |
| isolant  | pont solide  |
| conducteur  | frittage  |

Figure I-1 Force de liaisons

La Figure I-2 représente l'importance des différentes liaisons interparticulaires en fonction de la taille des particules. Les liaisons immatérielles sont les plus faibles, elles lient préférentiellement les petites particules. Les liaisons les plus fortes sont dues aux ponts solides.

Les travaux de Schubert [1981] permettent de mieux comprendre l'importance des différentes forces élémentaires intervenant lors de la cohésion en fonction de la taille des particules. Il a montré que pour les particules de tailles inférieures à 100 μm , les forces de Van der Waals sont prédominantes par rapport aux autres forces intervenant lors de la cohésion sans lien matériel. Outre la taille des particules, la rugosité de la surface des particules a également une influence non négligeable sur les forces d'adhésion [Rumpf, 1974]. En effet, les travaux de Schubert ont montré que, pour des valeurs inférieures à $10^{-2}\mu\text{m}$, les aspérités présentes à la surface du solide augmentent la distance entre les particules et diminuent donc les forces d'adhésion interparticulaires. Au-delà de cette valeur, on observe les phénomènes opposés.

En ce qui concerne les ponts liquides, leur intensité dépend du volume de liquide présent dans le ménisque et ce par l'intermédiaire de l'angle de mouillage solide/liquide. Schubert [1981] a démontré que pour des valeurs de l'angle de mouillage supérieur à 70° , la force d'adhésion ne varie pratiquement pas avec la distance entre particules.

Dans cette étude, nous allons traiter les liaisons existantes avec et sans lien matériel en tenant compte principalement des forces d'interaction de Van der Waal et des forces liées aux ponts liquides à mobilité restreinte et aux ponts liquides mobiles.

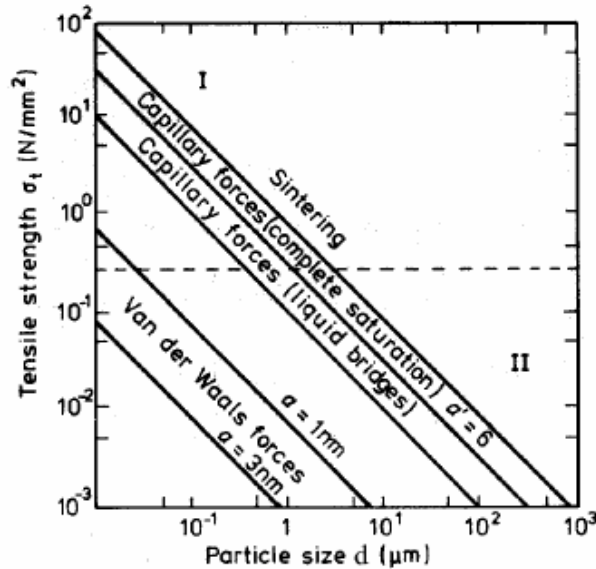


Figure I-2 La résistance à la traction selon les différents mécanismes de liaison en fonction de la taille des particules

1. Forces d'interactions sans lien matériel

Dans ce paragraphe, nous présentons les différentes forces intervenant à différentes échelles (de molécule et de particule). Sachant que les interactions à l'échelle de particule reposent sur une généralisation des modèles préalablement décrits à l'échelle moléculaire. Ainsi, nous consacrons la première partie de ce paragraphe à une description sommaire de ces modèles. De plus, il faut préciser que le principe de différents modèles tant théoriques que semi-empiriques utilisés pour la détermination des paramètres thermodynamiques (énergies de surface, paramètres de solubilité) repose aussi sur la généralisation des modèles moléculaires.

a. Interaction à l'échelle moléculaire

Les forces d'interactions à l'échelle moléculaire peuvent être décomposées en deux grandes rubriques : les forces d'interaction intramoléculaire (énergie liante) et les forces d'interaction intermoléculaire (énergie non liante).

i. Interaction intramoléculaire- ou énergie liante

Les interactions intramoléculaires correspondent à des énergies de déformation des liaisons, des angles de valence et aux énergies de torsion :

$$E_{\text{intramoléculaire}} = E_{\text{élongation}} + E_{\text{pliage}} + E_{\text{Torsion}} \quad \text{équation I-1}$$

- $E_{\text{élongation}}$ représente l'énergie de déformation des longueurs de liaison,
- E_{pliage} représente l'énergie de déformation des angles de valence,
- E_{torsion} représente l'énergie de déformation dièdre.

Les termes énergétiques représentant la déformation des liaisons et des angles de valence sont généralement représentés par des fonctions harmoniques de Hooke de la forme suivante :

$$E_{\text{intramoléculaire}} = \frac{1}{2} k' (x - x_0)^2 \quad \text{équation I-2}$$

où k' est la constante harmonique et x_0 est la valeur moyenne autour de laquelle x oscille. Leurs valeurs peuvent être déterminées par des calculs de mécanique quantique et sont connues pour un grand nombre de liaisons.

Précisons que pour un système donné, les forces intramoléculaires interviennent essentiellement dans le calcul de l'énergie totale du système, lors d'une simulation par dynamique moléculaire, mais elles n'affectent pas les énergies de liaison intermoléculaire. Dans ce chapitre nous mettons essentiellement l'accent sur les différents modèles développés pour les interactions intermoléculaires qui ont un intérêt lors de la mise en forme des particules solides.

ii. *Les interactions intermoléculaires- ou énergie non liante*

Les liaisons physiques résultent de forces intermoléculaires s'exerçant entre atomes ou molécules distincts, en contraste avec les liaisons chimiques qui mettent en jeu les forces intramoléculaires. En comparaison avec le changement complet des orbitales lors de la formation de liaisons chimiques, les distributions électroniques sont peu perturbées dans les liaisons physiques. Les forces intervenant dans les liaisons physiques sont généralement classées de la façon suivante :

- les *forces répulsives* ont les mêmes origines que les interactions covalentes mais sont de signe opposé. Elles résultent du recouvrement des orbitales électroniques lorsque les molécules se rapprochent à très courte distance. Elles ont une très courte portée et une croissance extrêmement rapide lorsque les molécules se rapprochent.

- les *forces coulombiennes*, de nature électrostatique, s'exercent entre ions, entre un ion et un dipôle fixe ou entre un ion et un dipôle mobile.
- les *forces dipolaires* : l'interaction entre deux molécules polaires proches est semblable à celle entre deux petits aimants. L'expression correspondante à l'interaction entre deux dipôles mobiles, dite de Keesom, est l'un des trois termes constitutifs des interactions (en $1/r^6$) de Van der Waals.
- les *forces de polarisation* sont celles existantes entre les distributions de charges induites par les champs de polarisation. Dans le cas d'un dipôle mobile au voisinage d'une molécule non polaire, l'énergie d'interaction (en $1/r^6$) correspond au terme dit de Debye dans les interactions générales de Van der Waals.
- les *forces de dispersion* sont d'origine quantique et créées par les interactions de dipôles instantanés. Cette interaction est la contribution la plus importante des forces attractives, mêmes pour l'attraction entre molécules polaires. L'expression (en $1/r^6$) de London constitue le troisième terme de l'interaction totale de Van der Waals.
- les *forces d'association* sont des interactions attractives conduisant à la formation de liaisons hydrogène entre des atomes électronégatifs tels que O, N, F, Cl et des atomes H ayant par ailleurs une liaison covalente avec des atomes similaires.

Le Tableau I-1 résume les caractéristiques des diverses liaisons physiques. La Figure I-3 représente les intensités et les portées des forces. Les énergies y sont portées en de $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ou de $\text{kT}/\text{molécule}$. La Figure I-3 montre que les forces de dispersion de van der Waals sont généralement plus importantes que celles dépendantes de l'induction ou de l'orientation (qui peuvent être alors négligées), sauf pour les petites molécules très polaires (comme l'eau).

Tableau I-1 L'intensité, l'expression et la portée des différentes interactions non liées ; (k_B représente la constante de Boltzmann, T la température absolue en K, μ moment dipolaire, α la polarisabilité, h la constante de Plank (6.626×10^{-34} J.s), ze la charge et ν la fréquence de fluctuation (s^{-1}).





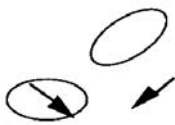

| Liaisons physiques | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Origine | Intensité | Portée | Expression |
| <p><i>Répulsive</i></p>  | Très intense | $\frac{1}{r^9}$ à $\frac{1}{r^{16}}$ Très courte | $Ae^{-r/\lambda}$ $(\sigma/r)^n$ |
| <p><i>Coulombienne</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ion-ion  • Ion-dipôle fixe  • Ion-dipôle mobile  | <p>~ 300 kT Très intense</p> <p>~100 kT Intense</p> <p>~kT Moyenne</p> | <p>$\frac{1}{r}$ Très longue</p> <p>$\frac{1}{r^2}$ Longue</p> <p>$\frac{1}{r^4}$ Moyenne</p> | <p>$\frac{z_1 z_2 e^2}{4\pi\epsilon_0 r}$</p> <p>$\frac{ze\mu\cos\theta}{4\pi\epsilon_0 r^2}$</p> <p>$\frac{(ze)^2\mu^2}{6(4\pi\epsilon_0)^2 kT r^4}$</p> |
| <p><i>Dipolaire</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 dipôles fixes  • 2 dipôles mobiles  | <p>~kT Moyenne</p> <p>< kT Faible</p> | <p>$\frac{1}{r^3}$ Longue</p> <p>$\frac{1}{r^6}$ Courte</p> | <p>$\frac{\mu_1\mu_2}{4\pi\epsilon_0 r^3} [2\cos\theta_1\cos\theta_2 - \sin\theta_1\sin\theta_2\cos\varphi]$</p> <p><i>Keesom</i> $\frac{\mu_1^2\mu_2^2}{3(4\pi\epsilon_0)^2 kT r^6}$</p> |

Tableau II-1 L'intensité, l'expression et la portée des différentes interactions non liées (suite 1)

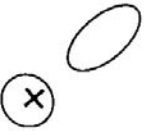



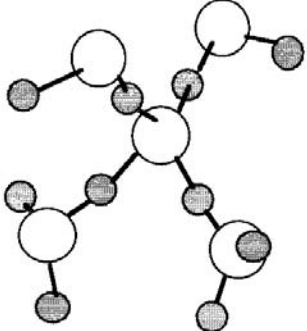
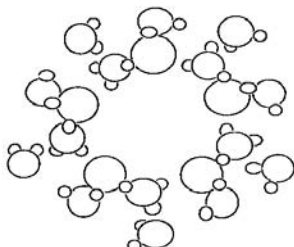
| | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <p><i>Polarisation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ion-molécule non polaire  <ul style="list-style-type: none"> • Dipôle fixe-molécule non polaire  <ul style="list-style-type: none"> • Dipôle mobile-molécule non polaire  | <p>~ kT Moyenne</p> | <p>$\frac{1}{r^4}$ Moyenne</p> | <p>$\frac{(ze)^2\alpha}{2(4\pi\epsilon_0)^2r^4}$</p> |
| <p><i>Dispersion</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Deux molécules non polaires  | <p>~ kT Moyenne</p> | <p>$\frac{1}{r^6}$ Courte</p> | <p><i>London</i></p> $\frac{3}{4} \frac{h\nu\alpha^2}{(4\pi\epsilon_0)^2r^6}$ |
| <p><i>Association</i></p>  | <p>~ 10 kT Intense</p> | <p>Moyenne</p> | <p>Complexe, plusieurs termes</p> |

Tableau II-1 L'intensité, l'expression et la portée des différentes interactions non liées (suite 2)

| | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------|---------------|
| <i>Hydrophobe</i> | | | |
|  | Intense | $e^{r/\lambda}$ Longue | Très complexe |

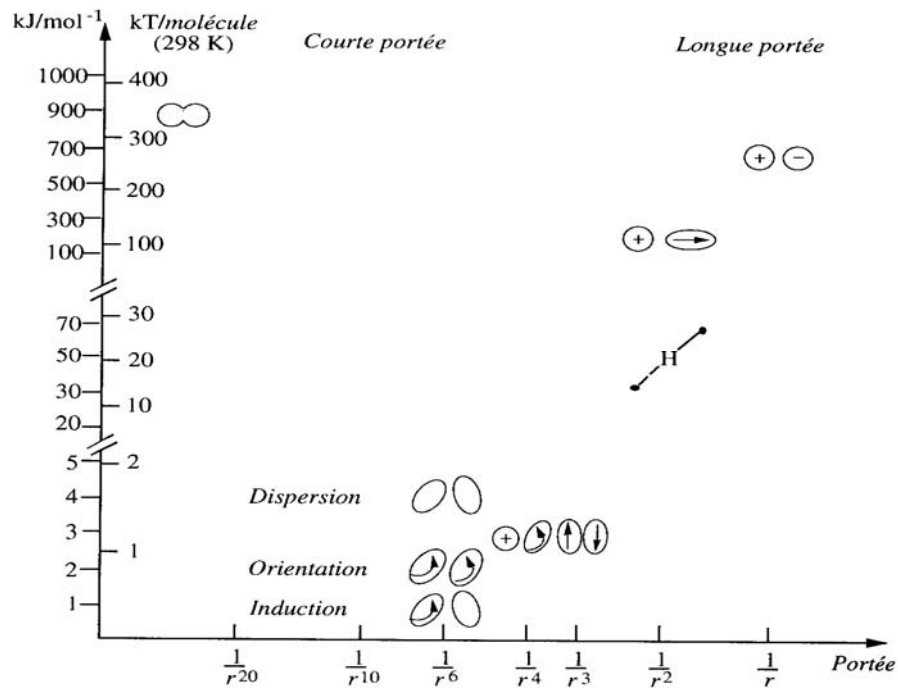


Figure I-3 Interactions attractives

iii. Force de Van der Waals : Rappel

L'existence des interactions attractives entre deux atomes neutres a été postulée pour la première fois par Van der Waals en 1873, pour expliquer certains phénomènes anormaux observés dans les gaz et liquides non idéaux. Van der Waals a observé que les écarts à la loi des gaz parfaits :

$$PV = R_g T \quad \text{équation I-3}$$

(P , pression ; V , volume molaire ; R_g , constant de gaz parfait ; T , température) étaient causés apparemment par une interaction interatomique ou intermoléculaire entre les atomes ou les molécules du gaz inerte [Van der Waals, 1873, 1899]. Ces interactions intermoléculaires non covalentes et non électrostatiques sont nommées par la suite : forces van der Waals. Ces forces comprennent trois phénomènes différents, mais étroitement liés :

- les forces d'orientation ou les interactions dipôle–dipôle, décrites par Keesom,
- les forces d'induction ou les interactions dipôle-dipôle induit, décrites par Debye,
- les forces de dispersion ou les interactions dipôle instantané -dipôle induit, décrites par London.

Les trois potentiels (énergies) d'interaction (V) Van der Waals sont inversement proportionnels à la sixième puissance de la distance interatomique (r) :

$$V_{Keesom} = \frac{\mu^4}{kTr^6} \quad \text{équation I-4}$$

$$V_{Debye} = \frac{\alpha^2}{r^6} \quad \text{équation I-5}$$

$$V_{London} = \frac{3}{4} \frac{\alpha^2 h_{Plank} \nu}{r^6} \quad \text{équation I-6}$$

k représente la constante de Boltzmann, T la température absolue, μ moment dipolaire, α la polarisabilité, h_{Plank} la constante de Plank ($6,626 \times 10^{-34}$ J.s) et ν la fréquence de fluctuation (s^{-1}).

b. Modélisation des interactions macroscopiques

i. Approximation macroscopique : cas général

En général, le potentiel d'interaction attractive entre deux molécules peut être exprimé sous la forme :

$$V(r) = -\frac{C}{r^n} \quad \text{équation I-7}$$

où C est une constante dépendant de paramètres moléculaires, r , la distance entre deux atomes.

Par sommation par paire des propriétés des molécules individuelles et en supposant que ces propriétés sont additives et non retardées (retardement causé par une vitesse finie, de la lumière, de la propagation des champs électromagnétiques lors d'interaction entre deux atomes), Israelachvili [1991] a intégré le potentiel d'interaction entre une molécule et une surface plane, constituée d'un nombre N des molécules de même nature. Il a démontré que l'énergie d'interaction s'exprime par :

$$V(r) = -\frac{2\pi C\rho}{(n-2)(n-3)r^{n-3}} \quad \text{équation I-8}$$

Pour $n > 3$.

où r est la distance entre la molécule et la surface plane, ρ , la densité de molécules constituant la surface.

Dans le cas où $n=6$ (forces de Van der Waals), l'énergie d'interaction est donnée par :

$$V(r) = -\frac{\pi C\rho}{6r^3} \quad \text{équation I-9}$$

Ainsi, la force d'interaction est alors :

$$F = \frac{d(V)}{d(r)} = -\frac{\pi C\rho}{2r^4} \quad \text{équation I-10}$$

À partir de cette approximation, Israelachvili [1991] a pu exprimer l'énergie d'interaction pour les différentes configurations : sphère/surface plane, sphère/sphère et surface plane/surface plane (Tableau I-2).

Les propriétés des solides et des liquides, l'énergie ou la tension de surface, sont calculées par la détermination des forces de liaisons moléculaires, c'est-à-dire les forces d'interaction proches des contacts moléculaires en négligeant les forces à longue distance. La situation est différente lorsqu'on considère les interactions de particules macroscopiques : l'énergie d'interaction dépend non seulement de la distance séparant les corps interagissant mais aussi de leurs tailles. Par exemple, l'énergie d'interaction entre une sphère et une surface plane, qui est proportionnelle au rayon de la sphère et inversement proportionnelle à la distance ($1/r$), est plus faible que l'énergie d'interaction entre deux atomes.

Tableau I-2 Energie d'interaction entre les corps macroscopiques ; R est le rayon de sphère

| Interaction | Potentiel d'interaction | Potentiel de Van der Waals (n=6) |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Sphère/ surface ($r \ll R$) | $V = -\frac{4\pi^2 C\rho^2 R}{(n-2)(n-3)(n-4)(n-5)r^{n-5}}$ | $V = -\pi^2 C\rho^2 R/6r$ |
| Sphère/ sphère ($r \ll R$) | $V = -\frac{2\pi^2 C\rho^2 R}{(n-2)(n-3)(n-4)(n-5)r^{n-5}}$ | $V = -\pi^2 C\rho^2 R/3r$ |
| Surface/surface | $V = -\frac{2\pi C\rho^2}{(n-2)(n-3)(n-4)r^{n-4}}$ | $V = -\pi C\rho/12r^2$ |

ii. Approximation macroscopique : Approche de Derjaguin

La force d'interaction entre deux sphères de rayon R_1 et R_2 peut s'exprimer de la façon suivante :

$$F(r) = 2\pi \left(\frac{R_1 R_2}{R_1 + R_2} \right) V(r) \quad \text{équation I-11}$$

où $V(r)$ est l'énergie d'interaction entre deux surfaces planes séparées d'une distance r . Cette approximation appelée approximation de Derjaguin [1934], s'applique pour tout type de forces d'interaction, attractives ou répulsives, tant que le domaine d'interaction est inférieur aux rayons des sphères.

Il faut préciser que cette approche est établie en supposant que les particules sont sphériques, non poreuses et non déformables.

A partir de cette approximation, on peut déduire que :

- si $R_2 \gg R_1$, $F(r) = 2\pi R_1 V(r)$ c'est le cas d'interaction entre une sphère et une surface plane,
- si les deux sphères ont la même taille $R=R_1=R_2$, on obtient : $F(r) = \pi R V(r)$, ce qui correspond à la moitié de potentiel d'interaction entre une sphère et une surface plane,
- si les deux sphères sont en contact (r proche de la distance interatomique), le potentiel d'interaction peut être associé à deux fois l'énergie de surface, 2γ , on obtient ainsi :

$$F_{adhésion} = \frac{4\pi\gamma R_1 R_2}{(R_1 + R_2)} \quad \text{équation I-12}$$

avec $F_{adhésion}$ est la force d'adhésion entre deux sphères.

Il faut préciser que les forces répulsives s'exerçant sur une très courte distance pourront être négligées dans le cas de particules macroscopiques. L'ensemble des forces s'appliquant entre particules, surtout les forces de Van der Waals, sont les mêmes que celles intervenant entre molécules mais elles se manifestent différemment du fait de la distance qui les séparent.

iii. *Approximation macroscopique : Approche de Hamaker*

En se basant sur les approches microscopiques (propriétés additives et non retardées des molécules), Hamaker [1937] a calculé pour la première fois l'énergie d'interaction dispersive entre les particules macroscopiques. Le potentiel ou l'énergie d'interaction entre ces différents corps est représenté sur la Figure I-4. Elle est exprimée en fonction d'une constante A_H appelée constante de Hamaker. Cette constante désigne des interactions dispersives de Van der Waals entre deux corps à courte distance. Elle est exprimée par :

$$A_H = \pi^2 C_i^2 \beta_{ii} \quad \text{équation I-13}$$

C_i représente le nombre d'atomes par unité de volume et β_{ii} est une constante considérée identique à celle de l'équation de London pour l'interaction entre deux atomes i :

$$\beta_{ii} = \frac{3}{4} \alpha^2 h_{plank} \nu$$

Pour deux corps i et j , les paramètres d'interaction s'obtiennent par :

$$\beta_{ij} = \sqrt{\beta_{ii} \beta_{jj}} \quad \text{Il s'en suit que :} \quad A_{ij} = \sqrt{A_{ii} A_{jj}}$$

Padday et Uffindell [1968] ont appliqué l'approche de Hamaker pour le calcul théorique des valeurs des tensions superficielles des alcanes (produits non polaires) en considérant que la phase liquide peut être modélisée comme une configuration surface plane /surface plane séparée par une distance équivalente au diamètre de collision. Dans ce cas le potentiel d'interaction est égal au travail de cohésion de substance considérée comme égale à deux fois de sa tension superficielle :

$$W_{ii} = 2\gamma_{ii} = \frac{A_{ii}}{12\pi r_{ii}^2} \quad \text{équation I-14}$$

W_{ii} est le travail de cohésion de substance i .

Les résultats obtenus ont montré que cette approche donne des bonnes prédictions des valeurs expérimentales de la tension superficielle des liquides non-polaires.

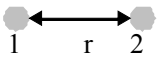

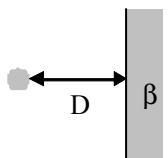
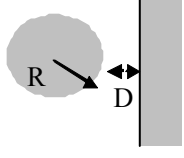
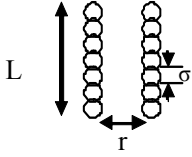
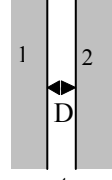
| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Deux atomes</p>  $V = -C/r^6$ | <p>Deux sphères</p>  $V = -\frac{A_{12}}{6D} \frac{R_1 R_2}{(R_1 + R_2)}$ |
| <p>Atome- surface</p>  $V = -\pi C q / 6D^3$ | <p>Sphère-surface</p>  $V = -\frac{A_{12} R}{6D}$ |
| <p>Deux chaînes moléculaires en parallèle</p>  $V = -3\pi C L / 8\sigma^2 r^5$ | <p>Deux surfaces</p>  $V = -\frac{A_{12}}{12\pi D^2}$ |

Figure I-4 Energie d'attraction (dispersion) entre différentes configurations

[Israelachvili, 1991]

iv. Approximation macroscopique : Approche de Lifshitz

Par dissimilitude avec l'approche de Hamaker [1937], qui ne considère que de simples interactions atomiques, l'approche macroscopique suivie par Lifshitz [1955] traite l'ensemble de la matière. Les forces de dispersion dans cette approche ont été dérivées en termes de propriétés macroscopiques des corps agissants l'un sur l'autre, tels que leurs constantes diélectriques et indices de réfraction. Ainsi cette théorie permet de prendre en considération l'effet du milieu.

La théorie d'interaction en phase condensée de Lifshitz [1955] tire son origine des équations de Maxwell, où les champs électriques et magnétiques sont sujets à des fluctuations temporelles rapides.

L'expression générale de l'énergie d'interaction entre deux surfaces planes est exprimée par :

$$V = -\frac{A}{12\pi r^2} \quad \text{équation I-15}$$

Selon la théorie de Lifshitz [1955], les constantes de Hamaker A_{132} et A_{131} entre deux matières 1 et 2 dans un milieu 3 et entre deux matières 1 et 1 dans un milieu 3, sont respectivement exprimées par (Israelachvili, 1991) :

$$A_{132} = \frac{3}{4} kT \left(\frac{\varepsilon_1 - \varepsilon_2}{\varepsilon_1 + \varepsilon_2} \right) \left(\frac{\varepsilon_2 - \varepsilon_3}{\varepsilon_2 - \varepsilon_3} \right) + \frac{3h\nu_e}{8\sqrt{2}} \frac{(n_1^2 - n_3^2)^{0.5} (n_2^2 - n_3^2)^{0.5}}{(n_1^2 + n_3^2)^{0.5} (n_2^2 + n_3^2)^{0.5} \left[(n_1^2 + n_3^2)^{0.5} + (n_2^2 + n_3^2)^{0.5} \right]}$$

équation I-16

et

$$A_{131} = \frac{3}{4} kT \left(\frac{\varepsilon_1 - \varepsilon_2}{\varepsilon_1 + \varepsilon_2} \right)^2 + \frac{3h\nu_e}{16\sqrt{2}} \frac{(n_1^2 + n_3^2)^2}{(n_1^2 - n_3^2)^{3/2}}$$

équation I-17

Avec ε_1 , ε_2 et ε_3 sont les constantes diélectriques et n_1 , n_2 et n_3 sont les indices de réfraction. Dans ces équations, le premier terme correspond à une fréquence zéro de l'énergie de Van der Waals (comprenant les énergies d'interaction de Keesom et de Debye), tandis que le deuxième terme représente l'énergie de dispersion de London. ν_e est la fréquence d'absorption en ultraviolet UV.

Israelachvili [1991] a calculé les constantes de Hamaker de différents liquides et solides à partir des données de leur indice de réfraction. Il a ensuite effectué une comparaison entre l'énergie de surface de ces composés mesurées expérimentalement et celle calculée par :

$$\gamma_i = \frac{A_{ii}}{24\pi r^2} \quad \text{équation I-18}$$

r étant la distance de séparation entre deux plaques semi infinies lorsqu'elles sont en contact Van der Waals ($r=0,165$ nm). Cette confrontation est limitée à des composés non polaires ou de faibles polarités. Il a constaté une sous-estimation des valeurs déterminées par l'indice de réfraction pour certains composés polaires.

Il faut noter que ces résultats sont en accord avec ceux de Paddy et Uffindell qui ont calculé les valeurs des tensions de surface de différents liquides non polaires (n-alcanes) en utilisant l'approche de Hamaker.

v. Conclusion

Au niveau macroscopique, les trois composantes des forces de Van der Waals décroissent en fonction de la distance r . La constante de Hamaker est proportionnelle à la composante apolaire de l'énergie de surface. Pour une matière condensée, elle peut être déterminée à partir de la composante apolaire de l'énergie de surface dont la valeur peut être obtenue par mesure de l'angle de contact avec un liquide apolaire de haute énergie.

La critique pouvant être apportée à ces approximations est la non prise en compte des interactions de type répulsives et des autres types d'interactions de Van der Waals. Autrement dit, ce modèle ne concerne que des substances non polaires ou peu polaires. L'approche présentée dans le paragraphe suivant, reposant sur le potentiel de paires de Lennard-Jones, a été établie pour palier ces lacunes.

vi. Force de Van der Waals : potentiel de paires de Lennard-Jones

La plus connue des fonctions de potentiel de type de Van der Waals est la fonction de Lennard-Jones 12-6, dans laquelle les énergies d'attraction et de répulsion sont définies par une seule et même expression qui s'écrit pour les deux molécules, i et j sous la forme :

$$E_{ij} = E_{rep} + E_{attr} = \sum \sum 4\epsilon_{ij}^{LJ} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}^{LJ}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}^{LJ}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad \text{équation I-19}$$

où l'indice i représente les atomes de la première molécule et l'indice j ceux de la deuxième molécule.

Cette équation contient deux paramètres ajustables : le diamètre de collision σ_{ij}^{LJ} qui est la distance minimale d'approche entre les deux atomes i et j pour laquelle l'énergie entre deux atomes est nulle et la profondeur du puits ϵ_{ij}^{LJ} qui représente le minimum de l'énergie potentielle, ce qui correspond à l'interaction la plus stable. La Figure I-5 donne la forme de l'énergie potentielle en fonction de la distance r . Le diamètre et le paramètre énergétique s'obtiennent à partir de ceux des corps purs et en utilisant des règles de mélange classiques, dont celle de Lorentz-Berthelot, qui propose une loi de mélange quadratique pour le paramètre énergétique et une loi de mélange arithmétique pour le paramètre géométrique, c'est à dire :

$$\sigma_{ij}^{LJ} = \frac{\sigma_{ii}^{LJ} + \sigma_{jj}^{LJ}}{2} \quad \text{équation I-20}$$

$$\epsilon_{ij}^{LJ} = \sqrt{\epsilon_{ii}^{LJ} \epsilon_{jj}^{LJ}} \quad \text{équation I-21}$$

Les paramètres σ_{ii}^{LJ} , σ_{jj}^{LJ} , ϵ_{ii}^{LJ} et ϵ_{jj}^{LJ} sont les paramètres énergétiques du potentiel Lennard-Jones pour des atomes identiques.

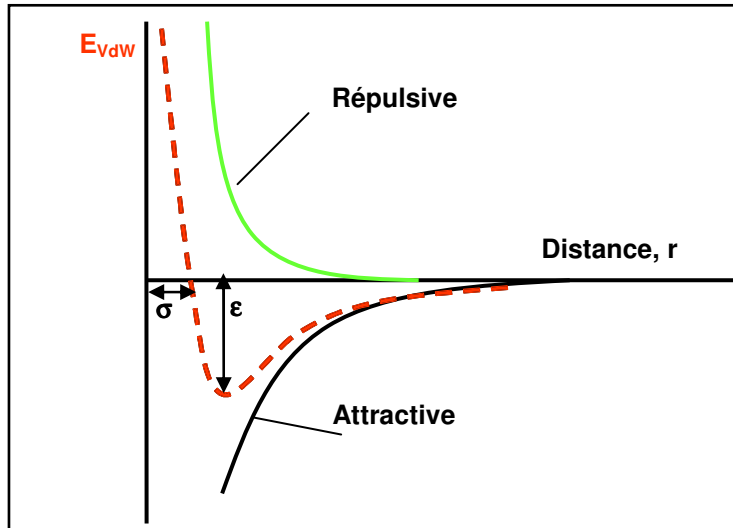


Figure I-5 Potentiel de Lennard Jones

vii. Calcul basé sur le potentiel de Lennard-Jones

La plupart des travaux portant sur les interactions entre deux corps reposent sur les conclusions des études de Gardon [1977] qui décrivent les forces d'interaction de Van der Waals par le potentiel de paire de Lennard-Jones sous la forme suivante :

$$E = \frac{\varpi}{r^6} + \frac{\nu}{r^{12}} \quad \text{équation I-22}$$

où ϖ regroupe les interactions attractives et ν représente les interactions répulsives.

A partir du calcul d'énergie d'interaction entre deux sphères, séparées par une distance correspondant à la distance d'équilibre (diamètre de collision) et en se basant sur les approximations macroscopiques (les interactions entre chaque point de chaque sphère et ceux de l'autre sphère sont additives), différentes propriétés thermodynamiques ont été calculées à partir de paramètres de Lennard-Jones. Ces paramètres sont présentés dans le Tableau I-3, et seront décrits dans le paragraphe suivant.

Tableau I-3 Paramètres thermodynamiques macroscopiques ; N_A et N_B sont les nombres de sites interagissant par unité de volume, f , une constante, λ_A et λ_{AB} représentent la distance d'équilibre entre deux sphères

| Paramètres | Expression |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Densité d'énergie cohésive de composé A : CED | $3,04 \times 10^{64} \frac{\varpi_A}{fV_m^3}$ |
| Energie de surface de composé A : γ_A | $0,0625\pi N_A^2 \varpi_A / \lambda_A^2 \sim \varpi_A / V_m^{8/3}$ |
| Travail d'adhésion entre AB : W_{AB} | $0,0625\pi N_A N_B \varpi_{AB} / \lambda_{AB}^2$ |

c. Propriétés thermodynamiques

La caractérisation de certaines propriétés physico-chimiques des solides (point de fusion, interaction interparticulaire) passe par la connaissance de leur énergie de cohésion. L'approche la plus couramment utilisée pour quantifier cette énergie est celle qui prend en compte les paramètres de solubilité et l'énergie de surface. Il existe de nombreuses lois de puissance reliant les concepts de paramètres de solubilité et l'énergie de surface. Il semble toutefois intéressant d'examiner ces deux concepts car les paramètres de solubilité décrivent une entité chimique dans sa globalité tandis que les énergies de surface reflètent les propriétés de surface d'objets macroscopiques.

i. Densité d'énergie cohésive CED/ paramètre de solubilité

A l'origine, le concept de paramètre de solubilité a été développé pour des liquides. En réalisant des approximations et des hypothèses, la théorie du paramètre de solubilité a pu être étendue aux solides organiques.

Le paramètre de solubilité, δ , est défini à partir de la densité d'énergie cohésive comme suit (Hildebrand et Scott [1949]):

$$\delta = CED^{1/2} = \left(-\frac{U_{vap}}{V_m} \right)^{1/2} \quad \text{équation I-23}$$

CED : densité d'énergie cohésive

U_{vap} : énergie cohésive molaire ou énergie de vaporisation

V_m : volume molaire

L'énergie de cohésion tient compte de toutes les interactions inter atomiques/moléculaires, incluant les interactions de Van der Waals, les liaisons covalentes, les liaisons ioniques, les liaisons hydrogènes, les interactions électrostatiques et les interactions des dipôles induits et des dipôles permanents. L'unité du paramètre de solubilité est le $\text{MPa}^{1/2}$.

La théorie du paramètre de solubilité est adaptée à des molécules non polaires qui interagissent par l'intermédiaire de faibles forces de dispersion. Elle a ensuite été étendue aux systèmes polaires en divisant le paramètre de solubilité en plusieurs contributions partielles représentant les différents types d'interaction.

Hildebrand et Scott [1949] décomposaient le paramètre de solubilité, δ_t , en contributions polaires, δ_p et dispersives, δ_d :

$$\delta_t = \delta_d^2 + \delta_p^2 \quad \text{équation I-24}$$

Sur la même approche Hansen [1967] séparait les interactions non dispersives de type polaire et hydrogène :

$$\delta_t = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2 \quad \text{équation I-25}$$

Afin de prendre en compte les propriétés de donneur ou accepteur de proton, la contribution liée à la capacité de former des liaisons hydrogène est divisée en deux paramètres partiels de solubilité : acide et basique [Karger *et al.*, 1976] :

$$\delta_t^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_a \delta_b \quad \text{équation I-26}$$

ii. Force d'interaction cohésives/adhésive

Dans un système binaire impliquant deux matériaux A et B, il existe deux types d'interaction : les interactions cohésives (A-A ou B-B) et les interactions adhésives (A-B). Rowe [1988, 1989] a prédit les forces de cohésion (σ_{AA} et σ_{BB} en MPa) et les forces d'interaction (σ_{AB}) entre deux surfaces à partir de leurs paramètres de solubilité

$$\sigma_{AA} = 0,25 \delta_A^2 \quad \text{et} \quad \sigma_{BB} = 0,25 \delta_B^2 \quad \text{équation I-27}$$

$$\sigma_{AB} = 0,25 \phi^{AB} \delta_A \delta_B \quad \text{équation I-28}$$

Où $\phi^{AB} = 2 \left[\frac{x_d^A x_d^B}{x_d^A g_1 + x_d^B g_2} + \frac{x_p^A x_p^B}{x_p^A g_1 + x_p^B g_2} \right]$ est le paramètre d'interaction

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

V_{mA} et V_{mB} , sont les volumes molaires de A et de B.

A partir des paramètres d'interactions adhésives et cohésives, on peut prédire que :

- si $\sigma_{AB} < \sigma_{BB} < \sigma_{AA}$, les deux produit 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.

Plusieurs travaux bibliographiques ont montré l'intérêt des paramètres de solubilité ainsi que les forces d'interaction dans les différentes applications qui mettent en jeu les interactions solide/solide et solide/liquide.

Les principales études sur l'utilisation des paramètres de solubilité dans le domaine de mélange de poudre ont été réalisées par Rowe [1988a]. Pour un mélange binaire constitué d'un excipient (A) : cellulose microcristalline ou lactose anhydre et lubrifiants (B) : stéarate de magnésium, acide stéarique ou polytetrafluoroéthylène, Rowe [1988c] a calculé les forces d'interaction cohésives (A/A et B/B) et celles adhésives A/B à partir des valeurs de paramètres de solubilité référencées dans la littérature. Il a observé un ordre d'importance de paramètres d'interaction des lubrifiants avec la cellulose microcristalline et avec le lactose anhydre : stéarate de magnésium > acide stéarique > polytetrafluoroéthylène. La force d'adhésion du stéarate de magnésium avec chacun des deux excipients est supérieure à sa force de cohésion. Tandis que la force d'adhésion du polytetrafluoroéthylène avec les excipients est inférieure à sa force de cohésion. Ainsi, on assiste à la formation d'un film de stéarate de magnésium sur l'excipient et à la présence de polytetrafluoroéthylène dans les pores interstitiels des particules des excipients. Ces constatations ont été confirmées par les études expérimentales concernant les mélanges binaires de ces produits [Jarosz et Parrott, 1984] et [Alpar *et al.*, 1969], mais il reste aussi à appliquer ce modèle sur d'autres types d'excipients.

Dans le cas de mélange ternaire constitué de cellulose microcristalline (CMC), stéarate de magnésium (StMg) et silice colloïdale (Si), Rowe [1988b] a déterminé les forces d'interaction adhésives et cohésives des systèmes binaires et il en a déduit l'ordre d'importance suivant : $\sigma_{SiSi} > \sigma_{SiCMC} > \sigma_{SiStMg} > \sigma_{CMCStMg} > \sigma_{StMgStMg}$. De cette façon, Rowe

[1988b] a pu prédire que les particules de Si (les plus fines) devaient entourer la majorité des particules de CMC (les plus grosses) et de StMg. Les particules de StMg libres peuvent interagir avec celle de CMC. A partir de ce dernier exemple on peut constater que le modèle de paramètre de solubilité ne permet pas de rendre compte de l'effet des propriétés granulométriques de solide sur la prédiction des propriétés cohésives ainsi que sur l'organisation de mélange. L'autre problème posé est les données expérimentales qui dépendent des méthodes d'investigation retenues.

Dans le procédé de la granulation, Rowe [1989] a utilisé la résistance à l'écrasement des comprimés comme indicateur de l'efficacité d'adhésion de différents liants : hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), Méthycellulose (MC) et polyvinylpyrrolidone (PVP) sur différents substrats (caféine, Théophylline, lactose, cellulose microcristalline, polyvinylchloride, polyméthylmethacrylate et testostérone). Il a calculé les forces d'interaction à partir des paramètres de solubilité calculés en utilisant la méthode de contribution de groupe pour les liants et expérimentalement pour les substrats. Il a constaté que lorsque la force de cohésion de liant est inférieure à la force d'adhésion et à la force de cohésion de substrat, le liant forme un film autour du substrat. Il a aussi conclu que la résistance à l'écrasement du comprimé dépend des forces d'interaction cohésives du liant. L'intérêt du paramètre de solubilité apparaît aussi lors de l'étape de mouillage des particules solides. Pour obtenir une bonne adhésion entre un film de polymère de liant et un solide, il faut que la chaîne macromoléculaire soit la plus dépliée possible afin d'offrir le maximum de surface de contact. Or, on sait que les chaînes de polymères sont la plus dépliées possibles lorsque l'interaction entre ce polymère et le solvant utilisé est maximale. Ceci est le cas lorsque les composantes de paramètres de solubilité du solvant sont identiques à ceux du polymère [Barton, 1991].

iii. *Energie de surface et paramètres dérivés*

Un matériau condensé (un solide ou un liquide) peut être vu comme une agglomération d'atomes (ou molécules) que l'on peut représenter comme autant des cubes. Si l'on fracture un tel matériau, on doit fournir l'énergie correspondant au fait que l'on a séparé deux plans d'atomes, le long de la fracture, et donc fournir l'énergie pour chaque paire d'atomes séparés. Pour une poudre, l'énergie de surface est la moitié de l'énergie nécessaire pour séparer irréversiblement une unité de surface dans un plan parallèle considéré [Israelachvili, 1991]

(Figure I-6). L'énergie pour séparer l'unité d'aire est appelée travail de cohésion W_c , exprimée en $J.m^{-2}$, et l'énergie de surface est donc définie par l'équation suivante :

$$\gamma = \frac{1}{2} W_c \quad \text{équation I-29}$$

Dans le cas d'un liquide, la mobilité des atomes permet d'atteindre quasi-instantanément une nouvelle position d'équilibre lorsque sa surface est augmentée. On parle alors de tension de surface. Dans le cas d'une poudre, les atomes ou molécules de surface n'étant pas mobiles, on définit alors une grandeur similaire à la tension de surface qui est l'énergie libre superficielle ou l'énergie de surface.

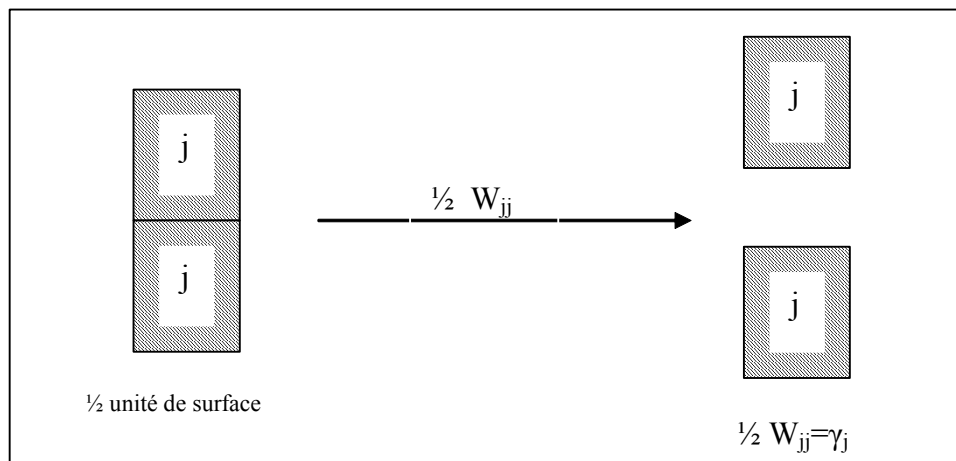


Figure I-6 Travail de cohésion

Comme pour le paramètre de solubilité, le modèle d'énergie de surface développé par Fowkes [1983] prend en compte les contributions polaires, dispersives et celle liée à la capacité à former une liaison hydrogène. Cependant seules les forces dispersives (γ_d) et polaires (γ_p) sont habituellement considérées :

$$\gamma_t = \gamma_d + \gamma_p \quad \text{équation I-30}$$

A toute interface entre deux matériaux dont l'un au moins est condensé, la frontière de ces matériaux porte une énergie proportionnelle à sa surface (par unité de surface). On appelle cette énergie la tension interfaciale qui reflète le contraste qui existe entre ces deux phases. Elle est exprimée en $J.m^{-2}$. La tension interfaciale entre A et B, est égale à la somme des

énergies de surface des phases A et B moins le travail d'adhésion. Elle est donnée par l'équation de Dupré [1869] suivante :

$$\gamma_{12} = \frac{1}{2}W_{11} + \frac{1}{2}W_{22} - W_{12} \quad \text{équation I-31}$$

$$\gamma_{12} = \gamma_1 + \gamma_2 - W_{12} \quad \text{équation I-32}$$

Dans le cas d'interaction entre un liquide et un solide l'équation de Dupré s'écrit sous la forme suivante :

$$\gamma_{SL} = \gamma_S + \gamma_L - W_{SL} \quad \text{équation I-33}$$

Parallèlement au travail de cohésion décrit précédemment, et dans le cas d'interaction solide/liquide ou solide/solide, on peut définir un travail d'adhésion W_{ij} (Figure I-7). Il reflète l'énergie à fournir pour séparer la moitié de l'unité d'aire d'un composé i de la moitié d'une unité d'aire d'un composé j. Le travail d'adhésion d'un liquide sur une poudre W_{SL} est ainsi défini par l'équation de Dupré :

$$W_{SL} = \gamma_L + \gamma_S - \gamma_{SL} \quad \text{équation I-34}$$

avec γ_L , γ_S et γ_{SL} respectivement la tension de surface du liquide, la tension superficielle de solide et la tension interfaciale solide/liquide.

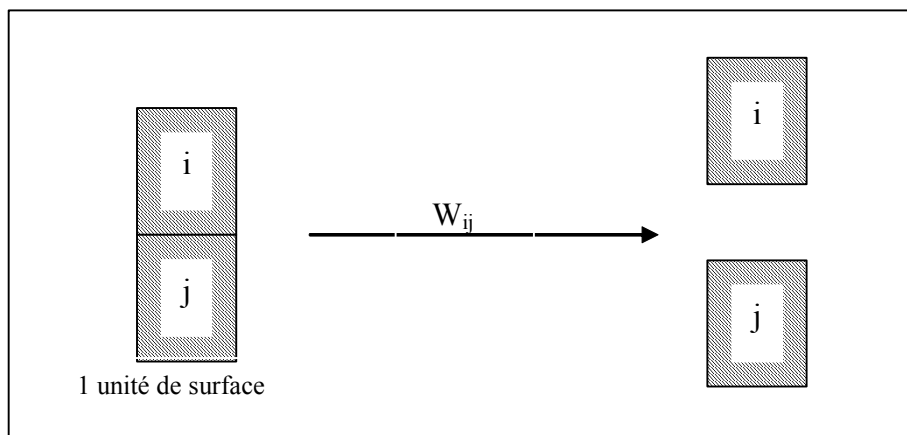


Figure I-7 Travail d'adhésion

A partir du travail d'adhésion et du travail de cohésion, on peut déterminer le coefficient d'étalement d'un corps A sur un corps B. Il est défini par :

$$\lambda_{A/B} = W_{AB} - W_{AA}$$

équation I-35

La condition thermodynamique pour un étalement complet est donnée par $\lambda_{A/B} \geq 0$. Toutefois, la valeur algébrique du coefficient d'étalement de B sur A n'est pas l'opposé de celle de A sur B, de sorte qu'il n'est pas possible de dire que si $\lambda_{B/A}$ est négatif, A devrait s'étaler sur B.

Dans le cas de mélange binaire, Barra [1998] a appliqué ces notions aux systèmes pulvérulents. Il a calculé deux à deux les valeurs des coefficients d'étalement des produits pharmaceutiques, acide nuflimique, éthylcellulose, ibuprofène et hydroxypropylméthylcellulose. L'organisation de ces mélanges a été observée au microscope électronique à balayage. Il a constaté que lorsque la différence en valeur absolue entre $\lambda_{A/B}$ et $\lambda_{B/A}$ ($|\lambda_{A/B} - \lambda_{B/A}| = 2|\gamma_A - \gamma_B|$) est élevée, les produits sont fortement interactifs, tandis que lorsqu'elle est faible les produits ne sont pas interactifs et forment des amas. De plus il a pu proposer une corrélation entre les énergies de surface et l'organisation de mélange. L'intensité d'interaction dépend des énergies de surface des produits en présence, tandis que le sens d'interaction est contrôlé par la taille relative des particules.

Dans le procédé de granulation sèche, Luangtana-Anan et Fell [1990] affirment que la cohésion d'un comprimé est due essentiellement aux forces d'interaction interparticulaire de Van der Waals. Ils ont observé un changement de la résistance à l'écrasement des comprimés avec la constante d'Hamaker. Cette constante estime l'importance des forces de Van der Waals. Ces forces sont définies à partir de l'inverse du travail d'adhésion déterminé par les énergies de surface. Gindy et Samah [1983] relient la résistance à l'écrasement des matériaux subissant des déformations plastiques à leur énergie de surface par l'intermédiaire d'une constante k, qui est supposée représenter la distance à laquelle les forces d'attraction atomique interviennent.

Si les énergies de surface sont les principaux facteurs influençant l'organisation des mélanges et ainsi la résistance à l'écrasement des comprimés, il devrait être possible de changer cette résistance en modifiant la surface des matériaux. Ceci a été confirmé par les travaux de Igwilo et Pilpel [1983, 1988] qui ont utilisé des poudres de lactose enrobées par de la paraffine à différentes températures. A basses températures, la paraffine solide réduit les forces de friction et à hautes températures la paraffine liquide augmente l'adhésion des particules de lactose.

Lors d'une étude portant sur la granulation humide de paracétamol comme principe actif (S) avec différents liants (L) (hydroxypropylmethylecellulose, polyvinylpyrrolidone,

gomme arabique et amidon), Rowe [1990] a proposé deux morphologies différentes des granulés selon les valeurs de coefficient d'étalement $\lambda_{L/S}$ et $\lambda_{S/L}$ (Figure I-8):

- Si $\lambda_{L/S} > 0$ et $\lambda_{S/L} < 0$: le liant forme un film fortement adhérent autour des particules du substrat et les propriétés des granulés dépendent des propriétés du liant,
- Si $\lambda_{L/S} < 0$ et $\lambda_{S/L} > 0$: il ne se forme pas de film continu du liquide autour des particules solides, seules les zones isolées sont recouvertes de liquide.

Ce modèle a été confirmé dans la littérature par les mesures de la friabilité des granulés ainsi que par celle de la résistance à l'écrasement des comprimés obtenus. Dans le premier cas, cité précédemment, la friabilité des granulés diminue tandis que la résistance à l'écrasement des comprimés augmente. Zajic et Buckton [1991] ont étudié la granulation de la cellulose granulée avec du PVP, de l'HPMC et de l'eau, et ont montré des corrélations évidentes entre les paramètres d'interaction et les propriétés physiques des granulés. Hancock *et al.* [1997] ont également vérifié l'applicabilité des paramètres d'interaction pour la prédiction des propriétés physiques des granulés formés et le choix du meilleur liant.

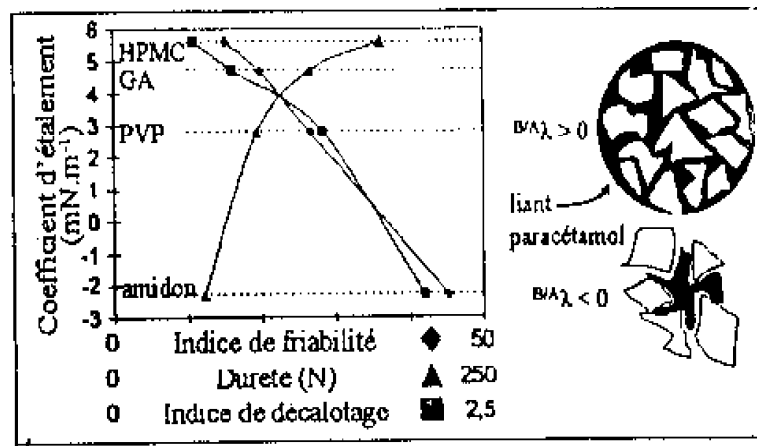


Figure I-8 Relation entre le coefficient d'étalement et la friabilité des granulés, la résistance à l'écrasement des comprimés et leur indice de décalottage [Rowe, 1990]

2. Forces avec lien matériel

a. Pont liquide immobile

Ces forces sont dues à la présence de couches adsorbées ou d'un liquide de viscosité élevée. Les couches adsorbées sont constituées par des traces infimes de liquide fortement lié à la surface de l'agglomérat par des forces de Van der Waals.

De manière générale, la force induite par les ponts liquides immobiles peut être considérée comme faible, comparée aux autres forces avec lien matériel.

La forme de la loi permettant d'estimer ces forces est donnée par :

$$F_{imm} \approx \frac{\pi}{2} e_c d_p \sigma_{cohésion} \quad \text{équation I-36}$$

où e_c est l'épaisseur de la couche adsorbée, d_p , diamètre de particules et $\sigma_{cohésion}$, la cohésion du liquide à la surface.

Notons que ces forces peuvent exister à condition que le solide ait une affinité vis-à-vis de la solution liante. Cette affinité est représentée le plus souvent par l'équilibre d'adsorption/désorption. Il permet de relier la teneur en liquide du solide en fonction de l'activité du solvant (pression d'équilibre sur tension de vapeur du liquide). L'épaisseur de la couche adsorbée dépend de la valeur de l'activité, a_w ; Ainsi, on peut envisager les trois cas suivant (valeurs établies pour l'eau) :

- $0 < a_w < 0,2$: dans ce cas, une monocouche de molécules recouvre la surface du solide. Le liquide est dans un état rigide, à cause des forces importantes existantes entre les molécules de liquides et la surface du solide.
- $0,2 < a_w < 0,6$: dans cet état, la surface du solide est recouverte par plusieurs couches de molécules. Le liquide se trouve alors dans un état pseudo liquide.
- $0,6 < a_w < 1$: dans cet état, le liquide est retenu à la surface par des forces d'origine capillaire (liquide sous tension). Ce cas peut être considéré comme un état de transition entre le liquide à mobilité restreinte et le pont liquide mobile. L'augmentation de la quantité de liquide à la surface des particules et dans l'espace interstitiel du milieu granulaire conduit donc à la formation des ponts matériels.

b. Pont liquide mobile

Une poudre humide contient en plus d'une couche d'eau adsorbée, de l'eau libre dont les propriétés sont identiques à celles de l'eau pure. De faibles quantités d'eau se placent de façon préférentielle aux points de contact et forment des ponts liquides. Si le liquide est capable de s'étaler à la surface du solide, ces ponts engendrent des forces d'attraction par l'intermédiaire des forces de tension interfaciale et par surpression capillaire. La Figure I-9 représente deux sphères liées par un pont liquide, séparées par une distance L ($2h$).

La force d'adhésion est dépendante, d'une part, de la force due à la pression négative de Laplace et, d'autre part, à la force résultante de la tension interfaciale :

$$F = F(\Delta P_{cap}) + F(\gamma) \quad \text{équation I-37}$$

La force de pression capillaire générée par la courbure du ménisque de pont liquide est exprimée par Laplace-Young :

$$\Delta P_{cap} = \frac{2\gamma_L}{r} = \gamma_L \left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \right) \quad \text{équation I-38}$$

avec

$$r_1 = \frac{a(1 - \cos \phi) + h}{\cos(\phi + \theta)} \quad \text{équation I-39}$$

$$r_2 = a \sin \phi + r_1 [\sin(\phi + \theta) - 1] \quad \text{équation I-40}$$

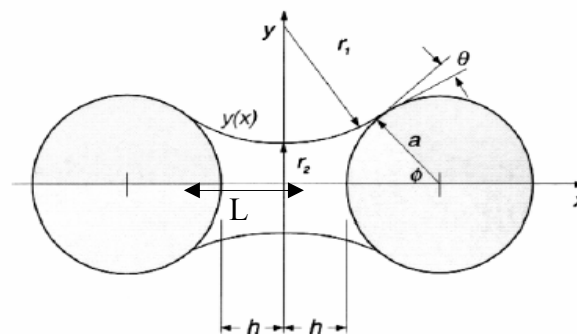


Figure I-9 Représentation schématique de deux sphères liées par un pont liquide

Notons que les rayons principaux de ménisque (r_1 et r_2) dépendent de l'affinité du liquide vis-à-vis du solide, autrement dit, de l'angle de contact θ et de l'angle de remplissage ϕ .

L'évaluation de la force F , sans approximation au mi-point du pont (méthode de "gorge") ou à la ligne de contact (méthode de "boundary") avec une des deux sphères, peut se faire à l'aide des expressions suivantes [Iveson et al., 2001] :

$$F_{gorge} = \pi \Delta P r_2^2 + 2\pi r_2 \gamma_L \quad \text{équation I-41}$$

$$F_{boundary} = \pi \Delta P^2 \sin^2 \phi + 2\pi a \gamma_L \sin(\phi) \sin(\theta + \phi) \quad \text{équation I-42}$$

La force d'adhésion due à un pont liquide est proportionnelle à la tension de surface liquide γ_L , au rayon de la particule a , et à une fonction dépend de l'angle de remplissage ϕ , de l'angle de contact θ et de la distance h .

Les travaux de Hotta *et al.* [1974] ont montré que l'utilisation de la méthode "boundary" conduit à un meilleur accord entre les résultats numériques et expérimentaux. La forme développée de la force d'adhésion F est donnée par :

$$F = 2a\pi\gamma_L \sin(\phi) \left[\sin(\theta + \phi) + \frac{a}{2} \left(\frac{1}{r_1} - \frac{1}{r_2} \right) \right] \sin(\phi) \quad \text{équation I-43}$$

où le premier terme entre crochet représente la force d'adhésion résultante de la tension interfaciale solide/liquide le long du périmètre du pont à l'interface solide/liquide/gaz. Le deuxième terme représente la pression de Laplace.

Dans le cas d'interaction entre une sphère et une surface plane, la force d'adhésion dépend non seulement de la force interfaciale et de la pression capillaire mais aussi de la force d'adhésion due à l'interaction solide/solide [Israelachvili, 1991]. Ainsi sans approximation :

$$F = F(\Delta P) + F(\gamma) + F(s) \quad \text{équation I-44}$$

$$F = 4\pi a \gamma_L \cos \theta + 2\pi a \gamma_L \sin \phi \sin(\theta + \phi) + 4\pi a \gamma_{SL} \quad \text{équation I-45}$$

γ_{SL} est la tension ou l'énergie interfaciale solide/liquide.

Il faut préciser que la force transmise par le pont liquide mobile conduit à l'apparition des autres forces comme la force de friction interparticulaire ainsi que les forces électrostatiques et de Van der Waals. Ces dernières deviennent importantes dans le système lorsque la taille des particules est faible ($<100\mu\text{m}$) [Rumpf, 1962].

Nous regroupons la forme simplifiée de la force d'adhésion due au pont liquide mobile pour différents cas Tableau I-4. La force d'adhésion dans ces équations est proportionnelle à la tension d'adhésion de liquide ($\gamma_L \cos \theta$).

Il faut préciser que la force transmise par le pont liquide mobile conduit à l'apparition des autres forces comme la force de friction interparticulaire ainsi que les forces électrostatiques et de Van der Waals. Ces dernières deviennent importantes dans le système lorsque la taille des particules est faible ($<100\mu\text{m}$) [Rumpf, 1962].

Tableau I-4 la forme simplifiée de la force d'adhésion

| Interaction | Force d'adhésion | référence |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Sphère /sphère $a_1=a_2, \theta=0^\circ$ et $V/a^3 < 0.001$ | $\frac{2\pi a \gamma_L \cos \theta}{1 + 2.1 \left(\frac{h^2 a}{V} \right)^{0.5} + 10 \left(\frac{h^2 a}{V} \right)}$ | Willet <i>et al.</i> 2001 |
| $a_1 \neq a_2, \theta=0^\circ$ et $V/a^3 < 0.001$ | $\frac{2\pi R_{12}^2 (1 - \cos \phi) \gamma_L \cos \theta}{R_{12} (1 - \cos \phi) + 2h}$ | Willet <i>et al.</i> 2001 |
| Sphère/surface plane $\theta < 5^\circ$ et $\phi < 1^\circ$ | $2\pi a^2 \gamma_L \cos \theta$ | Israelachvili, 1991 |

Avec $\frac{1}{R_{12}} = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{a_1} + \frac{1}{a_2} \right)$ (rayon de Derjaguin), V est le volume du pont liquide.

C. Granulation humide

1. Procédés de granulation

Dans la branche de la mise en forme des solides pharmaceutiques, les agglomérats résultants de la granulation caractérisée par une large distribution de taille comprise entre 0,1 et 2 mm et une porosité élevée (entre 20 et 50%), sont appelés granules. Si ces agglomérats sont sphériques et ont une distribution de taille resserrée comprise entre 0,5 et 2 mm et une faible porosité (environ 10%), le processus est référé à la pelletisation et les agglomérats formés sont appelés pellets.

En général, le mouvement des particules entre elles, conditionne les propriétés du produit (taille, distribution de taille, compacité, porosité). Suivant la nature du produit désiré, pellets ou granules, il existe différentes technologies qui se différencient par le moyen employé pour assurer la mise en mouvement des particules solides au sein de l'appareil. Ainsi on peut distinguer :

- l'agglomération par agitation mécanique : les appareils les plus utilisés sont les granulateurs à cuve fixe équipé d'organes internes mobiles. Le mélange de la poudre et

de la phase liquide, ainsi que la croissance des agglomérats a lieu par agitation mécanique. En général, la pelletisation est fréquemment réalisée dans ce type d'appareil,

- l'agglomération par roulement : les appareils les plus utilisés sont les assiettes tournantes et les tambours rotatifs. Sous l'effet de rotation, les particules roulent les unes sur les autres et s'agglomèrent entre elles.

La distribution du liquide dans le lit de poudre est déterminante en granulation humide. Elle impose le mode de croissance ainsi que les propriétés des granules. Ainsi, le mélange entre la poudre et le liquide est une opération clef pour la granulation humide. Le processus de mélange est directement lié aux mécanismes qui conditionnent la mise en mouvement des particules au sein de l'appareil. Selon certains auteurs [Lacey, 1954] et [Singh, 1987], on peut distinguer trois mécanismes de mélange :

- *Mélange par diffusion* : il s'agit d'un déplacement individuel des particules initié par des chocs et aboutissent à une distribution individuelle des particules. Les appareils dans lesquels ce mécanisme est dominant, sont les appareils à cuve rotative, à chocs et à percussion,
- *Mélange par convection* : dans ce cas un ensemble de particules est mis en mouvement par un mobile au sein du mélangeur. Ce mécanisme est prédominant dans les mélangeurs à ruban, à vis sans fin.
- *Mélange par cisaillement* : dans ce cas, apparaît un ensemble de plan de glissement de couches de particules dans le mélange sous une action mécanique. Le mouvement relatif de ces plans implique un brassage des particules.

En général, la granulation peut être réalisée à faible taux de cisaillement, par exemple en lit fluidisé, où le mouvement des particules est induit par le courant d'air, et à taux de cisaillement élevé ou intermédiaire, où le mouvement des particules est assuré mécaniquement par des agitateurs ou par le mouvement de la cuve. La granulation à taux de cisaillement intermédiaire est souvent réalisée en tambour rotatif ou en assiettes tournantes tandis que la granulation à taux de cisaillement élevé s'effectue dans des mélangeurs granulateurs équipés par des pales à mouvement rapide. La figure I-1 présente quelques types des granulateurs utilisés pour la granulation en voie humide et la pelletisation.

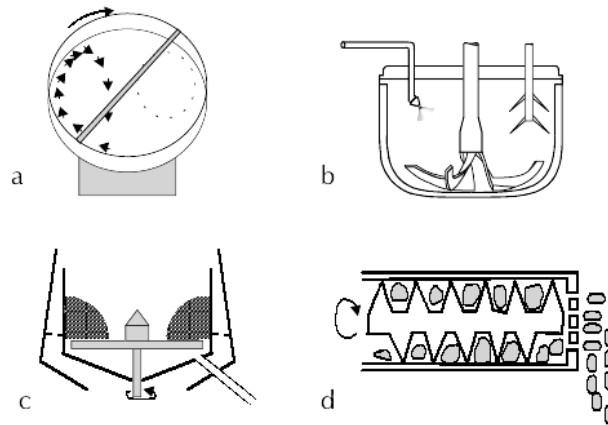


Figure I-10 Présentation schématiques de dispositifs d'agglomération : a. tambour rotatif ; b et c. mélangeur granulateur ; d. équipement d'extrusion/ sphéronisation

Leurs caractéristiques techniques permettent une transposition aisée de l'échelle pilote à l'échelle industrielle. Ces outils peuvent se distinguer par la vitesse de rotation de leur mobile de brassage ou de la cuve qui peut être intermédiaire ou rapide. Ils sont particulièrement décrits comme procédé de granulation par plusieurs auteurs dans la littérature [Newitt et Conway-jones, 1958], [Kristensen *et al.*, 1987], [Holm *et al.*, 1996] et [Vervae *et al.*, 1995].

Dans ce chapitre, nous ne présenterons que les renseignements bibliographiques concernant le mélangeur granulateur à taux de cisaillement élevé.

2. Caractéristiques de mélangeur granulateur à taux de cisaillement élevé

Depuis plusieurs années, l'utilisation de mélangeur granulateurs s'est largement répandue. Sa capacité et sa technicité ont progressé d'une manière importante. Il permet de combiner dans le même appareil plusieurs opérations telles que le mélange, la granulation ainsi que le séchage [Holm *et al.*, 1997] :

- *Mélange*, en fonction de la géométrie du mélangeur et de son efficacité, le mélange de la poudre est considéré optimal si le récipient ou la cuve de granulateur est chargé entre 50 et 75% de sa capacité. Le degré d'homogénéité de mélange dépend fortement de la vitesse de rotation de pales ainsi que de la durée de mélange avant la pulvérisation de la solution liante.

- *Addition de la solution liante*, dans le milieu granulaire à l'aide d'un système de pulvérisation mono-fluide ou pneumatique. Le débit de pulvérisation, la taille de la goutte et le mode de pulvérisation doivent être contrôlés dans cette étape.
- *séchage*, après la granulation, le produit est séché sous pression réduite au contact de la paroi chaude du récipient. Le séchage doit être effectué à faible vitesse d'agitation et d'une manière intermittente pour éviter toute rupture ou attrition de produit.

Pour ce type de mélangeurs, de forts cisaillements sont appliqués à la poudre entraînant le mélange. Ils sont typiquement constitués d'une pale d'agitation à axe vertical ou horizontal dont la vitesse périphérique peut atteindre 15m/s, ainsi que d'un couteau émotteur dont la vitesse de rotation varie entre 1500 et 4000 tr/min.

La Figure I-11-a représente un mélangeur granulateur à taux de cisaillement élevé vertical équipé d'un agitateur à axe vertical de trois pales et d'un couteau émotteur vertical en forme de tulipe. Par ailleurs, cet outil est caractérisé par le mouvement d'oscillation du récipient ($\pm 90^\circ$) à partir de sa position vertical qui permet de faciliter l'étape de séchage. Le mélangeur à taux de cisaillement élevé à axe horizontal est présenté également sur la Figure I-11-b.

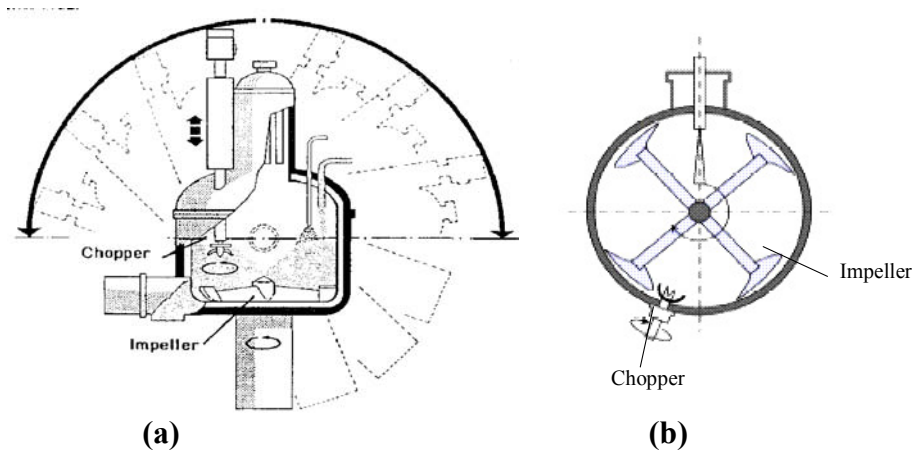


Figure I-11: Mélangeur granulateur à taux de cisaillement élevé, à axe vertical (a) et à axe horizontal (b)

Le mélangeur granulateur à taux de cisaillement élevé offrent de nombreux avantages tels que :

- la courte durée de l'opération,
- la faible consommation de la solution liante comparée à la granulation en lit fluidisé,
- la possibilité de granuler des poudres cohésives, pratiquement difficiles à fluidiser et à agglomérer en lit fluidisé,
- la possibilité de contrôler la porosité des agglomérats en faisant varier la vitesse de rotation ainsi que le temps de mélange,
- la production des agglomérats plus gros et plus compacts que ceux pouvant être obtenus en lit fluidisé.

En revanche, il possède certains inconvénients, tels que :

- la dégradation mécanique des granules et des particules fragiles sous l'effet de l'agitation,
- la difficulté de contrôler le processus de granulation tel que la quantité de liquide critique. Ce phénomène peut conduire au sur-mouillage (prise en masse) et par conséquent à une granulation non contrôlée.

La maîtrise et le développement d'une granulation optimale dans le mélangeur à taux de cisaillement élevé nécessitent une connaissance préalable de l'effet des paramètres du procédé et physico-chimiques ou thermodynamiques des produits mis en jeu sur les mécanismes de croissance.

3. Mécanisme d'agglomération

Dans cette étude nous nous intéressons à la granulation en voie humide. La croissance des particules par granulation peut avoir lieu lorsque les particules solides, mises en mouvement, entrent en contact avec la phase liquide dispersée. La manière dont les particules croissent et la vitesse de croissance dépendent d'une part, des paramètres du procédé et d'autre part des phénomènes qui se produisent à l'échelle locale à la surface des particules lors d'interactions liquide/ solide. Kapur *et al.* [1966] ont étudié les mécanismes de croissance des agglomérats lors de la granulation humide dans un tambour rotatif. Ils ont constaté que la croissance peut avoir lieu en trois étapes :

1. *Nucléation* : deux ou trois particules primaires rencontrent une gouttelette de liant. Les gouttes de liant permettent aux particules de se lier entre elles, en formant des ponts liquides.
2. *Transition* : cette étape est une agglomération secondaire des plus petits granulés en gros granulés. Cette étape est la plus lente et la coalescence préférentielle des particules dépend de leur taille. La probabilité de formation d'un gros granulé à partir de la collision des fines avec de petits granulés est plus grande que celle de formation de granulés lors de la collision d'agglomérats plus gros. Le produit obtenu a une distribution de taille étalée.
3. *Boule de neige* : consiste essentiellement en un grossissement des granulés formés par l'adhésion des fines particules à la surface des agglomérats déjà formés. Les granulés sont de forme sphérique et la taille des agglomérats augmente en fonction du temps.

Par ailleurs, Olivier [1982] a résumé les évolutions au cours de la granulation de différentes classes de particules formées (Figure I-12). Cette figure montre que l'agglomération conduit à :

- une diminution rapide de la fraction de fines (particules initiales), diminution linéaire au début,
- une évolution en forme de cloche de la fraction des particules de tailles intermédiaires,
- un accroissement progressif de la fraction de gros agglomérats.

Les travaux récents réalisés dans le domaine de la granulation humide [Iveson *et al.*, 2001] ont permis de séparer les processus de granulation en trois étapes élémentaires qui peuvent se produire simultanément ou successivement (Figure I-13) :

1. *Le mouillage/nucléation* : qui consiste à disperser la solution liante dans le milieu granulaire. Cette étape conduit à la formation de fins agglomérats appelés : nucléi,
2. *La densification/croissance* : les particules partiellement mouillées et les nucléus coalescent entre eux conduisant ainsi à la formation des granulés.
3. *L'attrition/rupture* : ce phénomène est très important dans le cas où la vitesse d'agitation est importante ou lorsque les granulés sont séchés durant leur croissance.

Les propriétés finales des granulés formés sont imposées par l'interaction de ces différents processus qui dépendent fortement de la formulation des produits (type du liant, viscosité, mouillabilité de solide....) et des paramètres technologiques.

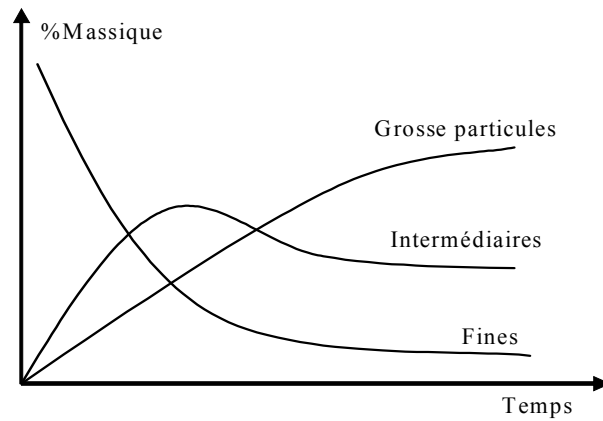


Figure I-12 Evolution de différentes classes de particules au cours de la granulation

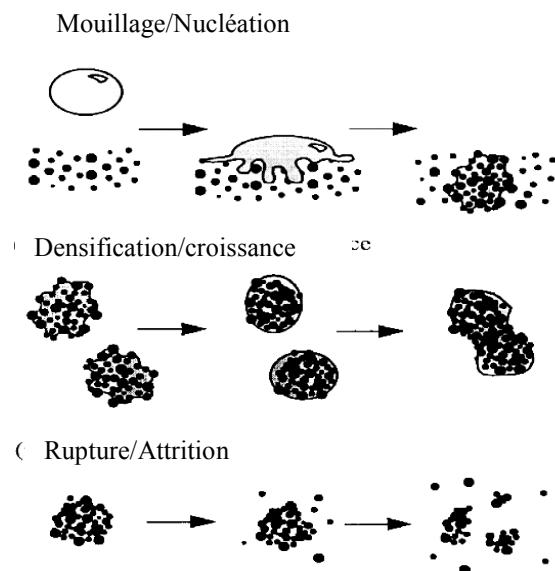


Figure I-13 Mécanisme de granulation selon l'approche moderne [Iveson et al. 2001]

a. Mouillage et nucléation

La compréhension du mécanisme de nucléation de particules primaires est primordiale puisque c'est ce mécanisme qui va imposer la distribution granulométrique des nucléi et ainsi conditionner la croissance ultérieure des granulés.

En général, la formation des nucléi dépend fortement des paramètres thermodynamiques et de la cinétique de mouillage ainsi que des paramètres du procédé. La taille des nucléi augmente

avec la taille des gouttelettes pulvérisées, la viscosité de la solution liante, la vitesse d'agitation et le pouvoir mouillant de la solution liante.

i. *Paramètres thermodynamique de nucléation*

La nucléation est la première étape de granulation où les fines particules sont mouillées en formant des agglomérats initiaux. Cette étape est généralement contrôlée par les interactions énergétiques entre le couple liquide/solide. Ces interactions peuvent être évaluées par deux aspects thermodynamiques : l'angle de contact entre le solide et le liquide et le coefficient d'étalement de la phase liquide autour de la phase solide et vice versa.

L'angle de contact liquide/solide du système affecte directement les propriétés des granulés formés. Aulton et Banks [1979] ont étudié l'influence de l'angle de contact sur la croissance des granulés. Ils ont utilisé un mélange de deux poudres, de l'acide salicylique (poudre hydrophobe, $\theta=103^\circ$), et une poudre hydrophile le lactose, en lit fluidisé. Le liant employé était une solution aqueuse de 5% PVP. Ils ont modifié l'angle de contact liant/poudre en modifiant la composition de mélange. Les résultats expérimentaux ont montré que l'augmentation de l'angle de contact conduit à la diminution de la taille des granulés formés.

Dans les travaux récents de Tüske *et al.* [2005], en faisant varier la nature de support solide (cellulose microcristalline, lactose et amidon de maïs), ils ont constaté que les interactions entre les substrats et le liant (hydroxypropylcellulose) jouent un rôle important. Si le travail de cohésion du liant est inférieur au travail de cohésion du substrat et au travail d'adhésion liant/substrat, le liant enrobe uniformément les particules solides. Ils ont démontré que l'augmentation du coefficient d'étalement du liant autour du solide $\lambda_{L/S}$, conduit à une diminution de la friabilité des granules formés ainsi que leur porosité.

ii. *La cinétique de formation des nucléi*

La taille de la goutte de la solution liante est un paramètre important qui affecte d'une manière considérable la cinétique du mouillage et nucléation. Schaefer et Mathiesen [1996] ont proposé deux mécanismes de nucléation, présentés sur la Figure I-14 :

- Si la taille des gouttes est inférieure à la taille des particules, la nucléation se passe par la distribution des gouttes à la surface des particules individuelles qui conduit par la suite à la coalescence des particules entre elles. Dans ce cas, la cinétique de nucléation /mouillage dépend fortement de l'interaction thermodynamique liquide /solide,

- Si la taille de la goutte est supérieure à la taille des particules, la nucléation se fait par l'immersion des fines particules dans la goutte. Dans ce cas la totalité de l'espace interstitiel des nucléi formés est remplie par le liquide.

Ces mécanismes ont été proposés pour la première fois dans le cas de la granulation par fusion et ont été par la suite généralisés pour la granulation en voie humide par Scott *et al.* [2000].

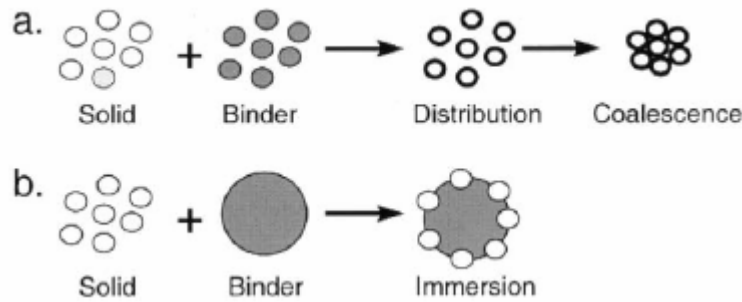


Figure I-14 Cinétique de la nucléation : (a) mécanisme de dispersion ; (b) mécanisme d'immersion

Dans le cas de la nucléation par immersion, la cinétique de formation de nucléi est simulée en se basant sur le modèle théorique de Washburn. Dans ce modèle la vitesse de montée capillaire ou autrement dit l'immersion des particules dans la goutte, est d'autant plus rapide que les forces capillaires sont grandes et que la viscosité du liquide est faible. A partir de ce modèle, Denesuk *et al.* [1993] ont défini un temps théorique de pénétration pour une goutte isolée. Il est donné par l'expression suivante :

$$t_p = \frac{2V_0}{\pi^2 \varepsilon^2 r_d^4 R_{pore}} \frac{\mu}{\gamma_L \cos \theta} \quad \text{équation I-46}$$

où V_0 est le volume de la goutte, r_d , le rayon projeté de la goutte à la surface de le poudre, ε , la porosité du lit de particule, γ_L , la tension superficielle de liquide, μ , la viscosité du liquide. Dans cette expression R_{pore} est un rayon caractéristique considéré comme deux fois le rayon hydraulique du milieu granulaire. Il dépend essentiellement du diamètre moyen de particules et du degré de vide.

Cette équation montre que l'augmentation de la tension d'adhésion, $\gamma \cos \theta$, et du diamètre de particules conduit à une cinétique de mouillage ou de nucléation plus rapide. Cette dernière diminue avec l'augmentation de la viscosité.

Par ailleurs, l'effet retardataire de la viscosité sur la cinétique de mouillage et nucléation a été confirmé par plusieurs auteurs (Kristensen *et al.*, 1986 ; Hoornaert *et al.*, 1998 ; Knight et Seville, 1998). Ils ont démontré que l'augmentation de la viscosité de la solution liante conduit à une mauvaise dispersion du liquide et à une augmentation de la durée de l'étape de nucléation tout en formant des nucléi ayant un diamètre moyen plus élevé.

Notons que la nature de la poudre et de la solution liante employés a un effet considérable sur le temps de pénétration, mais leurs effets deviennent moins prononcés pour les liquides visqueux [Lister *et al.*, 2001].

iii. Effet de la taille des gouttes de liquide

La taille des gouttes du liant est un paramètre important lors d'étapes de mouillage et de nucléation. Ce paramètre impose la taille et la distribution de taille des nucléi.

Waldie *et al.*, [1991] ont étudié l'effet de la taille de la goutte sur les mécanismes de croissance ainsi que sur la taille des granulés en lit fluidisé. Ils ont pu établir une relation entre la taille de la goutte de la solution liante et la taille de nucléi selon l'équation suivante :

$$d_{nuclei} \propto d_g^n \quad \text{équation I-47}$$

L'exposant n dépend du système substrat/solution liante. Sa valeur est comprise entre 0,8 à 0,9 [Schaafsma *et al.*, 1998 ; Waldie *et al.*, 1991].

Selon Iveson *et al.* [2001] et Holm *et al.* [1983], lorsque la granulation est réalisée dans un mélangeur à haut cisaillement, la taille des gouttes n'a aucun effet sur la taille des nucléi. Ceci a été expliqué par la fait que la forte intensité de l'agitation conduit à l'écrasement de tous les agglomérats formés pendant l'étape de nucléation ce qui limite l'effet de la taille des gouttes sur les mécanismes d'agglomération ainsi que sur la taille des granulés formés. Cependant, Schaefer *et al.* [1996] ont montré que dans ce type de procédé, l'effet de la taille de la goutte devient notable lorsque la viscosité de la solution liante est importante.

iv. Dispersion du liquide

La dispersion du liquide dans le lit de poudre, dépendante de la vitesse d'agitation, les propriétés de la solution liante et des conditions de pulvérisation, fixe la quantité et la

distribution de liquide dans les agglomérats initiaux (nucléi). Elle affecte la croissance des nucléi dans le régime non inertiel proposé par Ennis *et al.* [1991]. Mort et Tardos [1999] ont démontré que la distribution de taille des agglomérats formés au cours de granulation, dépend fortement de la distribution du liquide dans le milieu. Une distribution uniforme du liquide conduit à des granulés ayant une distribution de taille resserrée alors que dans le cas contraire, la croissance des nucléi s'effectue d'une manière préférentielle en formant des amas de grande taille.

Ces résultats ont par la suite été confirmés expérimentalement par Holm *et al.* [1983]. Ces auteurs ont étudié l'effet des paramètres de pulvérisation sur la quantité des amas formés au cours de granulations réalisées dans un mélangeur granulateur et en utilisant des liquides visqueux. Saleh *et al.* [2005] et Oulahna *et al.* [2004] ont mis en évidence l'influence de la vitesse d'agitation sur la distribution du liant dans le granulateur à fort taux de cisaillement. Ils ont constaté que l'augmentation de la vitesse d'agitation conduit à une meilleure distribution de liquide tout en formant des granulés de distribution de taille resserrée.

v. Quantification de la distribution de solution liante

Afin de décrire l'influence des différents paramètres opératoires et de formulation sur les différents phénomènes se produisant dans la zone de mouillage et de nucléation, Iveson *et al.* [2001] ont défini un nombre adimensionnel (ψ_a), appelé le flux de pulvérisation. Il s'est exprimé par :

$$\text{Flux de pulvérisation : } \psi_a = \frac{3\dot{V}_g}{2\dot{A}d_g} \quad \text{équation I-48}$$

\dot{A} représente le flux de poudre dans la zone de pulvérisation donnée par :

$$\dot{A} = U W_p$$

où \dot{V}_g est le débit volumique de gouttes, U , la vitesse de la poudre dans la zone de pulvérisation, W_p , l'épaisseur du lit de poudre mouillée et d_g , le diamètre de la goutte.

Dans l'équation I-48, interviennent la vitesse de la poudre et l'épaisseur du lit de poudre mouillée qui dépendent de la vitesse de circulation du solide, t_c , dans le granulateur et du temps de pénétration du liquide t_p (équation I-46). Autrement dit, la compétition entre ces deux temps caractéristiques fixe le mécanisme de nucléation.

En portant l'évolution de rapport de ces temps caractéristiques t_p/t_c en fonction du flux ψ_a , ces auteurs ont défini trois régimes de nucléation : régime de la goutte, régime de la dispersion mécanique et régime intermédiaire (Figure I-15).

Dans le régime contrôlé par la taille de la goutte, la goutte pénètre rapidement dans le lit de poudre et la distribution des nucléi reflète la distribution de taille des gouttes. Pour être dans le régime de la goutte, le flux ψ_a doit être faible ($<0,1$). Dans le régime contrôlé par la dispersion mécanique, les propriétés des nucléi formés sont essentiellement conditionnées par la pression capillaire et la viscosité de la solution liante. Dans le régime intermédiaire, la nucléation est contrôlée par la dynamique de mouillage, la cinétique de pénétration de la goutte et la qualité de dispersion par cisaillement. Dans ce dernier régime la nucléation est difficile à contrôler.

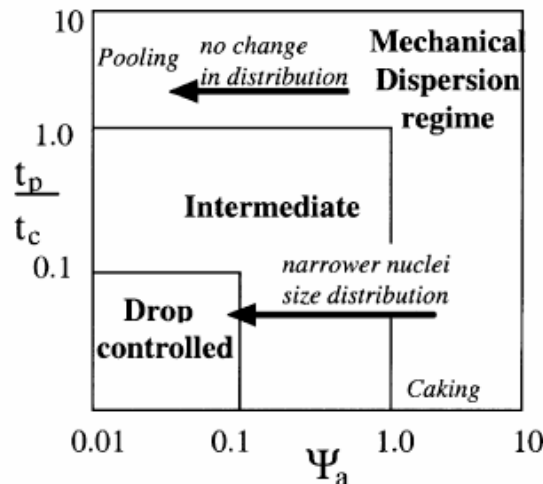


Figure I-15 Régimes de nucléations selon Iveson et al. [2001]

b. Croissance et densification

Lors de la croissance et de la densification, les particules solides s'agglomèrent entre elles par des ponts liquides mobiles. Ce mécanisme est considéré comme une étape déterminante du processus de granulation qui contrôle les propriétés mécaniques des agglomérats lors de la croissance.

En granulation, on peut distinguer quatre états des granulés formés selon la valeur du degré de saturation en liquide : l'état pendulaire, funiculaire, capillaire et l'agglomérat liquide (suspension). Il faut préciser que le quatrième état n'est jamais recherché, car il peut entraîner

la prise en masse totale du milieu. Les différents états de liaisons liquides mobiles sont présentés sur la Figure I-16.

Notons que la force des ponts liquides dans les agglomérats dépend essentiellement de trois catégories de forces : les forces statiques (forces capillaires et forces d'adhésion), les forces visqueuses et les forces de friction. Les forces statiques sont conservatives et agissent pour assembler les grains alors que les forces visqueuses et les forces de friction sont dissipatives. La complexité des interactions entre ces trois principales forces n'a pas permis jusqu'à présent d'élaborer un modèle quantitatif pour prédire, *a priori*, le taux de consolidation ou de densification d'une formulation particulière dans des conditions opératoires données.

Nous présentons dans ce paragraphe les principaux modèles existant.

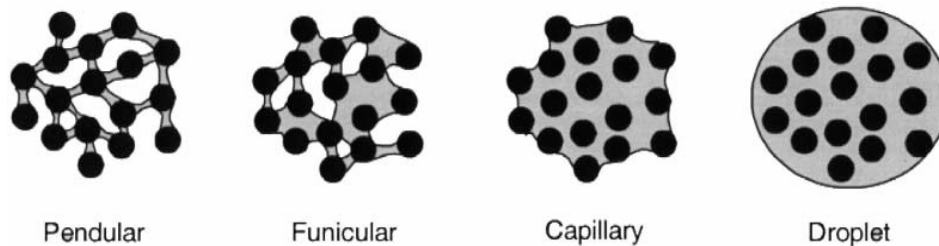


Figure I-16 Différents états de saturation en liquide des grains

i. Forces statiques : Rumpf

Dans le paragraphe précédent, nous avons défini les forces liées au pont liquide mobile qui sont généralement considérées comme des forces statiques. Nous rappelons ici que la force statique ou d'adhésion F entre deux particules sphériques à l'état pendulaire est la somme de la force due à la pression négative de Laplace et la force résultante de la tension interfaciale le long de la surface liquide/solide :

$$F = F(\Delta P) + F(\gamma)$$

Cette force dépend de la quantité du liquide présente dans le milieu, de la taille des particules ainsi que des propriétés du produit de départ. Cette force a été estimée théoriquement par Rumpf [1962] qui considère que la force de liaison interparticulaire lors de la granulation est due principalement à la force statique. La valeur maximum de cette force est exprimée par :

$$F_{cap} = \alpha \gamma_L d_p \quad \text{équation I-49}$$

où $1,9 < \alpha < \pi$ qui dépend du taux de saturation en liquide, γ_L la tension superficielle de la solution liante et d_p est le diamètre des particules considérées comme sphériques.

A partir de l'estimation théorique de la force de liaison F , on peut calculer la résistance d'agglomérats humides formés de particules individuelles reliées par des ponts liquides mobiles. Dans la recherche fondamentale menée par Rumpf [1962], elle est proposée une expression estimant la résistance à la traction des agglomérats σ_t , dans lesquels tout l'espace interstitiel est occupé par le liquide (état funiculaire ou capillaire) comme suivante :

$$\sigma_t = C S \frac{1 - \chi}{\chi} \frac{\gamma_L}{d_{pi}} \cos \theta \quad \text{équation I-50}$$

où C est le nombre de coordination qui dépend de la forme des particules (pour les particules sphériques $C=6$), S est le taux de saturation en liquide, χ est porosité intra granulaire, d_{pi} est le diamètre des particules initiales et θ est l'angle de contact. Dans le cas des particules initiales non poreuses, le taux de saturation en liquide est relié au ratio du mouillage H , défini comme le rapport entre la masse de la solution liante et la masse de solide sec, par :

$$S = H \frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon} \frac{\rho_s}{\rho_l} \quad \text{équation I-51}$$

ρ_s et ρ_l sont respectivement la masse volumique de solide et la masse volumique de la solution liante.

L'effet du taux de saturation et la résistance des agglomérats est schématisés sur la Figure I-16 [Schubert, 1975] :

A partir de l'équation I-50, on constate que la résistance des agglomérats est proportionnelle à la tension d'adhésion et au taux de saturation. Elle augmente avec la diminution de la porosité et est inversement proportionnelle à la taille initiale des particules. Cependant, dans les conditions dynamiques, la validité de cette équation reste discutable.

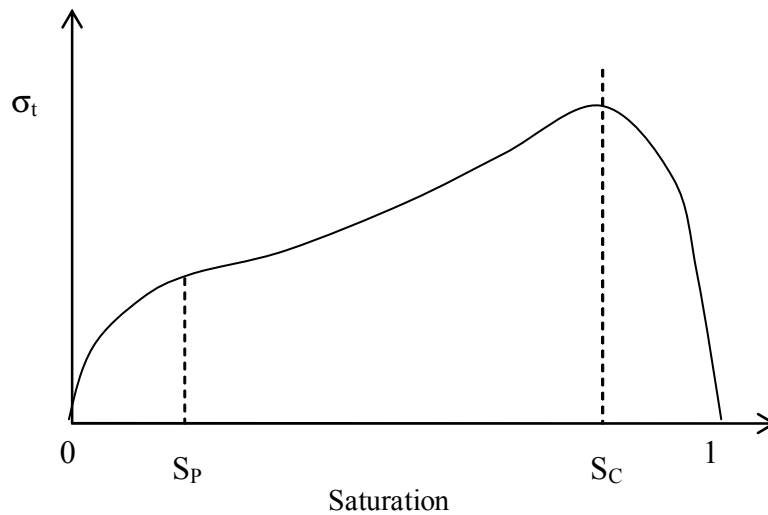


Figure I-17 La corrélation entre la résistance des granulés humides et le taux de saturation ;
 S_p symbolise la fin de l'état pendulaire et S_c la fin de l'état capillaire

ii. Force dynamique : Ennis

Outre les forces statiques, la dissipation d'énergie provoquée par la collision est à l'origine de la dissipation visqueuse dans le pont liquide dynamique. Cette dernière hypothèse est très restrictive puisque la dissipation lors de l'impact peut provoquer la destruction du granulé qui est un facteur déterminant de la croissance des granules.

Afin d'expliquer ces mécanismes, Ennis *et al.* (1991) considèrent que la cinétique de croissance dépend de la force du pont liquide pendulaire dynamique entre deux granules entrant en collision. Cette force dépend fortement de la viscosité du liquide employé. Ces auteurs ont défini un nombre appelé nombre capillaire visqueux, Ca_{vis} qui représente le rapport entre la force de friction due à la présence de liquide et celle de type statique. Il est exprimé selon l'équation suivante :

$$Ca_{vis} = \frac{\mu_L U}{\gamma_L} \quad \text{équation I-52}$$

où U est la vitesse de particules, μ_L est la viscosité du liant et γ_L est la tension superficielle de liquide.

- Si $Ca_{vis} < 10^{-3}$, la dissipation d'énergie due à la viscosité du liquide peut être négligée devant la force capillaire. Dans ce cas, l'adhésion des particules se fait par les forces statiques.

- Si $Ca_{vis} > 1$, la force visqueuse prédomine sur la force statique et la croissance des particules dépend de la force de dissipation visqueuse donnée par :

$$F_v = \frac{3}{8} \pi \mu_L d_a^2 \frac{U}{L} \quad \text{équation I-53}$$

L est la distance entre deux particules et d_a , le diamètre des particules ou agglomérat.

Afin d'établir les régimes de croissance en se basant sur l'approche du pont liquide dynamique, Ennis *et al.* [1991] ont aussi défini le nombre de Stokes visqueux qui est le rapport entre l'énergie cinétique des particules participant à la collision et la dissipation visqueuse nécessaire pour briser le pont liquide :

$$St_v = \frac{4 \rho_a U d_a}{9 \mu_L} \quad \text{équation I-54}$$

où ρ_p est la masse volumique des granules ou de pellets, μ_L , la viscosité de liquide et d_a , diamètre de l'agglomérat.

Il se trouve que pour la détermination du nombre de Stokes visqueux, il est nécessaire de connaître la vitesse relative des particules. Dans le mélangeur à haut taux de cisaillement, la vitesse de l'impact U , est égale à la vitesse périphérique de l'agitateur ($V_{\text{périphérique}} = \pi N D$, N est la vitesse de rotation des pales et D , le diamètre de granulateur).

Pour que les particules coalescent lors de la collision, le nombre de Stokes visqueux doit être inférieur à une valeur critique. Cette valeur critique est donnée par l'équation suivante :

$$St_v^* = \left(1 + \frac{1}{e}\right) \ln\left(\frac{h}{h_a}\right) \quad \text{équation I-55}$$

où e représente le coefficient de restitution (déterminé à partir de la différence entre la vitesse des particules avant et après l'impact) et h est l'épaisseur de la couche liquide formée à la surface des particules. h_a est la longueur caractéristique des aspérités de surface des particules (Figure I-18).

Selon la valeur de St_v , trois régimes de granulation peuvent être définis :

- $St_v \ll St_v^*$ régime non inertiel, toutes les collisions sont réussies,
- $St_v \approx St_v^*$ régime d'inertie, quelques collisions sont réussies,
- $St_v \gg St_v^*$ régime d'enrobage, pas de collision réussie.

A partir des équations I-54 et I-55, on peut conclure que la probabilité d'une collision réussie augmente avec :

- la diminution de la taille et de la masse volumique des particules, de la vitesse de rotation et du coefficient de restitution,
- l'augmentation de la viscosité de la solution liante.

L'approche proposée par Ennis *et al.* [1991] a permis de mieux comprendre les mécanismes élémentaires de formation des granulés lors de la collision de deux particules sphériques. Elle permet d'estimer la transition entre les différents régimes de granulation en fonction de la taille des granulés formés. Cependant l'application de ce modèle reste limitée puisqu'il ne prend pas en considération la déformabilité du milieu lors de la collision.

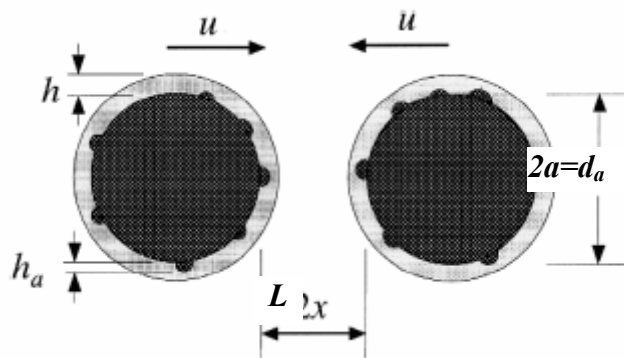


Figure I-18 Schéma de modèle développé par Ennis *et al.* [1991]

iii. Coalescence des granules déformables

A partir de l'approche de Ennis *et al.* [1991], Liu *et al.* [2000] ont développé un modèle permettant de prendre en considération la déformation plastique des granules lors de la collision. Deux cas ont été traités : les granules dont la surface est recouverte par un film du liquide et les granulés secs où le liquide ne migre à la surface que sous l'effet de l'impact.

En général, la coalescence se produit lorsque l'énergie cinétique de l'impact est dissipée par la dissipation visqueuse dans la couche liquide et lorsque les granules sont déformables. Ainsi ces auteurs ont défini deux types de coalescence :

- la coalescence de type I, se produit lorsque les granules coalescent par la dissipation visqueuse dans la couche liquide avant que leurs surfaces rentrent en contact (choc élastique).
- la coalescence de type II, a lieu lorsque la surface des granulés se met en contact sans rebond (choc plastique).

Ces deux types de coalescence ont été évalués en fonction du nombre de Stokes visqueux St_v et de celui de déformation St_{def} . Ce dernier quantifie la déformation prévue en absence de la couche du liquide à la surface des granulés. Il est défini comme le ratio entre la pression de l'impact ($\rho_a U^2$) due à l'agitation du milieu et la contrainte à la déformation des granulés (Y_d) selon cette équation:

$$St_{def} = \frac{\rho_a U^2}{Y_d} \quad \text{équation I-56}$$

où ρ_a est la masse volumique de granulés.

Dans le cas des granulés dont la surface est recouverte par un film du liquide, la prédiction de ce modèle est présentée sur la Figure I-19. Elle montre que pour une faible valeur de St_{def} , la probabilité de la coalescence réussie dépend seulement du nombre de Stokes visqueux ou autrement dit du nombre de Stokes critique St_v^* . Dans ce cas les mécanismes de coalescence sont identiques à ceux proposés par Ennis. Dans cette région les collisions sont entièrement élastiques. Lorsque la valeur de St_{def} augmente la probabilité de la coalescence plastique devient de plus en plus importante. Contrairement au modèle de Ennis *et al.* (1991), ce modèle prédit que lorsque la déformation plastique est importante, l'augmentation de la vitesse de l'impact doit favoriser la coalescence de type II en passant de la région de rebond à la région de coalescence.

La Figure I-20 montre les différents mécanismes de coalescence proposés par Liu *et al.* [2000] dans le cas de granules secs (la surface de granulés n'est pas couverte par un film de liquide). Elle montre qu'à faible valeur de St_{def} (faible vitesse d'impact et granulés rigides), les collisions interparticulaires ne conduisent pas à leur coalescence. Lorsque la valeur de St_{def} devient supérieure à des valeurs critiques, dépendant de la rugosité de surface et du rapport entre les contraintes caractérisant la déformabilité et la rupture des granulés, la déformation des granulés sous l'effet des contraintes externes conduit à une migration du liquide vers la surface. Dans ce cas, le choc entre les granulés est de type plastique.

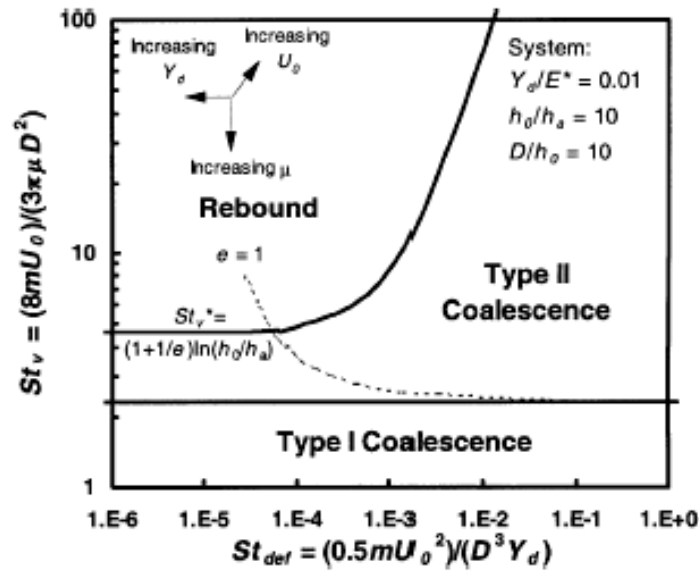


Figure I-19 Régimes de croissance et de consolidation ; Granulé de surface mouillée [Liu et al. 2000]

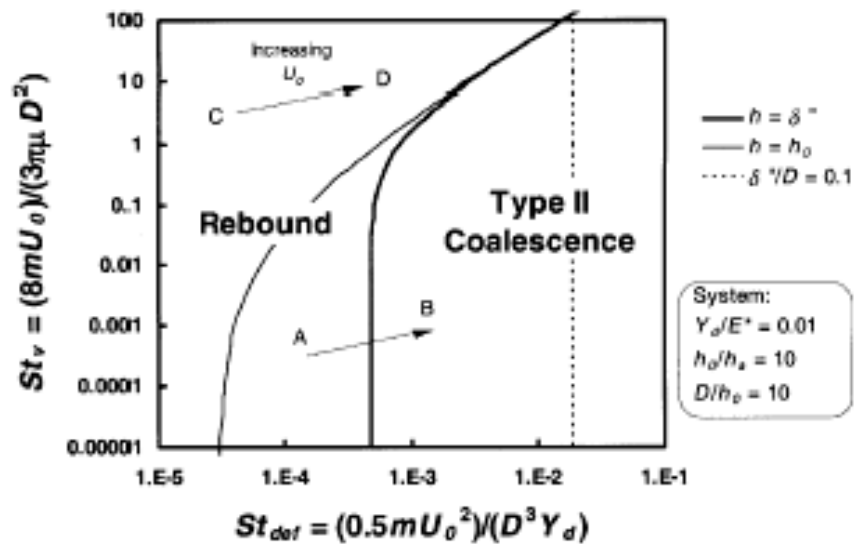


Figure I-20 Régimes de croissance et de consolidation ; Granulé de surface sèche [Liu et al. 2000]

iv. Effet de quelques paramètres sur la croissance des agglomérats

Parmi les paramètres influençant la croissance des granulés, on peut distinguer :

- Quantité de la solution liante par unité de masse de la poudre (ratio de mouillage). L'augmentation du ratio de mouillage facilite le réarrangement des particules et donc la

densification par la diminution des frictions interparticulaires à l'intérieur des agglomérats. Autrement dit, un accroissement de la vitesse de consolidation. Selon Hoornaert *et al.* [1998], plus le ratio de mouillage est important, plus les granulés sont déformable, et se densifient plus vite.

- *La taille des particules.* La réduction du diamètre des particules augmente les frictions interparticulaires, ce qui a pour effet une diminution de la mobilité des particules à l'intérieur des granulés et donc un ralentissement de la densification des granulés [Saleh *et al.*, 2005].
- *Vitesse de rotation.* L'augmentation de la vitesse de rotation conduit à l'augmentation du taux de croissance des granulés due à l'augmentation de la surface de contact et de la collision entre les particules [Knight *et al.*, 1993]. Les travaux de Knight *et al.* [2000] ont montré que cet effet dépend de l'équipement et de la formulation des produits mis en jeu. Cependant l'augmentation de la vitesse de rotation, au-delà d'un seuil, peut conduire au phénomène de rupture en réduisant le taux de croissance des granulés.

c. Rupture & attrition

Elle peut se produire quand les forces de rupture dues aux chocs répétés excèdent les forces de consolidation des agglomérats humides. Les conditions de rupture des agglomérats et leurs propriétés mécaniques dépendent notamment du cisaillement et de la résistance des grains. Thornton [1996] et Vonk [1997] ont défini une grandeur appelée "la pression de l'impact, σ_{impact} " qui quantifie les phénomènes de rupture engendrés par la collision interparticulaire sous l'effet du cisaillement. Elle est donnée par :

$$\sigma_{impact} = \frac{F}{A} = \frac{4ma}{\pi d_p^2} \approx \frac{2}{3} \rho_a v_{péri}^2 \quad \text{équation I-57}$$

Avec $v_{péri} = \pi ND$ (en m/s)

σ_{impact} est la pression de l'impact (kPa),

F , la force d'accélération,

A , la surface projetée de particule,

d_p , le diamètre de particules primaires,

ρ_a , la masse volumique d'agglomérat (kg/m^3),

$v_{péri}$, la vitesse périphérique en m/s,

D , le diamètre de récipient (m),

N , la vitesse de rotation (tr/s).

L'attrition est d'autant plus importante que la valeur de σ_{impact} est grande. D'une manière générale, la taille et la distribution de taille des particules dépendent de la compétition entre la pression de l'impact (forces de désintégration) et la résistance à la traction des granulés (force de cohésion). Ainsi, Vonk [1997] a démontré expérimentalement que lorsque la pression de l'impact devient supérieure à la résistance de la traction, les phénomènes d'attrition conduisent à un élargissement de la distribution de taille et à une diminution de la taille moyenne des granulés formés.

4. Récapitulatif des phases de croissance

L'agglomération peut être décomposée en trois phases clés : mouillage/nucléation, croissance/densification et rupture/attrition, au cours desquelles les particules "inertes" acquièrent une certaine réactivité (mouillage et nucléation) qui leur permet de s'agglomérer (croissance). La taille des agglomérats augmente jusqu'à une valeur critique au-delà de laquelle les phénomènes de rupture apparaissent.

Les conditions d'apparition de ces trois phases dépendent des propriétés de la poudre, de la solution liante, des interactions solide/liquide, de la dispersion du liant, du cisaillement, etc. Iveson *et al.* [1998] ont établi une carte pour les différents régimes de croissance présentés sur la Figure I-21. Cette figure représente l'évolution du nombre de déformation ' St_{def} ' (ou D_e) en fonction du taux de saturation. Selon ces auteurs, la largeur des plages de variation du taux de saturation qui caractérise chaque phase ou régime de granulation et la nature de coalescence des granulés dépendent fortement du nombre de déformation St_{def} . Ce dernier augmente avec la vitesse d'agitation et la réduction de la résistance à la déformation. On remarque sur la Figure I-21 que l'augmentation de St_{def} , conduit à une réduction de la plage de variation du taux de saturation qui caractérise le régime de nucléation. En ce qui concerne le régime de croissance, on peut distinguer deux cas :

- pour des faibles valeurs de St_{def} , l'augmentation du taux de saturation, l'ajout du liquide sur des particules peu déformables, conduit à une croissance aléatoire dite "induction" où les chocs sont du type élastique. Lorsque le taux de saturation dépasse 100 %, la coalescence des gros agglomérats mouillés provoque une croissance rapide,

- pour des valeurs élevées de St_{def} , après une phase de nucléation courte, les chocs plastiques entre les granulés déformables provoquent une croissance régulière. Lorsque le taux de saturation devient supérieur à 70%, on assiste à une croissance rapide. Il faut préciser que lorsque la valeur du nombre de déformation devient excessivement élevée (vitesse d'agitation élevée), on remarque la quasi-absence de la phase de nucléation. Dans ce cas, l'augmentation du taux de saturation conduit à une étape du mouillage suivie par une étape de croissance. La compétition entre les phénomènes de coalescence et de rupture fixe la taille du produit formé.

Notons que, l'augmentation du nombre de déformation réduit le taux de saturation qui caractérise la limite entre la granulation contrôlée et la prise en masse (sur-mouillage).

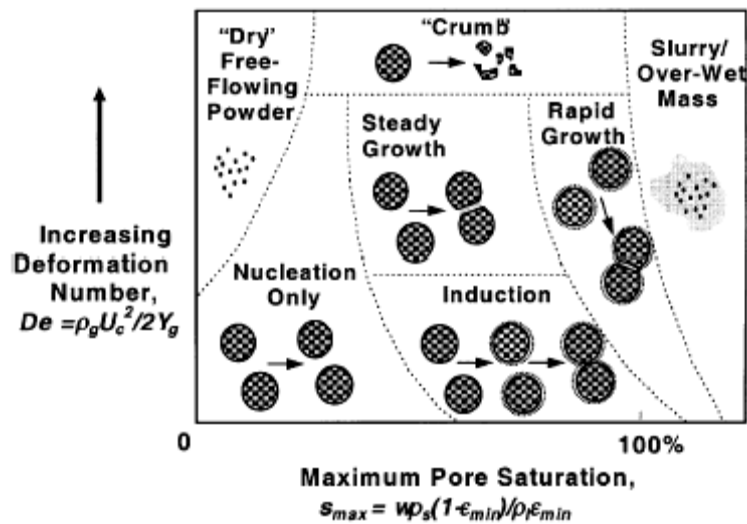


Figure I-21 Effet du nombre de déformations sur les différents régimes de croissance Iveson et al. [1998]

D. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté une synthèse bibliographique portant sur les différents phénomènes intervenant dans le processus de granulation humide.

Dans la première partie, nous avons présenté les différents modes de liaison interparticulaire avec et sans lien matériel. Les forces avec liens matériels sont en général divisées en deux contributions : capillaire et interfaciale. L'importance de la force interfaciale augmente avec le taux de saturation. Concernant les forces sans lien matériel, l'étude bibliographique a montré que ces forces d'interaction sont en principe dérivées des forces

intervenant à l'échelle moléculaire. Parmi les forces sans lien matériel, celles de Van der Waals sont à l'origine de l'adhésion et de la cohésion interparticulaires.

La description de ce type d'interaction via le potentiel de Lennard-Jones a permis de définir les propriétés thermodynamiques globales : le paramètre de solubilité et l'énergie de surface. A la lumière de la synthèse bibliographique concernant ces deux paramètres, il est apparu qu'ils peuvent nous orienter pour la prédiction des modes et des intensités d'interaction entre deux produits lors de l'agglomération.

La deuxième partie a été consacrée à la granulation humide. Nous avons présenté les caractéristiques des granulateurs à fort taux de cisaillement, les différents régimes de granulations ainsi que l'effet de différents paramètres tant physico-chimiques que du procédé sur les mécanismes de croissance.

L'agglomération est décomposée en trois phases clés : mouillage/nucléation, croissance/densification et rupture/attrition. Outre les paramètres du procédé, la formation des nucléi dépend fortement des paramètres thermodynamiques et de la cinétique de mouillage. La taille des nucléi augmente avec la taille des gouttelettes pulvérisées, la viscosité de la solution liante, la vitesse d'agitation et le pouvoir mouillant de la solution liante. Les phases de croissance et densification dépendent fortement de la quantité du liquide présent dans le milieu ainsi que des forces des ponts liquides dans les agglomérats. Ces forces peuvent être regroupées en trois catégories: les forces statiques, les forces visqueuses et les forces de friction. Les forces statiques dépendent des forces capillaires ainsi que des forces interfaciales solide/liquide, tandis que les forces visqueuses et celles de friction dépendent de la déformabilité du milieu granulaire. La prédominance d'une catégorie des forces par rapport aux autres dépend des propriétés de la poudre, du liant, des interactions solide/solution liante et du cisaillement. Enfin, les phénomènes de rupture et d'attrition des agglomérats se produisent lorsque les forces de rupture sont prédominantes par rapport aux forces de consolidation des agglomérats humides.

E. Nomenclature

| | | |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| a | rayon de particule solide | m |
| a_w | activité | (-) |
| A | surface projetée de particule | m^2 |
| A_H | constante de Hamaker | J |
| \dot{A} | flux de poudre dans la zone de pulvérisation | m^2/s |
| C | nombre volumique | m^{-3} |
| CED | densité d'énergie cohésive | MPa |
| d | diamètre de particule | m |
| d_p | diamètre de particule | m |
| D | diamètre de granulateur | m |
| d_{nuclei} | diamètre de nucléi | m |
| d_g | diamètre de la goutte | m |
| e | coefficient de restitution | (-) |
| E | énergie d'interaction | J |
| E | énergie d'interaction | J |
| E_{rep} | énergie répulsive | J |
| E_{attr} | énergie attractive | J |
| $F(r)$ | force d'interaction | N |
| $F_{adhésion}$ | force d'adhésion | N |
| H | ratio de mouillage | % (g/g) |
| h | épaisseur de la couche liquide formée à la surface des particules | m |
| h_a | longueur caractéristique des aspérités de surface des particules | m |
| h_{Plank} | constante de Plank ($6,626 \cdot 10^{-34}$) | J.s |
| k_B | représente la constante de Boltzmann | $m^2 \text{ kg s}^{-2} \text{ K}^{-1}$ |
| L | distance entre particule | m |
| N | vitesse de rotation des pales | tr/min |
| P | pression | Pa |
| r_d | rayon projeté de la goutte | m |
| R_{pore} | rayon de pore | m |
| r | distance interatomiques | Å |
| R_g | constant de gaz parfait | J/mol/K |
| R | rayon de sphère | m |
| $r_1 \text{ et } r_2$ | rayon de ménisque | m |
| T | température absolue | K |
| t_p | temps de pénétration | s |
| t_c | temps de circulation | s |
| U_{vap} | énergie cohésive molaire ou énergie de vaporisation | J/mol |
| U | vitesse de la poudre dans la zone de pulvérisation | m/s |
| V_m | volume molaire | m^3/mol |
| $V(r)$ | énergie d'interaction | J |
| V | volume du pont liquide | m^3 |
| V_0 | volume de la goutte | m^3 |
| v_{per} | vitesse périphérique | m/s |

| | | |
|-------------------|--------------------------------------------|-------------------|
| \dot{V}_g | débit volumique de gouttes | m ³ /s |
| W_{ii} ou W_c | travail de cohésion de substance i | N/m |
| W_{ij} ou W_a | travail d'adhésion entre substances i et j | N/m |
| W_p | épaisseur du lit de poudre mouillée | m |
| Y_d | contrainte à la déformation des granulés | Pa |
| ze | charge | C |

Lettres grecques

| | | |
|---------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------|
| α | polarisabilité | C.m ² |
| β_{ii} | constante de l'équation de London | J.m ⁶ |
| σ_t | résistance à la traction des agglomérats | Pa |
| γ | énergie de surface | N/m |
| μ | moment dipolaire | A.m ² |
| γ_d | contribution dispersive d'énergie de surface | N/m |
| γ_p | contribution polaire d'énergie de surface | N/m |
| γ_h | contribution liée à liaison hydrogène | N/m |
| δ | paramètre de solubilité ou de cohésion | MPa ^{0.5} |
| δ_d | contribution dispersive de paramètre de solubilité | MPa ^{0.5} |
| δ_p | contribution dispersive de paramètre de solubilité | MPa ^{0.5} |
| δ_h | contribution dispersive de paramètre de solubilité | MPa ^{0.5} |
| ϵ^{LJ} | paramètre énergétique de Lennard-Jones | (eV) |
| ϵ_i | constante diélectrique | pF/m |
| ϵ | porosité du lit de particule | % |
| θ | angle de contact | radian |
| λ_{A} ou λ_{AB} | distance d'équilibre | m |
| $\lambda_{A/B}$ | coefficient d'étalement de A sur B | N/m |
| μ_L | la viscosité du liquide | Pa.s |
| ν | fréquence de fluctuation | s ⁻¹ |
| ν_e | fréquence d'absorption en ultraviolet UV | Hz |
| ρ_a | masse volumique de l'agglomérat | kg/m ³ |
| ρ_s | masse volumique de solide | kg/m ³ |
| ρ_l | masse volumique de la solution liante | kg/m ³ |
| σ^{LJ} | distance d'équilibre de Lennard-Jones | Å |
| σ_{AA} ou σ_{BB} | force d'interaction cohésive de composé A (ou B) | MPa |
| σ_{AB} | force d'interaction adhésive entre A et B | MPa |
| φ | paramètre d'interaction | (-) |
| ϕ_f | facteur de forme | % |
| ϕ | angle de remplissage | % |
| Ψ_a | flux de pulvérisation | - |
| χ | porosité de granule | % |

Nombre adimensionnels

| | |
|------------|----------------------------|
| Ca_{vis} | nombre capillaire visqueux |
|------------|----------------------------|

| | |
|------------|------------------------------------|
| St_v | nombre de Stokes visqueux |
| St_v^* | nombre de Stokes visqueux critique |
| St_{def} | nombre de Stokes de déformation |

Chapitre II. Outils expérimentaux et caractérisations des systèmes support/liant

Dans ce chapitre nous allons présenter successivement :

- la description de l'outil de granulation utilisé : le mélangeur granulateur à fort taux de cisaillement,
- la description de différents outils de caractérisation employés,
- les caractéristiques des poudres et des solutions liantes employées,
- les résultats expérimentaux concernant :
 - i. la caractérisation des énergies de surface des poudres utilisées tant comme le support solide que les liants,
 - ii. la caractérisation des interactions support/liant,
 - iii. la caractérisation de la mouillabilité des particules solides par les différentes solutions liantes employées.

A. Description du procédé de granulation

1. Généralités

La granulation des poudres est réalisée dans un mélangeur granulateur à haut degré de cisaillement (High Shear Mixer). Il est de marque Zanchetta Roto P10 possédant une cuve ayant une capacité de 10 litres (environ 28 cm de diamètre). Ce procédé est également appelé «one-step granulator» ou bien « one-top granulator » grâce à la possibilité de pouvoir réaliser dans un même appareil :

- un mélange à sec de poudres,
- une granulation humide,
- un séchage du granulé par contact sous pression réduite (30 mbars).

Une représentation schématique du granulateur est donnée sur la Figure II-1.

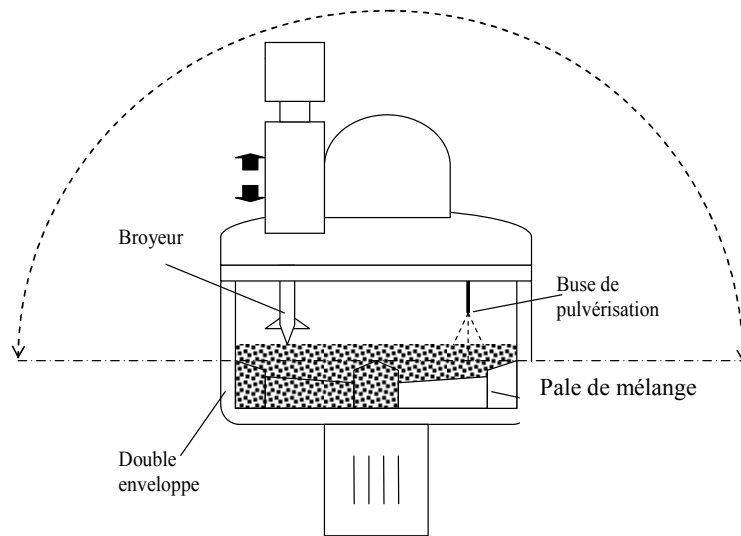


Figure II-1 Présentation schématique du granulateur Zanchetta Roto P10

2. Description des éléments du procédé

a. Mélangeur

Le mélange de poudres est assuré à l'aide d'une hélice à 3 pales. Chaque pale de l'hélice est munie d'une lame de forme particulière qui assure un mélange intensif grâce aux mouvements centrifuges et centripètes imposés aux particules. Vu l'angle important entre le fond et les parois du bol, l'emploi de cette hélice permet de réaliser un mélange et une granulation très rapide et de bonne qualité sans qu'il soit nécessaire d'utiliser une cuve de forme spéciale dite en *forme de tulipe*. De plus, la forme et la géométrie des bras de l'hélice garantissent un déchargement complet de l'appareil après les étapes de granulation et de séchage. La vitesse de bras peut être réglée de 40 à 600 tr/min.

Au-dessous du mélangeur se situe un dispositif particulier de flux d'air : *le système GA. ST.* (gas stripping, Figure II-2). Grâce à ce système, de l'air est insufflé dans la garniture du mélangeur afin d'empêcher toute pénétration de la poudre à l'intérieur de celle-ci ce qui pourrait conduire à un dysfonctionnement de l'appareil. De plus, ce flux d'air, en diminuant la pression partielle de la vapeur d'eau dans l'appareil, permet une réduction du temps de séchage.

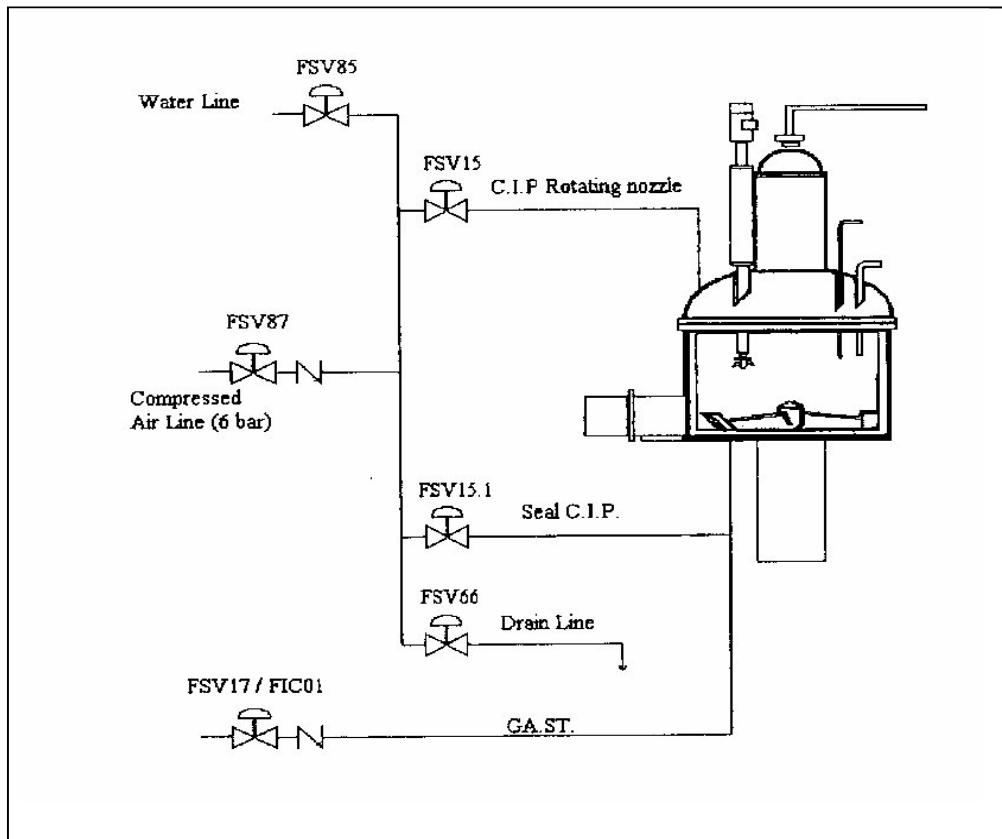


Figure II-2 Schéma de l'installation du granulateur Zanchetta Roto P10

a. La cuve de mélange

La cuve de mélange est en acier inoxydable et possède l'avantage de pouvoir osciller ($\pm 90^\circ$) à partir de sa position verticale. Ce mouvement garantit, après la granulation, un séchage plus homogène tout en évitant les risques de surchauffe et de dégradation des produits thermosensibles. Une ouverture au bas de la cuve sur la face antérieure de l'appareil permet de décharger les granulés produits. Cette ouverture est obstruée par une soupape pendant l'opération de granulation.

Le couvercle de la cuve par lequel la poudre à granuler est introduite dans l'appareil est également en acier inoxydable. Il est muni d'un joint en caoutchouc qui, après la fermeture du crochet fixant le couvercle dans sa position fermée, garantit l'étanchéité de cette fermeture. Le couvercle comprend :

- un hublot permettant une inspection visuelle du contenu de la cuve en cours d'opération,
- un dispositif d'évacuation de l'air équipé d'un filtre et d'une porte filtre qui permettent de retenir les particules envolées quand le système de vide est utilisé lors de l'opération de séchage,

- deux ouvertures, l'une pour l'introduction de la buse d'alimentation en liquide, et l'autre pour l'introduction d'une sonde de contrôle de la température du produit,
- un broyeur (émoteur ou couteau de granulation) en forme de tulipe entraîné par un moteur électrique dont la vitesse maximale est de 2600 tr/min. Il est destiné principalement à désagréger les amas qui pourraient se former lors de la granulation ou du séchage. Grâce à un cylindre pneumatique, le couteau peut être positionné à la hauteur voulue. Il faut préciser que l'émoteur n'a pas été employé dans cette étude.

b. Système de pulvérisation

La dispersion du liquide de granulation dans le granulateur est assurée par deux systèmes de pulvérisation :

1. Le système de pulvérisation mono-fluide. Il est constitué d'une buse mono-fluide raccordée à un réservoir étanche en acier inoxydable de forme cylindrique ayant une capacité d'environ 2 litres. Ce dernier est raccordé, par l'intermédiaire d'un détendeur, à une arrivée d'air comprimé qui assure une pression suffisante pour la pulvérisation de la solution. Le calibre de la buse est choisi en fonction de la viscosité du liquide de mouillage afin d'avoir la même taille de gouttelettes pour les différents liquides.
2. Le système de pulvérisation bi-fluide. Il s'agit d'une buse à mélange externe, fournie par la société Spraying Systems Co. Le liquide de mouillage est placé dans un réservoir relié à une pompe de marque Gilson qui alimente l'atomiseur pneumatique. Ce dernier est constitué de quatre parties (Figure II-3) :
 - un corps d'atomisation où se font séparément les alimentations d'air et de liquide, une rallonge de 22cm de long constituée par deux tubes coaxiaux où le liquide circule dans le tube central pendant que l'air d'atomisation passe dans l'espace annulaire. Notons qu'à l'intérieur de cette rallonge est placée une tige métallique dont l'extrémité est munie d'un pointeau. Ce pointeau amovible a deux rôles, le premier est le nettoyage de la buse de liquide et le second est de réaliser une pulvérisation à fréquence bien définie. La fréquence d'ouverture et de fermeture de la buse de liquide est assurée à l'aide d'un boîtier à commande pneumatique,
 - un système de pulvérisation constitué d'une buse d'air et d'une buse de liquide, l'ensemble de pulvérisation est fixé à la rallonge par un écrou appelé « bague de retenue ».

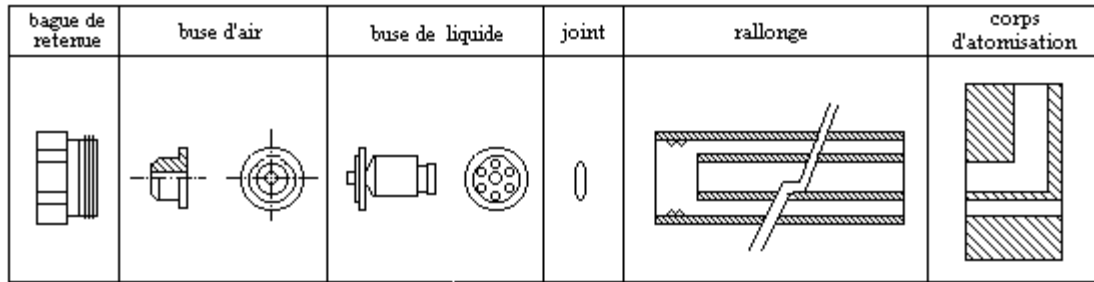


Figure II-3 Système de pulvérisation bi-fluide

c. Système de séchage

Le séchage du produit est réalisé dans le même appareil grâce à la circulation, en circuit fermé, d'eau chaude dans la double enveloppe du récipient. Le chauffage de l'eau est effectué par l'intermédiaire d'une résistance électrique. La température maximale de la paroi est de 90°C. De plus l'utilisation du système de vide permet d'abaisser la pression à l'intérieur de la cuve à 30 mbar et d'accélérer l'évaporation du solvant. La récupération du solvant dans les effluents gazeux se fait par condensation.

Bien que ce système soit très performant, la durée de séchage reste parfois longue. Elle peut atteindre 2 heures.

d. Le panneau de commande

Le pilotage du granulater est exécuté par l'intermédiaire d'un pupitre de commande composé d'un écran et d'un clavier. Ce panneau permet de fixer les paramètres des différentes fonctionnalités et leur durée.

Il est également possible de prédéfinir des programmes semi-automatiques. Il est ainsi possible de fixer et de contrôler :

- la vitesse de rotation et le temps d'utilisation ou de non utilisation du mélangeur,
- la température maximale du produit,
- la durée du programme,
- la marche et l'arrêt de l'oscillation de la cuve,
- la marche et l'arrêt du couteau,
- la marche et l'arrêt du système de vide.

La programmation de séquences permet une automatisation du procédé de fabrication tout en assurant un meilleur respect du processus et en limitant les sources d'erreurs.

B. Techniques et méthodes de caractérisation

Les matières premières ainsi que les produits de granulation ont été caractérisés par différentes techniques. Dans ce paragraphe, nous allons décrire les principes de quelques techniques de caractérisation des solutions liantes, des supports solides, des produits ainsi que des interactions solide/liquide.

1. Solutions liantes

Afin de caractériser les solutions liantes, différentes propriétés des solutions liantes ont été déterminées. A savoir :

- la tension superficielle (tensiomètre GBX selon la technique de Wilhelmy d'arrachement de lame),
- la viscosité (Rhéomètre CSL 500),
- la masse volumique (Densimètre DMA38).

2. Supports solides et granulés

Différentes techniques sont utilisées pour caractériser les propriétés des solides avant et en cours de la granulation. Ainsi nous avons mesuré et déterminé :

- les distributions de taille des particules (granulomètre laser et tamisage),
- la morphologie de l'état de surface des agglomérats (microscopie électronique à balayage MEB, LEO 435 VP),
- la surface spécifique (méthode BET, ASAP 2010M Micromeritics),
- la masse volumique réelle de produits (Pycnomètre à hélium, ACCUPYC 1330TC),
- la porosité des granulés et leur masse volumique apparente (Porosimètre à mercure Autopore IV 9500 Micromeritics),
- la masse volumique tassée et non tassée et le facteur de compressibilité (Testeur de poudre Hosokawa),
- la friabilité des produits (test de broyage à boulets).

Dans cette partie nous détaillons la méthode d'analyse granulométrique et le test de friabilité. Les autres techniques de caractérisation sont présentées dans l'annexe I.

a. Analyse granulométrique

La croissance de la taille des agglomérats au cours de l'opération est caractérisée par la mesure de la distribution de taille des particules. Pour ce faire, les échantillons solides, 40g environ, sont prélevés à des intervalles de temps réguliers. Ces échantillons sont tout d'abord séchés à 60°C dans une étuve ventilée pendant trois heures avant d'être caractérisés. Deux techniques ont été utilisées pour déterminer les propriétés granulométriques des particules : la granulométrie laser et le tamisage.

Le granulomètre laser disponible au laboratoire est de type MALVERN MASTERSIZER 2000 utilisant le SCIROCCO comme accessoire de dispersion en voie sèche. Cet outil a été employé essentiellement pour caractériser les fines particules (20-140 μ m) tandis que la technique de tamisage a été réservée aux agglomérats de taille plus importante. Le tamisage est effectué avec une série de tamis de marque SAULAS NF. X11.501 (50 μ m, 140 μ m, 315 μ m, 450 μ m, 630 μ m, 1000 μ m, 1250 μ m, 1600 μ m, 2000 μ m) sur une tamiseuse automatique pendant 10 minutes, avec une intensité moyenne de vibration pour limiter l'attrition des agglomérats.

A la fin du tamisage, connaissant la masse de l'échantillon et la masse des particules retenues sur chacun des tamis, nous avons déterminé la fraction massique des particules retenues pour chaque classe de taille. Ces données nous permettent d'établir la distribution de taille en histogramme. Il faut préciser que le choix de la masse de l'échantillon, de la durée de tamisage et de l'amplitude des vibrations repose sur les résultats des études systématiques déjà effectuées dans le laboratoire [thèse de V. Pont, 2000].

A partir des données de tamisage, plusieurs critères ont été définis pour caractériser la granulation, à savoir :

- le taux de fines, représenté par le pourcentage massique de particules dont le diamètre est inférieur à 140 μ m. Précisons que cette taille limite correspond au diamètre des plus grosses particules présentes dans la poudre initiale,
- le taux de classe intermédiaire, qui est le pourcentage de particules de diamètre compris entre 140 et 450 μ m,
- le taux de grosses dont le diamètre est supérieur à 450 μ m.

- le diamètre moyen des granulés, calculé à l'aide de la relation suivante :

$$d_{pm} = \sum_i f_i d_{pi} \quad \text{équation II-1}$$

avec

$$d_{pi} = \frac{L_i + L_{i+1}}{2} \quad \text{équation II-2}$$

où, L_i et L_{i+1} sont respectivement l'ouverture de deux tamis successifs caractérisant les bornes de la classe i . f_i est la fraction massique des granulés retenus entre deux tamis successifs d'ouverture respective L_i et L_{i+1} .

- le coefficient de variation C_v qui quantifie le resserrement de la distribution granulométrique des granulés. Il est donné par la relation suivante :

$$C_v = \frac{SD \times 100\%}{d_{pm}} \quad \text{équation II-3}$$

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (f_i (d_{pi} - d_{pm})^2)}{\sum f_i}} \quad \text{équation II-4}$$

- le taux de croissance qui permet de suivre l'évolution de la taille des granulés par rapport aux particules de départ, défini par :

$$x = \frac{d_{pm} - d_{pm0}}{d_{pm0}} \quad \text{équation II-5}$$

où d_{pm0} est le diamètre moyen initial et d_{pm} est celui des granulés secs obtenus après l'injection d'une quantité donnée de liquide.

b. Friabilité

La résistance à l'attrition des agglomérats est une grandeur qui caractérise leur aptitude à la manutention ou à la compression. Elle peut être caractérisée par différents tests : tamisage, tambour rotatif, impact, fluidisation etc. Dans notre étude, et vu la rigidité des granulés obtenus, nous avons utilisé le test de broyage à boulets (Figure II-4), dont la mise en œuvre dans notre laboratoire ne posait pas de difficulté particulière. Le broyeur utilisé est constitué d'une chambre en céramique contenant les corps broyants et les granulés. Cette chambre est de forme cylindrique ($h=13\text{cm}$, $\varnothing=11\text{ cm}$), de volume 1,2 litre et est fermée par

un couvercle en céramique maintenu en place par une lame en inox bloquée par deux ergots et vissée sur le couvercle.

Les corps broyants utilisés sont des boulets en céramique de différents diamètres (5,5 ; 9,3 et 17,5 mm) et de proportion volumique respective de $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{4}$ et $\frac{1}{2}$. Ainsi, l'utilisation de boulets de différents diamètres permettra de rester dans les conditions optimales de broyage quelle que soit la largeur de la distribution granulométrique des granulés dans la chambre de broyage. Le protocole expérimental consiste à placer une masse constante de granulés (10g) homogènes en taille (la classe majoritaire de granulés obtenus) dans la chambre de broyage remplie à 20 % de son volume par les boulets. La jarre est ensuite fermée hermétiquement et placée horizontalement sur les rouleaux du broyeur qui sont mis en rotation à 70 tr/min pendant 45 minutes. A la fin de l'opération, les particules solides sont tamisées, afin de déterminer les taux de fines générées. A partir de ces résultats, nous avons défini l'indice de friabilité exprimé par la relation suivante :

$$\kappa = \frac{|d_{pm} - d_{pm0}|}{d_{pm0}} \times 100$$

équation II-6

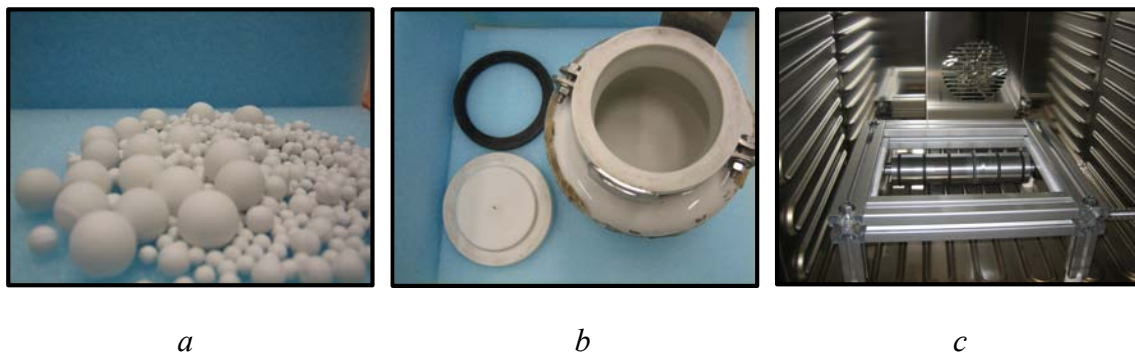


Figure II-4 Les différents éléments du broyeur à boulets ; a- boulets en céramique, b- chambre de Broyage, c- rouleaux de broyage.

3. Interactions solide/liquide

Pour comprendre les procédés de granulation, il est important de comprendre les interactions entre le substrat et le liant. De nombreux auteurs ont conclu que les facteurs clefs de la granulation sont le mouillage du substrat par le liquide et l'adhésion du film du liant sur le substrat. Ces propriétés peuvent être caractérisées à l'aide des approches physico-chimiques basées sur les mesures de l'angle de contact liquide/solide et sur la détermination des énergies de surface du couple poudre/liant.

Il est donc important d'évaluer ces facteurs afin de prédire les interactions entre la poudre et le liant, et donc de prévoir les propriétés des granulés formés. Il existe différentes techniques permettant d'évaluer la mouillabilité de la poudre et d'accéder aux propriétés d'adhésion entre le liant et la poudre. Dans cette étude, nous avons retenu les méthodes suivantes :

- la méthode de goutte posée pour la détermination des énergies de surface du support solide et des liants,
- la méthode de l'ascension capillaire dynamique et statique pour la détermination de la mouillabilité du support solide par différentes solutions liantes.

a. Technique de la goutte posée

Nous disposons d'un tensiomètre à goutte posée, Digidrop, commercialisé par la société GBX instrument. Nous avons utilisé cette technique pour caractériser les énergies de surface des poudres employées (supports et liants). Des pastilles de ces produits ont été réalisées à l'aide d'une presse hydraulique.

Le tensiomètre est composé d'une seringue motorisée permettant de déposer une goutte de liquide de volume contrôlé (3-5 μ m) à la surface de l'échantillon solide à analyser, d'un plateau mobile motorisé et d'une camera qui permet d'acquérir une photographie du système goutte/solide à l'équilibre (24 images par secondes). Un système d'acquisition permet d'enregistrer les photographies et de les traiter. L'utilisation du logiciel Windrop permet d'accéder aux valeurs d'angles de contact par la détermination du point triple solide-liquide-vapeur d'une part et de la tangente à la goutte d'autre part.

La mauvaise homogénéité de l'état de surface des pastilles peut influencer les mesures d'angle de contact. Pour palier à ce problème, nous avons effectué trois mesures de l'angle de contact sur des endroits différents de la surface de chaque pastille pour chaque solvant. L'utilisation de solvants de propriétés physico-chimique connues permet de calculer les valeurs des différentes composantes énergétiques du solide à analyser. Pour cette étude, deux types de solvants ont été utilisés : solvant polaire (eau et formamide) et solvant non polaire (diiodométhane).

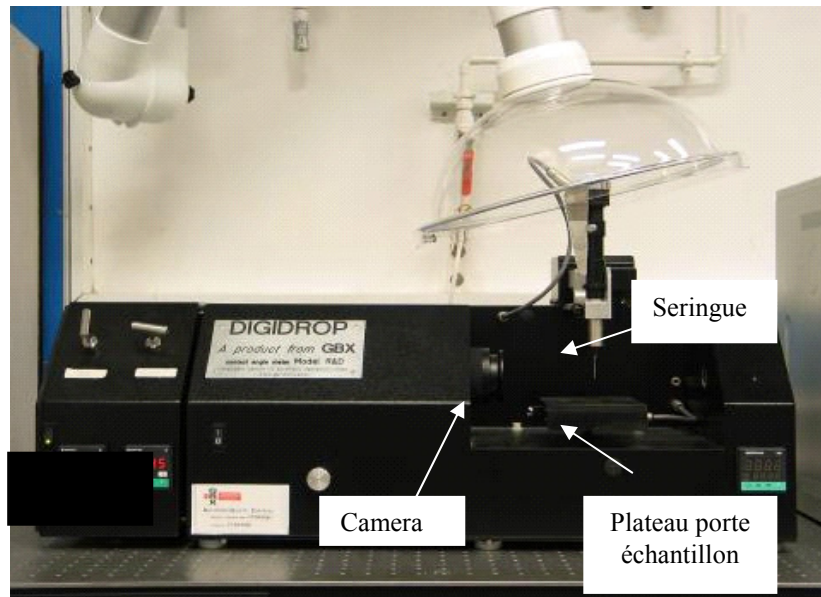


Figure II-5 Photographie du tensiomètre à goutte posée

b. Technique d'ascension capillaire en dynamique

L'appareil utilisé pour la mesure de l'angle de contact est une balance 3S GBX Instrument. Nous disposons d'un tube de 10mm de diamètre interne muni d'une base perméable. Sa hauteur est de 60mm. La poudre placée à l'intérieur de ce tube est tassée à l'aide de l'unité de tassement du testeur de poudre HOSOKAWA. La masse de solide ainsi que la fréquence de tassement ont été choisies de telle sorte que les propriétés du lit de poudre (porosité, hauteur...) soient identiques pour les différents essais réalisés. Ce tube est suspendu par l'intermédiaire d'un crochet au fléau d'une balance, reliée à un système d'acquisition, permettant de suivre l'évolution de la masse au cours du temps. La fréquence d'acquisition est de 5 mesures par seconde.

Au cours de l'essai, à l'aide d'un vérin mécanique, la base du tube est mise en contact avec la surface de la solution choisie contenue dans un réservoir. Le liquide monte alors grâce à la force capillaire, modifiant ainsi la masse du système. Ce dispositif expérimental est schématisé sur la Figure II-6.

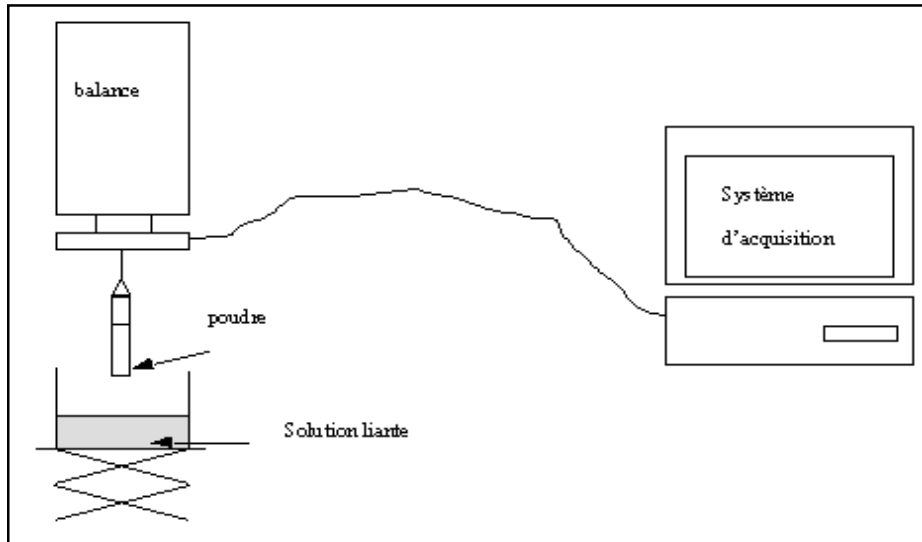


Figure II-6 Appareillage expérimental pour la détermination dynamique de l'angle de contact

c. Technique d'ascension capillaire en statique

La technique d'ascension capillaire en statique est bien adaptée pour mesurer l'angle de contact des liquides newtoniens et non newtoniens. La description du dispositif utilisé est présentée sur la Figure II-7. Lors de ces essais, la poudre est initialement placée dans un tube en verre cylindrique à base perméable de 2m de hauteur et de 10mm de diamètre. Le tassement de la poudre est réalisé à l'aide d'un vibreur. Après cette étape la base perméable du tube vertical est mise en contact avec la surface du liquide étudié et on procède à l'enregistrement de la hauteur d'ascension capillaire en fonction du temps. Il faut préciser, que les essais ont été réalisés dans une salle à température constante (20°C) et que l'extrémité supérieure du tube vertical est reliée à une baudruche. Cette dernière permet de garder constante la pression partielle de vapeur de liquide dans le milieu granulaire et d'éviter une évaporation du liquide. L'expérience n'est considérée comme terminée que lorsque la hauteur de l'ascension capillaire devient indépendante du temps. Il faut signaler que la durée de ces essais est extrêmement longue (3 à 5 semaines) surtout pour les liquides visqueux.

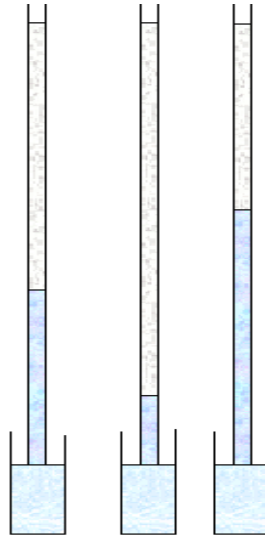


Figure II-7 Dispositif expérimental : méthode statique

C. Caractérisation des propriétés physico-chimiques des matières premières

Dans cette partie, nous allons présenter les caractéristiques des solutions liantes et des supports solides déterminées par différentes techniques de caractérisation présentées précédemment.

1. Propriétés des solutions liantes

Nos essais expérimentaux ont été effectués avec différents liquides liants :

- eau distillée
- solution aqueuse de CarboxylMethylCellulose de sodium (CMC-Na) $[C_8H_{11}O_7Na]_n$ à 0,1 ; 0,3 et 1% massique,
- solution aqueuse de PolyVinylPyrrolidone (PVP) $[C_6H_9NO]_n$, à 2 et 5% massique,
- et solution aqueuse de HydroxyPropylMéthylCellulose (HPMC) $[C_{18}H_{32}O_{10}]_n$, à 1 et 2% massique.

Les concentrations des solutions sont exprimées en masse de soluté par unité de masse de solution.

Les polymères, CMC-Na, PVP et HPMC, sont employés comme liants afin d'améliorer la cohésion des particules au sein du granulé. Il faut préciser que le PVP est fortement hygroscopique et sa présence dans une poudre peut aussi induire des phénomènes électrostatiques. De plus les solutions de PVP étant instables, leur tension superficielle évolue

au cours du temps. Les travaux de thèse V. PONT [2000] ont montré une forte variation de la tension superficielle pendant une durée inférieure à 10 heures, période de maturation, et une stabilisation de la valeur de cette grandeur au-delà de ce temps. Nous avons donc utilisé les solutions stabilisées de PVP pour nos essais de granulation.

Comme nous l'avons décrit auparavant, l'un des objectifs de ce travail est d'étudier l'influence des propriétés physico-chimiques des solutions liantes, viscosité et tension interfaciale, sur la cinétique de granulation.

L'utilisation des solutions de CMC-Na, pour étudier l'influence de la viscosité se justifie par le fait que de faibles modifications de la concentration de CMC-Na engendrent une grande variation de la viscosité, tout en conservant une tension superficielle et une masse volumique constantes.

L'augmentation du pourcentage de HPMC dans la solution aqueuse permet de baisser la tension superficielle et d'augmenter la viscosité.

La viscosité μ_L et la tension superficielle γ_{LV} des solutions de polymère, CMC-Na, PVP et HPMC sont mesurées respectivement à l'aide d'un rhéomètre thermostaté équipé de mobile cône plan et d'un tensiomètre, à 25°C.

Il faut signaler que ces solutions de polymères se distinguent par leur comportement rhéologique. Les solutions de CMC-Na ont un comportement rhéologique non newtonien, pouvant être décrit par la loi d'Ostwald - de Waele ou loi de puissance :

$$\tau = m\dot{V}^n \quad \text{équation II-7}$$

où τ est la tension de cisaillement (Pa), m est l'indice de consistance ($N.s^n.m^{-2}$), \dot{V} est le gradient de vitesse (s^{-1}) et n est l'indice de comportement (-).

Les paramètres m et n sont fonction de la concentration en CMC-Na. Pour ces solutions, nous avons défini une viscosité apparente (μ_a), qui est le rapport entre la tension de cisaillement et la vitesse de cisaillement :

$$\mu_a = m\dot{V}^{n-1} \quad \text{équation II-8}$$

Dans le Tableau II-1, sont regroupées les propriétés physiques et les paramètres rhéologiques des solutions de CMC-Na employées. Dans le Tableau II-2, nous avons aussi regroupé les valeurs des viscosités apparentes de ces solutions déterminées à faible ($50 s^{-1}$) et à fort ($1500 s^{-1}$) gradients de vitesse. On constate qu'une augmentation de la concentration de CMC-Na en

solution de 0,1 à 1% permet d'obtenir des solutions sept à dix fois plus visqueuses. En ce qui concerne les solutions de PVP et HPMC, leurs propriétés physiques (tension superficielle, viscosité et masse volumique) sont données dans le Tableau II-3. Les résultats présentés sont issus de la moyenne de trois mesures donnant une reproductibilité inférieure à 3%.

Tableau II-1 Caractéristiques des solutions aqueuses de CMC-Na

| Solutions aqueuses | γ_{LV} (mN/m) | m (mPa.s ⁿ) | n | ρ_L (kg/m ³) |
|--------------------|----------------------|---------------------------|------|-------------------------------|
| 0,1% CMC-Na | 72,1 | 1,6 | 0,97 | 1000 |
| 0,3% CMC-Na | 72,1 | 14 | 0,91 | 1000 |
| 1% CMC-Na | 72,7 | 67 | 0,86 | 1005 |

Tableau II-2 Viscosité apparente des solutions de CMC-Na à faible et à fort gradient de vitesse

| Solutions aqueuses | μ_a (mPa.s) (à 50 s ⁻¹) | μ_a (mPa.s) (à 1500 s ⁻¹) |
|--------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|
| 0,1% CMC-Na | 4,1 | 3,6 |
| 0,3% CMC-Na | 9,8 | 7,2 |
| 1% CMC-Na | 40,0 | 25,4 |

Tableau II-3 Caractéristiques des solutions aqueuses de PVP et HPMC

| Solutions aqueuses | γ_{LV} (mN/m) | μ_L (mPa.s) | ρ_L (kg/m ³) |
|--------------------|----------------------|-----------------|-------------------------------|
| Eau | 72,2 | 1,0 | 997 |
| 2 % PVP | 62,4 | 1,1 | 1000 |
| 5 % PVP | 60,8 | 1,5 | 1003 |
| 1 % HPMC | 53,8 | 10,0 | 1001 |
| 2 % HPMC | 54,1 | 50,0 | 1002 |

Par ailleurs, afin d'étudier l'effet de la tension superficielle, un essai est aussi réalisé avec de l'eau contenant un tensioactif (TA) non ionique (OXO-C₁₀C₆). La concentration de TA est fixée à sa concentration micellaire critique. Sur la Figure II-8 a été portée l'évolution de la tension superficielle, γ_{LV} , de la solution en fonction de la concentration du tensioactif. Les tensions superficielles sont mesurées avec une précision de $\pm 0,8$ mN/m. A l'aide de cette courbe, nous avons pu déterminer la concentration micellaire critique (cmc), concentration au-delà de laquelle, la tension superficielle n'évolue plus en fonction de la concentration en tensioactif. Cette concentration est de l'ordre de 1600 mg/l et permet une réduction de la tension superficielle de la solution de 72,2 à 26,5 mN/m.

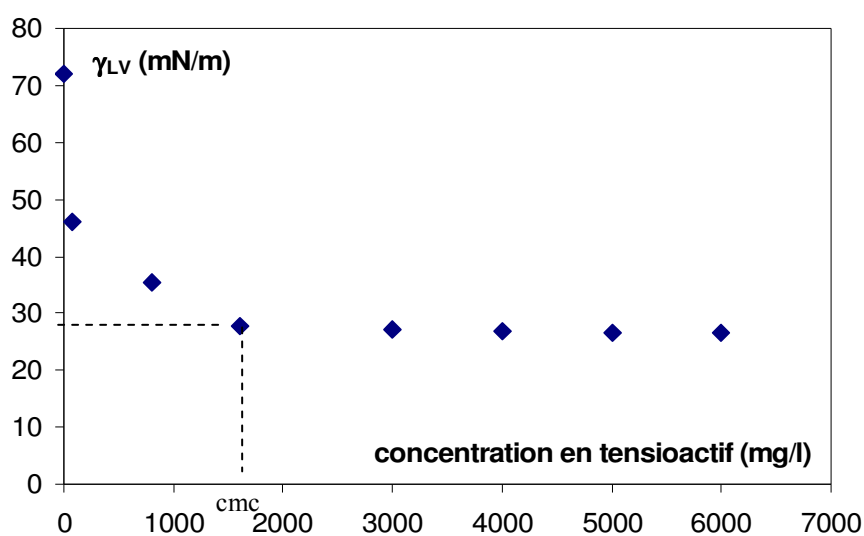


Figure II-8 Evolution de la tension superficielle de la solution aqueuse en fonction de la concentration en tensioactif (OXO-C₁₀C₆)

2. Propriétés de supports solides

Nos essais ont été réalisés principalement avec des particules de Cellulose MicroCristalline (CMC) (Avicel[®], PH101). Par ailleurs, quelques essais ont été réalisés avec des particules de lactose.

a. Cellulose microcristalline

i. Propriétés physiques

La cellulose microcristalline est une poudre fréquemment utilisée dans l'industrie pharmaceutique comme excipient pour la fabrication des comprimés. La cellulose microcristalline se présente sous la forme d'une poudre blanche ou sensiblement blanche, fine, inodore et sans saveur. Sa formule brute est [C₆H₁₀O₅]_n avec n \approx 220. Les propriétés physiques

ainsi que la distribution de taille de cette poudre sont portées respectivement dans le Tableau II-4 et sur la Figure II-9.

On constate qu'il s'agit d'une poudre de faible surface spécifique, fine, ayant une distribution de taille étalée comme l'indique la valeur de span et la figure III-9. La visualisation au microscope électronique à balayage (Figure II-10) a montré que cette poudre se présente sous forme de fibres allongées de forme irrégulière. Les distributions en taille des pores de CMC en histogramme et en cumulé, représentées sur les Figure II-11 et Figure II-12 montrent que cette poudre est non poreuse (absence de porosité intraparticulaire, accessible au mercure). La porosité de cellulose microcristalline ainsi déterminée, de l'ordre de 72%, correspond à une porosité interparticulaire (externe) qui conditionne l'aptitude de la poudre à se réarranger sous la contrainte (Tableau II-5).

Tableau II-4 Propriétés physiques de cellulose microcristalline

| | |
|---------------------------------------------------|---------|
| Diamètre moyen (μm) | 59-60 |
| Span d_{90} - d_{10} (μm) | 120 |
| BET surface spécifique (m^2/g) | 1,36 |
| Masse volumique réelle (kg/m^3) | 1540 |
| Facteur de forme (%) | 27 |
| ^a Taux de cristallinité (%) | 53 à 82 |

^a donnée de fabricant

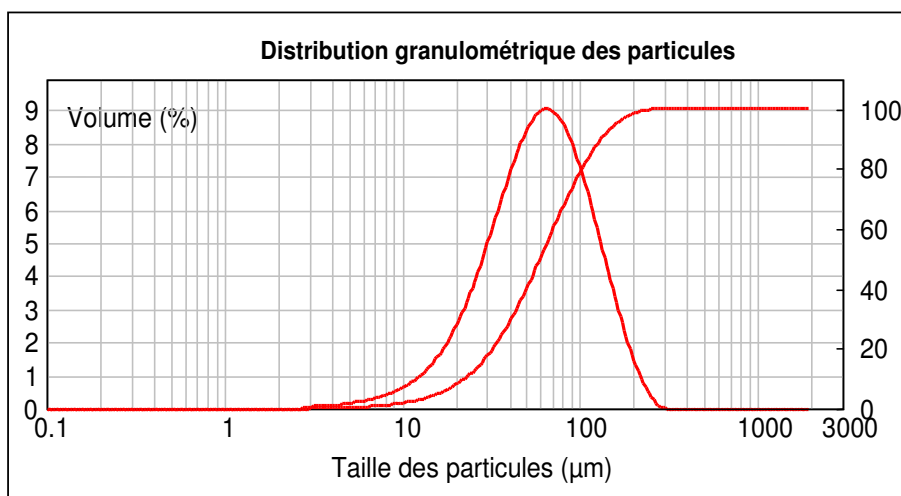


Figure II-9 Distribution de taille des particules de cellulose microcristalline

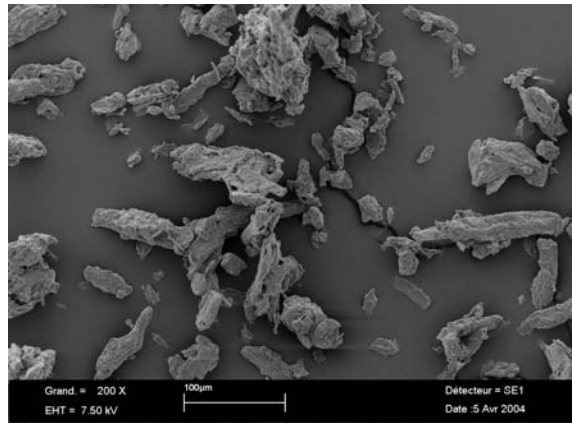


Figure II-10 Photo M.E.B des particules de cellulose microcristalline

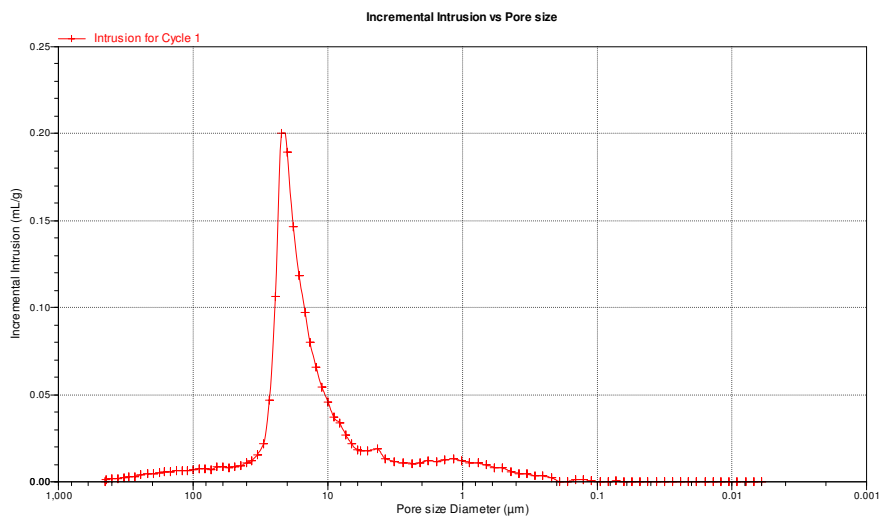


Figure II-11 Distribution de taille des pores de CMC (histogramme)

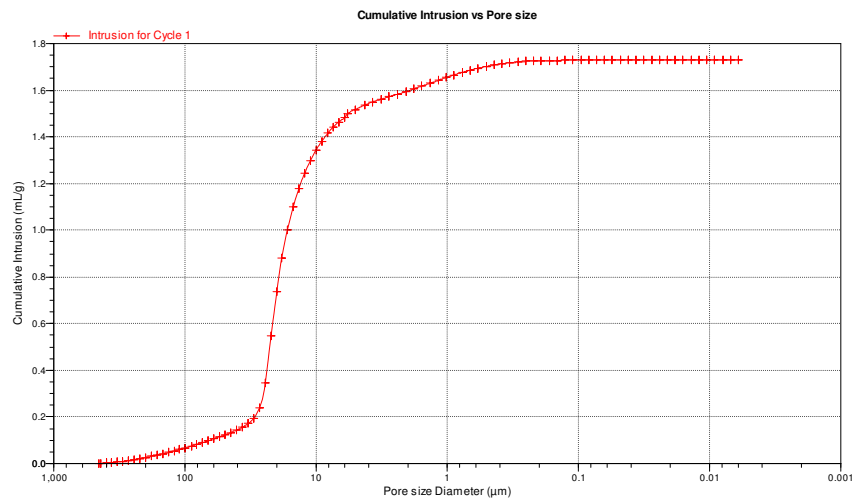


Figure II-12 Porogramme de CMC (cumulé)

Tableau II-5 Résultats de la mesure de porosité de cellulose microcristalline

| Volume de lit (ml/g) | Volume interparticulaire (ml/g) | Diamètre médian des pores (μm) | Porosité du lit (%) |
|----------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|---------------------|
| 0,3 | 1,4 | 18,6 | 71,7 |



Figure II-13 Image d'une goutte d'eau posée sur les particules de cellulose microcristalline hydrophobe

Tableau II-6 Comparaison des propriétés de la poudre non traitée et traitée

| Propriétés | CMC vierge | CMC hydrophobe |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| Masse volumique non tassée, $\rho_{\text{apparente}}$ (g/cm^3) | 0,32 | 0,34 |
| Masse volumique tassée, $\rho_{\text{tassée}}$ (g/cm^3) | 0,45 | 0,53 |
| Facteur de compressibilité (%) | 28,8 | 35,8 |

L'étude bibliographique a montré que la mouillabilité de la surface des particules est un paramètre physico-chimique qui influence d'une part la cinétique d'agglomération et d'autre part les propriétés d'usage du produit obtenu à savoir sa résistance mécanique et son facteur de compressibilité.

Afin de mettre en évidence l'influence de ce facteur, nous avons réalisé des essais avec des particules de CMC dont l'état de surface est modifié par un traitement chimique. Ainsi, nous avons rendu partiellement hydrophobe la surface de certains lots de solides. Pour ce faire, nous avons employé l'acide stéarique comme agent hydrophobisant qui fait partie de la famille des acides gras. Cet agent réagit par estérification avec la surface du solide, en comblant les sites actifs (OH), rendant ainsi la surface des particules plus ou moins hydrophobe selon la quantité de réactif employée.

L'essai d'hydrophobisation est réalisé en mélangeant une quantité donnée de particules solides (600 g) avec 2% en masse d'acide stéarique sous forme de poudre dans un mélangeur mécaniquement agité. Dans le même appareillage, ce mélange est ensuite porté à 80°C sous faible agitation pendant une heure. A cette température qui correspond à la température de fusion de l'acide stéarique, l'acide va agir à la surface des particules en remplaçant les sites actifs (OH) par le groupement alkyle. La Figure II-13 montre qu'une goutte d'eau, posée sur une couche de la poudre traitée, n'y pénètre pas.

Les propriétés de la poudre hydrophobe et non hydrophobe sont regroupées dans le Tableau II-6. Ce tableau montre que la poudre traitée a un facteur de compressibilité

$(\frac{\rho_{tassée} - \rho_{apparente}}{\rho_{tassée}} \times 100)$ plus grand que celui de la poudre non traitée et possède les valeurs

de masse volumique les plus élevées.

ii. *Interaction moléculaire cellulose /eau*

La cellulose microcristalline est fabriquée par l'hydrolyse contrôlée de l' α -cellulose, avec une solution d'acide minéral dilué à la température d'ébullition. La structure fibreuse est ainsi brisée et donne une structure particulaire. Ce changement de morphologie est dû à l'hydrolyse préférentielle des chaînes de cellulose dans les parties non organisées donc laissant un haut degré de cristallinité. Cette hydrolyse est suivie de la purification de l'hydrocellulose par filtration. Le mélange aqueux est ensuite séché.

L'unité de structure de la cellulose est la fibrille élémentaire constituée par l'association d'une quarantaine de chaînes individuelles. Ces paquets de molécules de cellulose sont agrégés entre eux pour former des microfibrilles. Ces microfibrilles sont constituées de zones hautement ordonnées (zones cristallines) et d'autres moins (zones amorphes) [d'après J. Ribet, 2003] (Figure II-14). La conséquence immédiate de ces deux dernières caractéristiques

structurales est que la cellulose est insoluble à la fois dans les solvants organiques classiques et dans l'eau.

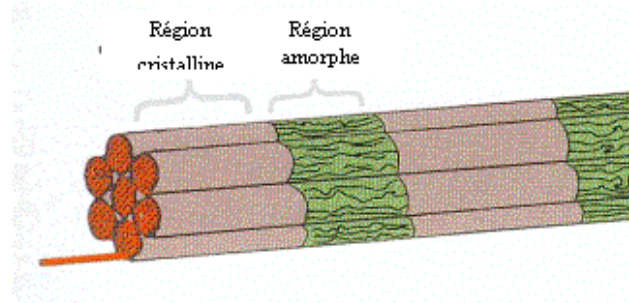


Figure II-14 Microfibrilles de cellulose

Lors de la granulation avec de l'eau, cette dernière interagit avec les molécules des zones amorphes de la molécule de cellulose : cette quantité d'eau n'est pas disponible pour les pontages capillaires, qui ne s'établissent que lorsque de l'eau libre apparaît en excès.

Inversement, pour les celluloses microcristallines plus cristallisées, l'eau apportée par le liquide du mouillage peut directement participer aux pontages entre particules ce qui conduit à la croissance rapide des agglomérats.

Dans le procédé de sphéronisation et d'extrusion, certains auteurs décrivent les mécanismes de croissance de la cellulose microcristalline selon deux modèles : modèle d'éponge moléculaire et modèle de cristallite/gel (Figure II-15).

- le premier modèle considère que la présence d'une faible quantité d'eau, entre 16-26 % environ, peut conduire à la formation du pont liquide entre les particules de CMC [Zografis *et al.*, 1984]. Si la quantité d'eau devient plus importante, les liaisons entre particules se font différemment. Chaque particule de CMC se comporte comme une éponge poreuse et peut absorber une grande quantité de liquide. Dans ce cas, l'eau s'absorbe dans les pores à l'intérieur des fibres de cellulose et dans les zones amorphes, et se localise entre les particules de CMC. Lorsque le milieu devient saturé en eau, les mécanismes de croissance démarrent.
- Le deuxième modèle considère que, en présence d'eau et sous l'effet de l'agitation, les particules de CMC subissent des phénomènes de concassage, ce qui conduit à les transformer sous forme de cristallites [Brittain *et al.*, 1993]. Ces particules forment des

crystallites-gel et immobilisent le mouvement de l'eau présente dans le milieu tout en formant un réseau interparticulaire par des liaisons hydrogène entre les extrémités des structures amorphes. L'augmentation de la quantité de liquide dans le milieu conduit à la diminution de la fraction de l'agent gélifiant (CMC) dans le gel et le milieu devient de plus en plus déformable. Il faut préciser que le gel n'est pas collant, parce que l'agent gélifiant n'est pas soluble dans l'eau. Certains travaux [Kleinebudde,1997] ont montré que la taille des particules de la poudre de CMC n'a aucun effet sur la quantité de la solution liante nécessaire pour initier la croissance, ce qui peut être expliqué par le dernier concept de cristallite-gel [Ramaker, 2001]. De plus la structure de surface des granulés de CMC est complètement différente par rapport à celle de la poudre initiale. Ceci, suggère la formation de réseaux interparticulaires pendant la granulation.

L'ensemble des travaux bibliographiques montre que la CMC a une morphologie extrêmement complexe. Elle peut subir une modification de structure pendant la granulation. Ainsi, il faut être prudent lors de l'interprétation des résultats de la granulation de CMC avec les solutions aqueuses. Autrement dit, les conclusions pouvant être tirées des travaux bibliographiques portant sur la granulation de particules modèles (non déformables, sphéroïdales...), ne peuvent pas être appliquées à la cellulose microcristalline.

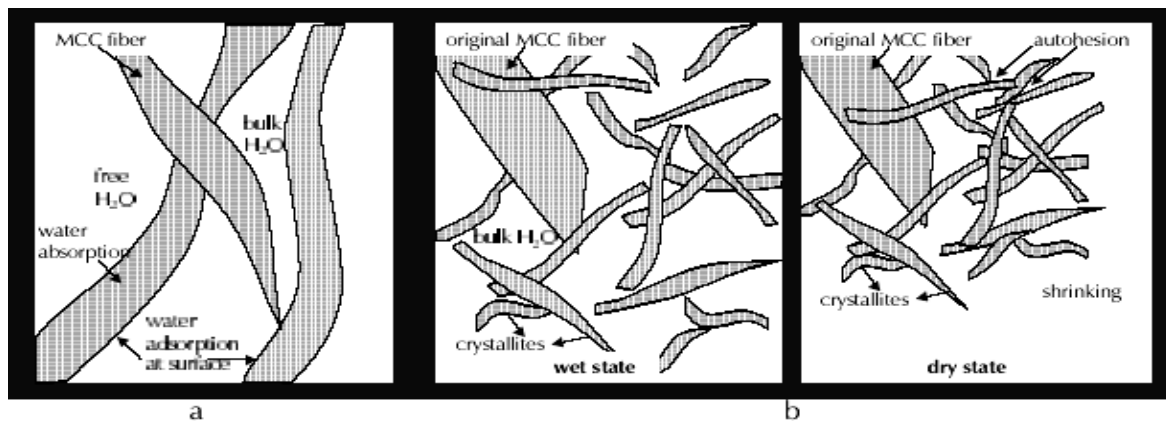


Figure II-15 Interaction cellulose/eau. a. modèle d'éponge ; b. modèle cristallite-gel

b. Propriétés physiques du lactose

Des essais complémentaires ont été effectués avec le α - lactose monohydrate de formule brute suivante : $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$. Le lactose est un produit soluble dans l'eau ($17g/100cm^3$), ses caractéristiques physiques sont données dans le Tableau II-7.

L'analyse granulométrique (Figure II-16) ainsi que la visualisation au microscope électronique à balayage (Figure II-17) ont montré que les particules du lactose présentent une distribution de taille étalée et une forme irrégulière.

Tableau II-7 Propriétés physiques du lactose

| | |
|-------------------------------------------------------|------|
| Diamètre moyen d_{pm} | 60 |
| Span $d_{90}-d_{10}$ (μm) | 130 |
| Masse volumique réelle (g/cm^3) | 1,51 |
| Masse volumique non tassée (g/cm^3) | 0,58 |
| Masse volumique tassée (g/cm^3) | 0,70 |

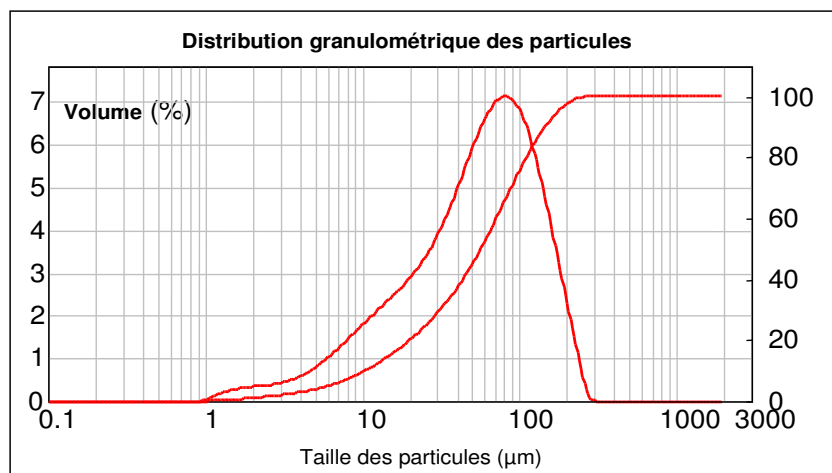


Figure II-16 Distribution de taille des particules de lactose

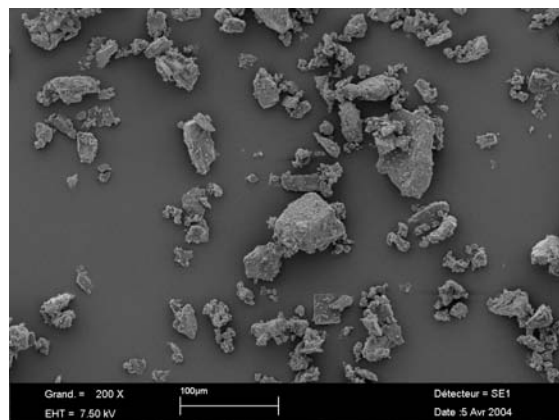


Figure II-17 Photo M.E.B des particules de lactose

D. Caractérisation des énergies de surface

Comme précité dans les travaux bibliographiques, les facteurs clefs qui conditionnent l'opération de granulation sont le mouillage du substrat par le liquide et l'adhésion du film de liant sur le substrat. Ces processus élémentaires sont contrôlés par des paramètres thermodynamiques tels que : les énergies de surface du liquide et du solide, et l'énergie interfaciale liquide/solide. L'une des difficultés rencontrées réside dans la détermination de ces propriétés énergétiques. Nous les avons calculées par une méthode indirecte : la détermination de l'angle de contact entre la poudre et le liquide.

Le principe de cette méthode est simple : on dépose une goutte de liquide (L) sur la surface solide (S) à caractériser puis on mesure l'angle défini par la surface de l'échantillon et la tangente à la goutte (Figure II-18). Cet angle (θ) s'appelle angle de contact ou angle nominal. La forme de la goutte, et donc l'angle, dépend des différentes énergies d'interactions présentes à l'interface solide/liquide/vapeur (les énergies interfaciales solide/vapeur γ_{SV} , solide/liquide γ_{SL} et liquide/vapeur γ_{LV}).

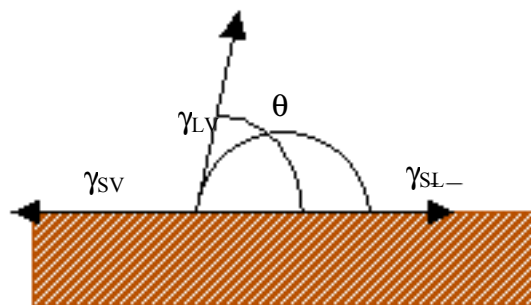


Figure II-18 Définition de l'angle de contact

1. Aspect théorique

a. Angle de contact à l'équilibre – équation de Young

L'existence de l'angle de contact s'explique physiquement par le fait qu'à l'équilibre, l'énergie interfaciale du système liquide-solide-vapeur doit avoir une valeur minimale. L'équilibre du système (Figure II-18) est décrit par l'équation de Young :

$$\gamma_{SV} = \gamma_{SL} + \gamma_{LV} \cos \theta \quad \text{équation II-9}$$

où γ_{SV} est l'énergie de surface du solide en présence de la vapeur du liquide, γ_{LS} l'énergie interfaciale entre le liquide et le solide et γ_{LV} l'énergie de surface du liquide en présence de sa vapeur. Par convention, l'énergie de surface γ_{LV} est appelée tension interfaciale du liquide et notée γ_L .

L'angle de contact traduit la compétition entre les énergies de cohésion qui existe entre les molécules au sein du liquide et les forces d'adhésion entre le liquide et le solide. Deux cas peuvent alors exister (Figure II-19) :

- la tension solide/vapeur est suffisamment élevée pour qu'elle soit favorable énergétiquement et remplacer l'interface solide/vapeur par les deux autres : interface liquide-solide et interface liquide/vapeur. L'angle de contact est alors nul et le liquide mouille parfaitement la surface du solide,
- la tension solide/vapeur est inférieure à la somme des deux autres tensions : alors la goutte ne s'étale pas totalement, l'angle de contact est compris entre 0 et 180° et le mouillage est partiel. C'est ce cas qui est plus fréquent.

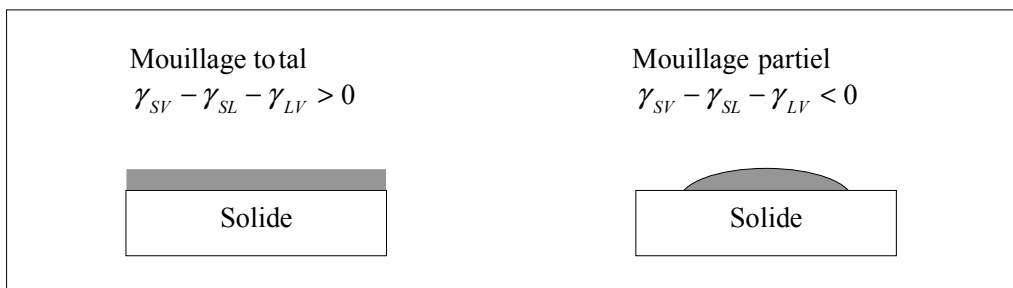


Figure II-19 Etalement de liquide sur la surface du solide

Dans l'écriture de l'équation de Young (équation II-9), on considère souvent que $\gamma_{SV} \approx \gamma_S$, où γ_S désigne l'énergie de surface du solide. Mais cette dernière peut être réduite par l'adsorption de la vapeur du liquide sur la surface du solide. La diminution de l'énergie de surface du solide inhérente à ce phénomène est mesurée par la pression d'étalement π_e :

$$\pi_e = \gamma_S - \gamma_{SV} \quad \text{équation II-10}$$

Ce paramètre est considéré comme négligeable pour des valeurs de l'angle de contact supérieur à 10° et pour les polymères [Wu, 1982 ; Van Oss, 1996]. Dans le cadre de notre étude, nous nous sommes affranchis de ce problème, les angles mesurés étant supérieur à 10° et nos produits sont des polymères. Nous appliquons donc l'équation approchée de Young ($\gamma_{SV} \approx \gamma_S$):

$$\gamma_S = \gamma_{SL} + \gamma_L \cos \theta \quad [\text{Young, 1804}] \quad \text{équation II-11}$$

b. Travail d'adhésion : équation Young-Dupré

L'adhésion de la goutte de liquide posée sur une surface solide peut être définie à partir de l'équation de Dupré [1869]. Elle exprime le travail d'adhésion du système liquide/solide à partir de la tension superficielle du liquide, de l'énergie de surface de solide et de la tension interfaciale solide/liquide sous la forme suivante:

$$W_{SL} = \gamma_L + \gamma_S - \gamma_{SL} \quad [\text{Dupré, 1869}] \quad \text{équation II-12}$$

L'équation de Young permet d'exprimer l'énergie d'interaction en fonction de l'angle de contact et des énergies de surface du solide et du liquide. En combinant les deux équations II-11 et II-12, on obtient l'équation de Young-Dupré qui régit les mesures d'angle de contact :

$$W_{SL} = \gamma_L + \gamma_S - \gamma_{SL} = \gamma_L (1 + \cos \theta) \quad [\text{Young-Dupré}] \quad \text{équation II-13}$$

c. Energie de surface et ses paramètres dérivés

En pratique, la caractérisation des phénomènes interfaciaux fait intervenir les énergies de surface du solide. Or seuls θ et γ_L sont mesurables. Il est donc nécessaire d'avoir une relation supplémentaire pour estimer γ_S et γ_{SL} . Elle est donnée par le modèle d'énergie de surface du solide.

Nous rappelons que les interactions physiques à l'interface solide/liquide peuvent être regroupées en deux types :

- des interactions dispersives dues aux forces de London. Elles sont toujours présentes et représentent plus de 80% de l'énergie d'interaction de Van der Waals,
- des interactions non dispersives dues à tous les autres types de force (polaire, acide/base, électrostatique...).

Cependant, l'énergie de surface est généralement donnée comme la somme de deux ou trois composantes, selon les modèles proposés, décrivant ainsi différents types d'interaction.

i. Les interactions dispersive et polaire

Historiquement, les interactions étaient décomposées en deux familles : les interactions dispersives de London et les interactions polaires qui comprenaient les interactions dipolaires de Keesom et Debye ainsi que les interactions acide/base. Le travail d'adhésion s'écrit alors comme la somme de ces composantes dispersive (d) et polaire (p) sous cette forme :

$$W_{SL} = W_{SL}^p + W_{SL}^d \quad \text{équation II-14}$$

De même, l'énergie de surface totale γ_s est la somme de deux composantes : la composante dispersive et la composante polaire sous la forme suivante :

$$\gamma_t = \gamma_p + \gamma_d \quad \text{équation II-15}$$

Notons que la composante polaire ici est la somme de trois termes :

$$\gamma_p = \gamma^{Keesom} + \gamma^{Debey} + \gamma^{AB} \quad \text{équation II-16}$$

De nombreuses méthodes analytiques approximatives permettent de déterminer les composantes dispersive et polaire, à partir de la mesure de l'angle de contact. Elles sont encore très utilisées aujourd'hui.

En utilisant des approximations mathématiques pour le travail d'adhésion W_{SL} , Owens et Wendt [1969] ont obtenu la relation suivante :

$$\gamma_L (1 + \cos \theta) = 2 \left(\sqrt{\gamma_S^p \gamma_L^p} + \sqrt{\gamma_S^d \gamma_L^d} \right) \quad [\text{Owens et Wendt}] \quad \text{équation II-17}$$

où γ_S^p, γ_S^d (et γ_L^p, γ_L^d) sont respectivement la composante polaire et dispersive du solide (du liquide).

L'approximation faite ici est que la composante polaire est la moyenne géométrique de γ_S^p et de γ_L^p . Cette méthode est classiquement utilisée dans les cas des solides ayant des énergies de surface élevées.

Wu [1971] a utilisé la méthode de la moyenne harmonique et a obtenu la relation suivante, valable pour les énergies de surface faibles :

$$\gamma_L (1 + \cos \theta) = 4 \left(\frac{\gamma_S^p \gamma_L^p}{\gamma_S^p + \gamma_L^p} + \frac{\gamma_S^d \gamma_L^d}{\gamma_S^d + \gamma_L^d} \right) \quad [\text{Wu}] \quad \text{équation II-18}$$

Pour obtenir l'énergie de surface du solide à partir de ces deux méthodes, on est amené à déterminer l'angle de contact de deux solvants différents à sa surface. L'utilisation d'un solvant non polaire ($\gamma_L^p = 0$) permet de faciliter la détermination de la composante dispersive de la surface.

Dans le modèle à trois composantes développé par Good et Van Oss [1992], l'énergie de surface est également la somme de deux composantes : la composante dispersive γ_{LW} (ou de Lifshitz-Van der Waals) et la composante polaire, mais ils décrivent la partie polaire à l'aide du modèle acide/base de Lewis. La composante polaire est proportionnelle à la racine carrée du produit de la composante acide γ^+ (accepteur d'électron) et de la composante basique γ^- (donneur d'électron):

$$\gamma_S = \gamma_S^{LW} + 2\sqrt{\gamma_S^+ \gamma_S^-} \quad \text{équation II-19}$$

L'application de ce modèle pour W_{SL} conduit à l'équation suivante :

$$\gamma_L (1 + \cos \theta) = 2 \left(\sqrt{\gamma_S^{LW} \gamma_L^{LW}} + \sqrt{\gamma_S^+ \gamma_L^-} + \sqrt{\gamma_S^- \gamma_L^+} \right) \quad [\text{Good et Van Oss}] \quad \text{équation II-20}$$

Concernant l'équation de Good et Van Oss, il y a trois inconnues, γ_S^d , γ_S^+ et γ_S^- . Pour les déterminer, il est nécessaire de déterminer l'angle de contact à la surface du solide, avec trois liquides différents dont les valeurs de γ_L^d , γ_L^+ et γ_L^- sont connues.

Par exemple, si un liquide apolaire ($\gamma_L = \gamma_L^{LW}$; $\gamma_L^+ = \gamma_L^- = 0$) est placé à la surface de solide et l'angle de contact est déterminé, l'équation II-20 devient:

$$(1 + \cos \theta) \gamma_L = 2\sqrt{\gamma_S^{LW} \gamma_L^{LW}} \quad \text{équation II-21}$$

Ceci nous permet de déterminer la composante dispersive de l'énergie de surface γ_S^{LW} . En utilisant deux liquides polaires, on peut déterminer par la suite les composantes acide /base (γ_S^+ , γ_S^-) de l'énergie de surface du solide. Une fois que les trois contributions de l'énergie de surface sont déterminées, on peut calculer l'énergie totale de la surface.

Le modèle à deux composantes est classiquement utilisé pour le calcul d'énergie de surface pour évaluer les propriétés d'adhésion entre les solides ou entre un liquide et un solide. Tandis que 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. Par exemple pour étudier la miscibilité entre deux liquides ou le comportement d'une molécule dans un milieu aqueux, ces interactions sont très fortes par rapport aux autres interactions polaires et le modèle à deux composantes ne permet pas de les caractériser. En effet, dans la décomposition dispersive/polaire, les interactions acide/base sont assimilées à des interactions polaires (dipôle/dipôle) et leur énergie est prise en compte globalement. D'où la nécessité d'utiliser le modèle à trois composantes de Good et Van Oss.

Dans notre étude, 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 Owens et Wendt et celle de Wu pour déterminer l'énergie de surface des solides.

ii. Coefficient d'étalement liant-substrat

Après la détermination des composantes des énergies de surface on peut calculer par la suite le coefficient d'étalement du liant (L) sur le solide (S), $\lambda_{L/S}$, et l'étalement du solide sur le liant, $\lambda_{S/L}$, selon le modèle utilisé, sous les formes suivant :

- Méthode de Wu :

$$\lambda_{S/L} = 4 \left(\frac{\gamma_S^p \gamma_L^p}{\gamma_S^p + \gamma_L^p} + \frac{\gamma_S^d \gamma_L^d}{\gamma_S^d + \gamma_L^d} - \frac{\gamma_S}{2} \right) \quad \text{équation II-22}$$

$$\lambda_{L/S} = 4 \left(\frac{\gamma_S^p \gamma_L^p}{\gamma_S^p + \gamma_L^p} + \frac{\gamma_S^d \gamma_L^d}{\gamma_S^d + \gamma_L^d} - \frac{\gamma_L}{2} \right) \quad \text{équation II-23}$$

- Méthode de Owens et Wendt

$$\lambda_{S/L} = 2 \left(\sqrt{\gamma_S^p \gamma_L^p} + \sqrt{\gamma_S^d \gamma_L^d} \right) - 2\gamma_S \quad \text{équation II-24}$$

$$\lambda_{L/S} = 2 \left(\sqrt{\gamma_S^p \gamma_L^p} + \sqrt{\gamma_S^d \gamma_L^d} \right) - 2\gamma_L \quad \text{équation II-25}$$

Ainsi :

- Si $\lambda_{L/S} > 0$ et $\lambda_{S/L} < 0$: le liant forme un film fortement adhérent autour des particules du substrat. Dans ce cas les granules formés sont plus rigides.

- Si $\lambda_{L/S} < 0$ et $\lambda_{S/L} > 0$: il ne se forme pas de film continu du liant autour des particules solides, seules les zones isolées sont recouvertes de liant. Dans ce cas on obtient des granules très friables.

iii. Paramètre d'interaction liant - substrat

On peut aussi déterminer un autre paramètre caractérisant l'intensité d'interaction entre le liant et le substrat, appelé : paramètre d'interaction, ϕ . Il mesure l'intensité des forces de cohésion et d'adhésion qui agissent à l'interface solide-liquide et donne une indication sur le mode de rupture le plus probable de la liaison poudre-liant. Ce paramètre a été introduit par Good et Girifalco [1957] et est défini par :

$$\phi = \frac{W_a}{\sqrt{W_{CL}W_{CS}}} \quad \text{équation II-26}$$

où W_a est le travail d'adhésion liant/substrat, W_{CL} est le travail de cohésion du liant et W_{CS} est le travail de cohésion du solide.

En utilisant la méthode de Wu et la méthode Owens et Wendt, nous obtenons:

$$\phi = 2 \left[\frac{x_L^d x_S^d}{x_L^d g_L + x_S^d g_S} + \frac{x_L^p x_S^p}{x_L^p g_L + x_S^p g_S} \right] \quad (\text{Modèle de Wu}) \quad \text{équation II-27}$$

$$\phi = \sqrt{x_S^p x_L^p} + \sqrt{x_S^d x_L^d} \quad (\text{Modèle de Owens et Wendt}) \quad \text{équation II-28}$$

Avec

$$x_L^d = \frac{\gamma_L^d}{\gamma_L} \quad \text{équation II-29}$$

$$x_S^p = \frac{\gamma_S^p}{\gamma_S} \quad \text{équation II-30}$$

$$g_L = \frac{\gamma_L}{\gamma_S} \quad \text{équation II-31}$$

$$g_S = \frac{\gamma_S}{\gamma_L} \quad \text{équation II-32}$$

Lorsque la valeur de ϕ est proche de 1, une rupture au sein du liant ou du substrat est probable. Pour des valeurs beaucoup plus faibles que 1, une rupture à l'interface liant/substrat est plus probable.

2. Aspect expérimental

De nombreuses techniques expérimentales ont été développées pour déterminer l'angle de contact. Elles peuvent être classées en mesures directes ou indirectes. Pour déterminer les énergies de surface de nos produits, nous avons utilisé la méthode indirecte de la goutte posée ou goutte à l'équilibre.

a. Principe de la méthode goutte posée

Le principe de cette technique consiste initialement à transformer la poudre en pastilles par compression. Puis une goutte de solution est déposée sur cette surface et l'angle est déterminé géométriquement à l'équilibre.

A partir de l'image prise par une camera équipée d'un dispositif de grossissement, on peut mesurer, à l'aide d'un logiciel, la valeur de l'angle entre la tangente à la goutte et la ligne de contact et à la surface du comprimé.

Link *et al.* [1996] ont montré que la valeur de l'angle de contact évolue au cours du temps. Ce phénomène est attribué à la pénétration de la goutte au sein de la poudre. D'autres interactions, telles que : l'évaporation du liquide, des réactions chimiques entre le solide et le liquide et une dissolution ou un gonflement du solide par le liquide, peuvent induire des variations importantes et rapides de l'angle de contact au cours du temps.

En dehors de ces phénomènes, cette technique constitue une méthode fiable de mesure statique de l'angle de contact.

Cependant l'autre inconvénient de cette technique est le changement d'énergie de surface du solide lors de la compression. En effet, cette opération pour certains types de solide peut conduire à sa fracturation, sa déformation plastique ou encore au changement de sa cristallinité. Kiesvaara *et al.* [1991] et Link *et al.* [1996] ont montré que la valeur de l'angle de contact diminue lorsque la pression appliquée augmente.

b. Protocole expérimental

i. Choix des solvants tests

Comme nous l'avons déjà mentionné, pour déterminer les composantes d'énergie de surface du solide par les modèles à deux composantes, il faut effectuer au moins deux mesures de l'angle de contact entre la surface de solide et les solvants de natures différentes.

Le choix des solvants tests repose sur les critères suivants :

- une énergie de surface suffisamment élevée pour obtenir des angles supérieurs à 10°,
- l'absence d'interaction chimique avec le solide.

Pour la détermination des composantes dispersives des solides, nous avons retenu le diiodométhane comme solvant apolaire. Pour les composantes polaires, notre choix s'est porté sur l'eau distillée pour les liants (PVP, HPMC, CMC-Na) et sur le formamide pour la CMC. Ce dernier solvant a été préféré à cause du phénomène de gonflement de la CMC au contact de l'eau.

Les composantes de l'énergie de surface des liquides tests sont regroupées dans le Tableau II-8

Tableau II-8 Composantes de l'énergie de surface des liquides tests sur la CMC d'après Zajic & Buckton [1990]

| γ (mN/m) | Diiodométhane | Eau | Formamide |
|-----------------|---------------|------|-----------|
| γ_L^d | 50,4 | 21,8 | 39 |
| γ_L^p | 0 | 50,8 | 19 |
| γ_L | 50,4 | 72,0 | 58 |

ii. Préparation de l'échantillon solide : conditions du pastillage

Les mesures de l'angle de contact, par la technique de la goutte posée, sont très influencées par la pression de pastillage. Ainsi une étude systématique portant sur l'effet de ce paramètre sur l'angle de contact pour différentes poudres employées a été effectuée. A partir de cette étude préliminaire, nous avons déterminé les conditions de pastillage pour chaque poudre.

Pour chaque poudre, des pastilles ont été fabriquées à différentes pressions. La gamme de pression utilisée s'étale de 0,5 à 5 tonnes appliquées sur une surface de 1,76 cm² soit un diamètre de pastille de 1,5cm et ceci pendant 2 minutes. Il faut préciser que lors du dépôt d'une goutte à la surface des pastilles (CMC, PVP, HPMC et CMC-Na) fabriquées à une pression inférieur ou égale à 1 tonne, nous avons remarqué une pénétration rapide de celle-ci au sein de la pastille. Concernant des valeurs de pressions supérieures ou égales à 2 tonnes, nous avons présenté sur la Figure II-20 un exemple de son effet sur l'évolution temporelle de

l'angle de contact, sur une goutte de diiodométhane posée à la surface de la pastille de cellulose microcristalline. Notons que les mêmes phénomènes ont aussi été observés pour d'autres solides testés.

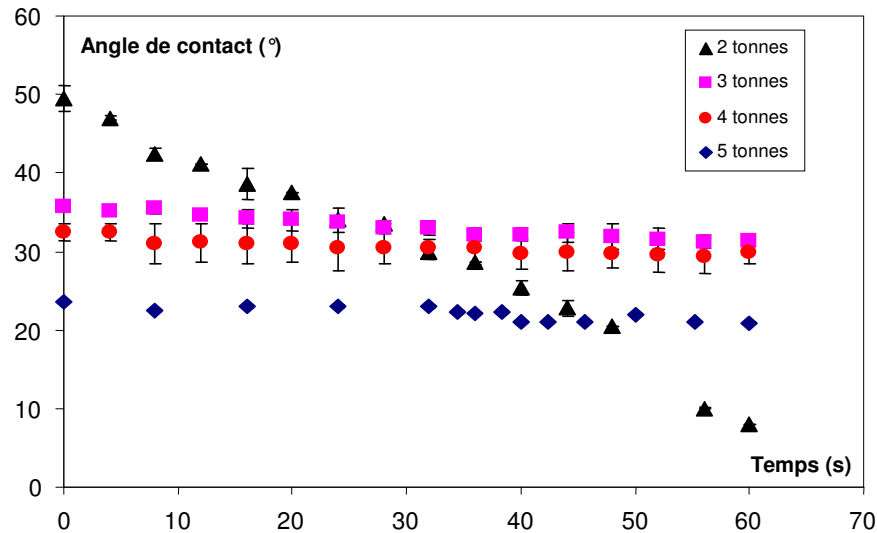


Figure II-20 Evolution de la valeur de l'angle de contact diiodométhane / CMC en fonction du temps aux différentes pressions

L'observation de cette figure montre que :

- Pour des pastilles fabriquées à 2 tonnes, la goutte déposée est instable dans le temps. Ceci est dû à la pénétration du liquide à travers les pores présents à la surface de la pastille. Dans ces conditions, la détermination de l'angle de contact à l'équilibre n'est pratiquement pas possible,
- Pour des pastilles fabriquées à 3 tonnes, la valeur de l'angle de contact est quasi-stable dans le temps. Cependant, on observe une légère diminution de cette grandeur de 38 à 34° pendant la première minute,
- Pour une pression de 4 tonnes, la valeur de l'angle de contact est indépendante du temps de l'opération. De plus, l'homogénéité de la surface de la pastille a été vérifiée par la mesure de l'angle de contact en déposant des gouttes sur des endroits différents de sa surface. Sur la Figure II-20 sont aussi présentées les barres d'erreurs. On constate que la valeur de l'angle de contact déterminée pour ce système liquide solide est de l'ordre de 34° avec une incertitude maximale de $\pm 2^\circ$.

En ce qui concerne les autres polymères, cette étude préliminaire nous a conduit à fixer une pression de pastillage de 3 tonnes pour le PVP et le HPMC, et de 4 tonnes pour la CMC-Na.

iii. *Présentation et discussion des résultats*

Les valeurs de l'angle de contact mesuré pour les différents couples solide/solvant sont rassemblées dans le Tableau II-8.

A partir de ces données, nous avons déterminé les composantes polaire et dispersive de l'énergie de surface des poudres, par la méthode de Owens et Wendt et par celle de Wu. Les valeurs moyennes ainsi obtenues sont données dans le Tableau II-9.

Comme nous l'avons précisé la méthode développée par Wu est la plus appropriée pour les solides de faibles énergies de surface et celle de Owens et Wendt pour les énergies de surface élevées.

L'observation de Tableau II-10 montre que les deux méthodes conduisent à la même tendance en ce qui concerne l'effet de la nature du produit sur l'énergie de surface et ses composantes. La méthode de Owens et Wendt sous-estime les valeurs des composantes polaires des énergies de surface de nos poudres, tandis que la valeurs des composantes dispersives obtenues sont identiques quelle que soit la méthode employée. De plus on remarque que le HPMC, comparé à d'autres polymères étudiés, possède une valeur d'énergie de surface et une polarité plus proches de celles de la CMC.

Une fois que les propriétés énergétiques de surface de tous les produits sont déterminées, il est possible de calculer les paramètres décrivant les interactions entre la poudre et les différents liants (Tableau II-11). Dans ce tableau sont portées, pour les différents produits, les valeurs de travail d'adhésion liant/support W_{LS} , les coefficients d'étalement de support sur le liant $\lambda_{S/L}$, de liant sur le support $\lambda_{L/S}$ et le paramètre d'interaction entre le support et le liant φ .

Rappelons que les signes des valeurs obtenues pour les coefficients d'étalement donnent des indications sur la façon dont les solides vont interagir :

- Si $\lambda_{L/S} > 0$ et $\lambda_{S/L} < 0$: le liant forme un film fortement adhérent autour des particules du substrat. Dans ce cas les granules formés sont rigides,
- Si $\lambda_{L/S} < 0$ et $\lambda_{S/L} > 0$: il ne se forme pas de film continu du liant autour des particules solides, seules les zones isolées qui sont recouvertes de liant. Dans ce cas on obtient des granules friables.

Les valeurs des coefficients d'étalement obtenues en utilisant les deux modèles, montrent que dans le cas de HPMC, on obtient un bon étalement du liant autour des particules de solide ($\lambda_{L/S} > 0$ et $\lambda_{S/L} < 0$). La résistance des agglomérats dépend de la cohésion du liant à la surface des particules.

Dans le cas de PVP et de CMC-Na, les valeurs des coefficients d'étalement ($\lambda_{L/S} < 0$ et $\lambda_{S/L} > 0$) indiquent une mauvaise répartition de ces liants sous forme solide à la surface des particules. Dans ce cas la résistance des agglomérats sera dépendante de l'adhésion au point de contact entre la poudre et le liant.

En ce qui concerne le paramètre d'interaction ϕ , cette grandeur donne des indications sur l'adhésion liant/support. Lorsque sa valeur est proche de 1, on peut considérer qu'il y a une excellente adhésion liant/support et que sous les contraintes mécaniques, la rupture des agglomérats formés ne peut se faire qu'au niveau du liant ou du substrat.

Les résultats présentés dans le Tableau II-11 montrent qu'en dehors du HPMC, la valeur de ϕ dépend de la méthode de calcul employée. D'une manière générale, la méthode de Wu sous-estime la valeur de ϕ par rapport à celle de Owens et Wendt. Cependant, ces résultats montrent que la force d'adhésion entre le HPMC et la CMC est plus importante que celle obtenue pour les deux autres liants employés.

Tableau II-9 Angles de contact de différents solides avec les différents liquides

| Produits | Angle de contact θ (°) | | |
|----------|-------------------------------|------------|------------|
| | diiodométhane | eau | formamide |
| CMC | 34,0 ± 1,1 | - | 29,0 ± 2,9 |
| PVP | 22,5 ± 2,3 | 33,5 ± 1,8 | - |
| HPMC | 43,2 ± 0,9 | 66,4 ± 2,5 | - |
| CMC-Na | 25,6 ± 1,4 | 36,9 ± 2,2 | - |

Tableau II-10 Propriétés énergétiques de surface des poudres

| Produits | Méthode de Wu | | | Méthode de Owens et Wendt | | |
|----------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|
| | γ_d (mN/m) | γ_p (mN/m) | γ_t (mN/m) | γ_d (mN/m) | γ_p (mN/m) | γ_t (mN/m) |
| CMC | 42,4 | 10,7 | 53,1 | 42,1 | 10,0 | 52,1 |
| PVP | 46,7 | 30,8 | 77,5 | 46,6 | 22,9 | 69,5 |
| HPMC | 38,4 | 13,5 | 51,9 | 37,7 | 9,33 | 47,0 |
| CMC-Na | 45,7 | 27,0 | 72,7 | 45,6 | 21,8 | 67,4 |

Tableau II-11 Paramètre d'interaction entre la CMC et différents liants

| Produits | Méthode de Wu | | | Méthode de Owens et Wendt | | |
|----------|---------------------------|---------------------------|--------|---------------------------|---------------------------|--------|
| | $\lambda_{S/L}$ (mN/m) | $\lambda_{L/S}$ (mN/m) | ϕ | $\lambda_{S/L}$ (mN/m) | $\lambda_{L/S}$ (mN/m) | ϕ |
| PVP | 14,4 | -34,3 | 0,83 | 14,6 | -20,1 | 0,98 |
| HPMC | -0,9 | 2,4 | 0,99 | -5,2 | 5,0 | 1 |
| CMC-Na | 12,4 | -26,7 | 0,77 | 12,9 | -17,6 | 0,98 |

E. Caractérisation de la mouillabilité

L'objectif de cette partie de l'étude est la détermination de la valeur de l'angle de contact, paramètre qui a un rôle prépondérant dans le processus de croissance de taille par agglomération, via les paramètres thermodynamiques du mouillage ou les forces d'adhésion. Pour ce faire, nous avons utilisé deux méthodes. Le principe de la première méthode, dite statique, repose sur la détermination de la hauteur de liquide à l'équilibre due à l'ascension capillaire d'une solution dans un lit fixe de poudre. Malgré des durées de manipulation extrêmement élevées, cette technique est bien adaptée pour tous les liquides, newtoniens ou non. De plus, l'exploitation des données est aisée et repose sur un équilibre entre les forces de capillarité et gravitationnelle. Le principe de la deuxième méthode, dite dynamique, est basé sur l'enregistrement temporel de la masse de liquide pénétrant par capillarité dans un milieu

granulaire fixe (méthode de Washburn). Cette méthode est caractérisée par une durée de manipulation beaucoup plus faible que la méthode statique, mais elle est limitée aux liquides newtoniens ayant une faible viscosité.

Dans ce paragraphe nous nous contentons de présenter essentiellement les résultats obtenus par la méthode d'ascension capillaire en statique qui semble mieux adaptée à nos solutions liantes (solutions polymériques et visqueuses). Par ailleurs, la méthode dynamique a aussi été appliquée à différents systèmes étudiés. Les résultats ainsi obtenus et les différentes méthodes d'exploitation sont présentés en annexe II. A noter que, pour des solutions complexes, cette méthode conduit à des résultats difficilement interprétables sur le plan physique. Les mêmes remarques ont été déjà formulées dans les travaux de V. Pont [2000] et L. Baussaron [2006].

1. Aspect théorique de la mouillabilité

a. Ascension capillaire d'un liquide dans un lit fixe : méthode statique

Le principe de cette méthode consiste à réaliser un tassement quasi homogène des poudres dans un tube cylindrique vertical de faible diamètre et de très grande hauteur, dont la base est équipée d'un matériau poreux. On réalise le contact de la base du tube avec la surface plane de la solution de l'étude et on détermine la hauteur d'ascension capillaire à l'équilibre, h^∞ . La durée des essais, pour atteindre le point d'équilibre, peut dans certains cas demander plusieurs mois. Connaissant la hauteur d'équilibre et les bilans d'énergie on a l'expression suivante :

$$\rho_L \varepsilon g h^\infty = 6 \frac{1 - \varepsilon}{\phi_f d_p} \gamma_{LV} \cos \theta \quad \text{équation II-33}$$

On peut en déduire la valeur de l'angle de contact :

$$\cos \theta = \frac{\phi_f d_p}{6(1 - \varepsilon) \gamma_{LV}} \rho_L \varepsilon g h^\infty \quad \text{équation II-34}$$

L'avantage de cette méthode est qu'elle est applicable pour n'importe quelle solution (comportement rhéologique newtonien ou non). Par ailleurs, elle détermine la valeur de l'angle de contact à l'équilibre, paramètre dépendant de l'affinité de la solution vis-à-vis du solide.

2. Présentation et discussion des résultats

Dans cette partie nous nous intéressons essentiellement à l'étude de la mouillabilité des particules de cellulose microcristalline avec les différentes solutions liantes présentées dans le Tableau II-12.

La Figure II-21 représente un exemple type de résultat obtenu pour le système 5% PVP/CMC. La porosité du lit est de 72% déterminée par la mesure de la hauteur du lit fixe (h) et la masse (M) de poudre selon cette équation :

$$\varepsilon = 1 - \frac{M}{\rho_s h A} \quad \text{équation II-35}$$

Cette dernière est voisine de celle obtenue par la détermination de la porosité à partir des masses volumiques tassée et réelle de la poudre (71%) et par la porosimétrie à mercure (71,7%), en utilisant la relation suivante :

$$\varepsilon = \left(1 - \frac{\rho_{tassée}}{\rho_s}\right) \times 100 \quad \text{équation II-36}$$

Il faut préciser que pour la cellulose microcristalline hydrophobe, aucune ascension capillaire n'a pu être observée. Cependant, nous avons estimé l'angle de contact de la CMC hydrophobe avec de l'eau par la méthode de la goutte posée à l'équilibre. Le Tableau II-12 regroupe l'ensemble des résultats obtenus. Chaque valeur de h^* obtenue correspond à la moyenne de trois essais pour chaque liquide. Nous précisons aussi dans le même tableau la valeur de travail d'adhésion ainsi que la tension d'adhésion ou le produit $\gamma_L \cos\theta$.

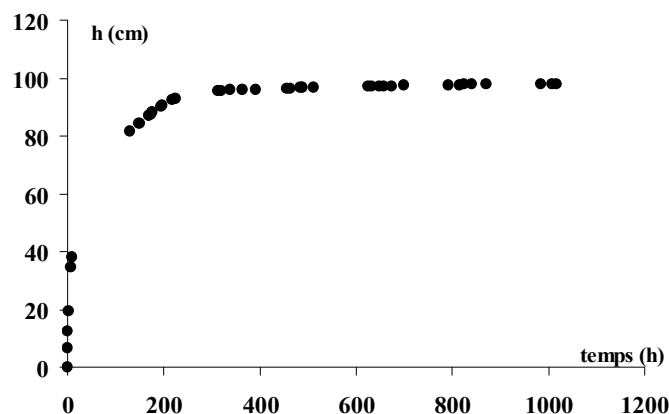


Figure II-21 Evolution de la hauteur d'ascension capillaire de la solution à 5% PVP dans le lit de particule en fonction du temps ($d_p=50\mu\text{m}$)

Tableau II-12 Résultats expérimentaux : méthode d'ascension capillaire en statique

| | Solution | h^∞ (m) | θ (°) | γ_L (mN/m) | $W_{\text{adhésion}}$ (mN/m) | $\gamma_L \cos\theta$ (mN/m) |
|---------------------------|-----------------------|----------------|--------------|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Liquides peu visqueux | Eau | 0,457 | 69 | 72,2 | 97,5 | 25,3 |
| | Eau+tensioactif (cmc) | 0,465 | 5 | 26,5 | 53,1 | 26,4 |
| | 2 % PVP | 0,550 | 60 | 62,4 | 93,6 | 31,2 |
| | 3% PVP | 0,780 | 44 | 61,1 | 105,5 | 44,2 |
| | 5 % PVP | 0,939 | 28 | 60,8 | 114,2 | 53,4 |
| | 0,1 % CMC-Na | 0,380 | 73 | 72,1 | 93,6 | 21,5 |
| | 0,3 % CMC-Na | 0,350 | 74 | 72,1 | 91,9 | 19,8 |
| Liquides visqueux | 1 % CMC-Na | 0,307 | 76 | 72,7 | 90,2 | 17,6 |
| | 1 % HPMC | 0,420 | 64 | 53,8 | 77,6 | 23,8 |
| | 2% HPMC | 0,380 | 67 | 54,1 | 75,6 | 21,5 |
| CMC _{hydrophobe} | Eau | - | 108 | 72,2 | 50 | -22,1 |

Le travail d'adhésion solide/liquide présenté dans ce tableau nous permet de réaliser un classement des interactions liquides /CMC dans l'ordre décroissant suivant :

- liquides peu visqueux : PVP 5% > PVP 3% > PVP 2% > eau > CMC-Na 0,1 % > CMC-Na 0,3 % > tensioactif non ionique,
- liquides visqueux : CMC-Na 1% > HPMC 1% > HPMC 2%.

Si on réalise une classification des liquides étudiés selon la force capillaire ($\gamma_L \cos\theta$), on peut constater que les liquides non newtoniens possèdent les plus faibles valeurs des forces capillaires, comparés aux autres liquides. Les solutions aqueuses contenant du PVP présentent les forces capillaires les plus élevées. Par ailleurs, l'augmentation de la concentration de PVP en solution aqueuse de 2 à 5% conduit à l'augmentation de la force capillaire de 31,2 à 53,4mN/m.

Si on considère que les forces motrices de la granulation sont de type statique, l'emploi de la solution liante contenant du PVP doit conduire à une agglomération plus importante. En effet pour ce liant, le travail d'adhésion solide/liquide et les forces capillaires sont plus importantes que ceux déterminés pour les autres solutions liantes.

Concernant la poudre de CMC hydrophobe, les données présentées dans le Tableau II-12, montrent que la compétition entre la force d'adhésion (de nature attractive) et la capillarité (de nature répulsive) peut conduire à une éventuelle granulation.

F. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons tout d'abord présenté en détail le dispositif expérimental utilisé pour assurer la granulation des poudres, les différentes techniques de caractérisation ainsi que les propriétés des différents supports solides étudiés et les solutions liantes employées.

La caractérisation des propriétés énergétiques de surface de la cellulose microcristalline et des différents liants sous forme solide (HPMC, PVP, CMC-Na) a été effectuée par la méthode indirecte, dont le principe repose sur la détermination de l'angle de contact entre le substrat solide et les différents solvants, et l'utilisation de modèle à deux paramètres ajustables (méthode de Wu et de Owens et Wendt). L'ensemble de ces résultats a permis, de déterminer les coefficients d'étalement et le paramètre d'interaction substrat/liant. Nous avons donc pu effectuer une première classification des liants suivant les critères d'adhésion interfaciale.

La mouillabilité de la surface de la poudre CMC par les différentes solutions liantes a été caractérisée par la mesure de l'angle de contact en utilisant la méthode d'ascension capillaire en statique. A partir de ces résultats et des propriétés physiques du liquide nous avons déterminé le travail d'adhésion et la pression capillaire. A l'aide de ces critères nous avons pu effectuer une classification de l'affinité de la poudre de CMC vis-à-vis de différentes solutions liantes employées et son aptitude à l'agglomération.

G. Nomenclature

| | | |
|------------|------------------------------------------------------------|----------------|
| C_V | coefficient de variation | (-) |
| d_{pm} | diamètre moyen | m |
| d_{pm0} | diamètre moyen initial | m |
| f_i | fraction massique | % (g/g) |
| h^∞ | hauteur à l'équilibre | m |
| L_i | ouverture de tamis caractérisant les bornes de la classe i | m |
| m | indice de consistance | $N.m^{-2}.s^n$ |
| n | indice de comportement | (-) |
| SD | étalement de la distribution de taille | m |
| \dot{V} | gradient de vitesse | s^{-1} |
| W_{SL} | travail d'adhésion | N/m |

Lettres grecques

| | | |
|--------------------|------------------------------------------------------------------|----------|
| γ_{SV} | énergie de surface du solide en présence de la vapeur du liquide | N/m |
| γ_{LS} | énergie interfaciale entre le liquide et le solide | N/m |
| γ_{LV} | tension superficielle à l'interface liquide gaz | N/m |
| ε | porosité du lit de poudre | % |
| θ | angle de contact | radian |
| κ | indice de friabilité | % |
| λ | coefficient d'étalement | N/m |
| μ_a | viscosité apparente | Pa.s |
| μ_L | viscosité | Pa.s |
| π_e | pression d'étalement | N/m |
| ρ_L | masse volumique de liquide | kg/m^3 |
| ρ_S | masse volumique de solide | kg/m^3 |
| $\rho_{apparente}$ | masse volumique apparente | kg/m^3 |
| $\rho_{tassée}$ | masse volumique tassée | kg/m^3 |
| τ | tension de cisaillement | Pa |
| φ | Paramètre d'interaction | (-) |
| ϕ_f | facteur de forme | % |

Indices

| | |
|-----|------------------------------------|
| L | liquide |
| S | solide |
| t | total |
| CL | cohésion liquide |
| CS | cohésion solide |
| a | adhésion |
| S/L | étalement solide autour de liquide |
| L/S | étalement liquide autour de solide |

Exposants

| | |
|----|------------------------------------------------|
| d | dispersive |
| p | polaire |
| + | composante acide |
| - | composante basique |
| LW | composant dispersive de Lifshitz-Van der Waals |

Chapitre III. Modélisation moléculaire des propriétés cohésives

G. Introduction

Les propriétés cohésives d'un produit sont couramment exprimées en termes du paramètre de solubilité δ ou de la densité d'énergie cohésive (CED en anglais). Le paramètre de solubilité caractérise l'intensité et la nature des interactions présentes au sein d'une espèce qui fixe ses comportements vis à vis des autres constituants de mélange.

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. Cependant, dans le cas du solide, il est notoire que l'obtention expérimentale des paramètres de solubilité est incertaine, du fait des désaccords existant entre les techniques expérimentales d'une part et la diversité des modèles utilisés pour exploiter les données expérimentales d'autre part. Par ailleurs, pour des solides, les approches employées dérivent souvent des modèles établis pour des liquides simples. De plus, l'alternative que constituent l'utilisation des méthodes de contribution de groupe est incertaine : la précision de ces méthodes est inconnue et leur champ d'application n'est pas universel.

Une nouvelle approche récemment employée, dans le cas des systèmes modèles (liquides simples, solides organiques, oligomères) pour déterminer les paramètres de solubilité est la modélisation moléculaire. Nous l'avons utilisée dans le cadre de ce travail comme un outil d'étude des interactions intra- et intermoléculaires déterminant les propriétés cohésives des composantes solides. Pour notre part, nous utilisons essentiellement la simulation par dynamique moléculaire. Ainsi notre objectif est de quantifier ces interactions existant dans certaines structures chimiques modèles, aussi proches que possibles des systèmes réels.

La confrontation entre les résultats de ces approches (méthodes expérimentales, contribution de groupes et simulation moléculaire) concernant des paramètres de cohésion, basée sur la détermination des paramètres de solubilité d'une part et les observations expérimentales disponibles d'autre part, nous a permis de choisir l'outil théorique le plus

adapté et de nous renseigner sur le mode d'interaction le plus probable entre les solides (ou solide/liant). Les tendances ainsi obtenues seront à leur tour confrontées aux observations tirées de l'énergie de surface pour certains solides (chapitre II).

Dans ce chapitre nous allons présenter :

- les principales méthodes de détermination des paramètres de solubilité ; méthodes expérimentales et semi-empiriques de contribution de groupes ; ainsi qu'une confrontation entre les résultats tirés de ces méthodes,
- le principe et la démarche globale de la détermination des paramètres de solubilité par la simulation moléculaire,
- les résultats du calcul de paramètre de solubilité par la simulation moléculaire et leur comparaison avec ceux de différentes méthodes citées précédemment.

Enfin, les interactions binaires entre les différents solides sont évaluées grâce à la détermination des paramètres de cohésion. Ces derniers sont évalués par l'intermédiaire du paramètre de solubilité et de ses composantes polaires et dispersives. Nous comparons par la suite les prédictions de cette approche, d'une part, avec celles déduites à partir de nos mesures expérimentales des énergies de surface, et d'autre part, avec quelques résultats bibliographiques concernant le processus du mélange de poudre en voie sèche.

H. Estimation de la densité d'énergie cohésive (CED)

1. Méthodes expérimentales

a. Mesures directes - Cas d'un liquide simple

Nous rappelons que, dans le cas d'un liquide simple, le paramètre de solubilité ou la densité d'énergie cohésive caractérise les forces intra et intermoléculaire qui assure sa cohésion. Autrement dit, c'est l'énergie qu'il faut fournir par unité du volume pour séparer les molécules qui constituent le liquide.

Ainsi, quand un liquide est chauffé jusqu'à son point d'ébullition, l'énergie fournie permet d'augmenter la température du liquide. Une fois que le liquide atteint son point d'ébullition, l'addition supplémentaire d'énergie ne conduit pas à une augmentation de la température. Elle est entièrement employée pour compenser les forces cohésives présentes entre les molécules, autrement dit, le passage de molécule d'un état condensé à un état non condensé (Figure III-1). Quand le liquide est complètement évaporé, la température du système continue à augmenter.

L'énergie fournie pour évaporer le liquide d'une manière isotherme à température et à pression données, $\Delta E_{T,P}^{Vap}$, est la quantification directe des forces d'attraction moléculaire qui permet de tenir les molécules du liquide ensemble. Il est important de noter que nous ne nous intéressons pas ici à la température d'ébullition du liquide, mais à l'énergie qui doit être fournie pour séparer les molécules. Un liquide avec un faible point d'ébullition peut exiger de l'énergie de vaporisation importante, alors qu'un liquide avec un point d'ébullition plus élevé peut se vaporiser aisément, ou vice versa.

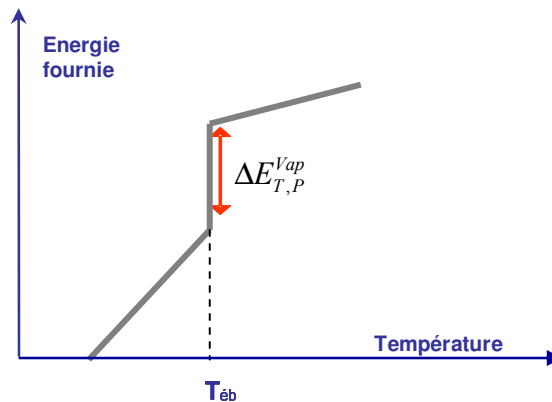


Figure III-1 Présentation schématique de la définition de paramètre de solubilité

Selon Hildebrand et Scott [1950], la densité d'énergie cohésive CED (ou paramètre de solubilité, δ , est directement liée à l'énergie de vaporisation molaire, et le volume molaire V_m du liquide par l'équation suivante :

$$CED = \delta^2 = \frac{\Delta E_{P,T}^{Vap}}{V_m} \quad \text{équation III-1}$$

On peut mesurer directement l'enthalpie de vaporisation ΔH_v de certains solvants, à une température donnée, et accéder ainsi à la CED. L'énergie de vaporisation est reliée à ΔH_v par [Polak, 1966] :

$$\Delta E_{P,T}^{Vap} = \Delta H_v - RT \quad \text{équation III-2}$$

où R est la constante des gaz parfaits.

Ainsi, le paramètre de solubilité est donné par :

$$\delta = \sqrt{CED} = \sqrt{\frac{\Delta H_v - RT}{V_m}} \quad \text{équation III-3}$$

Cette méthode de détermination du paramètre de solubilité est limitée à des solvants dont la température d'ébullition n'est pas trop éloignée de la température retenue pour la détermination de CED.

i. *Détermination indirecte*

Pour un solvant dont l'enthalpie de vaporisation n'est pas directement mesurable, on peut déterminer ce paramètre, selon l'équation proposée par Hildebrand qui exprime l'enthalpie libre, ΔH_m , d'un mélange binaire constitué des composants 1 et 2 (dont sont connus les paramètres de solubilité de l'un des solvants noté 1) :

$$\Delta H_m = V_t d_{12} \phi_{v1} \phi_{v2} = V_t [\delta_1 - \delta_2]^2 \phi_{v1} \phi_{v2} \quad \text{équation III-4}$$

où V_t est le volume total ; ϕ_{v1} et ϕ_{v2} la fraction volumique des constituants 1 et 2, d_{12} le critère de miscibilité (valeur d'autant plus faible que les composants sont compatibles). Selon cette équation, la miscibilité entre deux composants devrait être d'autant plus importante que leurs paramètres δ sont proches. Cependant la relation précédente ne permet pas de prédire correctement la miscibilité de nombreux couples des solvants. Il se peut que deux composants aient la même valeur de paramètre de solubilité mais que les interactions intermoléculaires, dues aux contributions dispersives, polaire ou hydrogène, qui caractérisent réellement la miscibilité, soient différentes.

Afin de représenter tous les types d'interactions inter et intramoléculaires, comprenant les forces de van der Waals, électrostatiques et liaisons hydrogènes, le paramètre de solubilité δ est subdivisé en contributions polaires δ_p et dispersives δ_d et /ou hydrogène δ_h comme suit :

$$\delta^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 \quad (\text{Hildebrand}) \quad \text{équation III-5}$$

$$\delta^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2 \quad (\text{Hansen}) \quad \text{équation III-6}$$

Le critère de miscibilité intervenant dans l'équation III-4 rappelée ci-dessous devient alors :

$$\Delta H_m = V d_{12} \phi_1 \phi_2$$

$$d_{12} = [z(\delta_{1d} - \delta_{2d})^2 + (\delta_{1p} - \delta_{2p})^2 + (\delta_{1h} - \delta_{2h})^2]^{1/5} \text{ au lieu de } (\delta_1 - \delta_2)^2 \quad \text{équation III-7}$$

(z est un paramètre empirique permettant de privilégier les interactions dispersives)

Ainsi, deux liquides ne peuvent se dissoudre l'un dans l'autre que si et seulement si leurs interactions moléculaires sont semblables.

Après avoir déterminé expérimentalement les diagrammes de phases des systèmes binaires, pour une température donnée, on peut évaluer l'évolution de l'enthalpie du mélange en fonction des fractions volumiques de constituant 2. La compilation de ces données avec les équations III-4 et III-7 permet de déterminer le paramètre de solubilité et ses contributions dispersives, polaires ou/et hydrogènes et ce pour un solvant dont l'enthalpie de vaporisation n'est pas directement mesurable.

ii. *Mesures indirecte - Cas d'un solide*

Dans le cas d'un matériau solide non vaporisable, il n'y a pas une définition thermodynamique absolue de paramètre de solubilité ou de la CED. Cependant le paramètre de solubilité d'un solide et ses contributions sont déterminés en transposant le principe de la technique décrite dans le paragraphe précédent à un mélange binaire contenant un solvant test et le solide dissout (soluté). Ainsi, le comportement des systèmes binaires constitués d'un soluté et des solvants tests de paramètres δ connus, permet d'estimer la composante polaires, dispersive et hydrogène relatives au solide considéré.

Dans le cas de solides de nature cristallins et organiques, la détermination, indirecte, du paramètre de solubilité repose sur l'utilisation du modèle à paramètre ajustable de Hansen [Beerbower *et al.*, 1989]. Ce modèle relie le logarithme du coefficient d'activité du soluté α_2 , défini comme le rapport entre la solubilité molaire idéale, x_2^i , et la solubilité molaire expérimentale, x_2^e , aux paramètres de solubilité par l'équation suivante (Beerbower *et al.* 1989 ; Bustamante 1988).

$$\ln \alpha_2 = \ln \left(\frac{x_2^i}{x_2^e} \right) = \frac{V_{m2} \phi_{v2}^2}{RT} \left[C_0 + C_1 (\delta_{d1} - \delta_{d2})^2 + C_2 (\delta_{p1} - \delta_{p2})^2 + C_3 (\delta_{h1} - \delta_{h2})^2 \right]$$

équation III-8

l'indice 1 correspond aux solvants dont les paramètres de solubilités sont connus et l'indice 2 correspond au soluté dont on cherche les paramètres de solubilité,

V_{m2} , le volume molaire de soluté,

ϕ_{v2} , la fraction volumique du soluté,

R , la constante des gaz parfaits,

T , la température absolue,

et C_0 à C_3 , des constantes de régression.

La solubilité idéale de soluté est déterminée par la relation suivante :

$$\ln x_2^i = \frac{-\Delta H_m^f}{RT_m} \ln\left(\frac{T}{T_m}\right) \quad \text{équation III-9}$$

Avec T_m et ΔH_m^f sont respectivement la température et la chaleur molaire de fusion du solide.

Ainsi, l'utilisation des nombreux solvants tests permet d'accéder aux paramètres de solubilité du soluté (solide). Il faut préciser qu'à cause d'interactions fortes entre le solvant et le soluté, la détermination des paramètres de solubilité avec une précision raisonnable nécessite l'emploi d'un nombre élevé des solvants tests (30 solvant environ selon Richardson *et al.* [1992] et Barra [1999]). Ces auteurs ont montré une modification de la structure des solides lors de l'utilisation de certains solvants tests. Ce phénomène, à son tour, entraîne :

- un changement des valeurs de la température et de la chaleur de fusion de solide,
- une modification de la solubilité idéale du soluté. Ces auteurs ont noté de différence notable entre la solubilité du solide vierge et celui obtenu par le séchage des solutions contenant le soluté.

Ces constatations montrent la limite et la fragilité de cette approche.

D'ailleurs, malgré les modifications apportées aux protocoles expérimentaux et aux modèles développés pour tenir compte de l'influence de la nature des solvants tests sur la structure et la solubilité de solide, on note une grande incertitude sur les résultats publiés. Cette dernière peut dépasser 35%.

Notons qu'il existe d'autres techniques expérimentales permettant d'estimer l'affinité relative d'un polymère par rapport aux différents solvants ou aux différents solides dont les paramètres de solubilité sont connus, et par la suite le paramètre de solubilité total. Les interactions entre le solvant et le solide ou entre deux solides sont modélisées par un paramètre appelé *paramètre d'interaction* φ_{12} exprimé par :

$$\varphi_{12} = \left(\frac{V_2}{RT}\right)(\delta_1 - \delta_2)^2 \quad \text{équation III-10}$$

Certains auteurs [Rowe *et al.*, 1987] ont déterminé les paramètres de solubilité des solides par la mesure de la viscosité intrinsèque des solutions tests contenant la même concentration en

solide dissout. En traçant l'évolution de la viscosité des solutions en fonction de paramètre de solubilité de différents solvants employés, on détermine celui du solide qui correspond à la valeur minimale de la viscosité. Il existe d'autres techniques dont le principe est semblable à celle proposé par Rowe *et al.*[1987]. Il s'agit de suivre l'évolution d'une grandeur intrinsèque des solutions (solvant test + soluté) en fonction des paramètres de solubilité du solvant. Un certain nombre de ces techniques est cité ci-dessous :

- la chromatographie inverse en phase gazeuse (CIG), à partir du temps de rétention qui est d'autant plus élevée que l'interaction solvant/solide est importante, en utilisant comme une sonde des solvants ; le solide à l'état fondu constitue la phase stationnaire [Choi *et al.*, 1996],
- le gonflement de solide (souvent polymère) dans des solvants tests [Barton, 1991],
- la détermination expérimentale de point de turbidité trouble entre les polymères partiellement miscibles et la modélisation par la théorie de Flory-Huggins [Lindvig *et al.*, 2002], qui conduit à la détermination du paramètre d'interaction en fonction de la température. Connaissant la CED en fonction de la température pour l'un des composants on peut alors déterminer celui de l'autre.

Dans le Tableau III-1 sont présentées les valeurs des paramètres de solubilité de certains matériaux déterminées par les méthodes expérimentales précitées. A partir de ces résultats, on peut conclure que la valeur du paramètre de solubilité dépend fortement de la technique expérimentale employée. De plus, le choix de la technique de mesure dépend de la nature de produit et ne peut pas être généralisé. Cela rend nécessaire la recherche d'une technique d'évaluation du paramètre de solubilité qui soit universelle, c'est-à-dire, applicable à tous les produits de façons à classer et à comparer les produits selon leur valeur de δ .

Tableau III-1 Valeurs des paramètres de solubilité déterminées par les différents méthodes expérimentales ; d'après Barton 1991 ; et Hancock et al. 1997

| Composés | δ (MPa ^{0,5}) | méthode |
|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Éthylcellulose | 20,6 | Viscosité solubilité |
| | 19 | |
| Hydroxypropylméthyle cellulose | 22,8 | Solubilité gonflement |
| | 26 | |
| Lactose | 39,9 | CGI solubilité |
| | 32,8 | |

2. Méthodes de contributions de groupes – relations semi empiriques

Ces méthodes sont très utilisées pour la détermination des paramètres de solubilité des polymères et solides organiques. De façon générale, elles considèrent une molécule ou un monomère, comme un ensemble homogène de groupements chimiques, chacun de ces groupements possédant des propriétés propres (volume molaire, énergie cohésive molaire, constante d'attraction). Les propriétés globales d'un composé pourraient être déterminées par des règles d'additivité, connaissant la composition en groupement. Comme toutes les méthodes de contribution de groupes, leur qualité prédictive dépend de la taille de la base de données expérimentales utilisée pour régresser les différentes contributions et bien sûr de l'homogénéité et de la précision des données de la base qui devraient idéalement avoir été obtenues avec la même technique expérimentale.

Pour le calcul de paramètre de solubilité, δ , deux règles d'additivité sont souvent employés :

- celle de van Krevelen qui suppose que l'additivité des grandeurs F_i , appelés les constantes d'attraction, peut être effectuée par :

$$F_i = \sqrt{E_i V_{mi}} \Leftrightarrow \delta = \frac{\sum_i n_i F_i}{V_m} \quad \text{équation III-11}$$

où, V_m est le volume molaire de composé,

V_i et E_i , le volume molaire et l'énergie cohésive molaire de groupe i et n_i le nombre de groupe i .

- celle de Fedors donnée par :

$$\delta = \sqrt{\frac{\sum_i n_i E_i}{\sum_i n_i V_i}} \quad \text{équation III-12}$$

Indépendamment de ces deux règles d'additivité, on trouve dans la littérature une multitude de base des données pour chaque groupement chimique les valeurs de F_i , E_i ou V_i calculées à partir des données expérimentales déduites des différentes méthodes (Hoy, Small...). D'autres tables fournissent la décomposition de F_i en composante dispersives F_{di} et polaire F_{pi} , si l'on

souhaite plutôt calculer les paramètres de solubilité de Hildebrand δ_d et δ_p ou ceux de Hansen δ_d , δ_p et δ_h . Les paramètres de solubilité de Hildebrand sont exprimés par (van Krevelen) :

$$\delta_d = \frac{\sum F_{di}}{V_m} \quad \text{équation III-13}$$

$$\delta_p = \frac{\sqrt{\sum F_{pi}^2}}{V_m} \quad \text{équation III-14}$$

Pour établir de telles tables, les auteurs utilisent les données (par exemple produit de solubilité) expérimentales disponibles pour P molécules différentes, comportant certains des N groupes dont les constantes F_i sont à déterminer.

Ils résolvent alors le système de P équation à N inconnues, avec de préférence $P > N$:

$$P_j = \sum_1^N n_{ji} F_i \quad (j=1..P) \quad \text{équation III-15}$$

Les données expérimentales P_j peuvent elle-même avoir été obtenues de manière indirecte.

Le Tableau III-2 représente un exemple du calcul des paramètres de solubilité de Hydroxypropylméthylcellulose selon les deux méthodes en utilisant la base des données de van Krevelen. Les valeurs utilisées dans le calcul de l'énergie cohésive molaire, E_i : le volume molaire, V_i , et la constante d'attraction, F_i , sont celles préconisées pour les polymères [Barton (1991)].

Les valeurs indiquées dans le Tableau III-3 correspondent aux différentes bases des données pour quelques composés. On constate que la valeur de paramètre de solubilité est fortement dépendante de la base des données utilisées. On note des écarts important compris entre 20 et 30%. Comparé à la méthode de Hoy, le modèle de Small sous-estime les valeurs des paramètres de solubilité de tous les produits tandis que celui de van Krevelen donne des valeurs plus élevées. Cette diversité des valeurs obtenues conduit à une difficulté du choix de la méthode de calcul de paramètre de solubilité.

Par ailleurs, la méthode de contribution de groupes est limitée notamment par l'absence de certains groupement, tels que le sodium ou le potassium, rendant impossible le calcul des paramètres de solubilité de certains solides. De plus elle ne décrit pas réellement les interactions intra et intermoléculaires traduisant la cohésion de l'ensemble des composés macromoléculaires.

Tableau III-2 Exemple du calcul de paramètre de solubilité par les méthodes de contribution de groupes de van Krevelen et Fedors (valeurs établies à 25°C)

| Groupe | | Nombre | V_i (cm ³ mol ⁻¹) | F_i (J ^{1/2} cm ^{3/2} mol ⁻¹) | E_i (kJ mol ⁻¹) |
|---------------------------------------------------------------------------|--|--------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| CH ₂ | | 3 | 15,9 | 269 | 4,19 |
| CH ₃ | | 4 | 23,9 | 303 | 9,64 |
| CH | | 11 | 9,5 | 176 | 0,42 |
| O | | 7 | 10,0 | 235 | 6,29 |
| OH | | 3 | 9,7 | 462 | 20,10 |
| $\Sigma n_i V_i = 346,9$ $\Sigma n_i F_i = 6986$ $\Sigma n_i E_i = 160,1$ | | | | | |
| δ (van Krevelen) = 21,57 MPa ^{1/2} | | | | | |
| δ (Fedors) = 21,48 MPa ^{1/2} | | | | | |

Tableau III-3 Valeurs de paramètre de solubilité calculées à partir de différentes bases de données (HPMC : Hydroxypropylméthylcellulose, EC : Ethylcellulose, HPC : Hydroxypropylcellulose ; ^aBarton, 1991)

| composé | δ (MPa ^{0,5}) | | |
|---------|--------------------------------|------------------|--------------|
| | Small ^a | Hoy ^a | van Krevelen |
| HPMC | 16,1 | 21,5 | 21,6 |
| EC | 16,1 | 19,0 | 20,6 |
| HPC | 17,0 | 21,1 | 24,9 |

3. Discussion et conclusion

Afin de mettre en évidence l'importance du choix de la méthode d'évaluation des paramètres de solubilité, nous avons représenté sur la Figure III-2 les valeurs des paramètres de solubilités de trois polymères retenus (EC, HPMC et HPC) par les différentes méthodes expérimentales et celle de contribution de groupes.

Cette figure confirme de nouveau la difficulté du choix de la méthode d'évaluation de δ . Pour le même produit l'écart relatif peut dépasser 40%. Cependant, pour le HPMC et l'EC, la méthode de contribution de groupes de Hoy et celle de mesure de la viscosité fournissent des résultats très proches (les zones cerclées).

Au-delà de l'aspect empirique ou expérimental de ces différentes méthodes, l'une des sources de variabilité du paramètre de solubilité réside dans l'estimation du volume molaire. Dans certaines approches, il est quantifié comme le rapport entre la masse moléculaire d'un seul monomère et la masse volumique, tandis que dans d'autres il est déterminé à partir de méthode de contribution de groupe de Fedors.

Ce désaccord, selon les approches ou méthodes employées, pour un même solide peut conduire à des erreurs dans le calcul ultérieur du paramètre de solubilité et par conséquent dans la prédiction des propriétés cohésives et adhésives d'un composé.

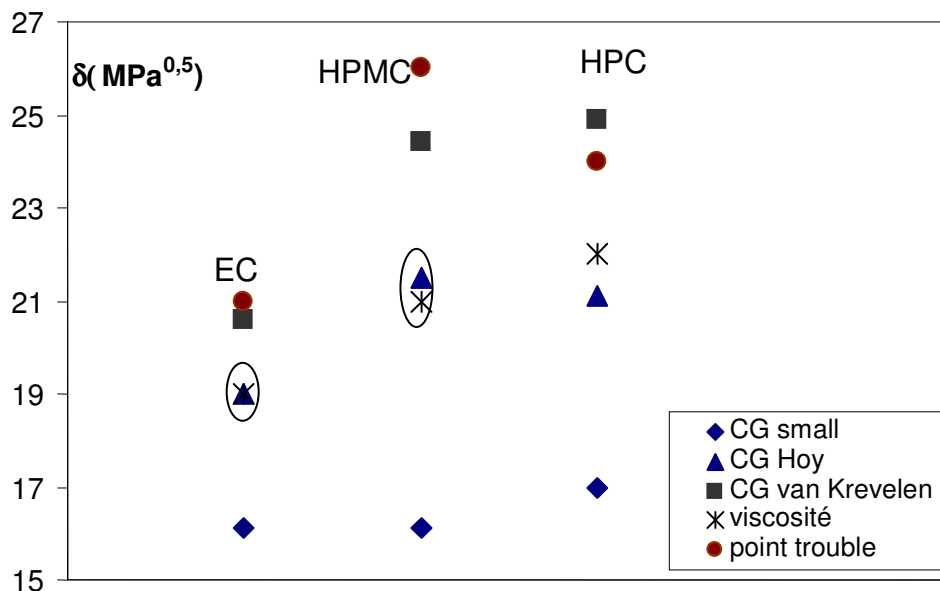


Figure III-2 Paramètres de solubilité obtenu par les méthodes expérimentales et semi-empiriques ; CG : contribution du groupe

4. Modélisation directe des propriétés cohésives

A partir d'un modèle microscopique d'un solide, décrit à l'échelle de l'atome, on peut déterminer directement les énergies locales d'interaction et donc la densité d'énergie cohésive CED. Nous utiliserons la modélisation moléculaire qui décrit à l'échelle moléculaire les interactions inter et intramoléculaires. Le principe de cette technique sera présenté dans le paragraphe suivant. Nous présentons ici quelques notions générales.

Considérons un modèle moléculaire tridimensionnelle et infini, ici le toluène (Figure III-3). L'énergie cohésive (ou paramètre de solubilité) est déterminée directement connaissant $g_{a,b}$. Cette fonction regroupe des termes de potentiels d'interactions inter et intramoléculaires. Obtenir une valeur fiable du paramètre de solubilité par l'évaluation directe de la CED suppose alors de pouvoir échantillonner correctement les états du système dont les interactions intermoléculaires sont décrites par les potentiels précités. C'est l'objectif de la simulation moléculaire.

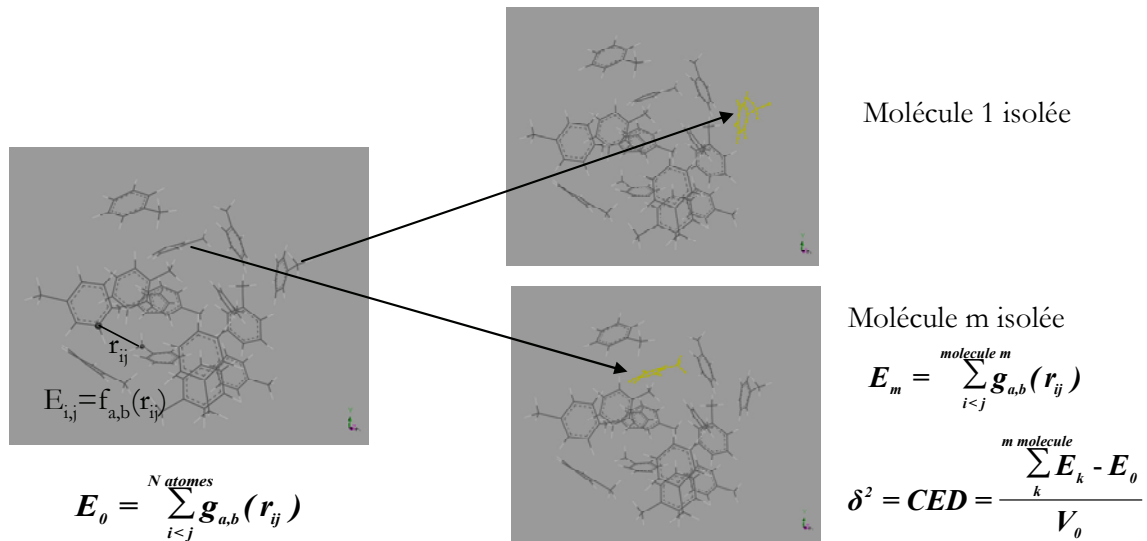


Figure III-3 Principe de détermination de la densité d'énergie cohésive en simulation moléculaire

I. Simulation moléculaire

1. Généralités

La simulation moléculaire repose sur une description microscopique d'un système en termes de positions et quantité de mouvement d'un système modèle. D'une manière générale,

elle permet d'obtenir des informations à un niveau microscopique et la traduction de ces informations en propriétés macroscopique est assurée par la *thermodynamique statistique*.

Pour comprendre le passage de l'échelle microscopique à l'échelle macroscopique, prenons un exemple : la mesure de la température au moyen d'un thermomètre paraît constante. Pourtant à l'échelle moléculaire, dès l'instant où la température est supérieure à 0 K, les particules atomiques s'agitent et de leurs vibrations et collisions résultent une température positive. Ces fluctuations se produisant avec une période (ex. 10^{-8} s) très inférieure à la période d'échantillonnage du capteur expérimental (ex. 10^{-3} s), la température lue 'paraît' constante. La mesure expérimentale n'est qu'une moyenne temporelle sur un échantillon des multiples configurations que peut prendre le système (Figure III-4) calculé avec :

$$X_{observable} = \overline{X(\Gamma(t))}_{temps} = \lim_{t_{obs} \rightarrow \infty} \frac{1}{t_{obs}} \int_0^{t_{obs}} X(\Gamma(t)) dt \quad \text{équation III-16}$$

En théorie, cette équation précise qu'il suffit de connaître l'échantillon des configurations du système $\Gamma(t)$ pour calculer la valeur macroscopique de la propriété X. Seulement, c'est impossible en pratique car le nombre de particules ($6,023 \cdot 10^{23}$ pour une mole) et donc de positions et de vitesses est très élevé. D'où le développement de la *mécanique statistique* pour résoudre ce problème statistiquement.

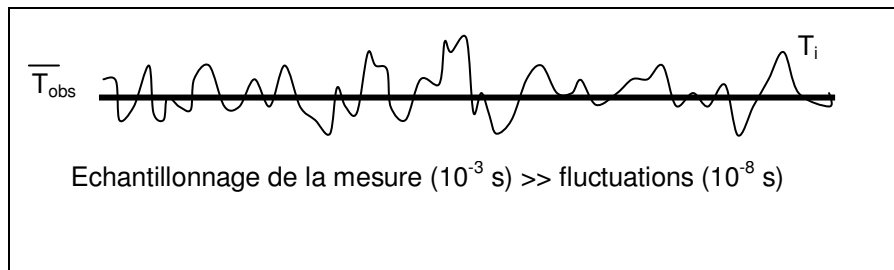


Figure III-4 Mesure d'une grandeur moyenne et valeur instantanée

L'objectif de la mécanique statistique est de convertir les informations moléculaires en termes de grandeurs macroscopiques. Le postulat n°1 de la thermodynamique statistique est que : *la valeur de n'importe quelle grandeur macroscopique est égale à sa valeur moyenne sur un échantillon de configuration du système modélisé.*

$$\overline{X(\Gamma(t))}_{temps} = \langle X \rangle_{ensemble} = \frac{1}{\tau_{obs}} \sum_{\tau=1}^{\tau_{obs}} X(\Gamma(\tau)) \quad \text{équation III-17}$$

où τ_{obs} est un indice courant sur un échantillon de configurations du système. La notation $\langle \rangle_{ensemble}$ fait référence à un *ensemble statistique*. Par définition il s'agit d'un nombre

important de systèmes/sous ensembles ayant les mêmes propriétés macroscopiques (mais des niveaux d'énergie différents).

Si on considère un système macroscopique, on peut spécifier parfaitement son état thermodynamique à partir d'un certain nombre de paramètres, par exemple N le nombre de mole, P la pression et T la température. De ces grandeurs, on peut ensuite en dériver un grand nombre d'autres (densité, potentiel chimique, ...) au travers d'équations d'état et d'autres relations thermodynamiques.

Quatre des ensembles statistiques les plus classiques ont été nommés :

- L'ensemble NVE : microcanonique,
- L'ensemble NVT : canonique,
- L'ensemble NPT : isobare - isotherme,
- L'ensemble μ VT : grand canonique

Tout système étudié en mécanique statistique doit l'être dans un ensemble statistique afin d'appliquer le postulat n°1. Les notations NVE, NVT, NPT, μ VT signifient que respectivement, le nombre de moles N + le volume V + l'énergie E ; le nombre de moles N + le volume V + la température T ; le nombre de moles N + la pression P + la température T ; le potentiel chimique μ + la pression P + la température T ; sont constants pour chacune des configurations du système. L'ensemble microcanonique NVE est l'ensemble 'historique' de la mécanique statistique. Mais ce sont plutôt les ensembles NVT et NPT, qui présentent un intérêt pratique du fait de leur analogie avec les systèmes expérimentaux dans lesquels NVT ou NPT sont constants.

2. Techniques numériques de mise en œuvre de la thermodynamique statistique

La génération d'un échantillon statistiquement représentatif de configurations du système modèle se fait au moyen de deux techniques classiques, la dynamique moléculaire et la méthode de Monte Carlo. Les principes de ces deux techniques sont résumés sur la Figure III-5.

- La dynamique moléculaire intègre l'équation de mouvement en pas de temps Δt à partir d'une configuration initiale dont sont connues les positions et les vitesses des atomes. Les équations de Newton impliquent ensuite un calcul de l'énergie au cours du temps. Ainsi, elle génère une trajectoire, un dessin animé des molécules. Il est possible de

remonter de la n^{ième} configuration à la configuration initiale en intégrant en sens inverse l'équation de mouvement.

- La méthode de Monte Carlo génère aléatoirement les configurations. La n^{ième} configuration est liée à la précédente. La probabilité d'accepter la nouvelle configuration est décrite, par exemple selon un facteur de Boltzmann où intervient la différence ΔE_i entre les énergies totales de la nouvelle et de l'ancienne configuration. Mais il est impossible de remonter à la configuration initiale.

Les deux méthodes diffèrent aussi dans leurs applications : la méthode de Monte Carlo est adaptée pour l'étude des phénomènes statiques (équilibre, interface statique) qui ne considère pas la dynamique réelle du système tandis que la dynamique moléculaire est adaptée à l'étude des phénomènes dynamiques. Ainsi, la simulation des énergies d'interactions intra et intermoléculaires traduisant les propriétés cohésives, est plus facile en dynamique moléculaire qu'en Monte Carlo.

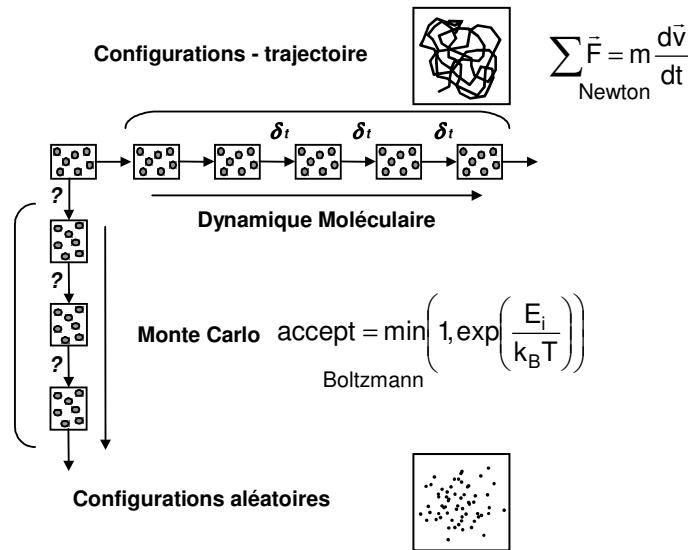


Figure III-5 Schéma de principe de la dynamique moléculaire et de la méthode de Monte Carlo

3. Méthode de détermination de la densité d'énergie cohésive par dynamique moléculaire

a. Introduction

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. Il s'agit de réaliser une expérience numérique : la qualité de résultats dépend de celle du capteur au travers du champ de force, qui est un modèle du système étudié et de la précision de la mesure au travers de la qualité de l'échantillonnage par dynamique moléculaire.

La technique de dynamique moléculaire employée consiste à considérer les molécules de solide comme un système de mécanique classique, soumis aux lois de la dynamique de Newton, au sein duquel tous les atomes possèdent individuellement une charge et une masse propre et interagissant explicitement.

Dans le cadre de ce travail, nos simulations comprennent entre 1000 et 2500 atomes environ pour des durées totales de simulation de l'ordre de 3 ns. Par exemple, la simulation de l'évolution d'un système de 1500 atomes pendant 1ns nécessitent typiquement entre une journée et une semaine de temps processeur. Toutes nos simulations ont été effectuées à volume et à température imposés (NVT) et nous avons principalement utilisé le logiciel Matériels Studio où code de dynamique employé pour toutes ces simulations est DISCOVER (version 3.0), fourni par Accelrys Inc.

b. Procédure de simulation moléculaire

i. Construction d'un système modèle

La première étape de la détermination des propriétés cohésives par la dynamique moléculaire, est le choix d'un modèle de molécules dans lequel il faut renseigner les paramètres du champ de force choisi. Les champs de force de mécanique moléculaire décrivent les molécules sous forme de particules sphériques (les atomes ou groupes d'atomes) reliées entre elle par des ressorts qui représentent explicitement les liaisons (Chapitre I) :

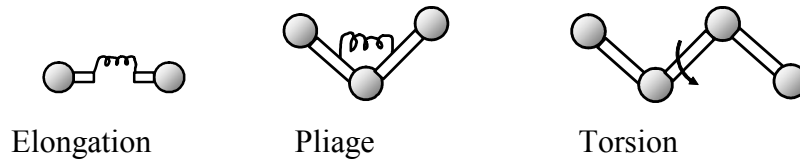


Figure III-6 Description schématique des molécules dans un champ de force de mécanique moléculaire

L'énergie interne du système qui est calculée par le champ de force est la somme de deux énergies d'interaction, énergie liée due aux interactions intramoléculaire et énergie non liée représentant l'interaction intermoléculaire :

$$E_{total} = E_{liée} + E_{non\ liées} \quad \text{équation III-18}$$

L'énergie liée est exprimée généralement sous forme d'un oscillateur harmonique et décrivent l'élongation, le pliage et la torsion des liaisons explicites. Par exemple, pour l'élongation on a :

$$E_{liaisons} = \frac{1}{2} k (x - x_0)^2 \quad \text{équation III-19}$$

où k est la constante harmonique et x_0 est la valeur moyenne autour de laquelle x oscille. Les valeurs de k et x_0 peuvent être déterminées par des calculs de mécanique quantique et sont connues pour un grand nombre de liaisons.

L'énergie intermoléculaire à longue portée est exprimée sous cette forme :

$$E_{non\ liée} = E_{électrostatique} + E_{van\ der\ Waals} = \frac{q_i q_j}{r_{ij}} + \epsilon_{ij}^{LJ} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}^{LJ}}{r_{ij}} \right)^n - \left(\frac{\sigma_{ij}^{LJ}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad \text{équation III-20}$$

où r_{ij} est la distance entre les atomes i et j non liés interagissant, q_i et q_j leur charge ponctuelle. L'évaluation de q_i est le fruit soit d'une analyse de population des surfaces de potentiel électrostatique calculées en mécanique quantique soit d'une méthode semi-empirique basée sur l'électronégativité des atomes. De nombreuses analyses, parfois contradictoires existent. Nous avons choisi la méthode semi-empirique Qeq proposée dans Material Studio.

ϵ_{ij}^{LJ} et σ_{ij}^{LJ} sont les paramètres du potentiel de Lennard Jones décrivant l'interaction de type Van der Waals. Le terme en puissance n représente la répulsion. $n=12$ dans notre cas. Le terme en puissance 6 représente l'attraction.

Toutes les valeurs des paramètres évoqués sont contenues dans le champ de force COMPASS (condensed phase optimized forcefield) proposé dans Material Studio et particulièrement optimisé pour les phases condensées.

Du fait de leur forme en $1/r^n$, les interactions non liantes sont dites à longue portée. Etant impensable de les calculer pour toutes les distances, on emploie un cut-off avec une fonction de type spline pour l'énergie de Van der Waals et la méthode plus précise « Cell Multipole » pour l'énergie électrostatique.

ii. Minimisation de l'énergie du système

Après sa construction arbitraire, une molécule se trouve dans une conformation caractérisée par un état de haute énergie qui peut provoquer une instabilité, une divergence ou des erreurs systématiques dans le calcul ultérieur des énergies. C'est pourquoi, une étape de minimisation de l'énergie du système est effectuée. Elle consiste, à partir d'un ensemble de coordonnées initiales, à déterminer quelles sont les coordonnées qui correspondent à un état d'énergie minimum. Il s'agit d'un minimum très relatif et local où l'ensemble des coordonnées obtenues est très proche de l'ensemble initial. La minimisation du potentiel se fait, dans nos simulations, par la méthode classique de "Conjugate gradient" ou "gradient conjugué".

iii. Cellule amorphe - condition aux limites périodiques

Nous souhaitons modéliser un milieu dense et massif correspondant à un solide amorphe réel et le fait de ne considérer qu'une seule molécule isolée, conduit à une très mauvaise représentation. Il faut de plus fixer un volume donné au système et une température afin de se placer dans les conditions de l'ensemble statistique NVT. La boîte initiale est une cellule parallélépipédique de dimension a , b , c et contient dans notre cas un nombre de molécules de solide compris entre 1 et 10 à l'intérieur d'un volume défini pour reproduire la masse volumique expérimentale à une température de 25°C. En imposant des conditions aux limites périodiques qui répliquent la boîte initiale dans les trois dimensions, les molécules de la boîte initiale ne sont alors pas isolées mais entourées d'une infinité de leurs images conduisant ainsi à une structure homogène infinie comme nous l'avons représentée sur la Figure III-7. Les interactions non liées entre les atomes d'une molécule et ceux de l'une de ses images périodiques sont calculées selon les règles précédentes.

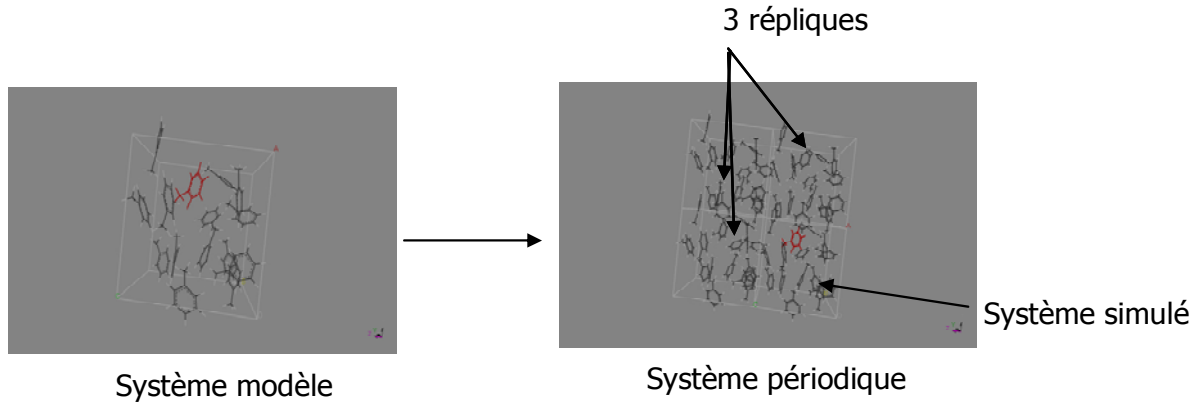


Figure III-7 Représentation équivalente des conditions périodiques

iv. Dynamique moléculaire

Le choix des conditions NVT du système respecte les conditions expérimentales dans lesquelles nous voulons obtenir la valeur de CED à $T=298K$ et à N/V correspondant à la masse volumique expérimentale.

Nous utilisons une méthode de dynamique moléculaire dans l'ensemble NVT pour échantillonner les états du système afin de réaliser une moyenne sur la densité d'énergie cohésive.

Le logiciel de dynamique moléculaire assigne une vitesse initiale à chaque atome, selon la température de simulation choisie, de telle sorte que la distribution de ces vitesses obéisse à la loi de Boltzmann appliquée à l'énergie cinétique :

$$P(v_x)dv_x = \left(\frac{m}{2\pi kT}\right)^{0,5} e^{-\frac{mv_x^2}{2kT}} dv_x \quad \text{équation III-21}$$

où $P(v_x)$ représente la distribution des vitesses selon x (y ou z).

A partir des coordonnées initiales $r_{(t=0)}$ et vitesse initiale $v_{(t=0)}$, de nouvelles coordonnées et vitesses sont calculées à chaque intervalle de temps Δt en résolvant l'équation de la mécanique classique de Newton :

$$ma(t + \Delta t) = F = \frac{\partial E(t + \Delta t)}{\partial r} \quad \text{équation III-22}$$

avec E l'énergie potentielle. Les forces F agissant sur les molécules sont les dérivées des énergies d'interactions calculées par le champ de force COMPASS. a est l'accélération. L'intégration à chaque pas Δt est réalisée selon l'algorithme de *Verlet* :

Coordonnées : $r(t + \Delta t) = r(t) + \Delta t v(t) + \frac{1}{2} \Delta t^2 a(t)$ équation III-23

Vitesse : $v(t + \Delta t) = v(t) + \frac{1}{2} \Delta t [a(t) + a(t + \Delta t)]$ équation III-24

L'échantillonnage doit être statistiquement représentatif pour que la moyenne ait une signification et que l'erreur statistique associée soit faible. Dans la plupart des cas, nous utilisons un intervalle du temps Δt de l'ordre de 1 fs (10^{-15} s) et un nombre de configurations de dynamique moléculaire de 300 000, soit 300 ps. Utiliser un pas de calcul plus grand permettrait d'allonger le temps des simulations mais peut conduire à des erreurs dans l'intégration. Malgré sa durée très courte, le temps de simulation est suffisant pour appréhender la dynamique des interactions au sein du système. Pourtant la masse volumique expérimentale peut être obtenue par une infinité de couples (N/V). Plus N sera élevé, plus le temps de calcul proportionnel à $N^{1/5}$ sera grand [Frenkel & Smit, 2002]. S'il est trop petit, malgré les conditions périodiques aux limites, des effets de bord peuvent apparaître comme nous le verrons plus loin.

v. Détermination des propriétés cohésives en simulation

La densité d'énergie cohésive est définie par l'accroissement de l'énergie par mole de matériau si toutes les énergies intermoléculaires sont supprimées. Autrement dit, il suffit de supprimer les conditions périodiques si le système comporte une seule molécule. Pour un système de N molécules, on calcule pour chaque molécule i l'énergie E_i obtenue en supprimant les conditions périodiques et les N-1 autres molécules :

$$\delta = \sqrt{CED} = \sqrt{\frac{\sum_1^N E_i - E_0}{V_0}}$$
 équation III-25

où E_i est l'énergie moyenne de chaque molécule i isolée et E_0 est l'énergie intermoléculaire moyenne de la structure périodique et V_0 , le volume d'une configuration. A chaque valeur moyenne de la CED est associée une erreur statistique qui est analogue à une erreur de mesure expérimentale et qui résulte de la dispersion des valeurs instantanées autour de la valeur moyenne.

J. Présentation des résultats de simulation

Les composés choisis dans la simulation sont des produits souvent utilisés dans le domaine pharmaceutique. Certains d'entre eux font l'objet de notre étude concernant la granulation humide (PVP, HPMC, CMC-Na, CMC et lactose). A notre connaissance la détermination du paramètre de solubilité de CMC-Na, n'a pas fait l'objet d'étude dans les travaux de la bibliographie. 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. D'autres composés, l'éthyle cellulose, l'acide stéarique et l'acide niflumique, sont largement étudiés dans des nombreux travaux bibliographiques de l'agglomération et ont fait l'objet de caractérisation en termes de paramètres de solubilité. Ces données seront utilisées par la suite pour vérifier les prédictions de nos simulations.

1. Liquide simple

Dans ce paragraphe, nous allons confronter quelques résultats de simulation effectués avec les liquides simples (produits tests) avec les données bibliographiques. Cette comparaison doit nous permettre de vérifier la fiabilité de l'outil numérique. Le Tableau III-4 représente les liquides tests et les valeurs de paramètre de solubilité. Précisons que les liquides tests ont été choisis de telle sorte qu'une mesure directe de l'enthalpie de vaporisation peut conduire à la détermination de leurs paramètres de solubilité. Les résultats consignés dans ce tableau montrent que la simulation moléculaire permet de reproduire parfaitement les résultats expérimentaux.

Tableau III-4 Comparaison entre les valeurs des paramètres de solubilité en simulation moléculaire et celles obtenues par l'enthalpie de vaporisation à 25°C (nombre des molécules dans la cellule de simulation est fixé à 20)

| composés | $\delta_{\text{simulation}} (\text{MPa}^{1/2})$ | $\delta_{\Delta H} (\text{MPa}^{1/2})$ |
|----------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Toluène | 18,21 ± 0,01 | 18,2 |
| Benzène | 18,65 ± 0,07 | 18,7 |
| Ethanol | 26,58 ± 0,04 | 26,5 |

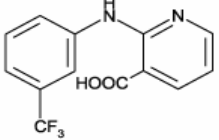
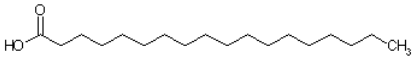
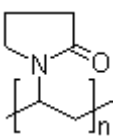
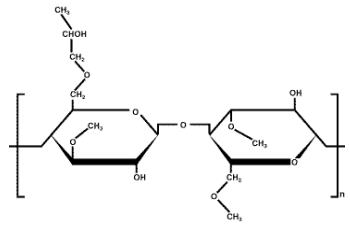
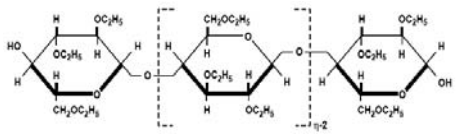
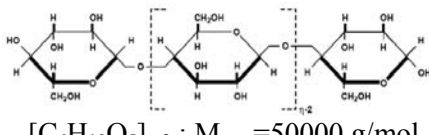
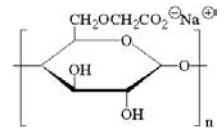
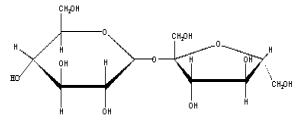
2. Polymères et solides organiques étudiés

Dans le cas des polymères, on ne peut pas appliquer une correspondance rigoureuse entre les composés réels utilisés expérimentalement et les systèmes que nous avons construit en simulation. Par exemple, il est impossible, pour nous, de simuler un polymère comme la cellulose microcristalline $[C_6H_{10}O_5]_n$ ayant une masse moléculaire de l'ordre de 50000g/mole. Cela nécessiterait l'introduction de longues et de nombreuses chaînes dans notre cellule de simulation. Or l'ordre de grandeur maximum d'une simulation est de $M = 20000\text{g/mol}$ environ par cellule, qu'il s'agisse d'une chaîne de 20000g/mol ou de 10 chaînes de 2000 g/mol pour conserver un temps de calcul raisonnable. Ainsi pour les macromolécules (HPMC, PVP, EC, CMC-Na et CMC) qui n'ont pas d'équivalent en simulation, nous avons étudié l'influence de la taille des chaînes (nombre des chaînes dans la cellule et le temps de calcul) et observé si l'évolution des propriétés cohésives simulées en fonction du nombre de monomère correspond aux résultats expérimentaux et ceux obtenus par la méthode de contribution des groupes.

Par ailleurs, les travaux bibliographiques [Sun, 1998 ; Rigby *et al.*, 1997] ont montré que le champ de force COMPASS est un outil fiable pour représenter les propriétés cohésives des solides organiques simples. Pour le lactose, l'acide stéarique et l'acide niflumique pouvant être considérés comme des produits organiques simples, nous avons évalué l'effet du nombre des molécules introduit dans la cellule.

Le Tableau III-5 permet de comparer les caractéristiques des systèmes expérimentaux et simulés incluant les solides organiques simples. En générale, dans le cas des petites molécules organiques, nous pouvons appliquer une correspondance rigoureuse entre expérience et simulation en termes de structure et masse molaire. Pour les polymères, le nombre de monomères et celui des chaînes ont été fixé de telle sorte que la masse moléculaire restent toujours inférieure à l'ordre de grandeur maximum de simulation ($M_m < 20000\text{g/mol}$) tout en évitant le risque de pliage de la chaînes sur elles-mêmes et son blocage par ses voisines périodiques.

Tableau III-5 Correspondance des structures entre l'expérience et simulation

| Composés | Structure | Simulation | |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|
| | | Composé correspondant | M _m max.éq. (g/mol) |
| Acide niflumique |  $C_{13}H_9F_3N_2O_2$ M _m =282 g/mol | 1 à 60 molécules par cellule | - |
| Acide stéarique |  $C_{18}H_{36}O_2$; M _m =284 g/mol | 1 à 60 molécules par cellule | - |
| PVP |  $[C_6H_9NO]_n$; M _{moy} =25000 g/mol | 1 à 14 monomères et 10 chaînes par cellule | 15560 |
| HPMC |  $[C_{18}H_{32}O_{10}]_n$; M _{moy} =65000 g/mol | 1 à 8 monomères et 5 chaînes par cellule | 16330 |
| Ethyle cellulose |  $[C_{12}H_{22}O_5]_{n-2}$; M _{moy} =40000g/mol | 1 à 14 monomères et 5 chaînes par cellule | 17230 |
| Cellulose microcristalline |  $[C_6H_{10}O_5]_{n-2}$; M _{moy} =50000 g/mol | 1 à 12 monomères, 10 chaînes par cellule | 19460 |
| Carboxyméthyl-cellulose de sodium |  $[C_8H_{11}O_7Na]_n$; M _{moy} =90000 g/mol | 1 à 10 monomères, 5 chaînes | 14522 |
| Lactose |  $C_{12}H_{22}O_{11}$; M _m =342 g/mol | 1 à 60 molécules | - |

3. Discussion et conclusion

Nous nous contentons ici de présenter les résultats finaux obtenus de calcul des paramètres de solubilité de nos produits. Nos simulations, pour tous les produits, ont été réalisées à volume et à température imposés (NVT) en fixant la densité du système simulé à la valeur expérimentale et la température à la température ambiante (298K).

Afin d'obtenir les propriétés cohésives représentatives du système considéré, nous avons fait varier les nombres de molécules dans la cellule pour les petites molécules organiques jusqu'à avoir une valeur relativement constante des paramètres de solubilité (Figure III-8).

Pour les polymères, le nombre des chaînes dans la cellule a pratiquement peu d'effet sur les valeurs des paramètres de solubilité. Le nombre de chaînes dans la cellule est fixé à 5 pour HPMC et EC, et à 10 pour CMC et PVP, en raison du temps de calcul. Pour ces composés, on a seulement fait varier le nombre des monomères constituant la chaîne de solide. En générale, l'accroissement du nombre des monomères entraîne automatiquement un accroissement du temps de simulation qui peut dépasser 5 jours.

Dans le cas des molécules organiques (Figure III-8), l'augmentation du nombre des molécules dans la cellule a peu d'effet sur la valeur de paramètre de solubilité de l'acide niflumique. L'écart absolu entre les valeurs de δ obtenues pour 10 et 50 molécules par cellule est de l'ordre de 0,76. Dans le cas des polymères (Figure III-9), l'augmentation du nombre de monomères de la chaîne moléculaire conduit à une diminution du paramètre de solubilité pour atteindre un palier. A titre d'exemple, pour la CMC la valeur de δ diminue de 36 à 28 MPa^{0,5} lorsque le nombre de monomères passe de 1 à 4 et reste quasi-constant entre 4 et 12. Il faut préciser que cette tendance, forte variation pour un nombre de monomères entre 1 et 4, est confirmée pour d'autres polymères.

Dans le Tableau III-6 sont reportées, pour les différents solides étudiés, les valeurs de paramètre de solubilité déduites :

- de nos simulations moléculaires réalisées en condition NVT à température ambiante (25°C) et en conservant la masse volumique de solides,
- des bibliographies déterminées soit par la méthode de contribution de groupes, soit par les méthodes expérimentales.

Nous donnons aussi les valeurs des volumes molaires de différents solides utilisés.

L'observation du Tableau III-6 montre l'existence des écarts entre les valeurs obtenues par la dynamique moléculaire et celles tirées de la bibliographie. Cependant les valeurs théoriques se trouvent bien dans la plage de variation des données expérimentales ou semi expérimentales publiées. Comme nous l'avons déjà indiqué, les écarts entre les résultats expérimentaux obtenus par deux techniques expérimentales ou encore en utilisant deux banques de données différentes, peuvent dépasser $\pm 30\%$.

En effet, nous 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, malgré la difficulté d'appliquer une correspondance rigoureuse entre expérience et simulation en termes de masses molaires, 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 polymère, cette dernière ne considère que les contributions au sein d'un seul monomère.

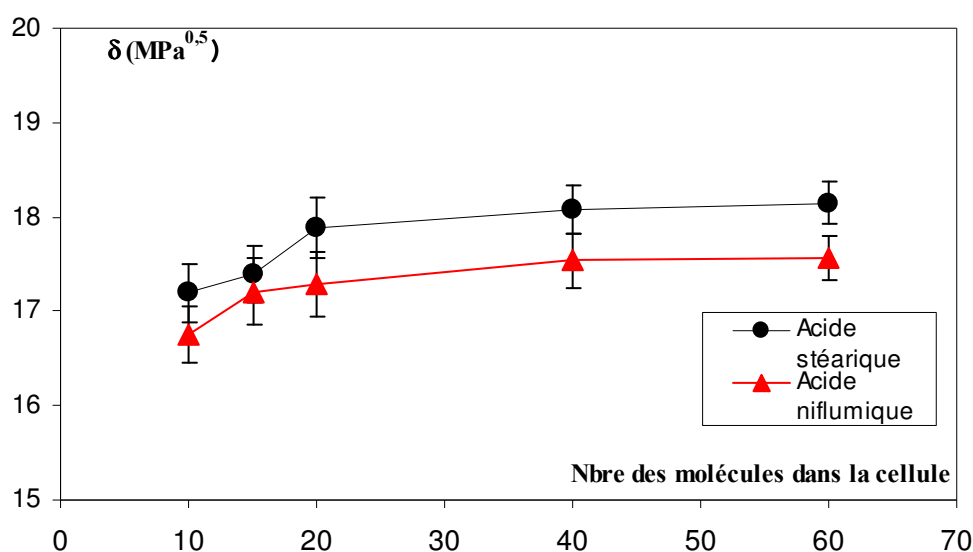


Figure III-8 Evolution du paramètre de solubilité de petites molécules organiques en fonction du nombre de molécules dans la cellule de simulation

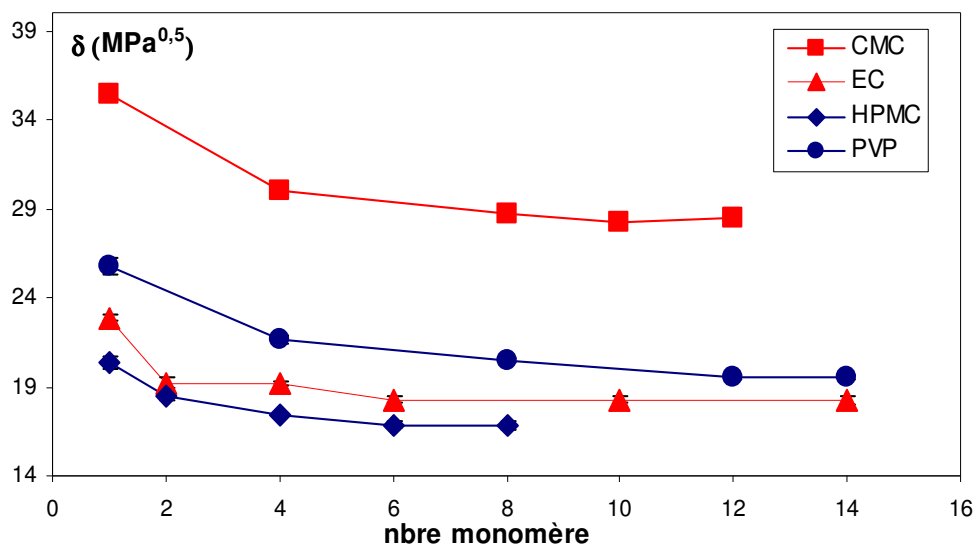


Figure III-9 Evolution du paramètre de solubilité de polymères en fonction du nombre de monomères ($n=5$ pour EC et HPMC ; $n=10$ pour PVP et CMC)

Tableau III-6 Paramètres de solubilités obtenus par la dynamique moléculaire et ceux de la littérature.

| Solides | V_m (cm ³ /mole) | $\delta^T_{\text{cont. de group}}$ (MPa ^{0,5}) | $\delta^T_{\text{expéri}}$ (MPa ^{0,5}) | $\delta^T_{\text{simulation}}$ (MPa ^{0,5}) |
|------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Acide niflumique | 210,8 ⁽¹⁾ | 21,7 ⁽¹⁾ | 23,8 ⁽⁴⁾ | 17,56 ± 0,24 |
| Acide stéarique | 326,0 ⁽⁶⁾ | 18,0 ⁽⁶⁾ | 17,6 ⁽⁶⁾ | 18,15 ± 0,02 |
| HPMC | 185,7 ⁽²⁾ | 16,6-22,6 ⁽³⁾ | 21-26 ⁽³⁾ | 16,86 ± 0,18 |
| Ethylcellulose | 750,0 ⁽³⁾ | 16,1-20,6 ⁽⁴⁾ | 19-21 ⁽³⁾ | 18,25 ± 0,21 |
| CMC | 214,2 ⁽⁵⁾ | 30,19 ⁽⁵⁾ | 26,1 ⁽⁵⁾ | 28,22 ± 0,15 |
| Lactose | 236,8 ⁽⁶⁾ | - | 39,9 ⁽⁶⁾ | 30,95 ± 0,17 |
| PVP | 95,0 ⁽²⁾ | 21,2 ⁽²⁾ | - | 19,53 ± 0,07 |
| CMC-Na | 226,1 | - | - | ± 0,1715,1 |

⁽¹⁾ Fedors (1974) ⁽²⁾ Rowe (1988b) ⁽³⁾ Barton (1991) ⁽⁴⁾ Bustamante (1998) ⁽⁵⁾ Roberts et al. (1993) ⁽⁶⁾ Rowe (1988a)

K. Détermination des paramètres de cohésion : comparaison entre les résultats de simulation moléculaire et ceux obtenus par la détermination des énergies de surface

Dans ce paragraphe, après avoir présenter les définitions et les relations permettant de calculer les paramètres de cohésion à partir du paramètre de solubilité déduit de la simulation moléculaire d'une part, et de l'énergie de surface d'autre part (chapitre II), nous essayerons de :

- relier ces deux approches, le lien entre l'énergie de surface et le paramètre de solubilité,
- dégager des tendances concernant l'affinité des liants retenus par rapport au substrat (CMC).

Les conclusions ainsi obtenues nous seront utiles dans notre étude sur le processus de granulation humide.

1. Rappel et définition

A partir des valeurs des paramètres de solubilité obtenues par la simulation pour les différents solides, nous pouvons prédire l'intensité des forces d'interaction cohésive et adhésive entre les solides. Cette dernière conditionne la morphologie de l'agglomérat, l'organisation des espèces solides de ses produits au sein de produit.

Nous rappelons que, dans un système binaire impliquant deux matériaux A et B, il y a deux types d'interactions : les interactions cohésives (A-A ou B-B) et les interactions adhésives (A-B). Si on considère que les matériaux sont séparés d'une distance correspondante à la distance d'équilibre et chaque point de la surface interagit avec celui de l'autre corps, il est possible de prédire les forces d'interaction entre deux surfaces à partir de leurs paramètres de solubilités [Rowe, 1989] :

$$\sigma_{AA} = 0,25 \delta_A^2 \quad \text{et} \quad \sigma_{BB} = 0,25 \delta_B^2 \quad \text{équation III-26}$$

$$\sigma_{AB} = 0,25 \varphi^{AB} \delta_A \delta_B \quad \text{équation III-27}$$

où $\varphi^{AB} = 2 \left[\frac{x_d^A x_d^B}{x_d^A g_1 + x_d^B g_2} + \frac{x_p^A x_p^B}{x_p^A g_1 + x_p^B g_2} \right]$ est le paramètre d'interaction

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

V_{mA} et V_{mB} , sont les volumes molaires de A et de B, calculé à partir du rapport entre la masse volumique et la masse moléculaire.

A partir des paramètres d'interaction adhésive et cohésives on peut prédire que :

- si $\sigma_{AB} < \sigma_{BB} < \sigma_{AA}$, les deux produit 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.

2. Comparaison entre le modèle prédictif des énergies de surface et celui des paramètres de solubilité

Les paramètres de solubilité et les énergies de surface sont deux concepts faisant intervenir les mêmes types de forces. Le Tableau III-8 représente quelques relations tirées de la bibliographie reliant le paramètre de solubilité et l'énergie de surface.

Comme on constate, pour les liquides, l'énergie de surface est directement calculée à partir de paramètre de solubilité et de volume molaire. En ce qui concerne le solide, les relations proposées comportent des paramètres ajustables dépendant de la nature de solide.

Dans cette étude, en évaluant les interactions cohésives liant/liant et substrat/substrat et l'interaction adhésive liant/substrat, par les deux approches :

- approche expérimentale des énergies de surface, reposant sur nos résultats,
- approche des paramètres de solubilité déduit de la simulation moléculaire,

nous nous intéressons essentiellement à la comparaison des tendances dégagées.

Le substrat solide est la cellulose microcristalline CMC, et les liants sont : l'hydroxypropylméthylcellulose HPMC et le polyvinylpyrrolidone PVP et le carboxyméthylcellulose de sodium CMC-Na.

Dans le Tableau III-7 sont reportées les valeurs moyennes de paramètre de solubilité et ses 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.

Tableau III-7 Le paramètre de solubilité et ses composantes pour différents solides étudiés (avec $\delta_t^2 = \delta_p^2 + \delta_d^2$)

| Solides | ρ (g/cm ³) | $\delta_{\text{Simulation}}(\text{MPa}^{0,5})$ | | |
|---------|-----------------------------|------------------------------------------------|------------|------------|
| | | δ_d | δ_p | δ_t |
| HPMC | 1,26 | 14,91 | 7,87 | 16,86 |
| CMC | 1,54 | 23,44 | 15,71 | 28,22 |
| PVP | 1,17 | 16,10 | 11,04 | 19,53 |
| CMC-Na | 1,07 | 12,51 | 7,69 | 15,10 |

Les paramètres d'interaction du couple liant/substrat obtenus par deux approches sont regroupés dans le Tableau III-9. Dans ce tableau, les différents paramètres tirés de l'énergie de surface sont calculés par la méthode de Owens et Wendt déjà présentée dans la chapitre II. Précisons que la méthode de calcul du Wu donne aussi même tendances.

On observe dans ce tableau que le modèle du paramètre de solubilité surestime la polarité de CMC, x_p . Ceci est attribué au fait que dans la simulation moléculaire, sa structure est considéré plutôt amorphe que microcristalline.

En ce qui concerne les interactions cohésives, en se basant sur les valeurs de la force d'interaction cohésive σ_{LL} et du travail de cohésion W_c , on peut conclure que le PVP est plus cohésif que les autres liants.

En comparant deux à deux les interactions des couples HPMC/CMC, PVP/CMC et CMC-Na/CMC, nous constatons que, pour les couples PVP/CMC et CMC-Na/CMC, la force d'interaction adhésive entre le liant et le substrat est plus faible que celle d'interaction cohésive du liant. De plus, le travail d'adhésion de ces liants est plus grand par rapport celui de cohésion du substrat. Cela montre que le PVP et le CMC-Na n'interagissent pas avec le substrat à cause de leur grande cohésion. Dans ce cas seules les zones isolées de substrat qui seront recouvertes de liant.

Concernant le couple HPMC/CMC, la faible cohésion des particules de HPMC et la force d'adhésion entre le HPMC et la CMC qui est largement inférieure à celle de cohésion du substrat, nous permettent de conclure que le HPMC entoure les particules de CMC.

Ces constatations sont en accord avec celles pouvant être tirées de l'approche des énergies de surface évoquées précédemment (Chapitre II) qui résumant comme suit :

- une mauvaise répartition des liants sous forme solide à la surface des particules du substrat pour les couples CMC-Na/CMC et PVP/CMC,
- une forte adhésion de HPMC sous forme continue (film) autour des particules du CMC.

L'ensemble de ces résultats montre que l'approche des paramètres de solubilité et celle des énergies de surface fournissent des tendances identiques en ce qui concerne les intensités et les modes d'interactions liant/substrat.

Les prédictions de ces approches ne concernent que les propriétés de produits secs obtenus à la fin de granulation. Notons que, à côté de ces paramètres d'interactions, 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 lors de la granulation humide et par conséquent les propriétés du produit final.

Tableau III-8 Relations entre paramètre de solubilité et énergie de surface

| Auteurs | Matériaux | Relations |
|-------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Hildebrand et Scott (1964) | liquides non polaires | $\delta = 4,1 \left(\frac{\gamma_d}{V_m^{1/3}} \right)^{0,43}$ |
| Gardon (1977) | métaux fondus ou liquides organiques | $\delta^2 = \frac{\gamma_d}{V_m^{1/3}}$ |
| Gardon (1967) | Solides organiques | $\gamma = \frac{\delta^2 V_m^{1/3}}{k}$ |

Tableau III-9 Paramètre d'interaction entre la CMC et différents liants : modèle de paramètre de solubilité et des énergies de surface

| | Paramètres | CMC | PVP | HPMC | CMC-Na |
|---------------------------------------|---------------------|-------|-------|------|--------|
| Approche des paramètres de solubilité | x_p | 0,31 | 0,32 | 0,22 | 0,26 |
| | φ | - | 0,64 | 0,70 | 0,50 |
| | σ_{LL} (MPa) | 199,1 | 95,3 | 71,1 | 56,9 |
| | σ_{LS} (MPa) | - | 88,8 | 83,0 | 54,4 |
| Approche des énergies de surface | x_p | 0,19 | 0,33 | 0,20 | 0,32 |
| | φ | - | 0,98 | 1 | 0,98 |
| | W_c (mN/m) | 104 | 139,0 | 94,0 | 134,8 |
| | W_{LS} (mN/m) | - | 118,8 | 99,0 | 117,1 |

L. Application de l'approche des paramètres de solubilité pour la prédiction de la morphologie d'un mélange binaire de particules solides

Dans cette partie, nous allons mettre en parallèle nos propres prédictions basées sur les résultats de simulation moléculaire et les constatations expérimentales des travaux de thèse de Barra [1999]. Cet auteur a réalisé des observations importantes au microscope électronique de nombreux mélanges binaires de solides, de même fraction volumique et appartenant à différentes classes granulométriques. Ces observations ont par la suite été confrontées aux prédictions de l'approche de cohésion des paramètres de solubilité basée sur la méthode de contribution de groupes. Parmi ces solides nous nous intéressons aux trois composés : EthylCellulose (EC), HydroxyPropylMéthylCellulose (HPMC) et Acide Niflumique (AN).

Cet auteur a déterminé les forces de cohésion et les forces d'adhésion pour les différents produits à partir du modèle de van Krevelen pour les molécules organiques et du modèle de Hoy pour les polymères (Tableau III-10).

A titre comparatif, nous avons porté nos résultats de simulations dans le Tableau III-11.

Tableau III-10 Les forces d'interaction de l'acide niflumique (AN), éthylcellulose (EC) et Hydroxylpropyl méthylcellulose (HPMC) calculée en utilisant la méthode de contribution de groupe.

| σ^{AB} A↓ B→ | Force d'interaction (MPa) | | |
|------------------------|---------------------------|-------|-------|
| | AN | EC | HPMC |
| AN | 124 | 119,5 | 155,3 |
| EC | 119,5 | 119,6 | 153,1 |
| HPMC | 155,3 | 153,1 | 202,6 |

Tableau III-11 Les forces d'interaction de l'acide niflumique (AN), éthylcellulose (EC) et hydroxylpropyl méthylcellulose (HPMC) calculées en utilisant la simulation.

| σ^{AB} A↓ B→ | Force d'interaction (MPa) | | |
|------------------------|---------------------------|------|------|
| | AN | EC | HPMC |
| AN | 77 | 70,4 | 73,1 |
| EC | 70,4 | 83,5 | 64,1 |
| HPMC | 73,1 | 64,1 | 71,1 |

A partir des résultats présentés dans le Tableau III-10, Barra concluait que les particules de AN devraient entourer celles de HPMC, les particules de EC devaient entourer celles de HPMC et dans le mélange AN/EC, les deux produits ne sont pas interactifs. Concernant les tendances prédites par la simulation moléculaire (Tableau III-11), on peut constater que:

- les particules de HPMC devraient entourer celles de l'acide niflumique ($\sigma_{AN} > \sigma_{AN/HPMC} > \sigma_{HPMC}$),
- tandis que dans le cas des mélanges binaires AN/EC et EC/HPMC, les produits ne seraient pas interactifs.

Les observations expérimentales au microscope électronique à balayage de Barra sur l'organisation des mélanges binaires, ayant la même fraction volumique et la même taille moyenne, présentés sur la Figure III-10, montrent que :

- pour le mélange binaire AN/HPMC, les particules de HPMC qui entourent celles de AN,
- pour les mélanges binaires AN/EC et EC/HPMC, les résultats ont montré l'absence des interactions entre les produits.

La confrontation de ces observations avec les tendances dégagées à partir de deux approches, indique que l'approche basée sur l'utilisation de la méthode de contribution de groupes ne conduit pas à une prédiction correcte des observations expérimentales [Barra, 1999]. Par contre elles sont prédites d'une manière correcte en utilisant nos résultats de simulation (Tableau III-12, Tableau III-13 et Tableau III-14).

Ces résultats montrent l'intérêt des outils de modélisation moléculaire pour prédire l'organisation des mélanges et sens d'interaction des produits pulvérulents, et ce pour des mélanges binaires constitués des particules de tailles et de fractions volumiques identiques.

Il faut signaler que pour des mélanges binaires constitués de particules de tailles différentes, les observations expérimentales ont montré que quel que soit le système considéré le sens d'interaction est le recouvrement des grosses particules par des fines. Ceci n'a pas pu être mis en évidence par la simulation à cause de l'échelle retenue dans cette approche (échelle atomique). L'effet de la taille ne peut être pris en compte que par un modèle qui intègre les phénomènes de l'échelle atomique à une échelle plus grande (agrégat). Cette approche fera l'objet du dernier chapitre de ce mémoire.

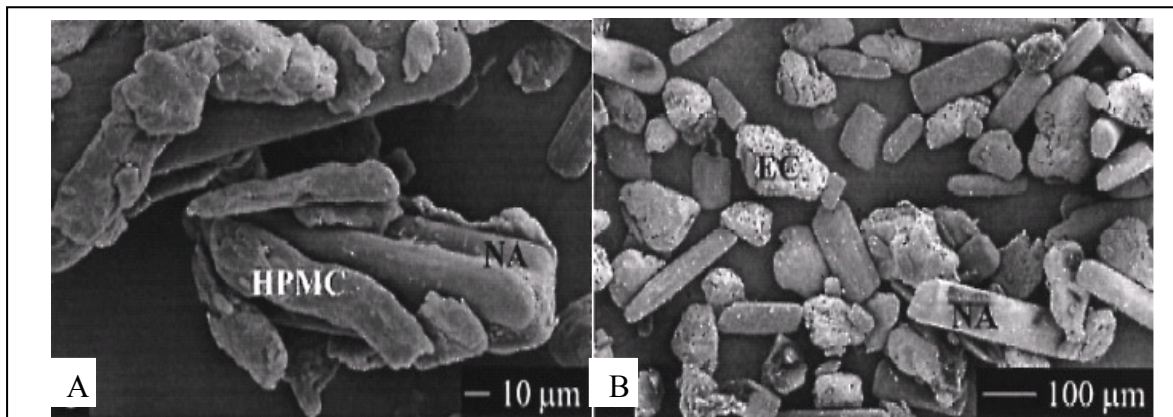


Figure III-10 Photo MEB des mélanges binaires d'après Barra (1999) : (A) HPMC/AN ; (B) EC/AN

Tableau III-12 Interactions d'adhésion des particules A sur les particules B (A/B) observées pour différentes fractions granulométriques, A représente l'acide niflumique (AN) ou éthylcellulose (EC). (Selon Barra 1999)

| | Acide niflumique (AN) | | |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | 63-125 μm | 45-63 μm | 20-32 μm |
| EC | | | |
| 63-125 μm | <i>Pas d'interaction</i> | <i>AN/EC</i> | <i>AN/EC</i> |
| 45-63 μm | <i>EC/AN</i> | <i>Pas d'interaction</i> | <i>AN/EC</i> |
| 20-32 μm | <i>EC/AN</i> | <i>EC/AN</i> | <i>Pas d'interaction</i> |

Tableau III-13 Interactions d'adhésion des particules A sur les particules B (A/B) observées pour différentes fractions granulométriques, A représente l'acide niflumique (AN) ou Hydroxylpropyl méthylcellulose (HPMC) (Selon Barra 1999)

| | Acide niflumique (AN) | | |
|----------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|
| | 63-125 μm | 45-63 μm | 32-45 μm |
| HPMC | | | |
| 63-125 μm | <i>HPMC/AN</i> | <i>AN/HPMC</i> | <i>AN/HPMC</i> |
| 45-63 μm | <i>HPMC/AN</i> | <i>HPMC/AN</i> | <i>AN/HPMC</i> |
| 32-45 μm | <i>HPMC/AN</i> | <i>HPMC/AN</i> | <i>HPMC/AN</i> |

Tableau III-14 Interactions d'adhésion des particules A sur les particules B (A/B) observées pour différentes fractions granulométriques, A représente éthylcellulose (EC) ou Hydroxylpropyl méthylcellulose (HPMC) (Selon Barra 1999)

| | Ethylcellulose (EC) | | |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | 45-63 μm | 32-45 μm | 20-32 μm |
| HPMC | | | |
| 45-63 μm | <i>Pas d'interaction</i> | <i>Pas d'interaction</i> | <i>Pas d'interaction</i> |
| 32-45 μm | <i>Pas d'interaction</i> | <i>Pas d'interaction</i> | <i>EC/HPMC</i> |
| 20-32 μm | <i>Pas d'interaction</i> | <i>Pas d'interaction</i> | <i>Pas d'interaction</i> |

M. Conclusion

Initialement l'objectif de ce travail a été l'étude de faisabilité de la simulation moléculaire pour la prédiction des propriétés cohésives des poudres, en fonction de leur structure moléculaire.

Les résultats obtenus ont montré la supériorité de la simulation moléculaire par rapport aux méthodes classiques. De plus cet outil peut fournir des tendances en ce qui concernent l'affinité d'un solide par rapport à l'autre.

Dans ce chapitre, nous avons présenté une synthèse sur les principes de détermination des paramètres de solubilité par les méthodes expérimentales et semi-empirique de contribution de groupes. Cette synthèse a montré que, les valeurs du paramètre de solubilité obtenues par ces méthodes sont dispersées. Pour le même solide et selon les méthodes utilisées, on trouve des valeurs différentes.

Les résultats obtenus par la simulation moléculaire ont montré que, malgré la difficulté d'appliquer une correspondance rigoureuse entre l'expérience et la simulation en termes de masses molaires, cette approche fournit des tendances plus réalistes que celles obtenues par les méthodes de contribution de groupes.

La comparaison entre l'approche prédictive de paramètre 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. Parmi les liants étudiés, le HPMC est considéré comme le meilleur liant à employer pour la granulation des particules de cellulose microcristalline.

Dans le processus de mélange, les tendances dégagées par la simulation moléculaire sont en parfait accord avec les observations expérimentales de Barra [1999] sur l'organisation de différents mélanges binaires de produits pharmaceutiques. Cependant, l'effet de la taille et celui de la fraction volumique des constituants de mélange ne peuvent pas être prédits, et ce à cause de l'échelle réduite de la simulation.

N. Nomenclature

| | | |
|----------|--------------------------------------|--------------------------|
| CED | densité d'énergie cohésive | MPa |
| d_{12} | critère de miscibilité | $\text{MPa}^{0,5}$ |
| E_i | énergie cohésive molaire de groupe i | J/mol |
| F_i | constante d'attraction | $(\text{J/mol})^{0,5}$ |
| M | masse molaire | (g/mol) |
| n_i | nombre de groupe i | (-) |
| N | nombre de moles | |
| P | pression | Pa |
| q | charge | C |
| R | constante de gaz parfait | J/mol/K |
| T | température | K |
| T_m | température de la fusion | K |
| V_m | volume molaire | m^3/mole |
| V_t | volume total | m^3 |
| W_c | travail de cohésion | N/m |
| W_{LS} | travail d'adhésion liant/solide | |

Lettres grecques

| | | |
|------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------|
| α | coefficient d'activité | (-) |
| $\Delta E_{T,P}^{vap}$ | énergie de vaporisation molaire | J/mole |
| ΔH_v | enthalpie de vaporisation | J/mole |
| ΔH_m^f | chaleur molaire de fusion du solide | J/mol |
| δ | paramètre de solubilité ou de cohésion | $\text{MPa}^{0,5}$ |
| δ_p | contribution polaire | $\text{MPa}^{0,5}$ |
| δ_d | contribution dispersive | $\text{MPa}^{0,5}$ |
| δ_h | contribution liée à la liaison hydrogène | $\text{MPa}^{0,5}$ |
| ϵ^{LJ} | paramètre énergétique de Lennard-Jones | eV |
| μ | potentiel chimique | J/mol |
| $\sigma_{AA \text{ ou } BB}$ | force d'interaction cohésive de composé A (ou B) | MPa |
| σ_{AB} | force d'interaction adhésive entre A et B | MPa |
| σ^{LJ} | distance d'équilibre de Lennard-Jones | Å |
| ϕ_{v1} et ϕ_{v2} | fraction volumique des constituants 1 et 2 | (-) |
| ϕ | paramètre d'interaction | (-) |

Chapitre IV. Etudes expérimentales de la granulation humide en mélangeur granulateur

A. Introduction

Nous allons, dans ce chapitre, présenter les résultats d'une étude expérimentale portant sur l'influence de différents paramètres opératoires sur la cinétique de croissance par agglomération de particules solides dans un mélangeur granulateur à fort taux de cisaillement. Notre travail est essentiellement centré sur l'étude de la granulation en phase de pulvérisation.

Dans la première partie de ce chapitre, nous allons tout d'abord présenter un exemple type des résultats obtenus lors de la granulation de poudre de cellulose microcristalline dont l'objectif est l'identification et la compréhension des phénomènes qui régissent la croissance de la taille dans le procédé de la granulation humide. Notons que les conclusions tirées de cette étude peuvent être généralisées pour la plupart de nos essais.

Dans une seconde partie, nous allons étudier l'influence d'un certain nombre de paramètres liés au procédé à savoir :

- le débit de pulvérisation,
- la nature du système de pulvérisation,
- la vitesse de rotation de l'arbre de mélange.

Dans la troisième partie, nous mettrons en évidence l'influence des propriétés physico-chimiques du couple substrat/solution liante et de la nature de solide. Nous étudierons et évaluerons l'importance des forces dites "statique", dépendant de l'angle de contact et de la tension superficielle du liquide, et des forces dynamiques liées à la viscosité de la solution liante sur la cinétique de formation des granulés. En ce qui concerne la nature de support solide, son influence a été étudiée en termes de sa solubilité dans la solution liante.

La dernière partie sera consacrée à la validation d'une manière qualitative du lien entre les propriétés des granulés formés et les tendances tirées à partir des approches thermodynamiques de prédiction des interactions des couples liant/substrat basées sur les énergies de surface et les paramètres de solubilité.

B. Exemple type

1. Introduction

A cause du comportement similaire de différents systèmes substrats/liants employés vis-à-vis de la granulation, nous avons décidé de présenter et de discuter les résultats d'un essai type de granulation humide. Il s'agit ici de la granulation de la poudre de cellulose microcristalline avec de l'eau distillée, utilisée comme solution liante.

L'essai a été effectué avec une masse de 600g de cellulose microcristalline. La vitesse de rotation de pale et le débit de pulvérisation sont fixés à des valeurs préalablement choisies (Tableau IV-1). Avant de réaliser la pulvérisation, la poudre est mélangée pendant 2 minutes.

Dans le but de suivre l'évolution de la taille des agglomérats au cours de la granulation, nous avons décidé d'effectuer une pulvérisation intermittente, à savoir : une pulvérisation pendant une minute sur le lit de poudre en mouvement, l'arrêt simultané d'agitation et de pulvérisation, l'ouverture de la cuve, le prélèvement d'un échantillon (environ 20g), la fermeture de la cuve et le redémarrage du cycle. Comme nous l'avons déjà indiqué, l'analyse granulométrique est effectuée sur des échantillons préalablement séchés dans une étuve ventilée à 60°C pendant trois heures.

Tableau IV-1 Essai type : paramètres de granulation

| | |
|---------------------------------------|--------------------------------|
| Poudre | CMC ($d_{pm}=60\mu\text{m}$) |
| Liant | Eau distillée |
| Système de pulvérisation | Mono-fluide |
| Débit de pulvérisation (g/min) | 50 |
| Vitesse de rotation de pales (tr/min) | 400 tr/min |

2. Profil de granulation : identification des phases de granulation

Sur la Figure IV-1, nous avons porté les évolutions des pourcentages massiques de trois classes caractéristiques du produit en fonction du ratio massique de mouillage, H. Ce dernier est défini comme le rapport entre la masse du liquide introduite et la masse de la poudre sèche. Cette figure montre que la granulation devient prononcée pour des valeurs de H supérieures à 33,34 %. Elle est caractérisée par une diminution rapide de la fraction massique

des fines particules, une évolution en forme de cloche de la fraction massique de la classe intermédiaire et un accroissement progressif de la fraction massique de gros agglomérats. De plus, les évolutions de la distribution de taille, du diamètre moyen et du coefficient de variation du produit obtenus pour les différents ratios de mouillage, portées sur les Figure IV-2, Figure IV-3 et Figure IV-4, nous permettent de distinguer 5 phases de granulation :

- pour des valeurs de $H < 33,34 \%$: le produit présente une distribution granulométrique identique à celle de la poudre initiale. Il est constitué de fines particules de tailles inférieures à $140 \mu\text{m}$. Dans cette phase, appelée la période de « non croissance », le mouillage des particules conduit à la formation des ponts liquides à mobilité restreinte ou des couches adsorbées. La force d'adhésion entre les particules est fortement dépendante de l'épaisseur de la couche du liquide à leurs surfaces. Dans cette phase les granulés ont une très faible résistance (agglomérats éphémères). Dans le cas de la cellulose microcristalline, la pénétration de l'eau dans les fibres de cellulose, en interagissant avec les zones amorphes, peut conduire à une modification de l'état de matière d'une forme rigide à une forme pseudo déformable,
- $33,34 < H < 66,67 \%$: Cette phase, appelée « nucléation », peut être considérée comme un état intermédiaire entre les ponts liquides à mobilité restreinte et les ponts liquides mobiles. Elle est caractérisée par la formation de granulés de taille comprise entre 140 et $450 \mu\text{m}$, appelés nucléi. Ces derniers, comme en témoigne la Figure IV-5(a), sont constitués des agglomérats formés par l'assemblage binaires ou ternaires des particules initiales,
- $66,66 < H < 100 \%$: cette phase est appelée « croissance » peut être divisée en deux zones. La première est caractérisée par une diminution rapide du pourcentage des fines particules Figure IV-1. Le produit obtenu dans cette phase est constitué des agglomérats poreux de taille supérieure à $450 \mu\text{m}$ (Figure IV-5(b)). Les mécanismes de croissance dans cette première zone, peuvent être attribués à la coalescence entre les fines particules mouillées et les nucléus ou encore les nucléus entre eux. La deuxième zone de cette phase est caractérisée par l'absence de fines particules. Les agglomérats obtenus sont sphériques et denses ayant une distribution de taille resserrée (Figure IV-5c et Figure IV-4). Cette dernière figure montre une nette diminution du coefficient de variation pour des valeurs du ratio de mouillage comprises entre $91,67$ et 100% . Dans cette deuxième zone, la nature collante et déformable du milieu associée à des forces mécaniques sont à l'origine d'une sphéronisation et d'une densification du

produit formé. Il faut préciser que le liquide dans le granulé est a priori en état capillaire. De plus le

- Tableau IV-2 montre que les granulés formés possèdent une faible porosité (12%) et une faible friabilité (<5%). Ainsi le processus de granulation de cellulose microcristalline peut être référé à la pelletisation.
- $H > 100 \%$: dans cette phase, la collision entre les gros agglomérats mouillés et déformables conduit à une granulation aléatoire (non contrôlée), comme en témoigne l'observation au MEB (Figure IV-5 d). Il faut préciser que dans cette étape la faible valeur de la surface spécifique du milieu granulaire peut conduire à un mouillage des parois et d'une prise en masse humide du milieu. Il faut préciser que cette dernière phase n'est pratiquement pas recherchée lors de la granulation humide.

En effet, la compréhension du mécanisme de l'agglomération est déterminante car les caractéristiques granulométriques des agglomérats formés pendant la deuxième et la troisième phase contrôlent et conditionnent les propriétés du produit final. Elles vont donc dépendre de la résistance des nucléi qui est une fonction du pouvoir mouillant des solutions liantes et de leur degré de saturation. Elles vont aussi dépendre de l'hydrodynamique du milieu granulaire qui va jouer sur la probabilité de collision entre les granulés.

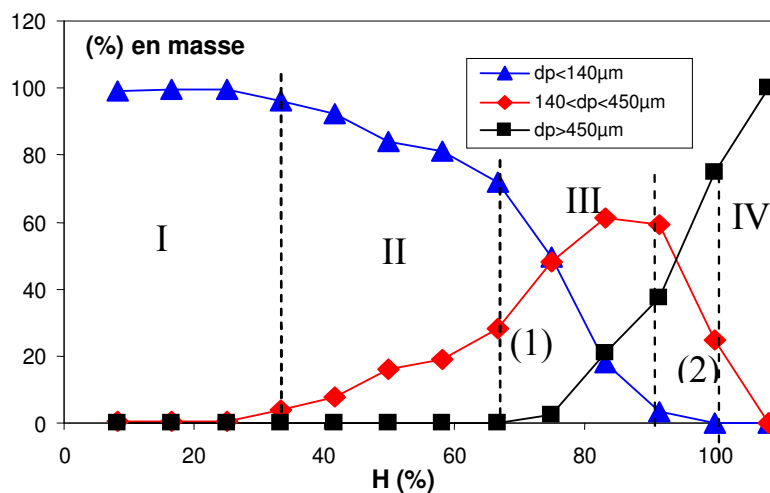


Figure IV-1 Evolutions des trois classes caractéristiques en fonction du ratio de mouillage H (exemple type)

Tableau IV-2 Propriétés des granulés formés ($H=100\%$, taille = $450-1000\mu\text{m}$)

| Taille moyenne (μm) | Porosité interne χ (%) | Friabilité τ (%) |
|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| 630 | 12 | 5 |

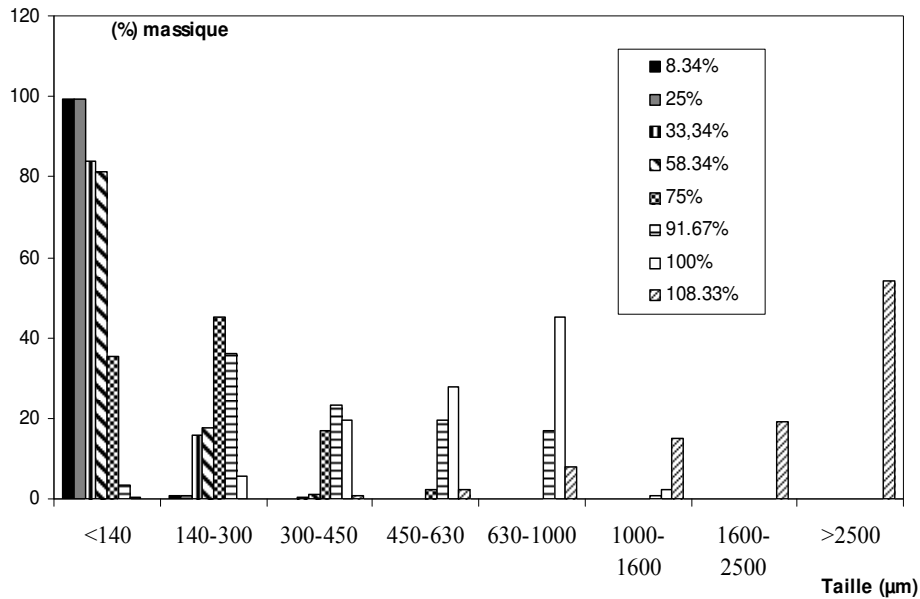


Figure IV-2 Effet du ratio du mouillage sur l'histogramme de fréquence du produit (exemple type)

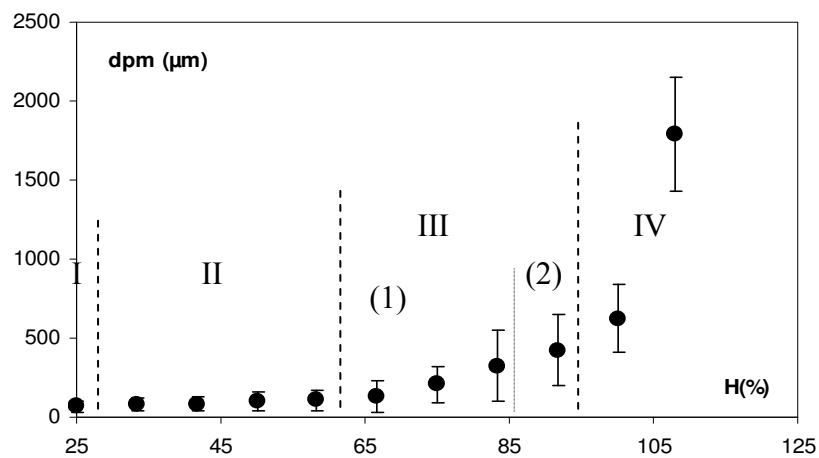


Figure IV-3 Evolution du diamètre moyen des granulés en fonction du ratio de mouillage (exemple type)

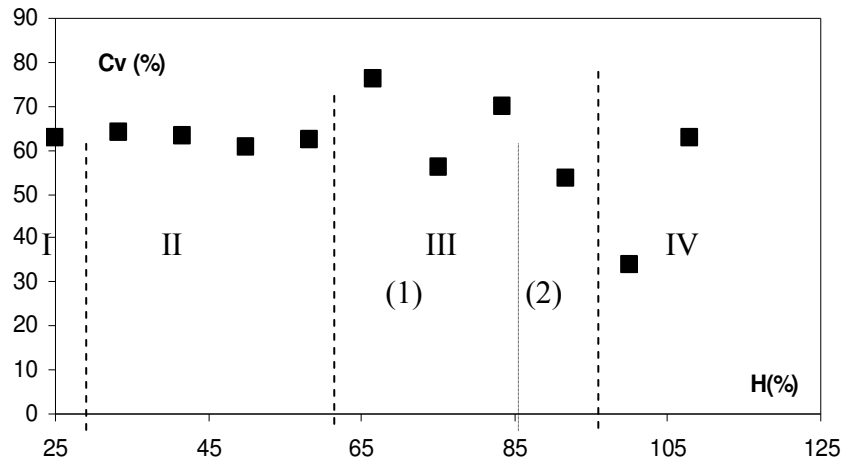
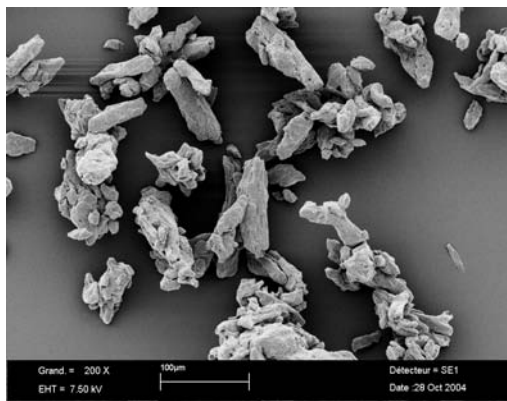
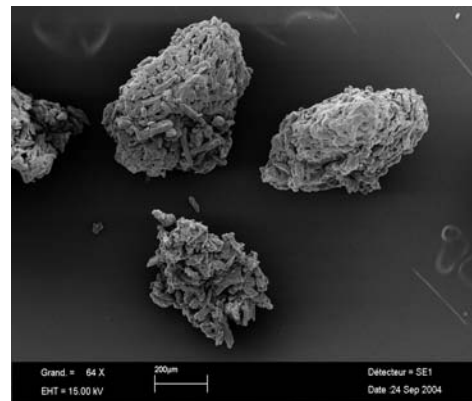


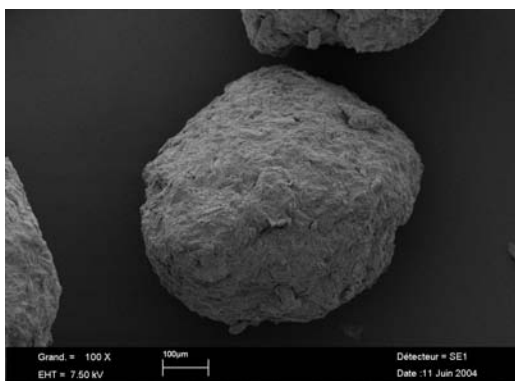
Figure IV-4 Evolution du coefficient de variation en fonction du ratio de mouillage (exemple type)



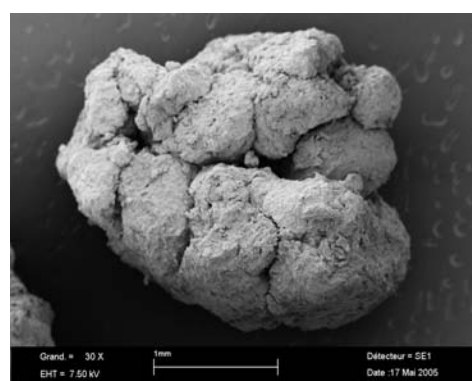
a- H=33,34%



b- Nucléation H=50%
(classe intermédiaire)



c- Granulé formé à H=100%



d- Granulé formé à H=108%

Figure IV-5 Photos au M.E.B des granules obtenus pour différentes valeurs du ratio de mouillage (exemple type)

C. Effet des paramètres du procédé

Les paramètres qui ont fait l'objet de cette partie de l'étude sont :

- le débit de pulvérisation,
- la nature du système de pulvérisation (ou la taille des gouttes de liquide pulvérisées),
- et la vitesse de rotation.

L'effet des paramètres du procédé sur les mécanismes de granulation a été étudié lors de la granulation de la poudre de cellulose microcristalline avec de l'eau distillée. Le principal critère de comparaison sera l'évolution du diamètre moyen massique des particules et les évolutions des trois classes caractéristiques (fines, intermédiaires et grosses). Les autres critères tels que la friabilité ou les propriétés physiques des granulés seront présentés lorsqu'ils apportent des renseignements complémentaires à la compréhension des phénomènes mis en jeu.

En ce qui concerne l'étude de l'influence des autres paramètres du procédé tels que l'utilisation du couteau émotteur et le taux de charge, les travaux de Vialatte [1998], Saleh et al. [2005] et Knight [1993] ont montré leur faible effet comparé à ceux cités ci-dessus. Ainsi ces paramètres n'ont pas fait l'objet de cette étude. Concernant le taux de charge, nous avons suivi les instructions de fabricant, il est fixé à 1/3 de volume total de la cuve de mélange.

Avant de présenter et de discuter les résultats obtenus, il faut préciser que tous les essais ont été réalisés avec une masse de poudre fixée à 600 g. De plus, afin d'éviter la prise en masse total du milieu granulaire, la quantité de liquide injectée n'est pas dépassée 650g/min. Avant la phase de la pulvérisation, la poudre est homogénéisée pendant 2 minutes.

3. Influence de la nature du système de la pulvérisation

La taille des gouttelettes du liquide pulvérisé, dépendant de la nature et des conditions de pulvérisation, est un paramètre important qui affecte la cinétique de croissance.

Afin de mettre en évidence l'influence de ce paramètre, nous avons réalisé des essais en utilisant deux systèmes de pulvérisation : mono-fluide et bi-fluide. Les conditions opératoires ainsi que les caractéristiques des systèmes de pulvérisation employés sont présentées dans le Tableau IV-3. Grâce à des vitesses élevées de l'air retenues lors de la pulvérisation pneumatique, la taille des gouttelettes générées par ce système est plus faible que celle

obtenue par la buse mono-fluide. A titre indicatif, nous avons précisé, dans le Tableau IV-3, l'ordre de grandeur de la taille moyenne des gouttelettes produites.

Notons que l'estimation de la taille des gouttelettes provenant de la buse pneumatique (bi-fluide) repose sur les travaux de la thèse V. Pont [2000]. Cet auteur a utilisé un système de pulvérisation quasi-identique à celui de notre. Pour le système mono-fluide, nous avons retenu les ordres de grandeur fournis par le constructeur.

Tableau IV-3 Conditions opératoires : Effet de la nature du système de pulvérisation

| | Mono-fluide | Bi-fluide |
|--------------------------------------------------|-------------|-----------|
| Vitesse de rotation | 400 | 400 |
| Débit du liquide (g/min) | 50 | 50 |
| Débit d'air de pulvérisation (m ³ /h) | - | 0,7 |
| Type de mélange | - | externe |
| Nombre d'orifices | 1 | 1 |
| Taille moyenne des gouttelettes (µm) | 480 | 18 |

La Figure IV-6 et la Figure IV-7 montrent que la nature du système de pulvérisation n'a pratiquement pas d'effet sur l'allure des courbes observées. Cependant on peut noter un effet de ce facteur sur les deux premières phases de granulation.

On remarque que la diminution de la taille des gouttelettes par l'utilisation du système bi-fluide, conduit à un élargissement de la phase de non croissance. Cette dernière est observée pour des valeurs de ratio du mouillage inférieures à :

- 33,34% pour le système mono-fluide,
- 58,34% pour le système bi-fluide.

En ce qui concerne le régime de nucléation, on note une augmentation de la vitesse de nucléation, définie comme la variation du pourcentage de la classe intermédiaire par rapport au ratio du mouillage, avec la réduction de la taille des gouttes. En effet, la plage de variation du ratio du mouillage qui caractérise cette phase est comprise entre 33,34 et 66,67% pour le système mono-fluide alors qu'elle est entre 58,34 et 66,67% pour le système bi-fluide.

Concernant le régime de croissance ($H > 66,67\%$), la Figure IV-8 montre que le système de pulvérisation n'a pas d'effet significatif sur la cinétique de formation des gros agglomérats. Cependant, l'utilisation du système pneumatique conduit à la formation des granules de plus grande taille et ayant une distribution de taille plus étalée (Figure IV-9 et Figure IV-10).

Ces résultats peuvent être expliqués par l'effet de la taille de gouttes sur les mécanismes de nucléation. Pour le système mono-fluide, l'importance de la taille des gouttelettes comparée à celle des particules initiales conduit à un mécanisme de nucléation par immersion (immersion des fines particules dans la goutte du liquide). Dans ce cas la goutte du liquide pénétrant dans le lit de poudre provoque une saturation locale de l'espace interstitielle, autrement dit, l'assemblage des particules par des forces capillaires. L'importance de ces dernières par rapport aux phénomènes désagglomération provoquées par l'agitation du milieu, est à l'origine des phénomènes observés pour des valeurs de H inférieure à $66,67\%$.

Dans le cas du système de pulvérisation bi-fluide, la taille des gouttelettes de liquide pulvérisées ($18\mu\text{m}$) est plus faible que celle des particules initiales ($20-140\mu\text{m}$). Lors de la pulvérisation, la gouttelette, tout d'abord, se distribue à la surface de particules individuelles et la nucléation ne démarre que lorsque la quantité du liquide introduite devient supérieure à celle nécessaire pour provoquer les pontages entre les particules par les ponts liquides mobiles. Dans ce cas, la résistance mécanique des nucléi formés dépend de taux de saturation. Pour un ratio de mouillage inférieur à $58,34\%$, les nucléi formés possèdent une faible résistance mécanique et les mécanismes de désagglomération deviennent plus importants que ceux de formation des nucléi (collages des fines entre elles). Ces derniers ne deviennent dominants que lorsque le ratio de mouillage dépasse $58,34\%$. Ces phénomènes conduisent à la formation des agglomérats ayant une distribution de taille plus étalée. Par ailleurs, nos constatations sont bien en accord avec celles de Shaefer et Mathiesen [1996]. Ces auteurs ont proposé des explications semblables à celles présentées ici concernant l'effet de la taille des gouttes sur les mécanismes de nucléation.

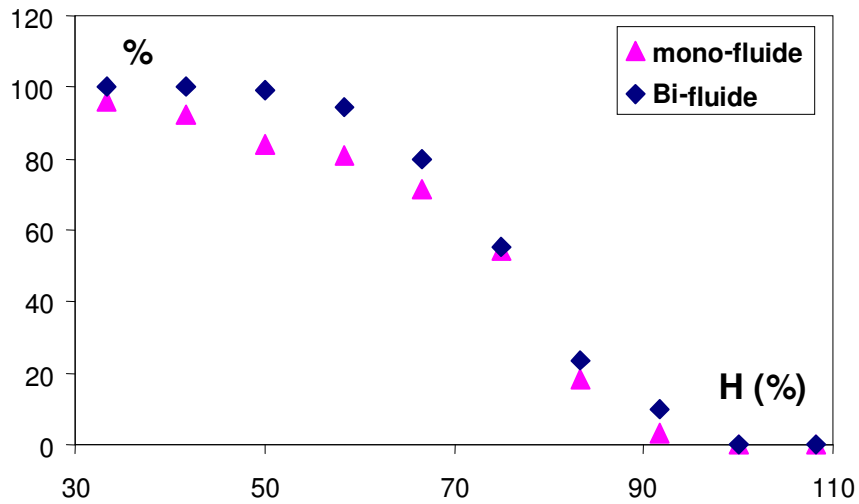


Figure IV-6 Evolution du pourcentage massique des fines en fonction du ratio de mouillage

H : effet de la nature du système de pulvérisation

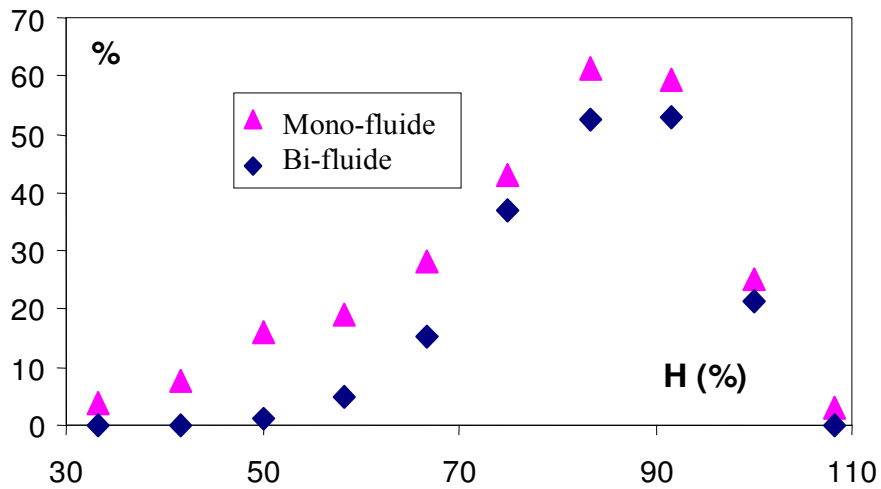


Figure IV-7 Evolution du pourcentage massique de la classe intermédiaire en fonction du

ratio de mouillage *H* : effet de la nature du système de pulvérisation

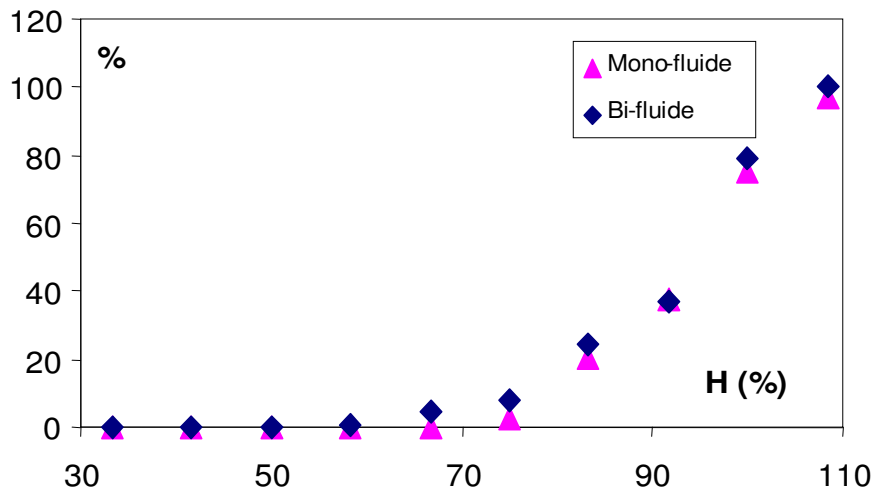


Figure IV-8 Evolution du pourcentage massique des gros agglomérats en fonction du ratio de mouillage H : effet de la nature du système de pulvérisation

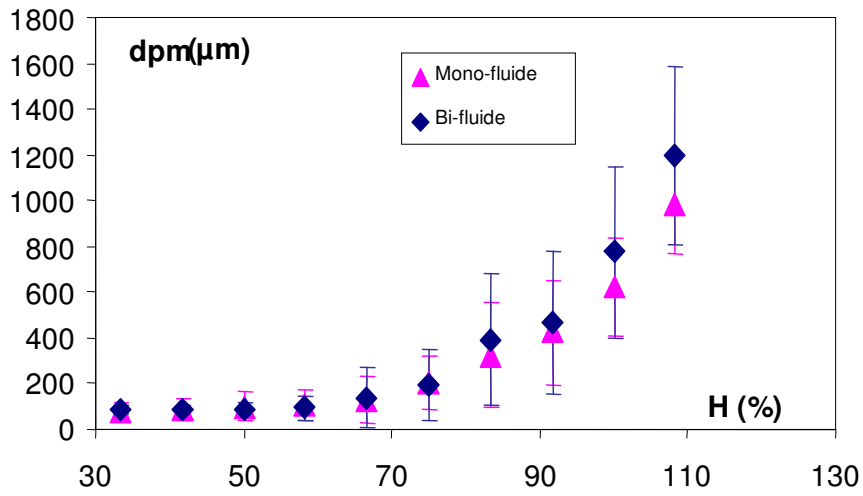


Figure IV-9 Evolution du diamètre moyen en fonction du ratio de mouillage H : effet de la nature du système de pulvérisation

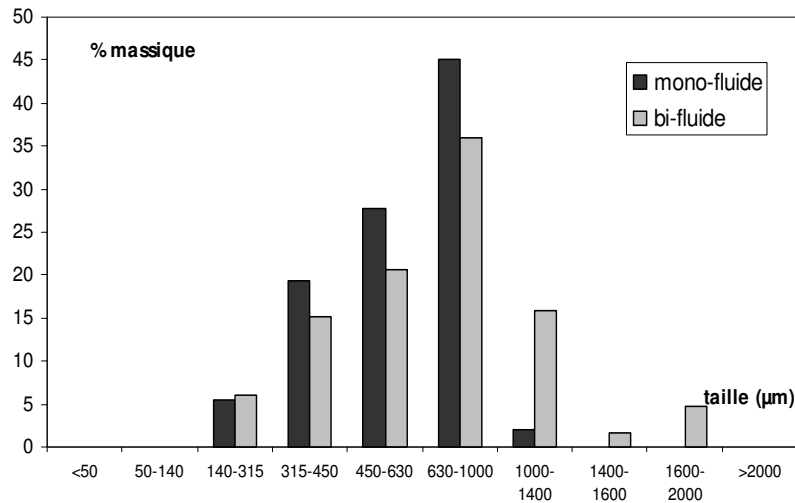


Figure IV-10 Distribution de taille des granulés formés (H=100%) : effet de la nature du système de pulvérisation

4. Influence du débit de liquide (Q_L)

L'influence de ce paramètre a été étudiée à travers deux expériences réalisées à 50 et 90 g d'eau distillée par minute. Les autres conditions opératoires sont maintenues constantes (Tableau IV-4).

Tableau IV-4 Conditions opératoires : Effet du débit de liquide

| Masse de poudre (g) | Masse de liquide (g) | N (tr/min) | Système de pulvérisation | Pression d'air (kg/cm ³) |
|---------------------|----------------------|------------|--------------------------|--------------------------------------|
| 600 | 600 | 400 | Bi-fluide | 4 |

Notons que l'augmentation du débit de pulvérisation conduit à une réduction du temps de l'opération de 14 à 8,67 minutes. L'ensemble des résultats sont présentés sur les Figure IV-11, Figure IV-12, Figure IV-13 et Figure IV-14, correspondant respectivement :

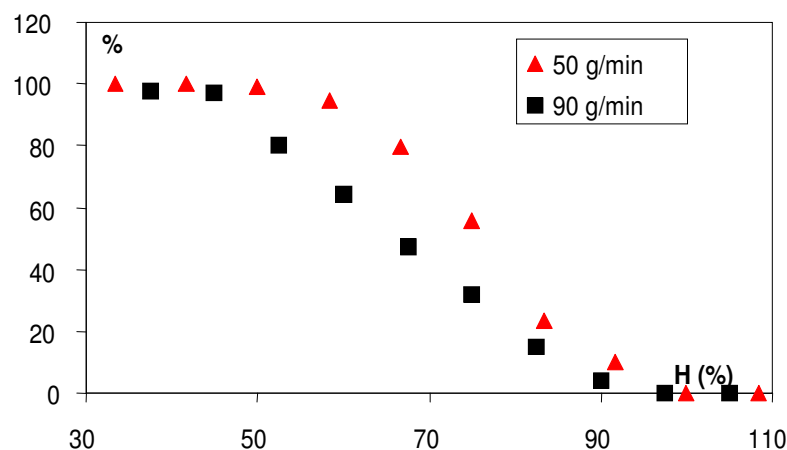
- aux évolutions des trois classes caractéristiques (fines, intermédiaires et grosses) en fonction du ratio de mouillage H (Figure IV-11, Figure IV-12 et Figure IV-13),
- à l'évolution du diamètre moyen en fonction du ratio de mouillage H (Figure IV-14).

L'observation de la Figure IV-11 montre que l'augmentation du débit de pulvérisation réduit l'extension de la phase de non croissance, autrement dit, le ratio du mouillage correspondant au début de la période de nucléation. Ce ratio du mouillage critique est 58,34 % pour un débit de 50 g/min alors qu'il n'est que de 45 % pour 90 g/min. Ce phénomène est semblable à celui déjà observé, concernant l'effet du système de pulvérisation. En effet, une diminution du débit de liquide engendre :

- une réduction de la taille des gouttes, lors de l'emploi d'une buse bi-fluide,
- une meilleure dispersion du liquide dans le milieu granulaire.

En ce qui concerne la phase de nucléation, nous observons que l'accroissement de débit du liquide favorise la formation des classes intermédiaires (figures V-12). En effet, pour le même ratio du mouillage, le pourcentage de nucléi formés augmente avec le débit du liquide. Dans la phase de croissance, l'augmentation de ce facteur accélère la cinétique de granulation (disparition des classes intermédiaires et formation gros agglomérats, Figure IV-13 et Figure IV-14).

Ces résultats sont en accord avec nos travaux [Benali *et al.* 2005] portant sur l'effet du mode de pulvérisation sur la cinétique de granulation dans le même type de granulateur. Nous avons fixé la durée totale de l'opération et la quantité du liquide à des valeurs constantes et fait varier la durée de la période de pulvérisation ou de mélange. Nos résultats ont montré que la politique de pulvérisation n'a quasiment pas d'influence sur la taille et la distribution de taille de produit formés.



*Figure IV-11 Evolution du pourcentage massique de fines en fonction de ratio du mouillage
H : effet du débit de liquide*

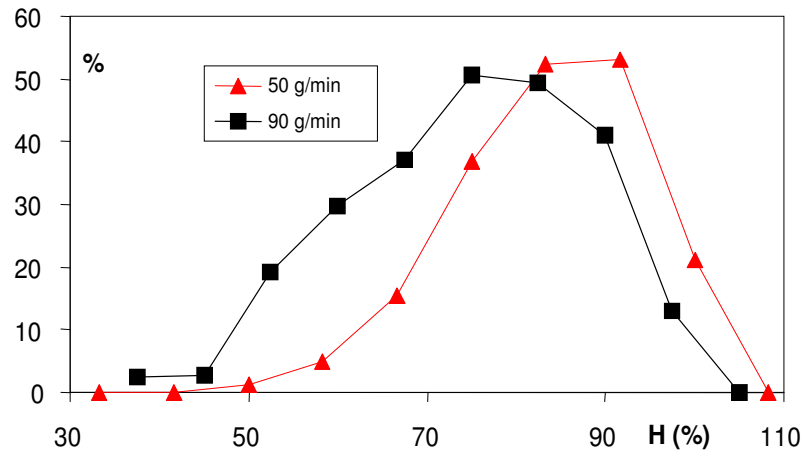


Figure IV-12 Evolution du pourcentage massique de la classe intermédiaire en fonction de ratio du mouillage H : effet du débit de liquide

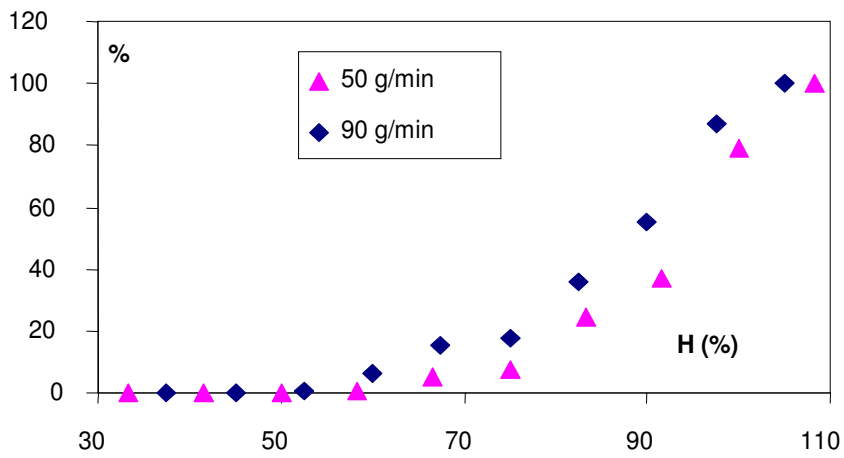


Figure IV-13 Evolution du pourcentage massique de gros agglomérats en fonction de ratio du mouillage H : effet du débit de liquide

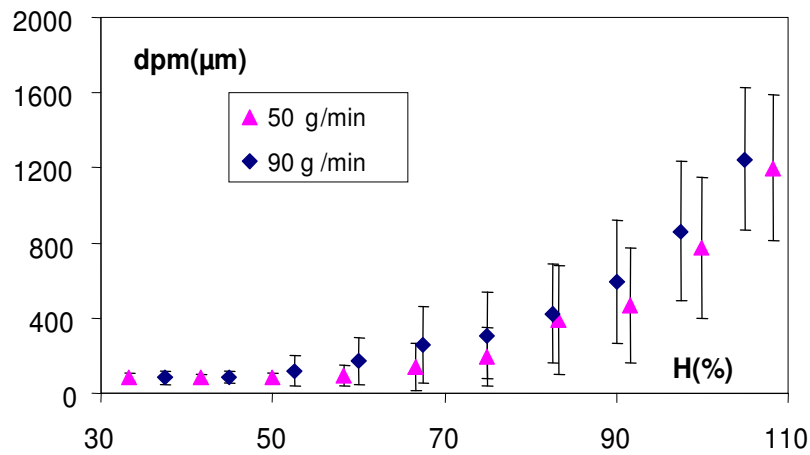


Figure IV-14 Evolution du diamètre moyen en fonction de ratio du mouillage H : effet du débit de liquide

5. Effet de la vitesse de rotation (N)

L'effet de la vitesse de rotation de l'arbre de mélange intervient à deux niveaux :

- la distribution et la répartition du liquide dans le milieu granulaire. D'une manière générale, une mauvaise répartition du liquide peut conduire au sur-mouillage localisé qui à son tour forme des granulés de taille incontrôlée,
- les fréquences de choc entre les particules et entre les particules et la paroi. D'une manière générale, l'augmentation de la fréquence de collision entre les particules peut être à l'origine de la formation des agglomérats denses ayant une distribution de taille resserrée. Notons que, la qualité du produit obtenu est fortement liée à des équilibres locaux entre le processus d'assemblage et celui de désintégration. Ainsi pour un procédé et une poudre donnés suivant les critères fixés, il existe une ou plusieurs vitesses d'agitation du milieu qui correspondent aux conditions optimales d'élaboration. Elles ne peuvent être obtenues que par voie expérimentale.

L'effet de la vitesse de rotation a été étudié en la faisant varier de 40 à 400 tr/min et en gardant les autres paramètres constants. Les autres paramètres opératoires, maintenus constants, sont consignés dans le Tableau IV-5.

Tableau IV-5 Conditions opératoires : Effet de la vitesse de rotation

| | |
|-------------------------------|-------------------------|
| Système de pulvérisation | mon-fluide |
| Débit de liquide (g/min) | 50 |
| Vitesses de rotation étudiées | 40,100, 200, 300 et 400 |
| Masse de poudre (g) | 600 |
| Masse de liquide (g) | 600 |
| La durée (min) | 14 |

Sur la Figure IV-15-a est présentée la photo de produit obtenu à la fin d'un essai de granulation. Elle montre l'existence de deux populations : des granulés quasi-sphériques et des amas de tailles supérieures à 5 mm. Ces derniers, considérés comme des rebuts, sont séparés du produit en le faisant passer sur un tamis de 5 mm d'ouverture.

La Figure IV-16 représente l'évolution du taux des rebuts en fonction de la vitesse de rotation est présentée sur. Cette figure montre qu'il passe de 30 à 3 % lorsque la vitesse de rotation est augmentée de 40 à 150 tr/min. Au-delà de cette dernière, le taux de rebuts devient indépendant de ce facteur.

Notons que les différents tests de caractérisation ont été effectués sur les granules de tailles inférieures à 5 mm. Ainsi une comparaison directe entre les résultats obtenus à des faibles et à des fortes vitesses de rotation ne peut se faire que d'une manière qualitative surtout dans l'interprétation des résultats des analyses granulométriques.

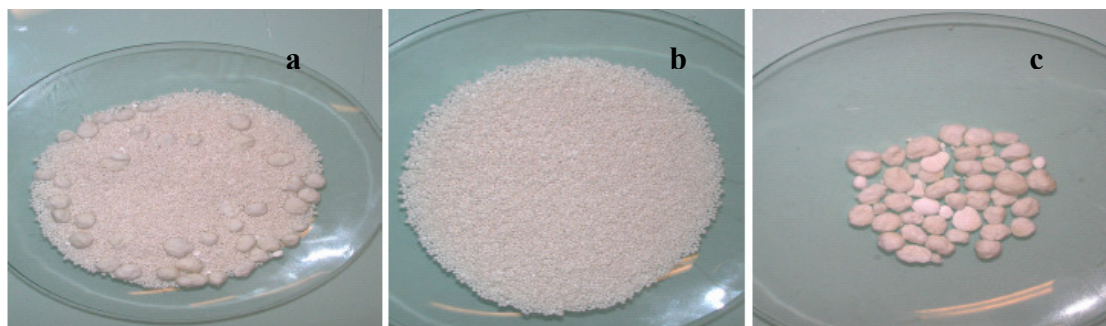


Figure IV-15 Observation des produits de granulation : (a) produit final ; (b) granules quasi-sphériques ; (c) amas de taille >5mm

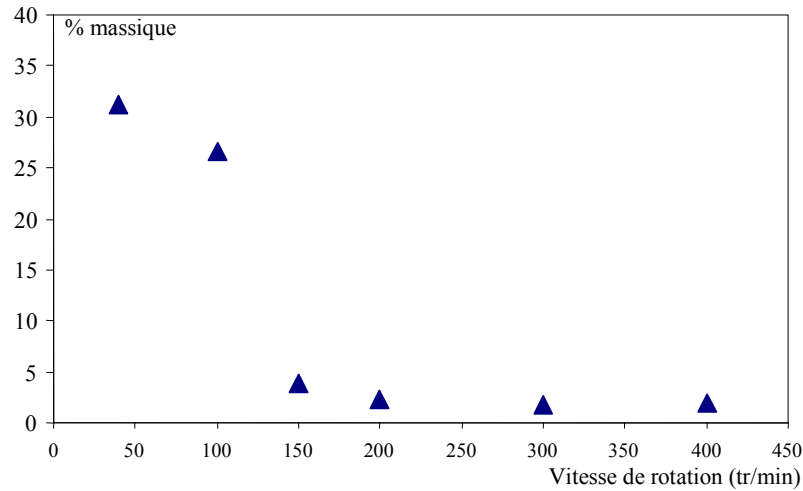


Figure IV-16 Evolution du taux de rebus (amas de tailles supérieures) en fonction de la vitesse de rotation

a. Effet de la vitesse de rotation sur les propriétés des granulés obtenus

Dans ce paragraphe nous allons présenter les résultats de différents tests de caractérisation réalisés sur le produit obtenu en fin de l'opération. Dans le but d'homogénéiser les produits, une fois que la totalité du liquide est pulvérisée, les granulés humides sont maintenus sous l'agitation pendant 4 minutes. Cette opération est appelée la phase de mise en forme.

Les évolutions en fonction de la vitesse de rotation de la porosité et de l'indice de friabilité de produit, présentées sur la Figure IV-17, montrent deux tendances :

- la première observée entre 40 et 150 tr/min. L'augmentation de ce facteur conduit à une réduction de l'indice de friabilité de 64 à 2 % et la porosité de 57 à 37 %. Ces résultats montrent que l'augmentation de la vitesse de rotation, une meilleure répartition du liquide dans le milieu granulaire, permet de réduire le sur-mouillage localisé tout en formant des granules plus rigides,
- la deuxième correspond à des vitesses supérieures à 150 tr/min. L'augmentation de la vitesse de rotation a peu d'effet sur l'indice de friabilité et le taux de rebus, mais elle conduit à une densification du produit obtenu. La porosité diminue de 37 à 12 %.

L'ensemble de ces résultats montre que la vitesse de rotation joue un rôle très important sur les propriétés d'usages du produit. Pour des vitesses de rotations modérées entre 150 et

200 tr/min, le produit obtenu est poreux et facilement dispersable et comprimable alors qu'au-delà de 200 tr/min, on obtient du produit dense et fortement rigide.

En ce qui concerne la taille et la distribution de taille du produit formés, la Figure IV-18 et Figure IV-19, confirment encore la présence de deux régimes de fonctionnement de l'appareil :

- entre 40 et 150 tr/min, l'augmentation de la vitesse conduit à une diminution du pourcentage des fines particules (taille < 140 μm) et celle de classe intermédiaire entre 140 et 450 μm. Celles-ci conduisent à une augmentation de la taille moyenne du produit formés de 200 à 1260 μm, confirmant l'effet bénéfique de la vitesse de rotation sur la répartition du liquide au sein du milieu granulation.
- entre 200 et 400 tr/min, l'augmentation du pourcentage des granulés de taille comprise entre 300 et 600 μm, la réduction de celui entre 1000 et 2000 μm et la diminution de la taille moyenne du produit de 1260 à 600 μm, montrent l'effet de la vitesse d'agitation sur le processus de l'attrition et de la rupture.

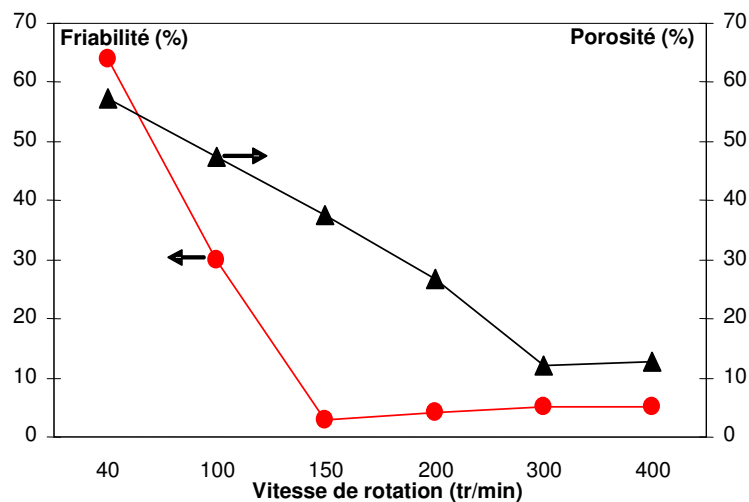


Figure IV-17 Evolution des pourcentages des amas et la friabilité des granulés obtenus en fonction de la vitesse de rotation

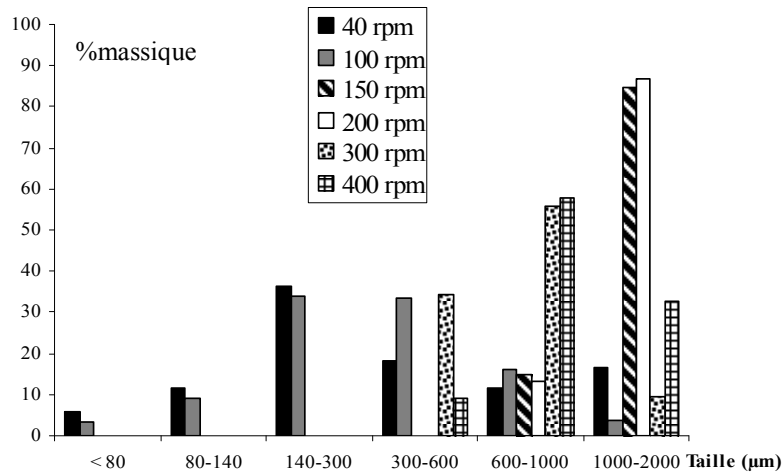


Figure IV-18 Distribution de taille des granules formés pour différentes vitesses

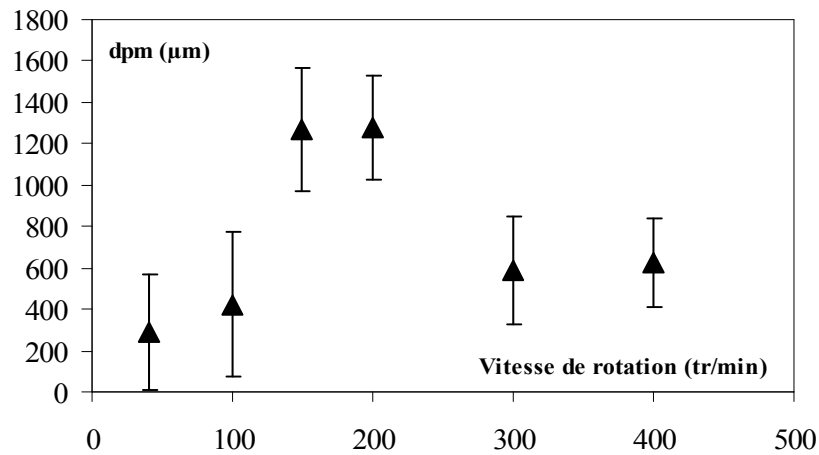


Figure IV-19 La taille moyenne des granules obtenus pour différentes vitesses de rotation.

D'une manière générale l'aspect de mélange dans le granulateur mécaniquement agité dépend de la compétition entre deux types de forces : les forces de gravité (F_g) et la force de centrifugation (F_c). Le mélange (ou la dispersion) est considéré comme convenable quand la vitesse de rotation dépasse une valeur critique N_c . A cette vitesse la force de la gravité est compensée par la force de centrifugation :

$$\text{Force de gravité : } F_g = mg \quad \text{équation IV-1}$$

$$\text{Force de centrifugation : } F_c = m \frac{(\pi ND)^2}{(0,5D)} \quad \text{équation IV-2}$$

$$F_g = F_c \Leftrightarrow N_c = \sqrt{\frac{g}{2\pi D}} \quad \text{équation IV-3}$$

où, D est le diamètre de récipient ($D=0,28\text{m}$) et N , la vitesse de rotation.

Pour des valeurs supérieures à N_c , les particules dans le système sont semi-fluidisées. L'application de l'équation IV-3 à nos conditions opératoires, conduit à une vitesse critique $N_c= 80$ tr/min. Ainsi pour des valeurs inférieures à 80 tr/min, la qualité du mélange des particules, qui fixe la répartition du liquide dans le lit, est mauvaise et on doit s'attendre à un sur-mouillage localisé. Dans ce cas les agglomérats ne contiennent pas la même quantité de liquide, la nucléation et la croissance peuvent avoir lieu d'une manière préférentielle en formant des amas et des granulés friables et poreux.

Lorsqu'on dépasse la vitesse critique, la dispersion uniforme du liquide au sein des agglomérats engendre une granulation plus homogène. En se basant sur nos observations expérimentales, une granulation dans les conditions optimales ne peut se faire qu'à partir de deux fois la vitesse critique ($N = 2N_c$).

L'effet de la vitesse de rotation sur les phénomènes de l'attrition et de la rupture peut être mis en évidence par la compétition entre la résistance à la traction des agglomérats et la pression de l'impact. Cette dernière quantifie les phénomènes de rupture et d'attrition engendrés par la collision des particules entre elles ou entre les particules et la paroi. Elle est donnée par l'expression suivante [Thornton et al.,1996 ; Vonk 1997] :

$$\sigma_{\text{impact}} = \frac{F}{A} = \frac{4ma}{\pi d_p^2} \approx \frac{2}{3} \rho_a v_{\text{péri}}^2 \quad \text{équation IV-4}$$

Avec $v_{\text{péri}} = \pi ND$ (en m/s)

σ_{impact} est la pression de l'impact (kPa),

F , la force d'accélération,

A , la surface projetée de particule,

d_p , le diamètre des particules primaires (m),

ρ_a , la masse volumique des agglomérats (kg/m^3),

$v_{\text{péri}}$, la vitesse périphérique en m/s,

D , le diamètre de récipient (m)

N , est la vitesse de rotation (tr/s).

Par ailleurs, la résistance à la traction maximale des granulés formés peut être estimée par le modèle de Rumpf :

$$\sigma_t = C S \frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} \frac{\gamma_L}{d_{pi}} \cos \theta \quad \text{équation IV-5}$$

où C est le nombre de coordination qui dépend de la forme des particules (pour les particules sphériques C=6), S, le taux de saturation en liquide, ε , porosité minimale des granulés, d_{pi} est le diamètre des particules initiales (60 μ m) et θ est l'angle de contact ($=0^\circ$). Le taux de saturation en liquide est donné par :

$$S = H \frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} \frac{\rho_s}{\rho_l} \quad \text{équation IV-6}$$

où H est le ratio de mouillage, qui est défini comme le rapport entre la masse de liquide et la masse de la poudre sèche. ρ_p et ρ_l sont respectivement la masse volumique réelle de la poudre et la masse volumique de la solution liante. Sur la Figure IV-20 nous avons porté l'évolution de pression de l'impact en fonction de la vitesse de rotation. Sur la même figure, nous avons précisé la plage de variation de la résistance à la traction des agglomérats formés. L'observation de cette figure montre qu'au delà de 200 tr/min, la pression de l'impact dépasse, a priori, la résistance à la traction des granulés provoquant leur fragmentation.

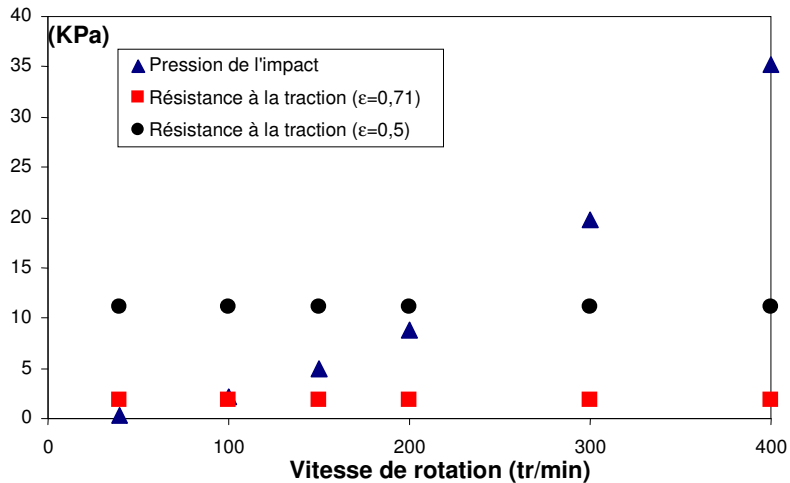


Figure IV-20 Comparaison entre de la pression de l'impact et la résistance des agglomérats à différentes vitesse de rotation

b. Effet de la vitesse de rotation sur la cinétique de granulation

L'étude de l'influence de la vitesse de rotation de pale sur la cinétique de granulation a été examinée au travers de trois essais effectués, dans les mêmes conditions opératoires, mais à des vitesses d'agitation différentes : 100, 200 et 400 tr/min.

Les évolutions en fonction du ratio du mouillage, des fines particules, de la classe intermédiaire ainsi que des gros agglomérats sont présentées respectivement sur la Figure IV-21, la Figure IV-22 et la Figure IV-23. Elles montrent que l'augmentation de fréquence de choc entre les particules mouillées, directement liée à la vitesse d'agitation, favorise la cinétique de nucléation ($H < 66,67\%$). En ce qui concerne la cinétique de formation des granulés ($H > 66,67$) les phénomènes observés sont en accord avec ceux précités à savoir l'importance des processus de désintégration au-delà de 200 tr/min. On remarque sur la Figure IV-23 que, dans la phase de croissance, le pourcentage massique des granulés formés est plus important à 200 tr/min qu'à 400 tr/min.

L'ensemble des résultats présentés montre que pour un couple substrat/solution liante donnée, il existe une plage de vitesse qui permet de réaliser une granulation dans les conditions "optimales". Pour le système CMC/eau, cet intervalle est compris entre 150 et 200 tr/min. Cependant, lors de l'étude de l'influence des paramètres caractérisant les propriétés de la solution liante et les propriétés thermodynamique du couple substrat/solution liante, nous avons fixé la vitesse de rotation à 400 tr/min. Ce choix est imposé par :

- les phénomènes de sur-mouillage observés lors de l'emploi des solutions fortement visqueuse,
- les conditions opératoires, favorisant la dissipation visqueuse (forte vitesse d'agitation et forte viscosité du liant).

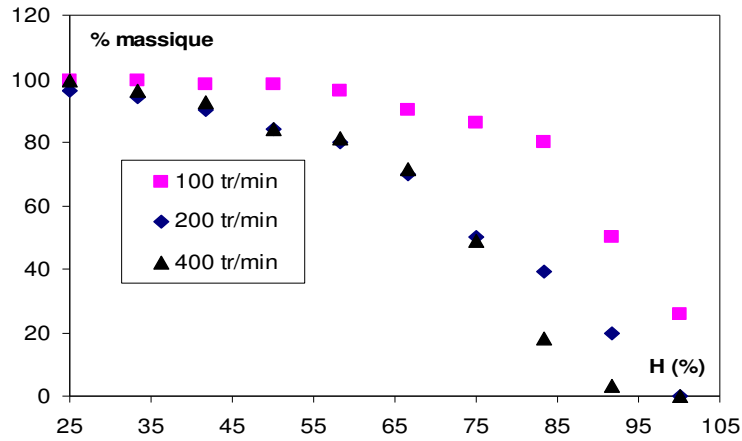


Figure IV-21 Evolution du pourcentage massique des fines particules en fonction de H : effet de la vitesse de rotation

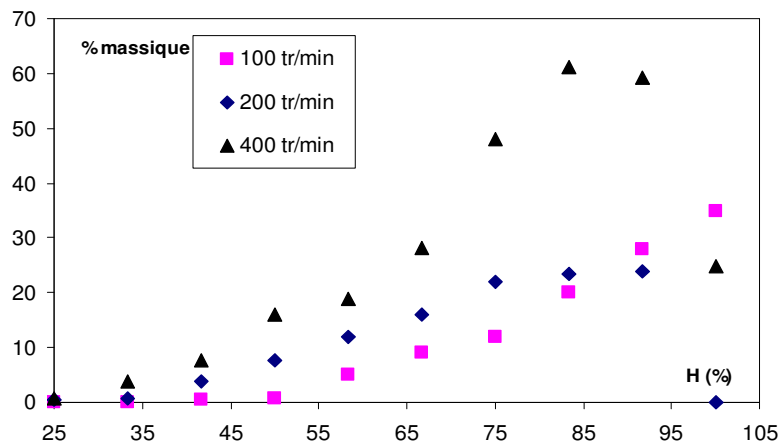


Figure IV-22 Evolution du pourcentage massique de la classe intermédiaire en fonction de H : effet de la vitesse de rotation

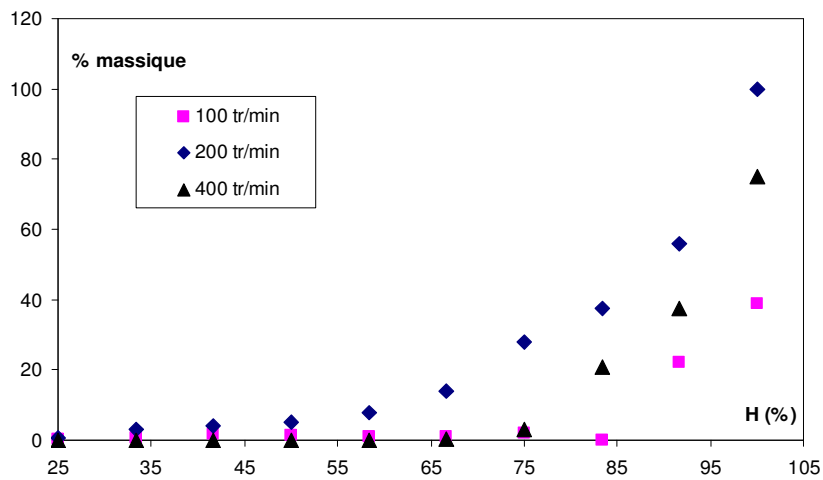


Figure IV-23 Evolution du pourcentage massique de gros agglomérats en fonction de H : effet de la vitesse de rotation

D. Influence des propriétés physico-chimiques du couple substrat/solution liante et de la nature de solide

Ce paragraphe sera divisé en deux parties. Dans la première, nous allons examiner l'influence des paramètres physico-chimiques caractérisant les interactions du couple substrat /solution liante sur la cinétique de croissance.

Notons que ces paramètres caractérisent des interactions à deux échelles : l'échelle locale dépendant des propriétés physico-chimiques et thermodynamique du système (force statique), et l'échelle hydrodynamiques caractérisant les interactions dues à la collision des particules mouillées à travers des forces dites dynamiques. Ces dernières dépendent de la vitesse relative des particules et de la viscosité de la solution liante. L'importance des forces statiques par rapport aux forces dynamiques est évaluée par l'intermédiaire d'un nombre adimensionnel, le nombre capillaire visqueux (Ca_{vis}).

Dans la deuxième partie, nous allons examiner l'effet de la nature du substrat lors de la granulation en termes de sa solubilité dans l'eau distillée. Les résultats obtenus ont été interprétés en termes de l'effet du ratio du mouillage sur une grandeur thermodynamique appelée l'activité (a_w).

6. Influence des propriétés des solutions liantes

Nous nous intéressons ici à l'étude des propriétés intrinsèques aux solutions liantes (viscosité, tension superficielle) et des grandeurs thermodynamiques caractérisant des interactions substrat (CMC)/solution liante.

Les travaux bibliographiques ainsi que nous résultats expérimentaux ont montré que la cinétique de granulation dépend essentiellement de :

- la viscosité de la solution liante qui intervient dans l'estimation de la force de dissipation visqueuse donnée par :

$$F_v = \frac{3}{8} \pi \mu_L d_p^2 \frac{U}{L} \quad \text{équation IV-7}$$

avec L est la distance entre deux particules et d_p est le diamètre des particules

Notons que cette force détermine la nature de chocs entre les particules mouillées dépendant de l'énergie cinétique et de la dissipation visqueuse lors de la collision.

- la force d'adhésion qui est la somme de la force due à la pression capillaire [$F(\Delta P)$] et la force résultante de la tension interfaciale [$F(\gamma)$] :

$$F = F(\Delta P) + F(\gamma) \quad \text{équation IV-8}$$

L'importance de chacune de ces deux contributions est directement liée au taux de saturation ou le ratio du mouillage.

Selon Ennis [1991] l'importance de la force visqueuse dite 'dynamique' par rapport aux forces interfaciales dites 'statiques' peut être exprimée sous forme d'un nombre adimensionnel appelé le nombre capillaire visqueux Ca_{vis} :

$$Ca_{vis} = \frac{\mu_L U}{\gamma_L} \quad \text{équation IV-9}$$

où U est la vitesse périphérique, μ_L , la viscosité du liant, γ_L , la tension superficielle du liquide.

Rappelons que les travaux de cet auteur ont montré que :

- Pour $Ca_{vis} < 10^{-3}$, la dissipation d'énergie due à la viscosité du liquide est négligeable devant les forces statiques liées aux propriétés de mouillage et d'adhésion liquide/solide. Dans ce cas, l'adhésion des particules se fait par les forces statiques,
- Pour $Ca_{vis} > 1$, les forces dynamiques prédominent sur les forces statiques, et la croissance des particules dépend de la dissipation visqueuse lors de choc.

a. Définition des conditions opératoires

La définition d'Ennis concernant le nombre capillaire visqueux (équation IV-7), n'inclut pas des grandeurs caractérisant les interactions thermodynamiques entre la solution liante et le substrat solide. Pour notre part, nous avons défini un nouveau nombre visqueux comme le rapport entre la force de dissipation visqueuse et la force liée au travail d'adhésion, donné par :

$$Ca_w = \frac{\mu_L U}{\gamma_L (\cos \theta + 1)} \quad \text{équation IV-10}$$

L'effet de ce nombre, sur la cinétique de granulation des particules de CMC, a été examiné en changeant d'une part la viscosité et d'autre part la tension superficielle des solutions liantes.

Le Tableau IV-6 récapitule les différents types des solutions liantes ainsi retenues et les conditions opératoires des essais correspondants. Il montre que l'utilisation de la solution aqueuse du tensioactif (OXO-C₁₀C₆) à la concentration micellaire critique et des solutions

aqueuses contenant les différents liants (PVP, HPMC, CMC-Na) permet de faire varier la valeur de :

la tension superficielle entre 72,2 à 26,5 mN/m,

l'angle de contact de 76 à 5°,

la viscosité de 1 à 50 cP.

Notons que la viscosité apparente de solutions non-newtoniennes a été estimée à un gradient de vitesse de 1500s⁻¹.

Tableau IV-6 Condition opératoires des essais de granulation : Effet de paramètres physico-chimiques

| N° | liants | γ_L (mN/m) | θ (°) | μ_L (mPa.s) | $W_{adhésion}$ (mN/m) | $\gamma_L \cos\theta$ (mN/m) | Ca_w | d_{pm} (μm) |
|-----------------|----------------|----------------------|--------------|--------------------|--------------------------|---------------------------------|--------|-------------------------|
| 1 | eau | 72,2 | 69 | 1,0 | 97,5 | 25,3 | 0,06 | 630 ± 211 |
| 2 | TA (cmc) | 26,5 | 5 | 1,0 | 53,1 | 26,4 | 0,11 | 510 ± 184 |
| 3 | PVP 2% | 62,4 | 60 | 1,1 | 93,6 | 31,2 | 0,07 | 721 ± 260 |
| 4 | PVP 5% | 60,8 | 28 | 1,5 | 114,2 | 53,4 | 0,08 | 1330 ± 350 |
| 5 | CMC-Na 0,1% | 72,1 | 73 | 3,6 ^a | 93,6 | 21,5 | 0,23 | 780 ± 223 |
| 6 | CMC-Na 0,3% | 72,1 | 74 | 7,2 ^a | 91,9 | 19,8 | 0,46 | 800 ± 226 |
| 7 | CMC-Na 1% | 72,7 | 76 | 25,4 ^a | 90,2 | 17,5 | 1,65 | 807±251 |
| 8 | HPMC 1% | 53,8 | 64 | 10,0 | 77,6 | 23,8 | 0,76 | 710 ± 220 |
| 9 | HPMC 2% | 54,1 | 67 | 50,0 | 75,6 | 21,5 | 3,88 | 1680 ± 215 |
| 10 ^b | eau | 72,2 | 108 | 1,0 | 50,0 | -22,2 | 0,12 | 453 ± 258 |

système de pulvérisation : mono-fluide ; N=400tr/min ; débit =50 g/min ; ^amesurée à un gradient de vitesse de 1500s⁻¹ ; ^bla poudre utilisée est la CMC hydrophobe

Par ailleurs, nous avons aussi réalisé un essai de granulation avec le couple CMC hydrophobe/eau (essai 10) distillée dont les conditions opératoires sont reportées dans le Tableau IV-6. Cet essai doit nous permettre de mieux comprendre l'importance de la force interfaciale par rapport à la force capillaire, les composantes de la force d'adhésion. De plus, à titre indicatif, dans le Tableau IV-6 sont consignées les valeurs du diamètre moyen des granulés obtenus en fin de chaque opération.

L'utilisation de ces différentes solutions permet de faire varier la valeur du :

- travail d'adhésion, $\gamma_L (1+\cos\theta)$, de 53,1 à 114,2mN/m,
- tension capillaire, $\gamma_L \cos\theta$, de 17,6 à 53,4mN/m.
- nombre capillaire visqueux Ca_w , définie par la relation IV-10, de 0,06 à 3,88.

b. Présentation et discussion des résultats

Avant de présenter et de discuter les résultats portant sur l'effet de la nature et des propriétés des solutions liantes sur la granulation de CMC, nous essayons de préciser l'influence du ratio de mouillage sur l'importance des forces interfaciales par rapport aux forces capillaires.

Comme nous l'avons déjà précisé, la force de liaison entre les particules à l'échelle locale est la somme de deux forces : forces capillaires et forces interfaciales. Dans les pluparts des travaux bibliographiques les auteurs négligent l'effet des forces interfaciales devant les forces capillaire. Dans le paragraphe qui suit, à travers d'une série des résultats expérimentaux, nous examinerons cette hypothèse pour nos conditions opératoires.

i. Importance relative des forces interfaciales par rapport les forces capillaires

L'importance relative de ces forces a été évaluée en confrontant les résultats de l'essai effectué avec le couple CMC hydrophobe/eau (essai 10) avec ceux obtenus avec le couple CMC/eau (essai 1). Les résultats ainsi obtenus sont présentés sur la Figure IV-24, la Figure IV-25 et la Figure IV-26 et les conditions d'essais sont rappelées dans le Tableau IV-7.

Ces figures montrent que :

- la granulation de la poudre hydrophobe n'est possible que lorsque le taux de mouillage dépasse $H > 75\%$ (remplissage quasi-total de l'espace interparticulaire),

- l'emploi des particules hydrophobes déplace les phases de nucléation et de croissance vers des valeurs du ratio de mouillage plus élevées,
- le produit obtenu lors de l'emploi des particules hydrophobes est constitué de granulés plus poreux, plus friables et ayant un diamètre moyen plus faible que celui obtenu avec les particules non traitées.

La possibilité de granuler des particules hydrophobes peut être expliquée par la compétition entre les forces capillaires et celles d'adhésion existantes dans le pont liquide. Comme nous avons déjà expliqué la force d'adhésion entre les particules dépend du taux de remplissage ou du ratio de mouillage. Pour des faibles valeurs de ce facteur, les forces capillaires prédominent, par contre, pour des valeurs élevées du ratio de mouillage, la liaison entre les particules est assurée par les forces d'adhésion qui dépendent de la tension interfaciale. Ainsi lors de la granulation humide des particules hydrophobe, pour des faibles valeurs de ratio du mouillage, la nature répulsive de la force capillaire (Tableau IV-7) empêche la formation des liaisons entre les particules par des ponts liquides à l'état pendulaire. L'augmentation progressive du ratio du mouillage (augmentation de l'angle de remplissage β), augmente progressivement les forces d'adhésion qui sont à l'origine des phénomènes observés. Cependant, on peut penser que la distance entre les particules élémentaires dans les granulés humides, dépendant de la force capillaire, est beaucoup plus importante dans le cas de la granulation de CMC hydrophobe. Ainsi leur séchage conduit à la formation des agglomérats dans lesquels les liaisons entre les particules sont assurées par des forces de types Van der Waals. L'intensité de ces forces, comme nous l'avons précisé dans le chapitre I, dépend de l'inverse de la distance interparticulaire. Ceci explique la faible résistance mécanique des agglomérats formés.

En conclusion, les résultats des essais effectués avec les particules hydrophobes qui nous ont guidé dans la modification de la définition du nombre capillaire visqueux pour notre étude, en remplaçant la tension superficielle γ_L (dénominateur de l'expression de Ennis) par le travail d'adhésion $\gamma_L(1+\cos\theta)$.

Tableau IV-7 Propriétés thermodynamiques de granulation des particules de CMC traitées et non traitées avec de l'eau.

| N° | Poudre | θ (°) | $W_{\text{adhésion}}$ (mN/m) | $\gamma_L \cos\theta$ (mN/m) | d_{pm} (μm) | porosité (%) | friabilité (%) |
|----|----------------|--------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|--------------|----------------|
| 1 | CMC | 69,5 | 97,5 | 25,3 | 630 ± 211 | 12 | 5 |
| 10 | CMC hydrophobe | 108,0 | 50,0 | -22,1 | 453 ± 258 | 56 | 20,6 |

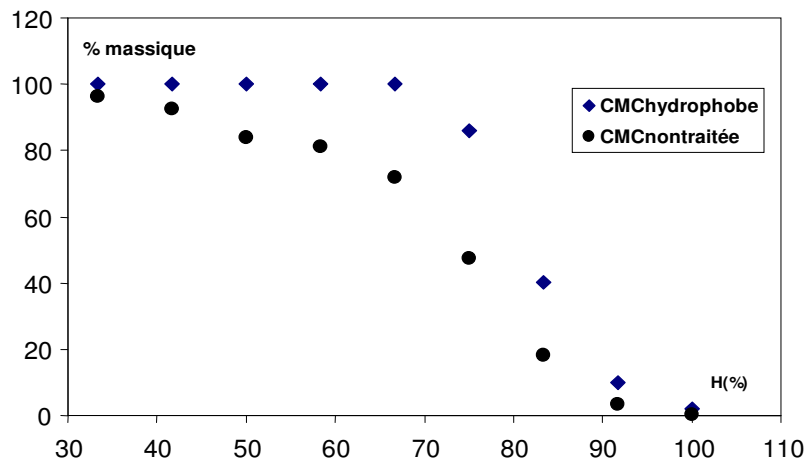


Figure IV-24 Evolution de pourcentage massique des fines particules ($d_p < 140 \mu\text{m}$) en fonction de ratio de mouillage H : granulation des particules hydrophobes

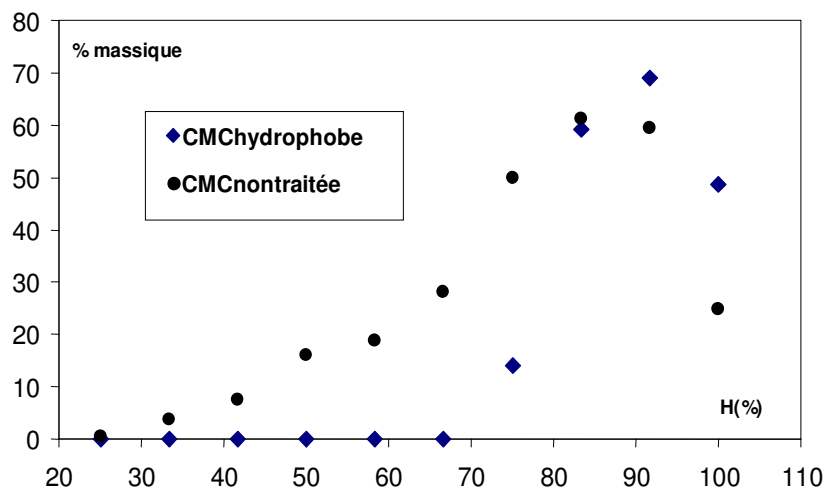


Figure IV-25 Evolution de pourcentage massique de classe intermédiaire ($140 < d_p < 450 \mu\text{m}$) en fonction de ratio de mouillage H : granulation des particules hydrophobes

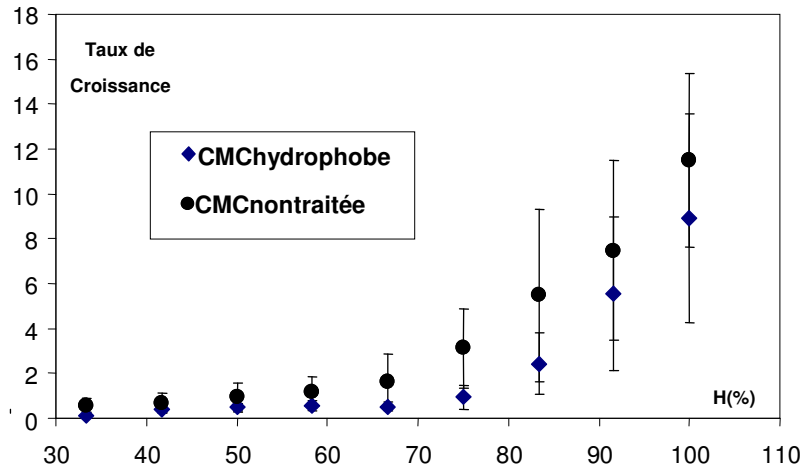


Figure IV-26 Evolution du taux de croissance en fonction de ratio de mouillage H : granulation des particules hydrophobes

ii. *Influence du nombre capillaire visqueux, Ca_w sur la cinétique de granulation*

A partir de l'ensemble des résultats obtenus lors de la granulation des particules de cellulose microcristalline, nous pouvons tirer les constatations suivantes :

- pas d'effet des propriétés des liquides sur l'allure des évolutions en fonction du ratio de mouillage, du diamètre moyen et des différentes classes caractéristiques (fines, intermédiaires et grosse),
- pas d'effet de la viscosité des solutions liantes pour des valeurs du nombre capillaire visqueux, Ca_w , inférieures à 1. Dans ce cas, la force motrice de la granulation est la force statique dépendant du travail d'adhésion,
- fort effet de la viscosité pour des valeurs de $Ca_w > 1$.

Ces conclusions seront justifiées dans le paragraphe qui suit.

▪ **Effet du travail d'adhésion : $Ca_w < 1$**

Afin de mettre en évidence la faible influence de la viscosité de la solution liante pour des valeurs de $Ca_w < 1$, nous avons comparé les profils de granulation déterminés expérimentalement lors des essais 1, 5, 6 et 7 (Figure IV-27 et Figure IV-28). L'observation du tableau V-6 montre que, pour ces essais, une augmentation de la viscosité du liquide de 1 à 25,7 cP (CMC-Na 1%) conduit à une légère diminution du travail d'adhésion (97 à 90 mN/m).

L'observation de la Figure IV-28 indique, l'indépendance du profil de granulation vis-à-vis de la viscosité pour des valeurs de $Ca_w < 1$. Cependant on note sur la Figure IV-27, un léger effet de ce facteur lors de l'emploi d'une solution liante contenant 1% CMC-Na ($Ca_w = 1,6$).

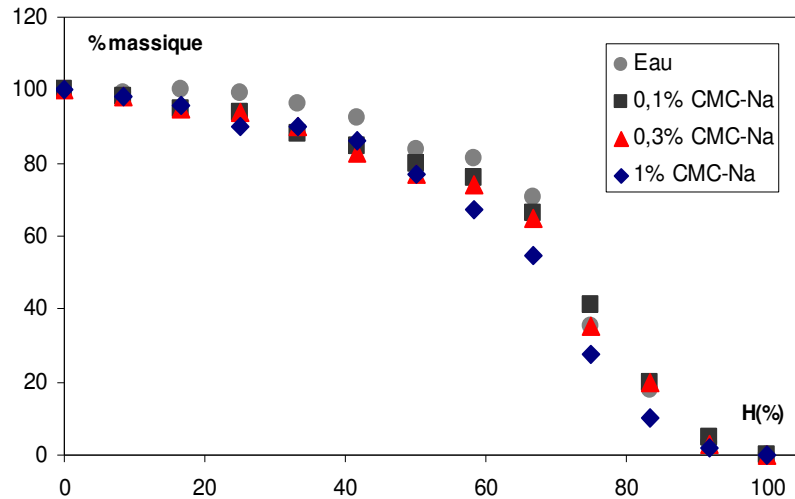


Figure IV-27 Evolution du pourcentage des fines particules : effet du travail d'adhésion $Ca_w < 1$

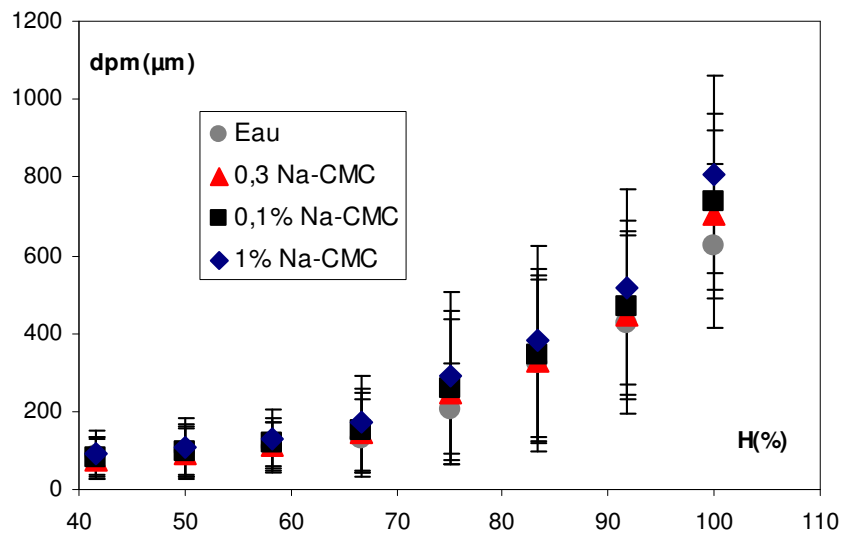


Figure IV-28 Evolutions du diamètre moyen : Effet du travail d'adhésion $Ca_w < 1$

Concernant le travail d'adhésion, son effet a été examiné en comparant les profils de granulation obtenues lors des essais 1, 2, 3 et 4. Pour ces essais, la viscosité des solutions liantes reste pratiquement constante (1 à 1,5cP), la valeur du nombre capillaire visqueux reste inférieure à 1 (0,06 à 0,11) et le travail d'adhésion varie entre 53 et 114mN/m.

La comparaison entre les résultats de l'essai 1 (CMC/eau) et l'essai 2 (eau + tensioactif) confirme de nouveau que le paramètre clef de granulation est le travail d'adhésion (Figure IV-29 et Figure IV-30). En effet, l'observation du Tableau IV-8 montre que, pour ces essais, la valeur de la tension capillaire reste quasi-constante alors que la valeur du travail d'adhésion est diminuée de 97,5 à 53,1mN/m lors de l'emploi du tensioactif (cmc).

Tableau IV-8 Paramètres thermodynamiques de granulation : $Ca_w < 1$

| N° | Liants | $W_{\text{adhésion}}$ (mN/m) | $\gamma_L \cos\theta$ (mN/m) | d_{pm} (μm) | porosité (%) | friabilité (%) |
|----|----------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-----------------|-------------------|
| 1 | eau | 97,5 | 25,3 | 630 ± 211 | 12 | 5,0 |
| 2 | TA (cmc) | 53,1 | 26,4 | 510 ± 184 | 50,4 | 12,4 |
| 3 | PVP 2% | 93,6 | 31,2 | 721 ± 260 | 13,3 | 5,8 |
| 4 | PVP 5% | 114,2 | 53,4 | 1330 ± 350 | 9,3 | 6,9 |

Par ailleurs, la Figure IV-31 montre l'effet prépondérant du travail d'adhésion sur la cinétique de granulation. L'augmentation de ce paramètre conduit à la diminution rapide du pourcentage des fines particules. On remarque que, pour les conditions opératoires identiques, la taille des granulés formés augmente de 510 à 1330 μm lorsque le travail passe de 53,1 à 114,2mN/m (Tableau IV-8). En ce qui concerne la résistance mécanique et la porosité du produit obtenu, les tests de caractérisation ont montré que la friabilité et la porosité des granulés diminuent avec l'augmentation du travail d'adhésion (comparaison entre les essais 2 et 5).

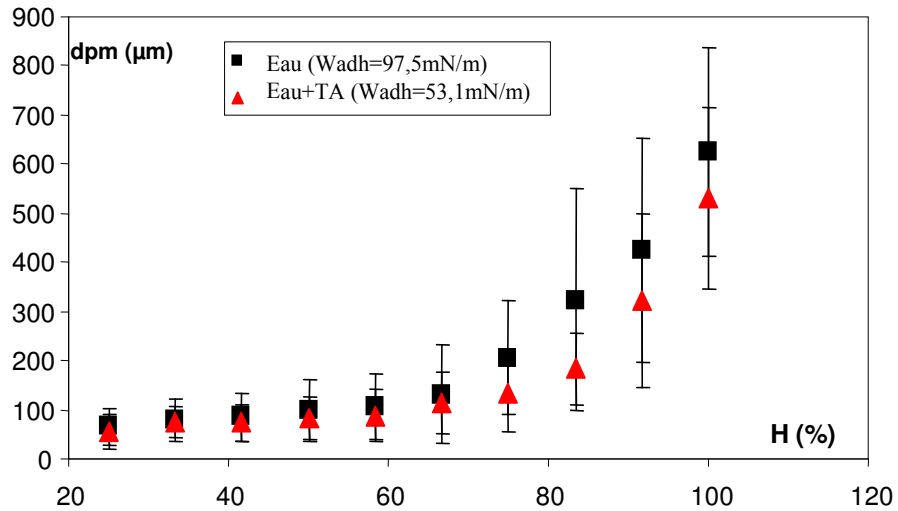


Figure IV-29 Evolution de pourcentage massique des fines particules en fonction de ratio de mouillage H : effet du travail d'adhésion $Ca_w < 1$

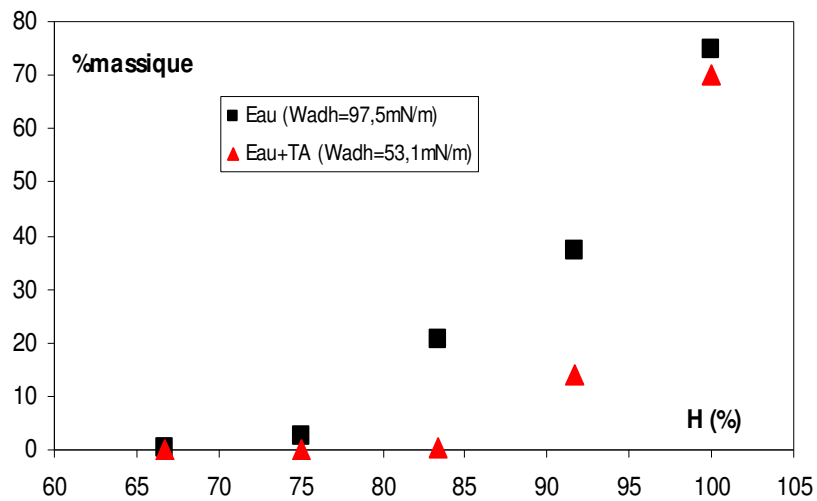


Figure IV-30 Evolution de pourcentage massique des gros agglomérats en fonction de ratio de mouillage H : effet du travail d'adhésion $Ca_w < 1$

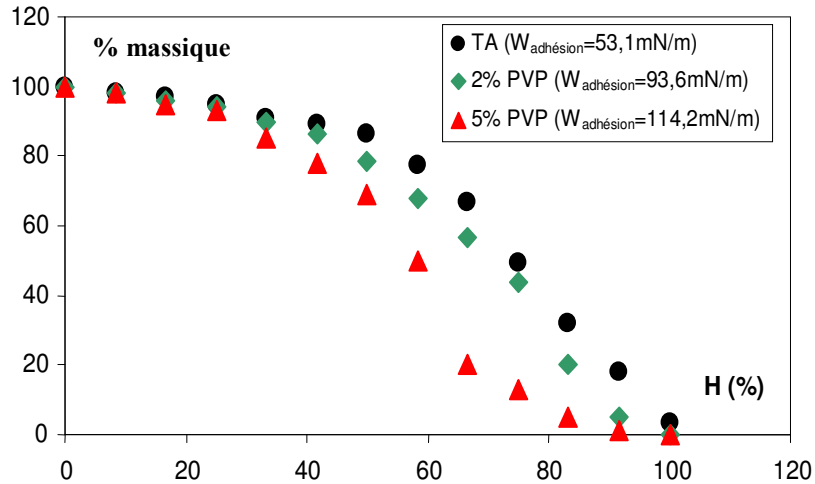


Figure IV-31 Evolution de pourcentage massique des fines particules en fonction de ratio de mouillage H : effet du travail d'adhésion $Ca_w < 1$

▪ **Récapitulatif des résultats : Effet des forces statiques ($Ca_w < 1$)**

L'objectif de cette partie de l'étude est l'établissement d'une loi permettant de relier la cinétique de croissance au paramètre d'adhésion dans le domaine de la prépondérance de la force statique ($Ca_w < 1$). La similitude entre l'allure des variations des classes caractéristiques (fines, intermédiaires et grosse) au cours de la granulation et celle correspondant à une réaction consécutive du premier ordre (équation IV-11), nous a guidé à retenir un formalisme similaire à celui employé en réaction chimique.

En effet, pour ce système réactionnel :



Les évolutions au cours de la transformation de la concentration de réactif A et de produit intermédiaire B et de produit C sont semblables à celles des classes caractéristiques déjà observées au cours de différents essais de granulation (Figure IV-1 et Figure IV-32).

Il faut préciser la granulation est caractérisée par l'existence d'une période de non croissance qui n'a pas été observée lors d'une réaction chimique. Ainsi la transposition du modèle cinétique chimique à l'opération de granulation ne peut se faire qu'au-delà de cette phase.

L'écriture des équations de bilan sur les fines particules présentes dans le mélange et en remplaçant la variable de temps par le ratio du mouillage nous conduit à l'expression suivante :

$$K = \frac{d}{dH} \ln\left(\frac{x_{fines}^0}{x_{fines}}\right) \qquad \text{équation IV-12}$$

où x_{fines} est le pourcentage des fines particules à un ratio du mouillage H donné et x_{fines}^0 le pourcentage initiale des fines particules (=100%).

La constante cinétique K est obtenue en traçant l'évolution de l'inverse du pourcentage des fines particules en fonction du ratio de mouillage en échelle semi-logarithmique. L'exploitation est effectuée au-delà de la période de non croissance.

La Figure IV-33 représente l'évolution de la constante cinétique en fonction du travail d'adhésion pour tous les systèmes étudiés ayant le $Ca_w < 1$. Elle montre que la constante cinétique est directement liée au travail d'adhésion, et ce, quelle que soit la nature de la solution liantes. L'augmentation du travail d'adhésion conduit à une cinétique de granulation plus rapide.

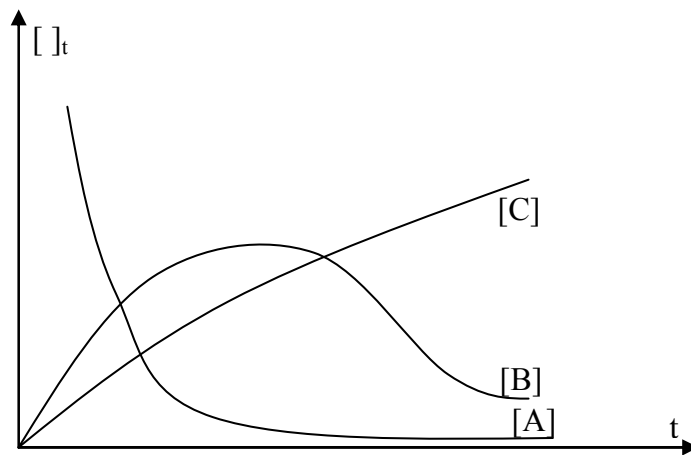


Figure IV-32 Cinétique d'une réaction chimique consécutive de 1er ordre

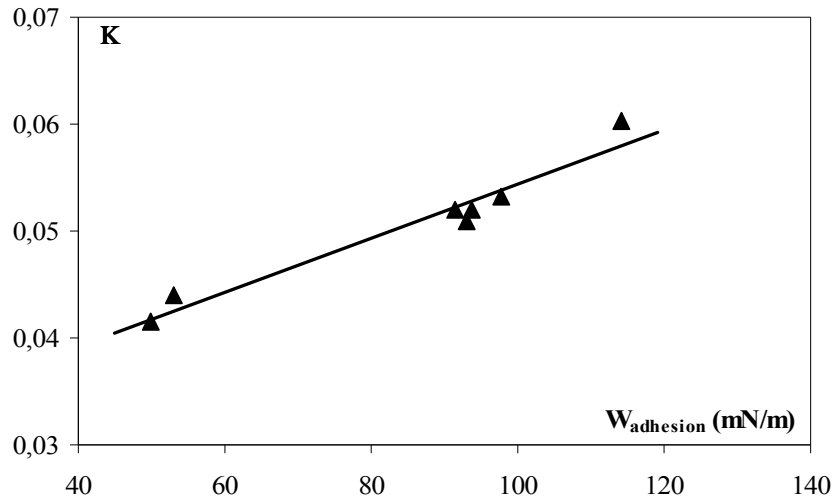


Figure IV-33 Evolution de la constante cinétique de la granulation en fonction du travail d'adhésion

▪ **Effet de la viscosité (forces dynamiques) : $Ca_w > 1$**

Afin de mettre en évidence l'importance des forces dynamiques liées aux forces de dissipations visqueuse, nous avons effectué des essais avec des solutions aqueuses contenant 1 et 2% HPMC (essais 8 et 9). L'augmentation du pourcentage massique de HPMC dans ces solutions conduit seulement à une augmentation de la viscosité de 10 à 50mPa.s (Tableau IV-6). Les autres propriétés thermodynamiques du couple substrat/solution liante restent constantes. Ainsi la comparaison des résultats de ces deux essais doit nous permettre d'identifier l'effet intrinsèque de ce facteur. Les résultats ainsi obtenus sont présentés dans la Figure IV-34, Figure IV-35 et Figure IV-36 et les conditions opératoires sont rappelées dans le Tableau IV-9. Sur les mêmes figures nous avons aussi portés les résultats obtenus lors des essais N° 1 et 7.

Tableau IV-9 Paramètres thermodynamiques de granulation : $Ca_w > 1$

| N° | Liants | $W_{adhésion}$ (mN/m) | μ (mPa.s) | d_{pm} (μm) | porosité (%) | friabilité (%) |
|----|---------|-----------------------|---------------|----------------------|--------------|----------------|
| 8 | 1% HPMC | 77,6 | 10 | 710 ± 220 | 37,6 | 7,5 |
| 9 | 2% HPMC | 75,6 | 50 | 1680 ± 215 | 15,9 | 3,1 |

L'observation des évolutions des classes des fines et des grosses particules ainsi que du taux de croissance au cours de granulation (Figure IV-34, Figure IV-35 et Figure IV-36), nous permet de tirer les constatations suivantes :

- pas d'effet de la viscosité sur les mécanismes de croissance (conservation de l'allure des évolutions des classes caractéristique),
- pour des valeurs de $Ca_w < 1$, la cinétique de croissance dépend fortement du travail d'adhésion (comparaison des résultats obtenus avec de l'eau et de solution contenant 1% HPMC). On remarque qu'une diminution du travail d'adhésion de 97,5 à 77,6mN/m conduit à un effet beaucoup plus prononcé par rapport l'augmentation de la viscosité par un facteur de 10,
- pour des valeurs de $Ca_w > 1$, une augmentation de la viscosité conduit à une nette augmentation du taux de croissance (comparaison entre les essais 7 et 9). En effet, on remarque qu'une augmentation du Ca_w de 1,65 à 3,9 conduits à un accroissement de taille des granulés de l'ordre de 200%. Autrement dit, dans la région où la force visqueuse est prédominante le taux de croissance est directement lié à la valeur de Ca_w .

L'ensemble de ces résultats montre que l'effet de la viscosité de liquide devient prononcé pour des valeurs $Ca_w > 1$. Son effet est attribué à une modification de l'état de surface des particules due à la présence d'un film liquide collant à la surface qui modifie le coefficient de restitution ou de rebondissement.

Il faut préciser que ces résultats sont en accord avec ceux de la bibliographie qui montrent que le processus de granulation humide devient sensible à l'effet de la viscosité pour des valeurs de $Ca_{vis} > 1$.

Ces phénomènes peuvent être expliqués par l'effet de la viscosité sur le temps de pénétration de liquide dans le milieu granulaire, tirée du modèle du faisceau capillaire, parallèle selon l'équation suivante Denesuk *et al.* [1993] (Chapitre I):

$$t_p = \frac{2V_0}{\pi^2 \varepsilon^2 r_d^4 R_{pore}} \frac{\mu}{\gamma_L \cos \theta} \quad \text{équation IV-13}$$

Lors de la granulation humide, l'interaction entre les particules mouillées conduit à la formation des nucléus. Il s'agit des particules élémentaires reliées ensemble par des ponts liquides (à mobilité restreinte couche adsorbée et mobile). Cette phase est quasi indépendante de la viscosité et est essentiellement dépendante de la qualité de mélange (la vitesse

d'agitation). Une fois que les premiers nucléus sont formés, la répartition du liquide en leur sein dépend de la viscosité de la solution. Pour des liquides peu visqueux, le temps de pénétration de la solution dans les nucléus est faible. Dans ce cas, la croissance ne peut avoir lieu que lorsque la teneur en liquide dans ce milieu devient suffisante pour assurer les chocs non élastiques entre les particules. Par contre, lors de l'emploi d'un liquide fortement visqueux, la valeur élevée du temps de pénétration conduit à la formation d'un film du liquide visqueux à la surface des nucléus. Dans ce cas, la surface devient collante et les chocs entre les particules provoquent une agglomération plus aisée, causée par une forte dissipation d'énergie des particules lors de la collision.

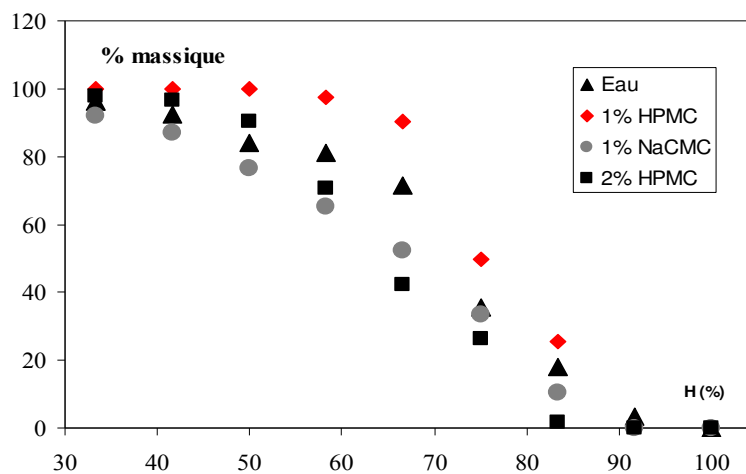


Figure IV-34 Evolution des fines particules ($d_p < 140 \mu m$) : effet de la viscosité $Ca_w > 1$

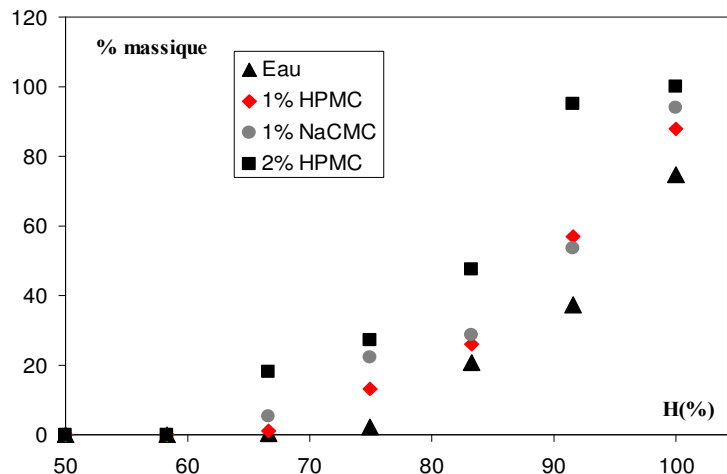


Figure IV-35 Evolution des gros particules ($d_p > 450 \mu m$) : effet de la viscosité $Ca_w > 1$

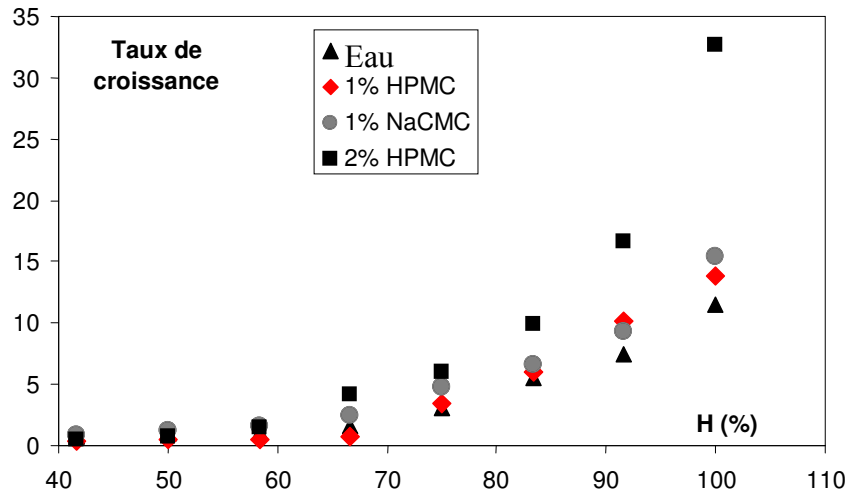


Figure IV-36 Evolution du taux de croissance : effet de la viscosité $Ca_w > 1$

2. Effet de la solubilité de support solide

Comme nous l'avons déjà cité dans le chapitre I, les mécanismes de croissance des particules non solubles dans la solution liante, sont contrôlés par le taux de saturation (S). La croissance a lieu lorsque le taux de saturation est compris entre 90 à 100%. En ce qui concerne les particules solides solubles dans le liquide, cette règle n'est plus applicable. Selon Holm *et al.* (1997), pour ce type de solide, la croissance s'effectue à un taux de saturation largement inférieur à 100%. Ces phénomènes peuvent être attribués à la solubilisation d'une partie de substrat solide dans la solution qui peut modifier d'une manière significative la viscosité et les propriétés physico-chimiques du système étudié.

Afin de mettre en évidence les phénomènes précités, nous avons réalisé un essai de granulation en utilisant les particules de lactose comme substrat solide et de l'eau comme agent de granulation. Les résultats ainsi obtenus sont comparés avec ceux de la cellulose microcristalline qui est insoluble dans l'eau. Notons que les deux solides ont les mêmes propriétés physiques (Tableau IV-10). Dans ce tableau, sont aussi regroupées les conditions opératoires de l'essai et la concentration à saturation du lactose. Le débit du liquide pour cet essai a été déterminé par des essais préliminaires en essayant de garder une durée totale de l'expérience constante à 12 minutes tout en évitant les phénomènes de prise en masse du lit de poudre.

Tableau IV-10 conditions opératoire : l'effet de la solubilité des particules dans la solution

| Solide | Débit (g/min) | d_{pm} (μm) | ρ_s (kg/m^3) | solubilité (g/cm^3) |
|--------------------------------------------------|---------------|----------------------|-----------------------|-------------------------|
| CMC | 50 | 60 | 1540 | 0 |
| Lactose | 8 | 60 | 1510 | 0,17 |
| Système de pulvérisation bi-fluide ; N=400tr/min | | | | |

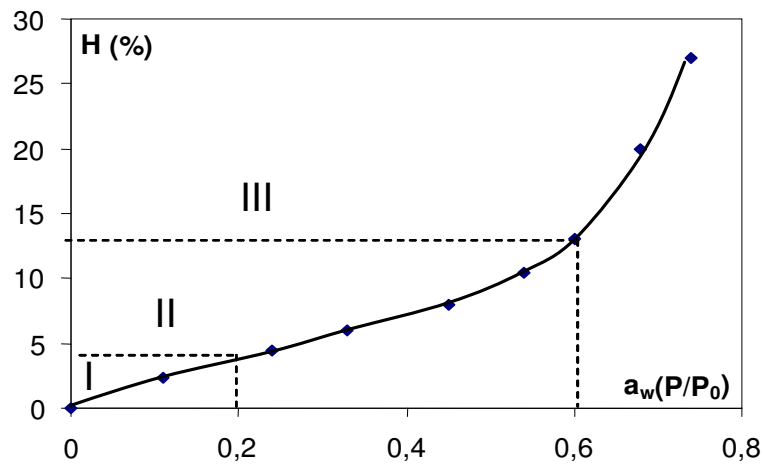


Figure IV-37 l'isotherme d'adsorption de l'eau sur les particules du lactose ($T=25^{\circ}C$, Joubplila and Roos [1994])

Nous avons représenté sur la Figure IV-37 l'isotherme d'adsorption de l'eau sur les particules du lactose à $25^{\circ}C$, tiré de travaux de Joubplila and Roos (1994). Cette courbe représente l'évolution du ratio du mouillage en fonction de l'activité de l'eau. Cette dernière est définie comme le rapport entre la pression partielle de la vapeur d'eau en équilibre avec le solide et la tension du vapeur d'eau à température considérée. Cette courbe peut être divisée en trois régions :

- $H < 4\%$ ($0 < a_w < 0,2$) : dans cette région, une couche mono moléculaire du liquide recouvre la surface du solide. Dans ce cas le liquide est dans un état rigide, à cause des forces importantes existant entre les molécules de liquides et la surface du solide.

- $4 < H < 13\%$ ($0,2 < a_w < 0,6$) : dans cette région, la surface du solide est recouverte par plusieurs couches de molécules du liquide. Dans ce cas le liquide se trouve dans un état pseudo liquide.
- $H > 13\%$ ($0,6 < a_w < 1$) : dans cette région, le liquide est retenu à la surface par des forces d'origine capillaire (liquide sous tension). Ce cas peut être considéré comme un état de transition entre liquide à mobilité restreinte et le pont liquide mobile. L'augmentation de la quantité de liquide à la surface des particules et dans l'espace interstitiel du milieu granulaire conduit donc à la formation des ponts matériels.

La Figure IV-38 représente les évolutions du pourcentage de différentes classes caractéristiques (fines, intermédiaires et grosses) en fonction du ratio de mouillage. Cette figure montre que :

- lorsque la valeur du ratio de mouillage se trouve dans la première région de l'isotherme lactose/eau ($a_w < 0,2$), les collisions entre les particules mouillées ne conduisent pas à une agglomération (phase de non-croissance).
- pour des valeurs de H comprises entre 4 et 6%, les collisions entre les fines particules mouillées conduisent essentiellement à la formation des classes intermédiaires. Le pourcentage des particules de tailles comprises entre 140 et 450 μm passe de 0 à 30%. Dans cette région, le liquide est dans l'état pseudo liquide. L'augmentation de la force de dissipation visqueuse due à la présence d'un film du liquide saturé en lactose, probablement extrêmement visqueux, conduit à la formation des granulés (phase de nucléation).
- la phase de croissance est observée pour $6 < H < 13\%$. Les évolutions du pourcentage des différentes classes caractéristiques montrent que les gros agglomérats sont formés principalement par le collage des fines particules sur les agglomérats de taille intermédiaire déjà formés. Dans ce cas, les mécanismes de densification (recouvrement en surface) sont à l'origine de l'agglomération. Par ailleurs, la Figure IV-40 montre que les granulés formés sont constitués d'un assemblage des fines particules.
- pour $H > 13\%$, nous avons observé une agglomération incontrôlée pouvant conduire à une prise en masse total du milieu granulaire.

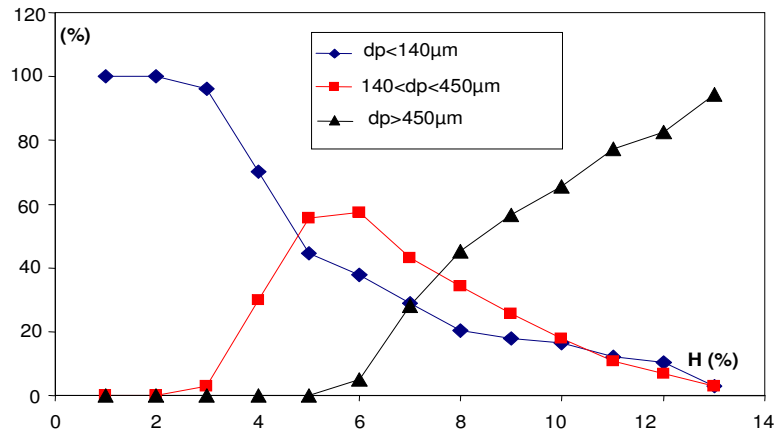


Figure IV-38 Evolutions du pourcentage de différentes classes caractéristiques

L'observation de la Figure IV-39 où sont présentés les profils de granulation obtenus pour des systèmes lactose/eau et cellulose microcristalline/eau, montre que les conclusions tirées de travaux bibliographiques portant sur la granulation des particules non soluble dans l'eau ne sont pas généralisable pour les substrats solubles dans la solution. Pour ce type de produit, le pilotage du procédé de granulation humide, nécessite des connaissances préalables sur les isothermes de sorption du couple solvant/produit. Dans le cas d'un produit industriel (nitrate d'ammonium), nous avons confirmé les conclusions ci-dessus. Autrement dit, pour les paramètres du procédé fixés, la granulation ne démarre que pour des valeurs de l'activité supérieure 0,2 et la fin de la période de croissance correspondent à un ratio de mouillage de 13% ou à une valeur de l'activité de l'ordre de 0,6.

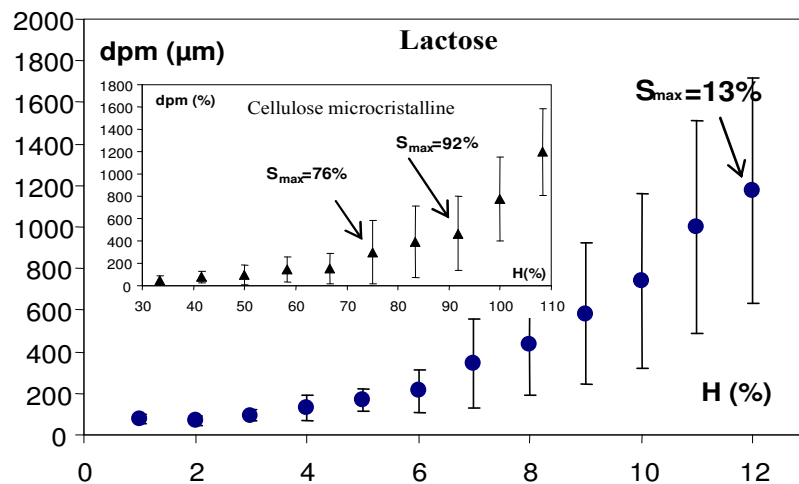


Figure IV-39 Comparaison entre la cinétique de croissance des particules de lactose et celle de CMC ; S_{max} le taux de saturation théorique du milieu en liquide (équation IV-7).

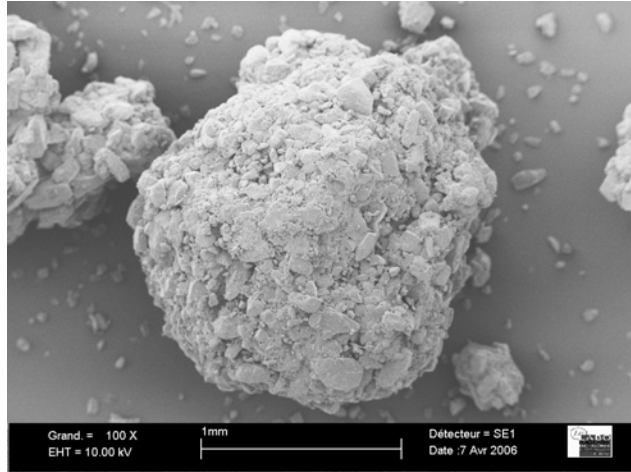


Figure IV-40 Photo M.E.B d'un agglomérat (H=13%)

E. Le choix du liant

Comme prouvé précédemment, la cinétique de granulation humide dépend de plusieurs paramètres qui sont divisés en deux familles: paramètres du procédé (vitesse de rotation, débit de pulvérisation, quantité de liant...) et paramètres liés aux propriétés du couple solution liante et les particules solides (mouillage, propriétés physico-chimiques...). Le but de cette partie est 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 basées sur les énergies de surface et les paramètres de solubilité.

Dans ce paragraphe, nous allons comparer les propriétés des agglomérats obtenus par les couples liant/substrat suivants : [1% HPMC/CMC avec 1% CMC-Na/CMC] et [2% PVP/CMC avec 2% HPMC/CMC], en prenant les propriétés des granulés formés avec de l'eau distillée comme référence. Bien que les solutions aqueuses de ces liants aient des propriétés différentes telles que la viscosité, la tension superficielle et l'angle de contact, le choix de ces couples permet de mettre en évidence l'intensité d'interaction interfaciale entre différents polymères et le substrat et ses conséquences sur les propriétés du produit final sec pour une même quantité du polymère. Ainsi, cette étude nous permet de valider qualitativement les prédictions basées sur l'approche des énergies de surface et celle des paramètres de solubilité.

Les propriétés physiques des granulés obtenus pour différents liants sont présentées dans le Tableau IV-11.

Rappelons que les tendances fournies par les modèles prédictifs basés sur les paramètres de solubilité et les énergies de surface ont indiqué que le HPMC devait être le liant le plus approprié pour la granulation de la cellulose microcristalline que le PVP et CMC-Na.

L'intensité et le mode d'interaction entre le liant et le substrat sont souvent caractérisés par les mesures des résistances des granulés secs. Dans notre cas, l'identification du mode de répartition du liant autour du substrat, en se basant sur notre test de friabilité, nous semble difficile à cause de la rigidité des granulés obtenus. Alors, on se trouve dans la difficulté de valider l'approche de cohésion (chapitre III) basé sur les paramètres de solubilité et les énergies de surface. Cependant, les résultats présentés dans le Tableau IV-11 montrent que, les granulés formés en utilisant ce liant, HPMC, sont plus résistants (moins friables) que le produit obtenu avec les autres solutions liantes contenant le même pourcentage de polymère. L'augmentation du pourcentage de HPMC conduit à des granulés plus résistants. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que l'augmentation de HPMC conduit, d'une part, à la formation d'un film continu de polymère à la surface (l'adhésion) et d'autre part, à l'accroissement de la quantité de polymère au joint grain (porosité).

Tableau IV-11 Propriétés physiques des granulés de cellulose microcristalline obtenus

| liants | Diamètre moyen (μm) | Friabilité (%) |
|------------|----------------------------------|----------------|
| Eau | 630 \pm 211 | 5 |
| PVP 2 % | 721 \pm 260 | 5,8 |
| HPMC 1 % | 710 \pm 220 | 4,5 |
| HPMC 2 % | 1680 \pm 215 | 3,1 |
| CMC-Na 1 % | 807 \pm 251 | 5,6 |

F. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons présenté les résultats d'une étude expérimentale portant sur l'influence des paramètres opératoires et les paramètres physico-chimiques du couple substrat/liant et de la nature de substrat solide sur la cinétique de croissance.

Tout d'abord, nous avons mis en évidence un profil de granulation de la cellulose microcristalline à 3 phases principales quels que soient la nature de la solution liant. L'identification de ces phases nous a permis de comprendre les phénomènes qui gouvernent la granulation. Après la phase du mouillage des particules solides (phase 1), l'addition du liquide par pulvérisation et le mélange conduisent à la formation de granulés de taille comprise entre 140 et 450 μm , appelés nucléi. Ces derniers sont constitués des agglomérats formés par l'assemblage binaires ou ternaires des particules initiales. Une fois cette classe d'agglomérats formée, la phase de croissance se produit, dans un premier temps, par le mécanisme de coalescence préférentielle des fines particules sur les nucléi et fini par la coalescence des nucléi entre eux en formant des granulés quasiment sphériques.

A partir de l'ensemble des résultats obtenus concernant l'effet des paramètres liés au procédé, on peut tirer les conclusions suivantes :

- l'utilisation du système de pulvérisation mono-fluide génère des gouttes du liquide de taille plus grande par rapport à celles obtenues en utilisant le système bi-fluide. Dans le cas du système mono-fluide le mécanisme de nucléation se fait par immersion des fines particules dans la goutte du liquide, conduisant ainsi à une cinétique de nucléation très. Pour le système de pulvérisation bi-fluide, la taille des gouttelettes de liquide pulvérisées est plus faible que celle des particules initiales. Dans ce cas la nucléation a lieu par la distribution de liquide à la surface des particules et la nucléation ne démarre qu'à un ratio de mouillage très important,
- l'accroissement du débit du liquide favorise la formation des classes intermédiaires pendant la phase de nucléation. En effet, pour le même ratio du mouillage, le pourcentage de nucléi formés augmente avec le débit du liquide. Dans la phase de croissance, l'augmentation de ce facteur accélère la cinétique de granulation,

- l'existence de trois régimes de fonctionnement de l'appareil. Pour des vitesses de rotation inférieures à deux fois la vitesse de critique N_c (avec $N_c=80$ tr/min), la qualité du mélange des particules est mauvaise conduisant à un sur-mouillage localisé. Pour des vitesses supérieures N_c , la dispersion uniforme du liquide au sein des agglomérats engendre une granulation plus homogène. Au-delà de 200 tr/min, la pression de l'impact due à l'agitation du milieu dépasse, a priori, la résistance à la traction des granulés formés provoquant les phénomènes de rupture et d'attrition. ainsi il existe une plage de vitesse qui permet de réaliser une granulation dans les conditions "optimales". Pour le système CMC/eau, cet intervalle est compris entre 150 et 200 tr/min.

Concernant l'influence des propriétés physico-chimiques du couple substrat/solution liante, nos résultats ont montré que la cinétique de croissance est conditionnée par la compétition entre la force statique dépendant des interactions interfaciales et la force du pont liquide dynamique entre deux granulés entrant en collision. La prédominance de l'une des forces par rapport l'autre a été évaluée en utilisant le nombre capillaire visqueux qui est défini dans notre cas comme le rapport entre la force de friction due à la présence de liquide et le travail d'adhésion. L'ensemble de nos résultats ont montré que :

- la force motrice de la granulation est la force interfaciale dépendant du travail d'adhésion entre la solution liante et la surface de solide. Cette conclusion est valable pour des valeurs du nombre capillaire visqueux inférieures (Ca_w) à 1,
- l'effet de la viscosité de liquide devient prononcé pour des valeurs $Ca_w > 1$. Son effet est attribué à une modification de l'état de surface des particules due à la présence d'un film liquide collant à la surface qui modifie le coefficient de restitution ou de rebond.

Par ailleurs, les résultats obtenus à propos de la nature de substrat solide en termes de sa solubilité dans la solution liante, ont montré que les mécanismes de granulation ne dépendent pas du taux de saturation du milieu granulaire en liquide, mais de l'état de l'eau à la surface des particules. La croissance des particules de lactose s'effectue lorsque l'eau est en état pseudo liquide (quelques couches de molécules) à la surface des particules. Ainsi le processus de granulation peut être contrôlé en utilisant l'isotherme d'adsorption de liquide à la surface de solide.

Bien que nos résultats aient montré l'effet considérable des paramètres physico-chimiques et de l'hydrodynamique du lit granulaire, les approches thermodynamiques de caractérisation des interactions substrat/liant, basés sur les paramètres de solubilité et les énergies de surface et présentées dans le chapitre III, se sont révélées en accord avec le choix du liant le plus approprié pour la granulation des particules de cellulose microcristalline.

G. Nomenclature

| | | |
|----------------|------------------------------------------------------------------|---------|
| a_w | activité | (-) |
| A | surface projetée de particule | m^2 |
| C | nombre de coordination | (-) |
| d_p | diamètre des particules primaires | m |
| d_{pi} | diamètre des particules initiales | (m) |
| d_p | diamètre des particules | m |
| d_{pm} | diamètre moyen | m |
| D | diamètre de récipient | m |
| F | force d'accélération | N |
| $F(\Delta P)$ | force due à la pression capillaire | N |
| $F(\gamma)$ | force résultante de la tension interfaciale | N |
| F_v | force de dissipation visqueuse | N |
| H | ratio de mouillage | % (g/g) |
| K | constante cinétique | (-) |
| L | distance entre deux particules | m |
| N | vitesse de rotation | tr/min |
| N_c | vitesse de rotation critique | tr/min |
| Q_L | débit du liquide | g/min |
| r_d | rayon projeté de la goutte | Å |
| R_{pore} | rayon de pore | Å |
| S | le taux de saturation en liquide | % |
| t_p | temps de pénétration | s |
| U | vitesse périphérique | m/s |
| V_0 | volume de la goutte | m^3 |
| $W_{adhésion}$ | travail d'adhésion | N/m |
| x_{fines} | pourcentage des fines particules à un ratio du mouillage H donné | % |
| x_{fines}^0 | pourcentage initiale des fines particules (=100%) | % |

Lettres grecques

| | | |
|-------------------|----------------------------------|----------|
| γ_L | tension superficielle du liquide | N/m |
| ϵ | porosité des granulés | % |
| θ | angle de contact | radian |
| μ_L | viscosité du liquide | Pa.s |
| ρ_S | masse volumique de solide | kg/m^3 |
| ρ_L | masse volumique de liquide | kg/m^3 |
| ρ_a | masse volumique des agglomérats | kg/m^3 |
| σ_{impact} | pression de l'impact | Pa |
| σ_t | résistance à la traction | Pa |
| τ | indice de friabilité | % |
| $v_{péri}$ | vitesse périphérique | m/s |
| χ | porosité interne | % |

Nombres adimensionnels

| | |
|------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Ca_{vis} | nombre capillaire visqueux ($=\mu_L U/\gamma_L$) |
| Ca_w | nombre capillaire visqueux modifié ($=\mu_L U/\gamma_L(1+\cos\theta)$) |

Chapitre V. Prédiction des structures d'équilibre des agglomérats par minimisation Monte Carlo

A. Introduction

Les conclusions du chapitre III ont indiqué que, dans le processus de mélange, les modes et les intensités d'interaction entre deux produits, prédits à partir des paramètres de solubilité calculés, sont en parfait accord avec les observations expérimentales de Barra [1999] sur l'organisation de différents mélanges binaires de produits pharmaceutiques. Cependant, l'effet de la taille et celui de la fraction volumique des constituants de mélange ne peuvent pas être prédits, parce que ces facteurs n'interviennent pas dans le modèle d'adhésion/cohésion utilisé dans le chapitre III. Lors de mélange entre particules, ces facteurs interviennent puisqu'ils caractérisent la particule individuelle et par conséquent l'agglomérat ou l'agrégat formé.

Comme indiqué dans le chapitre I (figures I-2 et I-3), les interactions sans lien matériel entre deux particules de faible taille ($<100\mu\text{m}$) sont principalement de type Van der Waals (dans le vide et à longue distance les interactions électrostatiques deviennent plus importantes). Ainsi, à l'échelle moléculaire, l'énergie d'interaction de types Van der Waals entre deux atomes séparés par une distance r décroît en $1/r^6$. Tandis qu'à l'échelle macroscopique, l'énergie d'interaction entre deux sphères de rayons R_A et R_B différents prend la forme différente [Hamaker, 1937] :

$$V(d) = -\frac{A_H}{6r} \frac{R_A R_B}{(R_A + R_B)}$$

où A_H est la constante de Hamaker gouvernant l'interaction entre deux sphères.

A partir de cette relation, on constate que l'énergie d'interaction entre deux sphères macroscopiques décroît beaucoup moins vite que les interactions intermoléculaires. De plus les interactions de Van der Waals ne dépendent pas seulement de la distance entre les deux particules sphériques mais aussi de leurs tailles respectives. Ceci limite la généralisation de la validité de l'approche de cohésion pour les solides de taille différente.

Dans cette étude, nous allons développer et utiliser un certain nombre de méthodes théoriques et numériques visant à explorer, à l'échelle mésoscopique, la relation complexe existant entre la taille de particule, la distance entre particules, les propriétés de surfaces d'énergie potentielle et les forces d'interaction qui sont à l'origine de l'agglomération.

La méthode numérique développée dans le cadre de cette étude est, à la base, utilisée pour prédire la structure d'agrégats atomiques et moléculaires largement étudiés à l'Institut de Recherche sur les Systèmes Atomiques et Moléculaires Complexes IRSAMC-UPS avec qui nous avons coopéré.

Le principe de cette technique consiste à placer un nombre de particules A dans une configuration préalablement plus stable et de faire varier cette composition par l'ajout de particules B tout en gardant le nombre N fixe. Cette méthode permet à la fois de construire un mélange hétérogène des particules, en termes de taille et de nature, tout en faisant varier la composition des constituants dans l'agrégat. Des techniques de minimisation locale d'énergie (gradient conjugué) sont appliquées sur les configurations de chaque composition $A_{N-i}B_i$ ($0 \leq i \leq N$) afin de trouver une structure la plus stable possible et par la suite de prévoir l'arrangement et la distribution de chaque constituant dans l'agrégat. Il faut préciser que chaque particule est censée représenter un ensemble de molécules. Par ailleurs, l'intensité de l'interaction entre les particules peut être modulée par l'intermédiaire des paramètres du potentiel d'interaction énergétique présenté ci-dessous.

B. Potentiel d'interaction

1. Potentiel Lennard-Jones atomique : rappels

La plus connue des fonctions potentiel de type Van der Waals est la fonction de Lennard-Jones 12-6, dans laquelle les énergies d'attraction et de répulsion sont définies par une seule et même expression qui s'écrit pour les deux molécules i et j sous la forme :

$$E_{ij} = E_{rep} + E_{attra} = \sum \sum 4\epsilon_{ij}^{LJ} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}^{LJ}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}^{LJ}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad \text{équation V-1}$$

où l'indice i représente les atomes de la première molécule et l'indice j ceux de la deuxième molécule. Cette équation contient deux paramètres ajustables : le diamètre de collision σ_{ij}^{LJ} qui est la distance minimale d'approche entre les deux atomes i et j pour laquelle l'énergie entre deux atomes est nulle et la profondeur du puits ϵ_{ij}^{LJ} qui représente le minimum de

l'énergie potentielle, ce qui correspond à l'interaction la plus stable. La Figure V-1 donne la forme de ce potentiel en fonction de la distance r .

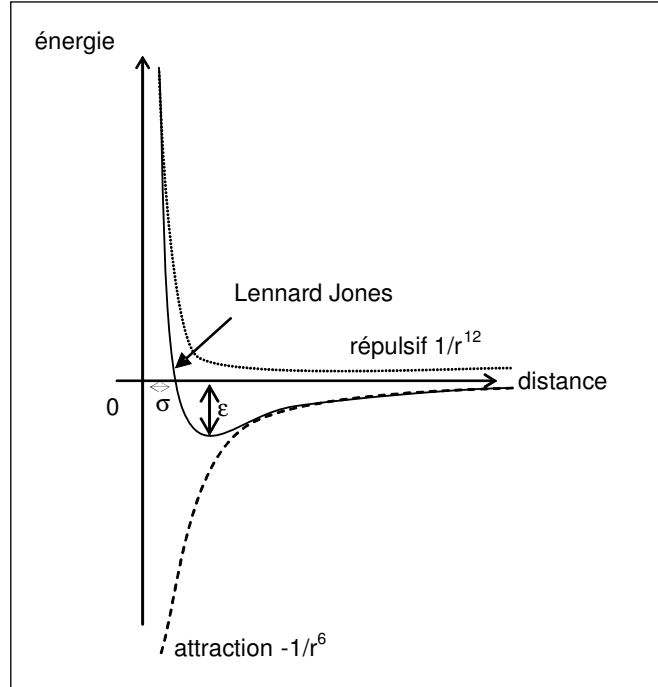


Figure V-1 Potentiel de Lennard-Jones

Le diamètre et le paramètre énergétique de l'interaction entre deux molécules i et j s'obtiennent à partir de ceux des corps purs par des règles de mélange classiques de Lorentz-Berthelot, qui proposent une loi de mélange quadratique pour le paramètre énergétique et une loi de mélange arithmétique pour le paramètre géométrique, c'est à dire :

$$\sigma_{ij}^{LJ} = \frac{\sigma_{ii}^{LJ} + \sigma_{jj}^{LJ}}{2} \quad \text{équation V-2}$$

$$\epsilon_{ij}^{LJ} = \sqrt{\epsilon_{ii}^{LJ} \epsilon_{jj}^{LJ}} \quad \text{équation V-3}$$

Les paramètres σ_{ii}^{LJ} , σ_{jj}^{LJ} , ϵ_{ii}^{LJ} et ϵ_{jj}^{LJ} sont les paramètres énergétiques du potentiel Lennard-Jones d'interaction entre deux molécules identiques.

2. Potentiel d'interaction de L-J : échelle mésoscopique

Pour décrire les interactions entre des particules sphériques, nous avons généralisé le potentiel de Lennard Jones, établi pour les atomes, à l'échelle de la particule solide. Ainsi

nous faisons l'hypothèse que la particule solide homogène obtenue est un modèle des agrégats de molécules rencontrés dans le processus d'agglomération.

En considérant les particules sphériques (A) et (B) de rayons respectifs R_A et R_B et de densités respectives ρ_A et ρ_B , l'énergie d'interaction entre deux éléments du volume $\rho_A d^3r_A$ de la particule A et $\rho_B d^3r_B$ de la particule B, séparées dans leurs centres de masse par une distance r (Figure V-2), est exprimée sous la forme suivante :

$$d^6V = 4\varepsilon_{AB}^{LJ} \rho_A \rho_B \left[\left(\frac{\sigma_{AB}^{LJ}}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{AB}^{LJ}}{r} \right)^6 \right] d^3r_A d^3r_B \quad \text{équation V-4.}$$

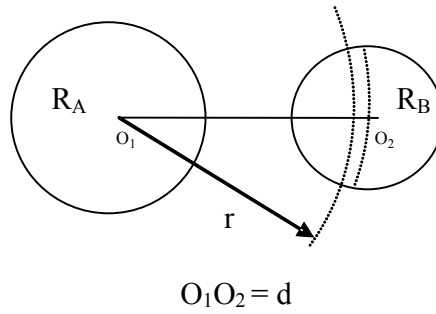


Figure V-2 Représentation schématique de deux sphères

Les composantes répulsive et attractive peuvent être déduites à partir des résultats de l'intégration de potentiel proportionnel à $1/r^n$, $n=6$ ou 12 , et dépendant de la distance d entre deux particules.

L'intégration de cette équation sur le volume de deux sphères conduit à l'expression suivante:

- pour $n > 6$

$$V_{AB} = -C_{AB} \rho_A \rho_B \frac{4\pi^2}{(n-2)(n-3)(n-4)(n-5)} W \quad \text{équation V-5}$$

où $C_{AB} = 4\varepsilon_{AB}^{LJ} (\sigma_{AB}^{LJ})^n$ et avec

$$W = \frac{1}{n-6} \left(\frac{1}{(d+R_A-R_B)^{n-6}} - \frac{1}{(d+R_A+R_B)^{n-6}} - \frac{1}{(d-R_A-R_B)^{n-6}} + \frac{1}{(d+R_A-R_B)^{n-6}} \right) - \frac{1}{n-7} \left(\frac{1}{(d+R_A-R_B)^{n-7}} - \frac{1}{(d+R_A+R_B)^{n-7}} - \frac{1}{(d-R_A-R_B)^{n-7}} + \frac{1}{(d+R_A-R_B)^{n-7}} \right)$$

$$+ \frac{R_A R_B}{d} \left(\frac{1}{(d + R_A - R_B)^{n-5}} + \frac{1}{(d + R_A + R_B)^{n-5}} + \frac{1}{(d - R_A - R_B)^{n-5}} + \frac{1}{(d + R_A - R_B)^{n-5}} \right)$$

- Dans le cas particulier où n=6

$$V_{AB} = -C_{AB} \rho_A \rho_B \frac{\pi^2}{2} W \quad \text{équation V-6}$$

avec $C_{AB} = 4\varepsilon_{AB}^{LJ} (\sigma_{AB}^{LJ})^6$ et,

$$W = \frac{R_A R_B}{d} \left(\frac{1}{d + R_A - R_B} + \frac{1}{d + R_A + R_B} + \frac{1}{d - R_A - R_B} + \frac{1}{d + R_A - R_B} \right) + \ln \left[\frac{d + R_A + R_B}{d - R_A + R_B} \times \frac{d - R_A - R_B}{d + R_A - R_B} \right]$$

Il faut noter que l'expression de la contribution attractive du potentiel de Lennard-Jones (n=6) obtenue est identique avec celle obtenue par Hamaker [1937] qui a regroupé les constantes : C_{AB} , ρ_A et ρ_B , sous forme de la seule constante A_H .

Vu la présence de différents termes dans l'expression du potentiel, il n'existe pas d'expression explicite pour la distance d'équilibre d_0 ou pour l'énergie minimale V_0 en fonction des rayons R_A et R_B . Pour cela, pour un rayon de sphères identiques donné, nous avons minimisé numériquement le potentiel $V(d)$ pour trouver d_0 et V_0 tout en gardant ρ_{ii} et ε_{ij}^{LJ} constantes et en considérant $\sigma_{ii}^{LJ}=1$. Nous avons normé le potentiel d'interaction par rapport à V_0 conduisant ainsi à une unité réduite du potentiel. Ceci nous permet de comparer les énergies de configuration quel que soit le diamètre des particules.

Les formes typiques obtenues pour ce potentiel, pour $R=0,1 ; 0,5 ; 1$ et 5 , sont représentées sur la Figure V-3. On observe que quand le rayon R augmente, la distance d'équilibre d_0 prend de plus en plus des valeurs proches de $2R$ et la forme du potentiel devient plus resserrée. Pour des valeurs élevées de R , d_0 tends vers $2R$ et V_0 vers $-\infty$, l'interaction devient celle des sphères dures infiniment attractives (interaction de contact).

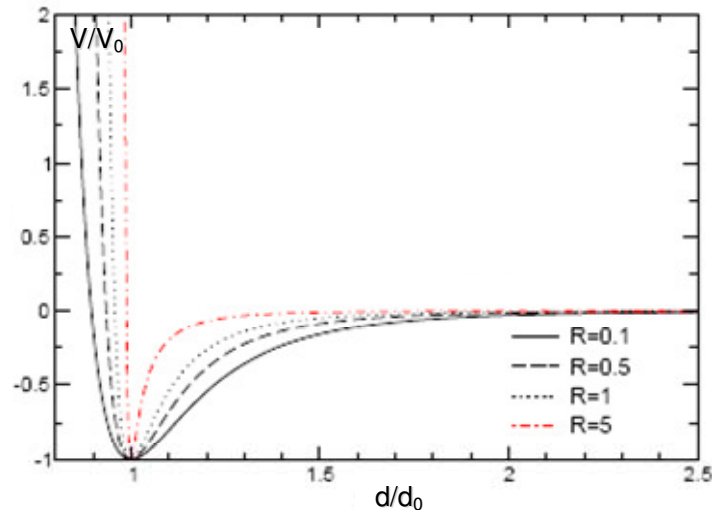


Figure V-3 potentiel d'interaction entre de sphères identiques obtenu par l'intégration du potentiel Lennard-Jones

C. Méthodes de détermination des structures les plus stables par minimisation de l'énergie

Les données de la fonction d'énergie d'interaction ne suffisent pas pour caractériser les organisations et la structure des agglomérats. De plus, elles n'offrent pas de renseignements relatifs à la description détaillée de la surface d'énergie potentielle comme les minima caractérisant les états les plus stables des agrégats. Cependant, trouver une structure stable d'un système constitué de nombreuses particules, même lié par des simples forces, est en pratique difficile en raison de la présence de nombreux minima sur la surface d'énergie potentielle. En effet, rien ne permet de dire, quand on a trouvé un minimum, qu'il n'y en a pas un plus bas ailleurs dans l'espace de configurations. En fait, il y a un nombre astronomique de minima locaux possible, séparés par des barrières d'énergie souvent hautes.

Pour ce problème, selon les travaux de Calvo *et al* [1998 ; 2001 ; 2004], nous avons employé conjointement deux méthodes de calcul : la méthode de Monte Carlo et celle des trempes (Basin-Hopping). Ces deux méthodes sont utiles dans le cas où l'agrégat contient relativement peu de particules (au-dessous d'environ 100), mais ne peuvent pas être appliquées pour les grandes tailles. L'intérêt de déterminer le minimum absolu est qu'il est en principe le seul état classiquement peuplé à température nulle. Toute étude thermodynamique doit donc partir de cette structure. Bien que la température nulle n'existe pas

expérimentalement, la détermination de minimum absolu permet souvent de recenser la configuration de plus basse énergie et celles légèrement moins stables en réalité.

1. Méthode de Monte Carlo

La méthode de Monte Carlo donne de très bons résultats en ce qui concerne la détermination de structure optimale (minimum d'énergie) et donc la configuration d'équilibre d'un agrégat. La recherche du minimum d'énergie par l'échantillonnage de configurations i , d'énergie E_i du système est effectuée en réalisant un mouvement aléatoire des particules homogènes ou hétérogènes. Ces mouvements s'effectuent par translation et rotation des particules à l'intérieur d'une coquille d'un rayon intérieur et extérieur centré au barycentre de la structure de l'agrégat de départ. Ces rayons sont calculés à partir du nombre de particules N . L'acceptation ou le rejet d'une telle configuration générée est évaluée par l'algorithme de Metropolis. Ainsi, dans la méthode de Metropolis la nouvelle configuration j est toujours acceptée si son énergie est plus faible que celle de l'ancienne i . Si l'énergie de cette nouvelle configuration est plus grande, le mouvement doit être accepté en comparant le rapport de Boltzmann, P , à un nombre aléatoire ζ compris entre 0 et 1. Le rapport de Boltzmann est donné par :

$$P = \exp\left(-\frac{E_j - E_i}{K_b T}\right) \quad \text{équation V-7}$$

où K_b est la constante de Boltzmann et T , la température.

- si $\zeta \leq \exp(-(E_j - E_i)/K_B T)$, on accepte la transition,
- si $\zeta > \exp(-(E_j - E_i)/K_B T)$, on refuse la transition et le système restera à son état initial.

En répétant cette procédure de très nombreuses fois, on ne garde comme configurations que celles ayant une énergie plus basse. Il faut noter que nous disposons au départ de structures homogènes initialement optimisées dans le sens où leur énergie est déjà basse (référéncées dans la '*Cambridge Cluster Database*', voir référence).

Lors de l'échantillonnage des états du système, il se peut que le système soit piégé dans un minimum local proche de la solution cherchée. Ceci conduit ainsi à une augmentation parfois dramatique du temps de la simulation ou d'exploration de l'espace des configurations.

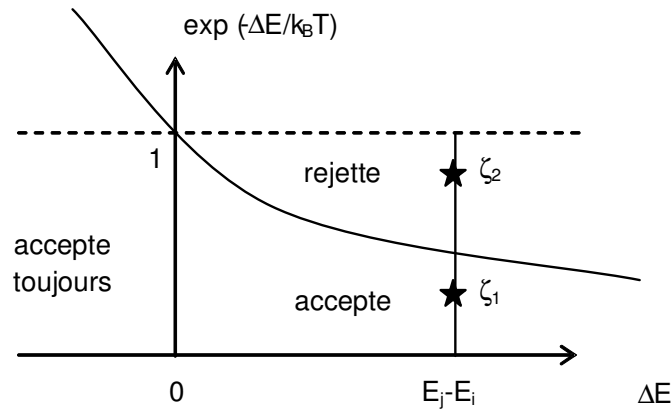


Figure V-4 Critère d'acceptation de Metropolis

2. Méthode de trempes

La méthode d'optimisation par trempes permet en général d'éviter le piègeage accidentel au fond d'un puits lors de l'utilisation de Monte Carlo. Ce puits ne peut être qu'un minimum local de l'espace des configurations. Cette technique consiste à coupler un processus de trempes à une trajectoire hautement désordonnée et à ne recenser que les résultats de la minimisation locale, pour finir à trouver la configuration la plus stable parmi l'ensemble des isomères découverts.

A l'énergie de n'importe quel point de l'espace de configuration, est assignée une valeur minimale locale issue de la trempe. La surface d'énergie potentielle est représentée sous forme d'un ensemble d'escaliers ou des bassins d'attraction correspondant à l'ensemble de configurations qui mènent à un minimum donné après optimisation (Figure V-5). La description détaillée de cette méthode est donnée dans les travaux de Wales et Doye [1997].

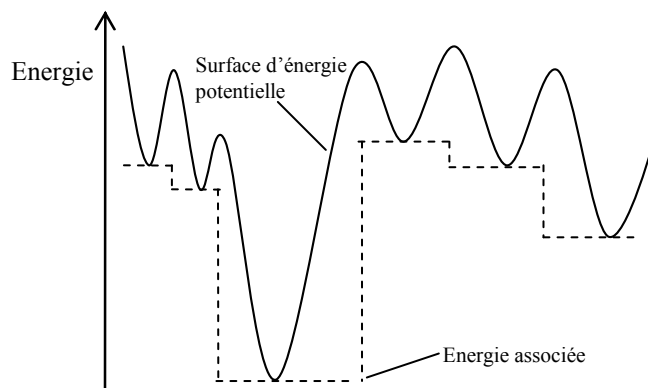


Figure V-5 Représentation schématique de l'espace des configurations

D. Présentation des structures d'équilibre

Dans le but d'évaluer qualitativement l'effet de différents paramètres, nous avons conçu, dans un premier temps, une expérience pour étudier la structure d'agglomérats de particules de même taille et de taille différents en décrivant leur interaction par l'intermédiaire du potentiel décrit dans la section précédente (VI-B.2). Afin de limiter les difficultés, un système modèle est choisi : $\varepsilon^{LJ} = \sigma^{LJ} = 1$. Par la suite, afin de se rapprocher des résultats de l'approche locale classique (interactions de particules énergétiquement différentes), nous avons ensuite modifié les paramètres énergétiques des particules ($\varepsilon_A^{LJ} \neq \varepsilon_B^{LJ}$ et $\varepsilon_{AB}^{LJ} = \sqrt{\varepsilon_A^{LJ} \varepsilon_B^{LJ}}$). Tous les paramètres présentés dans cette étude sont exprimés en unités atomiques.

Toutes nos expériences numériques ont été réalisées à une température pratiquement nulle (0,1), sur des agglomérats constitués de 8 à 60 particules et pour $\sigma_A^{LJ} = \sigma_B^{LJ} = 1$. Pour réduire le temps du calcul d'optimisation, l'espace de configuration a été exploré en réalisant 10^4 trempes. La caractérisation des organisations et du sens d'interaction entre les particules a été effectuée à l'aide du logiciel XMakemol qui permet de visualiser l'agrégat formé à partir des coordonnées cartésiennes, xyz, des particules.

- **Particules de taille identique ($R_A=R_B$; $\varepsilon_A^{LJ} = \varepsilon_B^{LJ} = 1$ $\sigma_A^{LJ} = \sigma_B^{LJ} = 1$)**

Nous avons représenté sur la Figure V-6 quelques structures typiques stables trouvées pour différents nombres de particules N à différentes valeurs de rayon R. ce dernier a été varié entre 0,1 et 5.

Cette figure montre que, après la minimisation globale d'énergie du système, les petites particules forment une structure icosaédrique similaire à celle généralement obtenue dans le cas des clusters atomiques de Lennard Jones. Les particules dans cet agglomérat sont fortement coordonnées. Pour des rayons $R \leq 1$, les plupart des structures optimisées prennent une forme icosaédrique. Au-delà de 1, des structures cubiques apparaissent qui sont généralement moins compactes mais sont pratiquement plus stables.

Ces résultats nous ont permis de valider, dans notre condition, l'efficacité de nos méthodes numériques et de pouvoir aboutir à des structures plus stables.

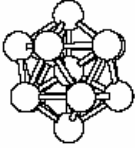
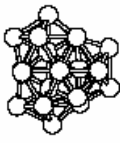
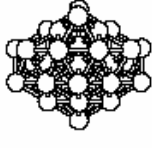
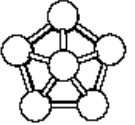
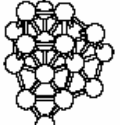
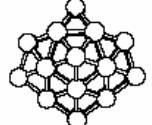
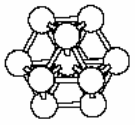
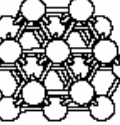
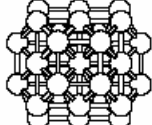
| N=13 | N=24 | N=37 | Structure |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|  $R \leq 1,1$ |  $R \leq 0,36$ |  $R \leq 0,07$ | icosaoédrique |
|  $1,1 < R \leq 2,6$ |  $0,36 < R \leq 0,78$ |  $0,07 < R \leq 1,0$ | décaédrique |
|  $R \geq 2,6$ |  $R \geq 0,78$ |  $R \geq 1,0$ | cubique |

Figure V-6 Structures typiques d'équilibre

▪ **Particules de taille différente ($R_A \neq R_B$; $\varepsilon_A^{LJ} = \varepsilon_B^{LJ} = 1$; $\sigma_A^{LJ} = \sigma_B^{LJ} = 1$)**

Dans le but d'étudier l'effet de la taille des particules sur le sens d'interaction et sur l'organisation des particules A et B dans l'agrégat, nous avons fait varier le rapport de taille $\Gamma = R_B/R_A$ entre 2 et 5 et le nombre de particules N de 10 jusqu'à 58, tout en gardant les autres paramètres du potentiel d'interaction constants. Précisons que dans ce cas les particules sont de même nature.

La visualisation de l'organisation des agrégats dans les différentes conditions de tailles et de nombre des particules donné, ont conduit à des conclusions similaires. Un exemple de l'organisation des agrégats binaires de 48 particules en fonction de rapport de taille Γ , pour trois fractions $x_A = N_A/N$, est présenté sur la Figure V-7.

Cette figure montre que les petites particules entourent toujours les grosses et ce quelles que soient la taille et la fraction de chaque type de particules.

Ces constatations ont la même tendance observée dans le cas du mélange entre les particules d'éthylcellulose (EC) et l'acide niflumique (AN) (Tableau V-1). Dans le cas où les particules ont même taille, les produits ne sont pas interactifs. Cependant, le changement de la granulométrie des particules conduit à la modification du sens d'interaction. Il est dicté par la taille des particules.

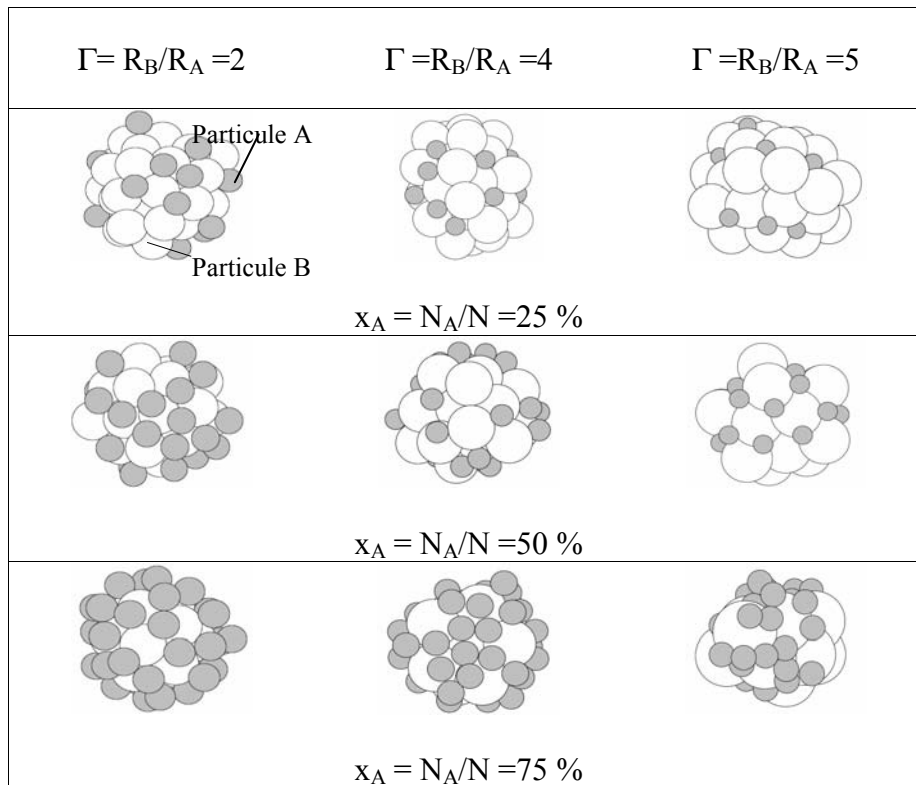


Figure V-7 Effet de la taille des particules sur l'organisation de l'agglomérat de 48 particules

Tableau V-1 Interactions d'adhésion entre les particules observées ; A/B indique que les particules A entourent celles de B (Selon Barra 1999)

| | Acide niflumique (AN) | | |
|----------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|
| | 63-125 μm | 45-63 μm | 20-32 μm |
| EC | | | |
| 20-32 μm | EC/AN | EC/AN | Pas d'interaction |
| 45-63 μm | EC/AN | Pas d'interaction | AN/EC |
| 63-125 μm | Pas d'interaction | AN/EC | AN/EC |

- **Mélange hétérogène** ($\epsilon_A^{LJ} \neq \epsilon_B^{LJ}$; $R_A=R_B$; $\sigma_A^{LJ} = \sigma_B^{LJ} = 1$)

Dans ce paragraphe, nous allons évaluer l'effet du paramètre énergétique de Lennard Jones ϵ^{LJ} , qui caractérise la cohésion d'une espèce, sur le sens d'interaction entre les particules. Les expériences numériques ont été réalisées pour différentes valeurs de rapport $\epsilon_B^{LJ} / \epsilon_A^{LJ}$ entre 0,1 et 10. Un exemple des résultats obtenus concernant l'effet de ce paramètre

est présenté sur la Figure V-8. Les résultats présentés dans cette figure montrent que le sens d'interaction entre deux particules différentes dépend fortement des énergies ϵ_A^{LJ} , ϵ_B^{LJ} et ϵ_{AB}^{LJ} . Ainsi comme elle indique cette figure :

- dans le cas où l'énergie ϵ_B des particules B est inférieure à celles des particules A ($\epsilon_B^{LJ} < \epsilon_{AB}^{LJ} < \epsilon_A^{LJ}$), ces dernières occupent le centre de l'agrégat et les particules B les entourent, et ce quelle que soit leur fraction ;
- lorsque les particules A sont les moins cohésives ($\epsilon_A^{LJ} < \epsilon_{AB}^{LJ} < \epsilon_B^{LJ}$), elles se trouvent à la surfaces de l'agrégat ;
- dans le cas où les particules de A et celles de B ont pratiquement même propriétés cohésives, on a un mélange. Dans ce cas, l'organisation de l'agrégat dépend des fractions de chaque type de particules. Les particules majoritaires tendent occuper le centre de l'agglomérat.

Ces constatations sont en accord avec l'approche de cohésion des paramètres de solubilité qui permet de prédire les interactions entre deux espèces à partir de leurs forces de cohésion ($\sigma_A = 0,25\delta_A^2$) et d'adhésion ($\sigma_{AB} = \phi^{AB}\delta_A\delta_B$). Ainsi l'organisation des mélanges peut être simulée et prédite en se basant sur les paramètres énergétiques de Lennard Jones des espèces considérées.

| $\epsilon_B^{LJ} < \epsilon_{AB}^{LJ} < \epsilon_A^{LJ}$ | | $\epsilon_A^{LJ} \approx \epsilon_{AB}^{LJ} \approx \epsilon_B^{LJ}$ | $\epsilon_A^{LJ} < \epsilon_{AB}^{LJ} < \epsilon_B^{LJ}$ | | $x_A(\%)$ |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------|
| $\epsilon_B^{LJ} = 0,1$ $\epsilon_{AB}^{LJ} = 0,32$ | $\epsilon_B^{LJ} = 0,5$ $\epsilon_{AB}^{LJ} = 0,71$ | $\epsilon_B^{LJ} = 0,9$ $\epsilon_{AB}^{LJ} = 0,95$ | $\epsilon_B^{LJ} = 2$ $\epsilon_{AB}^{LJ} = 1,41$ | $\epsilon_B^{LJ} = 10$ $\epsilon_{AB}^{LJ} = 3,16$ | |
| | | | | | 20 |
| | | | | | 50 |
| | | | | | 80 |

Figure V-8 Effet du paramètre énergétique de Lennard Jones sur l'organisation de l'agglomérat [avec $\epsilon_A^{LJ} = 1, N=50, R_A=R_B=1$]

E. Conclusion

La simulation directe de la structure des agrégats a permis d'étudier, sur des systèmes modèles, l'effet de la taille des particules pour un mélange idéal (mêmes paramètres énergétiques, $\varepsilon_A^{LJ} = \varepsilon_B^{LJ} = 1$). Les résultats obtenus montrent que les fines particules entourent les grosses. Ces observations sont confirmées par l'expérience. Pour un mélange non idéal (interactions énergétiques différentes, $\varepsilon_A^{LJ} \neq \varepsilon_B^{LJ}$) de taille identique, nos résultats fournissent des renseignements identiques concernant le sens d'interaction entre les espèces au modèle de cohésion basé sur les paramètres de solubilité.

Les méthodes théoriques et numériques développées dans le cadre de cette étude, ont montré leur capacité à dévoiler la relation existant entre la taille des particules et l'énergie d'interaction d'une part, et le sens d'interaction entre les particules d'autre part. Mais elles n'ont pas été suffisamment développées pour être présentées dans ce rapport. Il reste à valider ces approches dans le cas où les particules ne sont pas interactives ($\varepsilon_{AB}^{LJ} < \varepsilon_A^{LJ}$ et ε_B^{LJ}) et appliquer la simulation directe des espèces réelles de tailles et de paramètres moléculaires définis.

F. Nomenclature

| | | |
|-------|--------------------------|------------------------|
| A_H | constante de Hamaker | J |
| C | constante d'interaction | $J.m^6$ |
| K_b | constante de Boltzmann | $m^2 kg s^{-2} K^{-1}$ |
| r | distance atomique | Å |
| R | rayon de sphère atomique | Å |
| T | température | K |
| V(d) | énergie d'interaction | J |
| x | fraction | % |

Lettres grecques

| | | |
|-----------------|-------------------------------------------|-------------|
| δ | paramètre de solubilité | $MPa^{0,5}$ |
| ϵ^{LJ} | paramètre énergétique de Lennard-Jones | eV |
| ζ | nombre aléatoire | (-) |
| ρ | nombre volumique | m^{-3} |
| σ_A | force d'interaction cohésive du produit A | MPa |
| σ_{AB} | force d'interaction adhésive | MPa |
| σ^{LJ} | distance d'équilibre de Lennard-Jones | Å |
| ϕ | paramètre d'interaction | |

Conclusion générale

A partir de la synthèse bibliographique réalisée, nous avons pu retenir les informations suivantes :

- En dépit de nombreux travaux réalisés sur la granulation humide, les mécanismes de croissance des particules restent encore mal connus, et ce à cause des interactions complexes entre les paramètres thermodynamiques et du procédé.
- D'une manière générale, la croissance de taille se fait en trois phases : mouillage/nucléation, croissance/densification et rupture/attrition. L'extension de ces phases dépend des propriétés de la poudre, de la solution liante, des interactions solide/liquide, de la dispersion du liant, du cisaillement, etc.
- La taille des nucléi augmente avec la taille des gouttelettes pulvérisées, la viscosité de la solution liante, la vitesse d'agitation et le pouvoir mouillant de la solution liante. L'extension de la zone de nucléation diminue avec le nombre de déformation qui dépend de la vitesse d'agitation et de l'inverse de la contrainte de déformation.
- La phase de croissance et densification dépend fortement de la quantité du liquide présent dans le milieu ainsi que des forces des ponts liquides. Ces forces peuvent être regroupées en trois catégories: les forces statiques, les forces visqueuses et les forces de friction. Les forces statiques dépendent des forces capillaires ainsi que de forces interfaciales solide/liquide, tandis que les forces visqueuses et celles de friction dépendent de la déformabilité du milieu granulaire. Pour des faibles valeurs de St_{def} , les granulés peuvent être considérés comme rigides et les chocs entre les particules sont de type élastique, la résistance des agglomérats dépend fortement des forces statiques. Dans le cas contraire, les chocs sont de type plastique. Dans ce cas, la déformation des granulés lors de choc conduit à une migration du liquide vers la surface des granulés et à une augmentation de la surface de contact entre les granulés. Ces phénomènes conduisent à une agglomération et une compaction du milieu granulaire.
- A notre connaissance, en dehors d'un nombre limité de travaux bibliographiques, l'effet des paramètres thermodynamiques substrat/liant sur la qualité finale des produits n'a pas fait l'objet d'étude.

Dans le deuxième chapitre, nous avons présenté les résultats expérimentaux portant sur la caractérisation des énergies de surface de la cellulose microcristalline et des différents liants sous forme solide (HPMC, PVP, CMC-Na) par la méthode indirecte. Le principe de cette méthode repose sur la détermination de l'angle de contact entre le substrat solide et les différents solvants, et l'utilisation de modèle à deux paramètres ajustables (méthode de Wu et de Owens et Wendt). La détermination des coefficients d'étalement et les paramètres d'interaction substrat/liant, nous a permis d'effectuer une première classification des liants suivant les critères d'adhésion interfaciale. Parmi les liants étudiés, le HPMC est considéré comme le meilleur liant à employer pour la granulation des particules de cellulose microcristalline.

La mouillabilité de la surface de la poudre CMC par les différentes solutions liantes a été caractérisée par la mesure de l'angle de contact en utilisant la méthode d'ascension capillaire en statique. A partir de ces résultats et des propriétés physiques du liquide nous avons déterminé le travail d'adhésion et la pression capillaire. A l'aide de ces critères nous avons pu effectuer une classification de l'affinité de la poudre de CMC vis-à-vis de différentes solutions liantes employées et son aptitude à l'agglomération.

Le troisième chapitre a été divisé en trois parties :

- une synthèse sur les principes de détermination des paramètres de solubilité par les méthodes expérimentales et semi-empiriques de contribution de groupes,
- une présentation du principe de la dynamique moléculaire et de l'outil que nous avons utilisé,
- une confrontation des résultats obtenus par nos simulations avec ceux obtenus par la méthode de contribution de groupes d'une part et avec les résultats expérimentaux disponibles d'autre part.

Les résultats obtenus par la simulation moléculaire ont montré que, malgré la difficulté d'appliquer une correspondance rigoureuse entre l'expérience et la simulation en terme de masses molaires, cette approche fournit des tendances plus réalistes que celles obtenues par la méthode de contribution de groupes.

Par ailleurs l'approche prédictive de paramètre de solubilité, basée sur la simulation moléculaire, a fourni des tendances similaires à celles déjà obtenues par la détermination de

l'énergie de surface, le HPMC est le meilleur liant pour la granulation des particules de cellulose microcristalline.

La comparaison entre les prédictions de la simulation moléculaire avec les observations expérimentales de Barra [1999] sur l'organisation de différents mélanges binaires de produits pharmaceutiques, a montré que cet outil est apte à représenter les tendances expérimentales. Cependant, l'effet de la taille et celui de la fraction volumique des constituants de mélange ne peuvent pas être prédits, et ce à cause de l'échelle réduite de la simulation.

Notre étude expérimentale a été effectuée dans un mélangeur granulateur et sécheur à fort taux de cisaillement d'une capacité de 10l.

Le chapitre IV a été consacré à la présentation et la discussion des résultats obtenus portant sur l'influence des paramètres opératoires et physico-chimiques du couple substrat/liant et de la nature de substrat solide sur la cinétique de granulation.

Nous avons démontré expérimentalement que le profil de granulation de la cellulose microcristalline est divisé en trois phases principales quelle que soit la nature de la solution liante. L'identification de ces phases nous a permis de comprendre les phénomènes qui gouvernent la granulation. Après la phase du mouillage des particules solides (phase 1), l'addition du liquide par pulvérisation et le mélange conduisent à la formation de granules des nucléi (phase 2). Ces derniers sont constitués des agglomérats formés par l'assemblage binaire ou ternaire des particules initiales. Une fois cette classe d'agglomérats est formée, la phase de croissance se produit, dans un premier temps, par le mécanisme de coalescence préférentielle des fines particules sur les nucléi et fini par la coalescence des nucléi entre eux en formant des granules quasiment sphériques (phase 3).

A partir de l'ensemble des résultats obtenus concernant l'effet des paramètres liés au procédé, on peut tirer les conclusions suivantes :

- l'utilisation du système de pulvérisation mono-fluide génère des gouttes plus grosses que celles obtenues avec le système bi-fluide. Dans le cas du système mono-fluide le mécanisme de nucléation se fait par immersion des fines particules dans la goutte, conduisant ainsi à une cinétique de nucléation très rapide. Pour le système de pulvérisation bi-fluide, la taille des gouttes est plus faible que celle des particules initiales, la nucléation a lieu par la distribution de liquide à la surface des particules et la nucléation ne démarre qu'à un ratio de mouillage très important,

- pour une durée d'opération donnée, l'accroissement du débit du liquide favorise la formation des classes intermédiaires et accélère la cinétique de croissance,
- la dispersion du liquide au sein du lit de poudre n'est uniforme que lorsque la vitesse de rotation dépasse une valeur critique, $N_c=80$ tr/min. Au-delà de cette vitesse, le pourcentage des agglomérats formés par le sur-mouillage localisé est négligeable. Au-delà de 200 tr/min, la pression de l'impact due à l'agitation du milieu dépasse la résistance à la traction des granulés formés provoquant ainsi les phénomènes de rupture et d'attrition. Ainsi il existe une plage de vitesse qui permet de réaliser une granulation dans les conditions "optimales". Pour le système CMC/eau, cet intervalle est compris entre 80 et 200 tr/min. Cependant, nous avons constaté une densification des granulés avec la vitesse d'agitation surtout pour des valeurs inférieures à 150 tr/min.

Concernant l'influence des propriétés physico-chimiques du couple substrat/solution liante, nos résultats ont montré que la cinétique de croissance est conditionnée par la compétition entre la force statique dépendant des interactions interfaciales et la force du pont liquide dynamique. Afin d'estimer, la prédominance des forces statiques par rapport aux forces dynamiques, nous avons défini un nombre adimensionnel, le nombre capillaire visqueux, Ca_w . Il est défini comme le rapport entre la force de friction due à la présence de liquide à la surface des particules et le travail d'adhésion. L'ensemble de nos résultats ont montré que :

- pour des valeurs de $Ca_w < 1$, la force motrice de la granulation est la force interfaciale, dépendant du travail d'adhésion entre la solution liante et la surface de solide,
- l'effet de la viscosité de liquide devient prononcé pour des valeurs $Ca_w > 1,65$. Son effet est attribué à la dissipation d'énergie visqueuse lors de chocs entre les particules mouillées.

En ce qui concerne, la granulation d'un solide soluble dans la solution liante, nos résultats ont montré que les mécanismes de granulation dépendent de l'état de l'eau à la surface des particules. La croissance des particules de lactose s'effectue lorsque l'eau est en état pseudo liquide ($0,2 < a_w < 0,6$). Ainsi la détermination de la quantité maximale du liquide pour une granulation contrôlée nécessite la détermination de l'isotherme de sorption du liquide à la surface du solide.

Bien que nos résultats aient montré l'effet considérable des paramètres physico-chimiques des solutions liantes et de l'hydrodynamique du lit granulaire, les approches thermodynamiques de caractérisation des interactions substrat/liant, basés sur les paramètres de solubilité et les

énergies de surface et présentées dans le chapitre III, se sont révélées en accord avec le choix du liant le plus approprié pour la granulation des particules de cellulose microcristalline. Cependant, nous sommes conscients que la technique de caractérisation retenue donne des renseignements concernant la résistance à l'attrition des granulés obtenus. Elles ne permettent pas d'évaluer la cohésion liant/liant, substrat/substrat et substrat/liant.

Le dernier chapitre concerne la simulation directe de la structure des agrégats. Elle a permis d'étudier, sur des systèmes modèles, l'effet de la taille des particules pour un mélange idéal (mêmes paramètres énergétiques, $\varepsilon_A^{LJ} = \varepsilon_B^{LJ} = 1$). Les résultats obtenus, conformément à l'observation expérimentale, ont montré que les fines particules entourent les grosses. Pour des mélanges de particules de tailles identiques et de natures différentes (interactions énergétiques différentes, $\varepsilon_A^{LJ} \neq \varepsilon_B^{LJ}$), les tendances prédites par la simulation sont en accord avec celles déduites du modèle de cohésion basé sur les paramètres de solubilité.

En perspective, nous pouvons citer :

- Utiliser d'autres techniques caractérisant l'adhésion substrat/liant.
- Dans l'interprétation de nos résultats, le comportement rhéologique du milieu granulaire humide vis-à-vis des contraintes externes, n'a pas été pris en compte. Ceci peut constituer une étape clefs pour les produits fortement déformable.
- Pour le solide soluble dans la solution liante, nous avons pu interpréter nos résultats concernant la granulation de lactose et un autre produit (Nitrate d'ammonium), en se basant sur l'équilibre de désorption. Ces explications doivent être généralisées pour d'autres produits.
- Concernant la simulation, les méthodes théoriques et numériques utilisées n'ont pas été suffisamment développées. Il reste étudier le cas où les particules ne sont pas interactives et appliquer la simulation directe des espèces réelles de tailles et de paramètres moléculaires définis en incluant également l'effet du solvant.

Références

Aulton M.E., Banks M.

Influence of the hydrophobicity of the powder mix on fluidised bed granulation, International Conference on Powder Technology in Pharmacy, Basel, Switzerland, Powder Advisory Centre, 1979

Barra J., Lescure F., Falson-Rieg F., Doelker E.

Can organization of a binary mixer be predicted from the surface energy, cohesion parameter and particle size of its components ?

Pharm. Res., (1998), 15, p.1727-1736

Barra J.

Importance des paramètres de solubilité et des énergies de surface dans la formulation des formes pharmaceutique solides

Thèse doctorat université de Genève, 1999.

Barton, Allan F.M.

CRC Handbook of solubility and other cohesion parameters- 2nd ed. (1991) p.445

Beerbower, A., Wu, PL. and Martin A.

Expanded solubility parameter approach. I: Naphthalene and benzoic acid in individual solvents.

J. Pharm. Sci., (1989), 78, p.567-573.

Benali M., Hemati M., Gerbaud V., Steinmetz D.

Effet des paramètres du procédé et physico-chimiques sur la cinétique de croissance des granulés en granulateur à fort taux de cisaillement

Récent Progrès en Génie des Procédés, Numéro 92-2005, K-1. ISBN 2-910239-66-7, Ed. Lavoisier, Paris, France

Baussaron L.

Etude du mouillage partiel et du transfert de matière liquide-solide en réacteur à lit fluidisé.

Thèse INP Toulouse 2005.

Brittain, H.G., Lewen, G., Newman, A.W., Fiorelli, K., Bogdanowich, S.

Changes in material properties accompanying the national formulary (NF) identity test for microcrystalline cellulose

Pharm.Res., (1993), 10, p.61-67

Bustamante P., Martin A., Gonzalez-Guisandez M. A.

Partial solubility parameters and solvatochromic parameters for predicting the solubility of single and multiple drugs in individual solvents

J. Phar.Sci., (1993), 82, p.635-640

Bustamante P., Barra J.

Inter. J. Pharm. (1988), 174, p.141-150.

Calvo F.

Quelques aspects statiques, dynamiques et thermodynamiques des agrégats

Thèse du doctorat d'Université Paul Sabatier, N° 3008, 1998

Calvo F., & Doye J. P. K.

Entropic effects on the size dependence of cluster structure

Phy. Rev; Letters, (2001), 86, p.3570.

Calvo F., Yurtsever E.

Composition-induced structural transitions in mixed rare-gas clusters

Phy. Rev, (2004), B 70, p.045423.

Choi PH., Kavassalis T. & Rudin A.

Measurement of three-dimensional solubility parameters of nonylphenol ethoxylates using inverse gas chromatography

J. Colloid Inter. Scien. (1996), 180, p.1-8.

Denesuk M., Smith G.L., Zelinski B.J.J., Kreidl N.J., Uhlmann D.R.

Capillary penetration of liquid droplets into porous materials

J. Colloid Interface Sci. (1993), 158, p.114–120

Derjaguin, B.V. (1934).

Kolloid 69, 155, d'après : van Oss, Forces interfaciales en milieux aqueux, (1996), Masson, Paris,

Dupré, A.

Théorie mécanique de la chaleur

Gauthier-Villars, (1869), p. 367-370, Paris.

Ennis, B.J., Tardos, G., Pfeffer, R.

A microlevel-based characterization of granulation phenomena

Powder Technol. (1991), 65, p.257-272

Fedors., Robert F.

Poly. Eng. Sci. (1974), 14, p.147-154.

Fowkes, F.M. (1983).

Dans : Physico-Chemical Aspect of Polymer Surfaces, Vol. 2, K.L. Mittal, Ed., Plenum, New York, P. 583.

Gardon J.L.

Critical review of concepts common to cohesive energy density, surface tension, tensile strength, heat of mixing, interfacial tension and butt joint strength

J. Colloid Interface Sci., (1977), 59, p.582-596.

Gardon, J. L

Variables and interpretation of some destructive cohesion and adhesion tests

In Patrick, R.L (Ed), treatise on adhesion and adhesives, Vol. 1 M. dekker, New York, 1967, pp.269-324.

Gindy N.A., Samaha M.W.

Tensile strength of some pharmaceutical compacts and their relation to surface free energy

Int. J. Pharm., (1983), 13, p.35-46.

Gluba T., Heim A., Kochanski B.

Application of the theory of moments in the estimation of powder granulation of different wettabilities,

Powder Handl. Process. (1990), 2, p. 323–326.

Good R. J., Van Oss C., J.

The moderne theory of contact and hydrogen bond components of surface energies

Plenum Press, New York, pp 1-27, 1992

Good R.J., Girifalco L.A.,

A theory for the estimation of surface and interfacial energies, I: derivation and application to interfacial tension

Journal of Physical Chemistry, 61 (1957) p. 904-909

Hamaker H.C.

Physica, (1937), 4, p.1058

Hancock B.C., Peter Y., Rowe R.C.

The use of solubility parameters in pharmaceutical dosage form design

Inter. J. Pharm (1997), 148, p.1-21

Hancock B.C.

Inter. J. Pharm. (1997), 148, p.1-21

Hansen C.M.

The three-dimensional solubility parameters. Key to paint component affinities. II. Dyes, emulsifiers, mutual solubility and compatibility and pigments

J.Paint Technol., (1967), 39, p. 505-511.

Hildebrand D.J, Scott R.

Solubility of non-electrolytes.

1949 New-York: 3rd ed. Reinhold.

Holm P., Bonde, M., Wigmore, T.

Pelletization by granulation in a roto-processor RP-2. Part I: Effects of process and product variables on granule growth

Pharm.Tech.Eur. 8, 8 (1996) p. 22-36.

Holm P.

Pelletization by granulation in a roto-processor RP-2. Part II: Effects of process and product variables in agglomerates' shape and porosity

Pharm.Tech.Eur. 8, 9 (1996) p. 38-45.

Holm P.

Pelletization by granulation in a roto-processor RP-2. Part III: Methods of process control and the effect of microcrystalline cellulose on wet granulation

Pharm.Tech.Eur. 8, 10 (1996) p. 36-46.

Holm P.

High shear mixer granulator

in: Dilip M. Parikh (Edit):” Handbook of pharmaceutical granulation technology”, (1997), 81p. 151-204, New York.

Holm P., Jungersen O., Schæfer T., Kristensen H.G.

Granulation in high speed mixers: Part 1. Effects of process variables during kneading Pharm. Ind. (1983), 45 p. 806–811.

Hoornaert F., Wauters P.A.L., Meesters G.M.H., Pratsinis S.E., Scarlett B.

Agglomeration behaviour of powders in a lodige mixer granulator, Powder Technol. (1998), 96, p.116–128.

Hotta K. Takeda, K. Inoya.

The capillary binding force of a liquid bridge

Powder Technol. (1974), 10, p. 231–242

Israelachvili J.

Intermolecular and surface forces, academic Press, Londres ; Idem, 2nd Edition.

Igwilo C., Pilpel N., Effects of coating the powder on the tensile strength, disintegration and dissolution of lactose tablets, Int. J. Pharm., (1991),15, p.73-85.

Iveson S.M., Lister J.D., Ennis B.J., Hapgood K.

Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review.

Powder Technol., (2001), 117, p.3-39.

Iveson S.M., Litster J.D.

Growth regime map for liquid-bound granules,

AIChE J. (1998), 44, p.1510–1518.

Kapure P. C., Fuerstenau D. W.

size distribution and kinetic relationships in the nuclei region of wet pelletization

I. & E. C. Proc. Des. & Dev., (1966), 5, n°1, p.5-10

Karger B.L., Snyder L.R., Eon C.

An expanded solubility parameter treatment for classification and use of chromatographic solvents and adsorbents. Parameters for dispersion, dipole and hydrogen bonding interactions
J. Chromatogr., (1976), 125, p.71-88.

Kiesvaara J. et Yliruusi J.

Acta Pharm. Nord., (1991), 3, p.171-177

Kleinebudde, P.

Shrinking and swelling properties of pellets containing microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropylcellulose: I. Shrinking properties
Int.J.Pharm. 109 (1994) p. 209-219.

Knight P.C., Seville J.P.K.

Effect of binder viscosity on agglomeration processes

World Congr. Part. Technol. (1998), 3, p.118.

Knight P.C.

An investigation of the kinetics of granulation using a high shear mixer

Powder Technol. (1993), 77, p.159–169.

Knight P.C., Johansen A., Kristensen H.G, Schæfer T., Seville J.P.K

An investigation of the effects on agglomeration of changing the speed of a mechanical mixer

Powder Technol. (2000), 110, p.204–209.

Kristensen, H.G., Schæfer, T.

Granulation, a review on pharmaceutical wet-granulation

Drug Dev.Ind.Pharm. 13, 4&5 (1987) p. 803-872.

Kristensen, H.G., Holm, P., Schæfer, T.

Mechanical properties of moist agglomerates in relation to granulation mechanisms. Part I:
Deformability of moist, densified agglomerates

Powder Technol. (1985), 44, p.227-237.

Kristensen, H.G., Holm, P., Schæfer, T.

Mechanical properties of moist agglomerates in relation to granulation mechanisms. Part II:
Effects of particle size distribution

Powder Technol. (1985), 44, p.239-247.

Lavielle J.

la mouillabilité

Ann Phys. (1989), 14, p1-48.

Lifshitz, E. M. (1955)

d'après : van Oss, Fores interfaciales en milieux aqueux, Masson, Paris, 1996

Link K. C., Schulunder E. U.,

A new method for characterization of wettability of powder

Chem. Eng. Tech. (1996), 19, p. 432-437

Liu L.X., Iveson S.M., Litster J.D., Ennis B.J.

Coalescence of deformable granules in wet granulation processes

AIChE J. (2000), 46, p.529–539.

Luangtana-Anan M., Fell J.T.

Bonding mechanisms in tableting

Int. J. Pharm, (1990), 60, p.197-202.

Mort P.R., Tardos G.

Scale-up of agglomeration processes using transformations,

Kona (1999), 17, p.64–75.

Newitt, D.M., Conway-Jones, J.M.

A contribution to the theory and practice of granulation

Trans.Instn.Chem.Engrs. 36 (1958) p. 422-442.

Olivier R.

Particle growth studies in fluidised bed granulation

these heriot-Watt University, Department of Chemical & Process Engineering, Edinburgh, 1982.

Oulahna D., Cordier F., Galet L. and. Dodds J. A.

Wet granulation: the effect of shear on granule properties

Powder Technology, (2003), 130, p.238-246.

Ouchiyama, N., Tanaka, T.

The propability of coalescence in granulation kinetics

Ind.Eng.Chem.Process Des.Dev. (1975), 14, p. 286-289.

Ouchiyama, N., Tanaka, T.

Stochastic model for compaction of pellets in granulation

Ind.Eng.Chem.Process Des.Dev. (1980), 19, p.555-560.

Owens D.K., Wendt R.C.

Estimation of the surface free energy of polymers

Journal of Appl. Polymer Science, (1969), 13, p.1741.

Padday J. F. and Uffindell N. D.,

J. Phys. Chem., (1968), 72, p1407.

Pont V.

Contribution à l'étude de la granulation des poudres en lit fluidise : influence des paramètres du procédé et Physico-chimiques sur la cinétique de granulation

Thèse INP Toulouse 2000.

Polak, J.

Heat of vaporization and cohesion energy of liquids
collect, Czech; Chem. Comm., (1966), 31, p.1483.

Ramaker J., S.

Fundamentals of the high shear mixer pelletization process
Thèse de Rijksuniversiteit Groningen, The Netherlands, 2001

Ribet J.

fonctionnalisation des excipients : application à la comprimabilité des celluloses et des
saccharoses
Thèse de doctorat, Université de Limoges faculté de Pharmacie, Laboratoire de Galénique,
2003

Richardson P.J., McCafferty D.F, Woolfson A.D.

Determination of three-component partial solubility parameters for temarzepam and the
effects of change in partial molal volume on thermodynamics of drug solubility
Iner. J. Phar, (1992), 78, p.189-198.

Rigby D., Sun H., Eichinger B. E.

Computer simulations of polyethylene-oxide : force-field, PVT diagram and cuclization
behaviuour
Poly. Inter., (1997), 44, p. 311-330

Ritala M., Jungersen O., P. Holm, Schæfer T., Kristensen H.G.

A comparison between binders in the wet phase of granulation in a high shear mixer Drug
Dev. Ind. Pharm. (1986),12, p.1685–1700.

Rowe R.C.

Adhesion of film coating to tablet surfaces: a theoretical approach based on solubility
parameters

International Journal of Pharmaceutics, (1988a), 41, p.219-222.

Rowe R.C.

Interactions in coloured powders and tablet formulations: a theoretical approach based on solubility parameters

Int. J. Pharm., (1989), 53, p.47-51.

Rowe R.C.

Interactions in the ternary powder system microcrystalline cellulose, magnesium stearate and colloidal silica: a solubility parameter approach

International Journal of Pharmaceutics, (1988b), 45, p.259-261.

Rowe R.C.

Interaction of lubricants with microcrystalline cellulose and anhydrous lactose- a solubility parameters approach

Inter J. Phar., (1988c), 41, p.223-226.

Rowe R.C.

Act. Pharm. Technol. (1988d), 34, p.144-146.

Rowe R.C.

Correlation between predicted binder spreading coefficients and measured granule and tablet properties in the granulation of paracetamol

Int J. Pharm., (1990), 58, p.209-213.

Rumpf H.

Methoden des Granulieren

Chemical Engineering Technology, (1958), 30, p 144.

Rumpf H., Schubert H

The behavior of agglomerates under tensiles strain

Journal of Chemical Engineering of Japan, (1974), 7, n°4.

Rumpf H.,

In: W.A. Knepper Ed., The Strength of Granules and Agglomerates, AIME, Agglomeration, Interscience, (1962), p. 379–418 New York.

Saleh K., Vialatte L. and Guigon P.

Wet granulation in a batch high shear mixer

Chemical Engineering Science, (2005), 60, p.3763-3775.

Schæfer T., Mathiesen C.

Melt pelletization in a high shear mixer: IX. Effects of binder particle size

Int. J. Pharm. (1996), 139, p.139–148.

Schæfer T., Mathiesen C.

Melt pelletization in a high shear mixer: IX. Effects of binder particle size

Int. J. Pharm. (1996), 139, p.139–148.

Schubert, H.

Tensile strength of agglomerates

Powder Technol. (1975), 11, p.107-119.

Schubert H.

Principles of agglomeration

International Chemical Engineering, (1981), 21, n°3, p. 363

Schaafsma S.H., Vonk P., Segers P., Kossen N.W.F

Description of agglomerate growth

Powder Technol. (1998), 97, p.183–190.

Scott A.C., Hounslow M.J., Instone T.

Direct evidence of heterogeneity during high-shear granulation

Powder Technol. (2000),113, p.205–213.

Snigh D. K.

Flow and mixing characteristics of granular media in a drum mixer

Particulate hemisphere. (1987), p. 367-378.

Sun H.

Compass : an ab-initio forcefield for condensed-phase applications: overview with detail on alkane and benzene compounds.

J. Phy. Chem., (1998), 102, p. 7338-7364

Thornton C., Yin K.K., Adams M.J.

Numerical simulation of the impact fracture and fragmentation of agglomerates

J. Phys. D:Appl. Phys. (1996), 29, p.1996 424

Tüske Zs., Regdon G., Erős Jr., Srčić I, S and Pintye-Hódi K.

The role of the surface free energy in the selection of a suitable excipient in the course of a wet-granulation method

Powder Technology, (2005), 155, p.139-144

Van der Waals, j. D. (1873).

Over de continiteit van den gaz- en cloeistofoestand, thèse, Ph.D., Université de Leiden, d'après : van Oss, Fores interfaciales en milieux aqueux, Masson, Paris, 1996

Van der Waals, I.D. (1899)

the solubility of quartz, these, PhD., Université d'Utrecht d'après : van Oss, Fores interfaciales en milieux aqueux, Masson, Paris, 1996

Van Krevelen, D. W.

properties of polymers : their estimation and correlation with chemical structure Elsevier, Amsterdam, (1976)

Van Oss C. J.

Force interfaciales en milieu aqueux

Edition Masson, 1996

Van Oss C.J., Giese R.F., Wu W.

On the predominant electron-donicity of polar solid surfaces

J. Adhes. (1997), 63, p.71–88.

Van Oss, C.J., Good, R.J., Chaundhury, M.K.

Additive and nonadditive surface tension components and the interpretation of contact angles

Langmuir (1991), 4, p.884–891.

Vervaet, C., Baert, L., Remon, J.P.

Extrusion-spheronisation.

A literature review, Int.J.Pharm. (1995), 116 p. 131-146

Vonk P., Ramaker J.S., Vromans H., Kossen N.W.F.

Growth mechanisms of high-shear pelletisation

Int. J. Pharm. (1997), 157, p.93–102

Waldie B.

Growth mechanism and the dependence of granule size on drop size in fluidised bed granulation

Chem. Eng. Sci. (1991), 46, p.2781–2785.

Wales D.J & Doye J. P. K.

Global optimization by Basin-Hopping and the lowest energy structures of Lennard-Jones clusters containing up to 110 atoms

J. Phys. Chem., (1997), A 101, p. 5111,1997.

Willet C.D., Adams M.J., Johnson S.A., Seville J.P.K.

Capillary bridges between two spherical bodies

Langmuir, (2001), 16, p. 9396–9405.

Wu S.

Calculation of interfacial tension in polymer systems

J. Polym.Sci., (1971), 34 p.19– 30.

Wu, S.

Polymer interface and adhesion

Marcel Dekker ed. (1982)

Yekta-fard M. Ponter A. B.

Factors affecting the wet ability of polymer surfaces

J. adhes. Sci. Technol., (1992), 6, p. 253-277.

Zajic L., Buckton G.

The use of surface energy values to predict optimum binder selection for granulation Int. Jor.

Phar., (1990), 59, p.155-164

Zografi, G., Kontny, M.J., Yang, A.Y.S., Brenner, G.S.

Surface area and water vapor sorption of microcrystalline cellulose

Int.J.Pharm., (1984), 18, p.99-116.

Cambridge Cluster Database

<http://www-wales.ch.cam.ac.uk:/CCD.htm>

Annexe I Techniques d'analyse et de mesure

AI.1 Microscope électronique à balayage

La microscopie électronique à balayage (M.E.B) se révèle être un outil indispensable de caractérisation, très riche en enseignements. Nous nous en sommes servis pour l'observation de la surface des granulés ainsi que pour l'observation de coupes de granulés.

En M.E.B., l'échantillon est balayé par la réémission d'électrons. L'image résulte de l'amplitude d'un des phénomènes d'interaction : électrons secondaires ou électrons rétrodiffusés. Les électrons secondaires proviennent, après impact des électrons du faisceau des atomes constituant l'échantillon sur une profondeur d'environ 50Å (topographie). De faible énergie, ils sont facilement captés par un collecteur et conduisent à des images à haut rapport signal / bruit très sensibles au relief de l'échantillon. Les électrons rétrodiffusés proviennent de diffusions élastiques ou quasi-élastiques. Leur énergie est pratiquement égale à celle des électrons incidents et ne sont donc que très difficilement attirés vers le collecteur. Il en résulte des images très bruitées, sensibles à l'orientation locale de l'échantillon et à sa composition. En M.E.B., la préparation des échantillons revêt une importance fondamentale. Pour éviter la destruction ou la modification de l'échantillon, il convient de suivre des protocoles très précis. De plus, l'échantillon doit être rendu conducteur (afin d'éviter les effets de charge). Ce traitement se fait par pulvérisation cathodique (*sputtering*) sous vide, d'or formant un film de quelques dizaines de nanomètre épousant la surface de l'échantillon.

AI.2 Porosimètre à mercure

La porosité correspond au rapport entre le volume des vides et le volume total, ou apparent, d'une substance. Elle est constituée de la porosité interparticulaire et de la porosité intraparticulaire. La porosité interparticulaire conditionne la capacité de la poudre à se réarranger sous la contrainte. L'aptitude de la poudre à se déformer sous la contrainte pour former un compact plus ou moins cohésif dépend de la porosité intraparticulaire.

Les mesures porosimétriques ont été effectuées à l'aide d'un Porosimètre Autopore IV 9500 Micromeritics qui couvre le domaine de pression 0,0034 MPa à 207 MPa. Le porosimètre comporte deux postes de mesures distincts :

- basse pression : de 0 à 0,2 MPa, la pression est générée par poussée d'azote.
- haute pression : au-delà de 0,2 MPa la pression est générée par un circuit hydraulique.

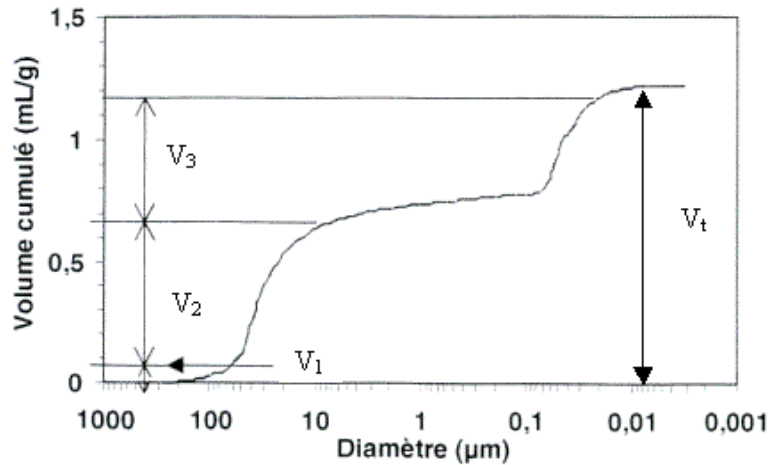
La cellule porte-échantillon pour poudre, ou pénétromètre, possède un volume varie entre 1 et 5 cm³ selon l'échantillon à analyser. L'échantillon à analyser est pesé, puis introduit dans le pénétromètre. Après fermeture, celui-ci est placé sur le poste basse pression du porosimètre pour le dégazage de l'échantillon. Cette opération est réalisée à température ambiante sous une pression de 0,0034 MPa, pression à laquelle le mercure est admis dans la cellule. Une fois la cellule remplie de mercure, la pression est augmentée par incréments successifs. A chaque palier, le volume de mercure qui a pénétré l'échantillon est mesuré. A la fin de ces mesures, le pénétromètre est transféré dans le poste haute pression où il est entièrement plongé dans un bain d'huile qui sert à transmettre au mercure les élévations de pression engendrées par une pompe hydraulique. A chaque palier, comme pour les mesures en basse pression, le volume de mercure qui a pénétré l'échantillon est mesuré.

Le mercure mouille très mal la plupart des solides en contact avec lui, en raison de sa tension superficielle très élevée. Pour cette raison l'application d'une pression est nécessaire pour l'introduire dans les pores. L'équation de Washburn traduit l'égalité de la force appliquée et de la résistance à la pénétration du mercure au moment de l'intrusion. Elle donne la relation entre la pression d'intrusion du mercure et le diamètre médian des pores, en postulant que les pores sont cylindriques :

$$D_p = \frac{4\gamma \cos \theta}{P} \quad \text{équation 8}$$

où D_p est le diamètre médian des pores (μm), γ est la tension superficielle du mercure (N.m^{-1}), θ est l'angle de contact entre le mercure et le solide ($130^\circ - 140^\circ$) et P est la pression appliquée (MPa)

Les données relevées au cours de la mesure sont représentées sous forme d'un porogramme, indiquant le volume pénétré cumulé en fonction du diamètre des pores. La I-1 montre l'aspect d'un porogramme théorique.



I-1 Aspect d'un porogramme cumulé

Le porogramme permet de distinguer les paramètres suivants :

- le premier palier permet d'évaluer le volume poreux compacté par le mercure ou « volume de lit » V_1 ,
- le second représente le volume poreux interparticulaire V_2 , à partir duquel est déterminé le diamètre médian dp_{50} de la distribution en volume des pores interparticulaires,
- le troisième correspond au volume de mercure nécessaire pour remplir les pores intraparticulaires (V_3) quand ils existent.

Les résultats de la mesure permettent de déterminer la porosité totale des échantillons, la répartition en volume des pores interparticulaires et intraparticulaires et leur diamètre moyen.

Dans le cas de mesure de la porosité des agglomérats, il est nécessaire de distinguer deux types de porosité : la porosité externe (degré de vide du milieu) et la porosité interne (due à la présence de pores dans les agglomérats).

Connaissant le volume du pénétromètre et le volume de mercure entrant dans celui-ci V_{Hg}^1 , nous pouvons déterminer le volume des particules, puis leur densité :

$$V_{par} = V_{tot} - V_{hg}^1 \quad \text{équation 9}$$

$$\rho_{par} = \frac{m_{solide}}{V_{part}} \quad \text{équation 10}$$

Par la suite on augmente la pression et le mercure pénètre dans les pores du solide. Cela s'accompagne d'une montée de mercure dans le tube. Le système métallisé et mercure représente un condensateur, dont la capacité est mesurée.

Le diamètre des pores, supposés cylindriques, est défini à partir de la relation de Washburn :

$$d_{pore} = -\frac{4\gamma \cos \theta}{P} \quad \text{équation 11}$$

Comme nous pouvons le constater d'après cette équation, plus la pression est grande plus les petites pores sont remplis.

Le volume final de mercure ayant pénétré est égal au volume poreux (V_{por}) du solide. La densité du solide peut être déterminée par la relation :

$$\rho_s = \frac{m_s}{V_s} = \frac{m_s}{V_{pen} - V_{Hg} - V_{por}} \quad \text{équation 12}$$

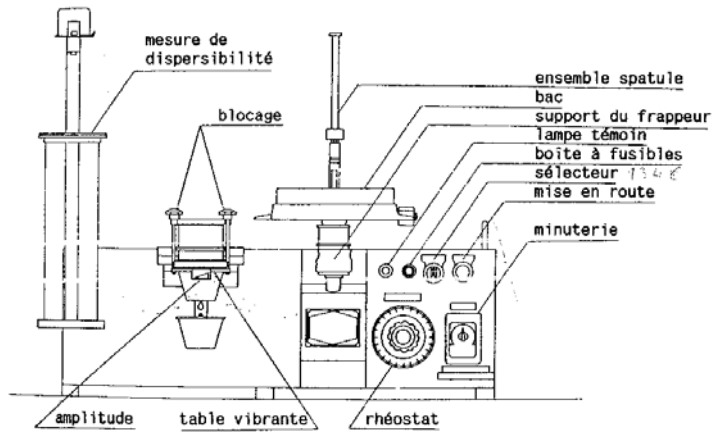
La porosité interne des particules est alors déterminée de la manière suivante :

$$\chi = 1 - \left(\frac{\rho_{part}}{\rho_s} \right)$$

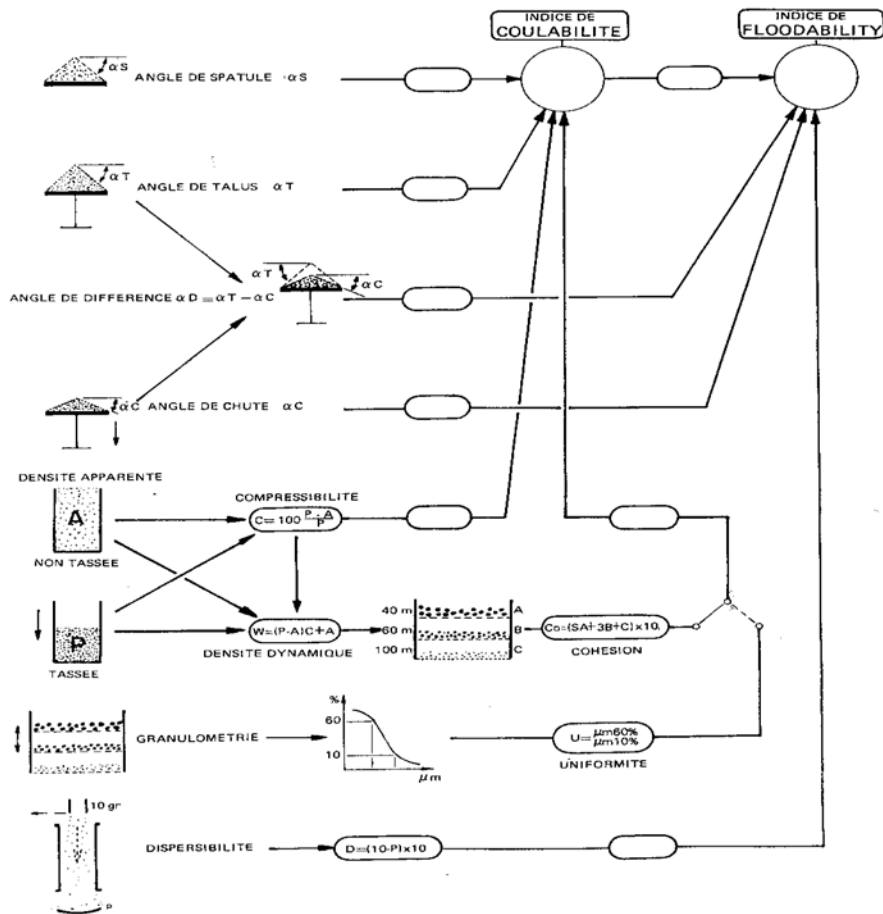
AI.3 Testeur de poudre

L'analyse de poudre a été effectuée dans le testeur Hosokawa qui permet de déterminer les caractéristiques physiques des poudres : la coulabilité et la fusabilité, en mesurant ces paramètres caractéristiques: l'angle de spatule, l'angle de différence, la compressibilité, la cohésion, la dispersibilité etc.

Les figures I-2 et I-3, représentent respectivement l'appareillage expérimental et le processus de mesure employé pour déterminer les caractéristiques d'écoulement de poudre.



I-2 L'appareillage expérimental de testeur de poudre HOSOKAWA

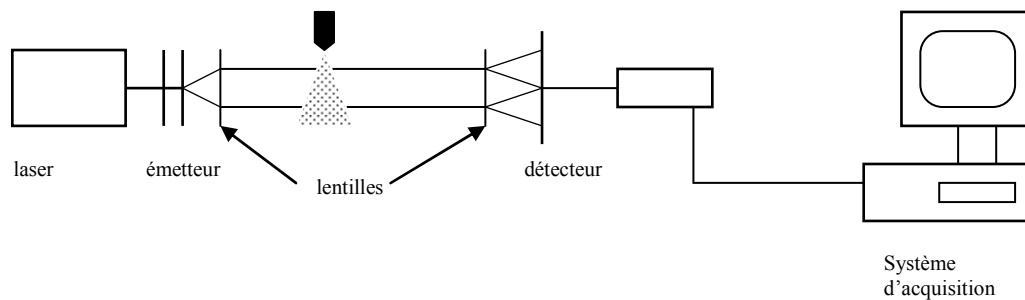


I-3 Schéma de principe de mesure des caractéristiques physiques de poudre

AI.4 Granulomètre laser

La détermination de la taille des particules du ciment traité a été réalisée par le granulomètre laser (Malvern série 2600). Cet appareil mesure le diamètre moyen des particules sans former l'image de la particule sur un détecteur. Le diamètre attribué à une particule de forme quelconque correspond au diamètre d'une particule sphérique de surface équivalente à la surface projetée de la particule initiale.

Afin de valider les mesures, il est nécessaire de tenir compte du taux d'obscuration. Celui-ci indique la puissance du laser qui est adsorbée et dispersée par les particules. Cette valeur permet d'avoir une estimation de la concentration en particules. Le résultat donné par le granulomètre est le volume relatif des particules dans chaque bande.

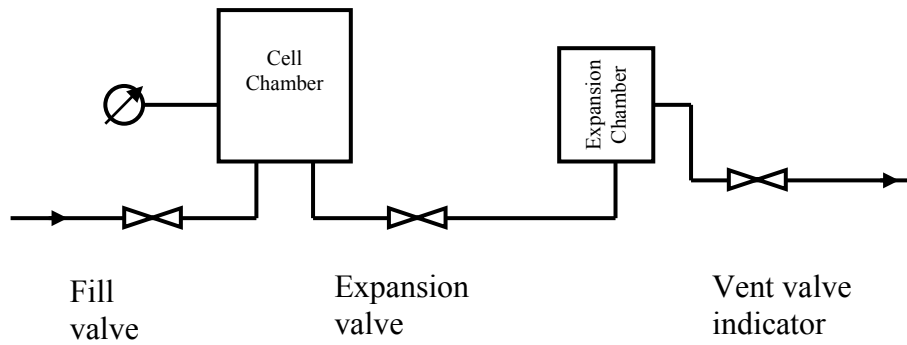


I-4 Schéma de granulomètre laser

AI.5 Pycnomètre à hélium

Le pycnomètre à Hélium est utilisé pour mesurer la densité vraie des solides en mesurant les changements de pression dans un volume calibré.

Après avoir mesuré à l'aide d'une bille de calibration, le volume des deux chambres, on introduit l'échantillon dans la « cell chamber » après avoir purgé plusieurs fois le système, une pression d'hélium est introduite dans la « cell chamber » puis celle-ci est mise en communication avec l'« expansion chamber » jusqu'à ce qu'un équilibre de pression s'établisse. Connaissant la masse d'échantillon introduite, on en déduit le volume et donc la densité réelle du solide ou de la poudre sachant que l'hélium remplit les espaces entre grains et pénètre dans les pores.



I-5 Schéma de principe de pycnomètre à He

AI.6 La technique de BET

Afin de mieux comprendre l'effet de recouvrement sur la surface des particules de ciment, nous avons utilisé la méthode de BET. Cette technique permet de déterminer l'aire de la totalité de la surface des particules de solide, y compris la surface des pores ouverts, sans modification de la texture géométrique de l'échantillon. Le calcul de surface spécifique se base sur le traitement analytique d'adsorption déterminé expérimentalement ; Il est ainsi possible de définir la quantité de gaz d'azote adsorbé en une monocouche, donc la surface spécifique de la poudre. L'équation pour l'adsorption physique d'un gaz sur un solide –dite équation BET- permet de déterminer le volume adsorbé en monocouche : V_m selon l'équation suivante :

$$1/[V \cdot (P_0/P - 1)] = (P/P_0 - 1) \cdot (C - 1) / (C \cdot V_m) + 1 / (C \cdot V_m) \quad (\text{équation de BET})$$

où P : pression absolue,

P_0 : pression de vapeur saturante,

P/P_0 : pression relative (sans unité),

V_m : volume de gaz nécessaire pour couvrir d'une couche monomoléculaire la totalité de la surface de l'adsorbant (en cm^3/g),

C : constant caractéristique du couple de l'adsorbat-adsorbant (sans unité),

V : volume adsorbé (en cm^3/g).

Une fois ce volume est connu, la surface spécifique de l'échantillon est obtenue par l'équation suivante :

$S = [(6,1023 \cdot V_m / 22214) S_m] / \text{masse de l'échantillon}$

où S : surface spécifique en m^2/g ,

S_m : surface d'une molécule de gaz en m^2 (pour l'azote $S_m = 16.2 \text{ \AA}^2$),

V_m : volume de gaz adsorbé en monocouche m^3 .

La réalisation d'une mesure de la surface spécifique nécessite à suivre les différentes étapes de manipulation suivantes :

- Préparation de l'échantillon : le but est d'évacuer les molécules d'eau ou CO_2 qui se sont déposées dans la structure poreuse de l'échantillon.
- Réfrigération : lorsque l'échantillon est préparé, le porte-échantillon est mis en place sur le poste d'analyse, et est immergé dans un bain réfrigérant.
- Injection de l'adsorbat : enfin, la méthode classique utilise comme adsorbat l'azote, à la température d'ébullition l'azote liquide sous pression atmosphérique; elle emploie des mesures volumétriques pour déterminer les quantités de gaz adsorbées en fonction de la pression d'équilibre.

Concrètement, l'isotherme est déterminée par l'introduction séquentielle de quantités connues de gaz d'adsorption dans le porte-échantillon. A chaque étape, l'adsorption du gaz par l'échantillon se produit et à la pression dans le volume isolé chute jusqu'à ce que l'adsorbat et le gaz restant soient en équilibre. La détermination de la quantité d'azote adsorbée pour chaque pression d'équilibre, par différence entre la quantité de gaz introduite initialement et celle restant effectivement gazeuse.

Ces mesures successive de quantité adsorbées et de pression d'équilibre permettent de construire l'isotherme d'adsorption ainsi que l'équation BET correspondante ; ce qui donne enfin accès à la valeur de la surface spécifique de l'échantillon.

Annexe II La mouillabilité de solides : méthode dynamique

AII.7 Aspects théoriques

Le principe de cette méthode consiste en la mesure de la vitesse d'ascension capillaire d'un liquide dans un lit fixe de particules ou en la mesure de la pression demandée afin d'éviter ce phénomène. L'exploitation des données obtenues par cette technique peut se faire par deux modèles :

- modèle de faisceau de capillaires parallèles (méthode de Washburn)
- modèle basé sur le bilan d'énergie (modèle de faisceau de capillaires tortueux)

AII.1. Modèle de faisceau de capillaires parallèles

Cette méthode est basée sur l'application de l'équation de Washburn. L'établissement de cette équation repose sur un certain nombre d'hypothèses simplificatrices :

- le milieu granulaire fixe est considéré comme un milieu isotrope,
- il est assimilé à un réseau de capillaires parallèles,
- le volume des capillaires est identique à celui du volume interstitiel dans le milieu granulaire,
- la surface des capillaires est égale à la somme des surfaces externes des particules présentes dans le milieu,
- le liquide est uniformément réparti sur l'ensemble des capillaires,
- la force motrice de l'écoulement est la force capillaire,
- l'effet de la gravité est négligé,
- l'écoulement laminaire du fluide dans les capillaires est considéré comme établi et permanent.

Cette méthode est développée pour les fluides newtoniens. A notre connaissance il existe peu de lois pour les fluides non newtoniens.

L'ascension capillaire d'un liquide dans un tube de faible diamètre est décrite par la loi de Laplace qui relie des rayons de courbures principaux R_1 et R_2 de la surface d'un liquide de tension superficielle γ_{LV} , à l'équilibre dans un capillaire, et ΔP , qui représente la différence de pression entre les milieux séparés par le ménisque :

$$\Delta P = \gamma_{LV} \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right) \quad \text{équation 13}$$

Pour une sphère de rayon R , la pression capillaire vaut $\frac{2\gamma_{LV}}{R}$, pour un cylindre de rayon R , une des deux courbures est de rayon infini, si bien que la pression capillaire ne vaut que $\frac{\gamma_{LV}}{R}$.

Dans un pore cylindrique capillaire (submicronique), l'interface est sphérique mais se raccorde au solide avec un angle de contact θ différent de 0 : aigu si le liquide est mouillant, obtus si le liquide est non-mouillant par rapport au solide et au gaz. La pression capillaire devient alors :

$$\Delta P = \frac{2\gamma_{LV} \cos \theta}{R} \quad \text{équation 14}$$

En considérant l'écoulement laminaire du fluide dans le capillaire, la vitesse d'ascension du liquide peut être reliée à la pression capillaire par la loi de Poiseuille :

$$v = \frac{dh}{dt} = \frac{\Delta P R^2}{8\mu_L h} \quad \text{équation 15}$$

où v est la vitesse moyenne de l'écoulement.

L'intégration de cette équation en tenant compte des hypothèses c et d conduit à l'expression suivante :

$$h^2 = \frac{R_h \gamma_{LV}}{\mu_L} \cos \theta t \quad \text{équation 16}$$

où R_h est le rayon hydraulique des pores pouvant être relié aux propriétés géométriques des particules et à la porosité moyenne du lit fixe ε , par la relation suivante :

$$R_h = \frac{\phi d_p}{6} \frac{\varepsilon}{1-\varepsilon} \quad \text{équation 17}$$

La masse instantanée de liquide présent dans le milieu granulaire peut être reliée à la hauteur d'ascension du liquide et aux propriétés du milieu poreux par l'expression suivante :

$$M = hA\varepsilon\rho_L \quad \text{équation 18}$$

où A est la section du lit de poudre.

En combinant les équations, on obtient alors :

$$M^2 = \frac{\gamma_{LV}\rho_L^2}{\mu_L} A^2 \varepsilon^2 R_h \cos\theta t \quad \text{équation 19}$$

Dans cette expression,

$\frac{\gamma_{LV}\rho_L^2}{\mu_L}$ dépend de la nature du liquide,

$\varepsilon^2 R_h$ de la géométrie des particules solides et du tassement du lit,

A^2 de la géométrie de l'appareillage utilisé.

En exprimant le rayon hydraulique des pores par son expression, on obtient l'expression finale suivante :

$$\cos\theta = \frac{M^2}{t} \frac{\mu_L}{\gamma_{LV}\rho_L^2} \frac{1}{A^2} \frac{6}{\phi d_p} \frac{1-\varepsilon}{\varepsilon^3} \quad \text{équation 20}$$

Ainsi, la pente de la droite représentant l'évolution de M^2 en fonction du temps nous permet d'évaluer la valeur de l'angle de contact θ . Cependant, la détermination de ce paramètre nécessite des renseignements très précis en ce qui concerne le tassement du lit, ε . Il faut préciser qu'une faible erreur dans l'estimation de ε peut conduire à des valeurs complètement erronées. Pour palier ces difficultés, il est nécessaire d'effectuer un essai préalable avec un liquide de référence, pour lequel la mouillabilité du solide est supposée parfaite (exemple couramment employé : n-hexane, $\theta=0^\circ$). A l'aide de cet essai, on détermine la valeur de $A^2 \varepsilon^2 R_h$:

$$A^2 \varepsilon^2 R_h = \frac{M_{ref}^2}{t_{ref}} \frac{\mu_{ref}}{\gamma_{LVref} \rho_{ref}^2} \quad \text{équation 21}$$

L'introduction de cette grandeur dans l'équation 9 nous permet d'exprimer l'angle de contact par la relation suivante :

$$\cos \theta = \frac{\gamma_{LVref} \rho_{ref}^2}{\gamma_{LV} \rho_L^2} \frac{\mu}{\mu_{ref}} \frac{M^2}{M_{ref}^2} \frac{t_{ref}}{t} \quad \text{équation 22}$$

L'utilisation de cette méthode nécessite d'établir un protocole expérimental permettant d'assurer un tassement quasi homogène et reproductible. De plus cette méthode suppose que les liquides n'ont pas d'affinité avec les solides et ne s'adsorbent pas à leur surface. C'est pourquoi, dans certains cas, il est nécessaire d'utiliser des mélanges binaires pour lesquels on détermine l'angle de mouillage. Par la suite, la valeur de l'angle de contact avec le liquide considéré est obtenue par extrapolation. Afin d'éviter l'évaporation du liquide volatil, il est conseillé de réaliser l'essai dans une atmosphère préalablement saturée en vapeur de liquide.

AII.2. Bilan d'énergie

Ce modèle, établi par Leving et Neale [1978], permet d'exploiter les résultats obtenus lors de la mesure de montée capillaire d'un liquide dans un milieu poreux en régime permanent ou dynamique. Le principe de ce modèle est identique à celui du modèle de faisceau de capillaires parallèles. Cependant, ces auteurs ont introduit un certain nombre de modifications à ce modèle. On considère que le chemin suivi par le fluide est tortueux et que la longueur d'un capillaire est supérieure à l'épaisseur du milieu poreux. La forme de la section droite des capillaires est identique à la forme moyenne de la section droite des pores dans le milieu (forme d'ellipse ou de rectangle). La contribution de la force de pesanteur a été prise en compte dans ce modèle.

Le traitement des équations du bilan d'énergie nous conduit à l'expression suivante :

$$\frac{d}{dt} \left[\frac{1}{2} A \rho_L \varepsilon h \left(\frac{dh}{dt} \right)^2 + \frac{1}{2} A \rho_L \varepsilon g h^2 - A \gamma \mathcal{S}_c h \right] =$$

| | | |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\frac{1}{2} A \rho_L \varepsilon \left(\frac{dh}{dt} \right)^3$ | $+ A \rho_L \varepsilon \frac{d^2 h}{dt^2} \frac{dh}{dt}$ | $- k_0 \tau^2 A \mu \frac{36}{\phi^2 d_p^2} \frac{(1-\varepsilon)^2}{\varepsilon^2} h \left(\frac{dh}{dt} \right)^2$ |
| Variation d'énergie cinétique | Variation d'énergie potentielle | Perte de charge aux frottements |

où d^* est le diamètre caractéristique des capillaires, k_0 une constante qui caractérise la forme de section droite des pores ($k_0=2,5$), τ la tortuosité ($\tau^2=2$), γ l'énergie d'adhésion du liquide à la surface $\gamma = \gamma_{SV} - \gamma_{SL} = \gamma_{LV} \cos\theta$, S_c la surface spécifique externe du milieu, exprimée par

$$S_c = \frac{6(1-\varepsilon)}{\phi d_p}$$

La forme simplifiée de cette équation est donnée par :

$$\rho_L \varepsilon (h - d^*) \frac{d^2 h}{dt^2} + k_0 \tau^2 \mu_L \frac{36}{\phi^2 d_p^2} \frac{(1-\varepsilon)^2}{\varepsilon^2} h \frac{dh}{dt} + \rho_L \varepsilon g h - \gamma S_c = 0 \quad \text{équation 23}$$

ou encore, en combinant cette équation avec l'équation 7, on obtient :

$$\frac{1}{A \rho_L \varepsilon} \left(\frac{M}{A} - d^* A \rho_L \varepsilon \right) \frac{d^2 M}{dt^2} + k_0 \tau^2 \mu_L \frac{36}{\phi^2 d_p^2} \frac{(1-\varepsilon)^2}{\varepsilon^4} \frac{1}{(A \rho_L)^2} M \frac{dM}{dt} + \frac{g}{A} M - \gamma S_c = 0 \quad \text{équation 24}$$

A partir de cette équation et les mesures expérimentales, nous pouvons déterminer l'angle de contact en régime dynamique et en régime statique.

- Cas simplifiés

a) Si on considère que la vitesse d'ascension capillaire est constante (terme d'accélération négligeable), l'équation III-13 peut se simplifier sous la forme suivante :

$$\mu_L \frac{180}{\phi^2 d_p^2} \frac{(1-\varepsilon)^2}{\varepsilon^4} \frac{1}{(A \rho_L)^2} M \frac{dM}{dt} + \frac{g}{A} M - \gamma_{LV} \cos\theta \frac{6(1-\varepsilon)}{\phi d_p} = 0 \quad \text{équation 25}$$

b) Si on considère que la contribution de la force de gravité (poids du liquide) est négligeable devant les forces de tension de surface, on obtient une autre forme simplifiée de l'équation III-13, qui s'exprime par :

$$\mu_L \frac{180}{\phi^2 d_p^2} \frac{(1-\varepsilon)^2}{\varepsilon^4} \frac{1}{(A \rho_L)^2} M \frac{dM}{dt} = \gamma_{LV} \cos\theta \frac{6(1-\varepsilon)}{\phi d_p} \quad \text{équation 26}$$

Après intégration, nous pouvons exprimer le cosinus de l'angle de contact selon l'expression suivante :

$$\cos\theta = \frac{15}{\phi d_p} \frac{1}{A^2} \frac{\mu_L}{\gamma_{LV} \rho_L^2} \frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon^4} \frac{M^2}{t} \quad \text{équation 27}$$

Comme on le constate, cette équation est analogue à celle proposée par Washburn (équation 8). Cependant l'équation de Washburn conduit à une valeur de $\cos \theta$ plus faible que celle pouvant être déterminée par cette expression. Cette différence peut être attribuée aux hypothèses de ces modèles, surtout celle relative à la tortuosité et à la forme des pores.

AII.8 Présentation des résultats

La méthode dynamique est une technique plus rapide que la méthode statique, mais les résultats ne sont pas exploitables à l'état brut. Comme nous l'avons déjà expliqué, l'exploitation des données peut se faire à l'aide des modèles habituellement établis (faisceau de capillaires cylindriques parallèles, faisceau de capillaires tortueux) pour représenter l'écoulement d'un fluide dans un milieu granulaire fixe. Dans ces modèles, on considère que la force motrice de l'écoulement est celle de tension capillaire. Cette technique est couramment employée pour déterminer l'angle de contact entre des solvants ou des liquides purs et la surface des particules solides. Notons que cette technique est rarement employée pour la détermination des propriétés de mouillage entre un solide et un liquide ayant un comportement rhéologique non newtonien.

A partir des enregistrements temporels de masse du support constitué de cellulose microcristalline, pour les différentes solutions newtoniennes peu visqueuses utilisées, nous avons porté sur la Figure A II-1, les évolutions du volume de liquide présent dans le tube en fonction du temps. Sur cette figure, on observe que le volume de liquide nécessaire pour que le milieu granulaire devienne saturé de solution est quasi-identique pour tous les liquides. Ceci montre que les essais ont été réalisés avec un tassement du lit identique.

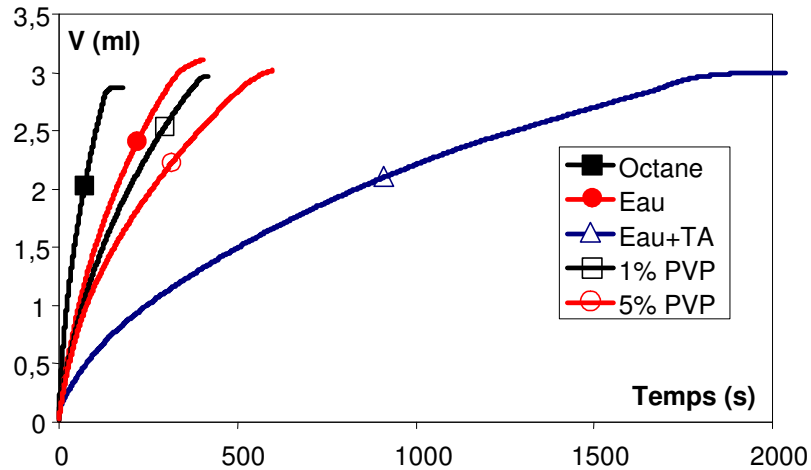


Figure A II-1 Evolution temporelles du volume des liquides newtoniens peu visqueux

AII.3. Exploitation des données par la méthode de Washburn

Afin d'exploiter les résultats par ce modèle, nous présentons sur la Figure A II-2 les évolutions temporelles du carré de la masse des liquides.

Sur cette figure, on observe trois régions :

- la première correspondant au régime non établi, migration du liquide à travers la base perméable,
- la seconde, rectiligne ascendante, correspond à l'ascension capillaire du liquide en régime établi permanent,
- enfin, le palier correspondant au remplissage total de l'espace interstitiel des particules par la solution.

La détermination de l'angle de contact est effectuée à partir de la pente de la partie linéaire ascendante de ces courbes et de l'utilisation de l'équation 8 en utilisant l'octane comme un liquide de référence. Les valeurs de la pente et de l'angle de contact pour les solutions étudiées sont présentées dans le Tableau A II-1. Nous constatons que les valeurs des angles de contact déterminées par cette méthode, pour les liquides newtoniens peu visqueux, sont très proches, mais très différentes de celles obtenues par la méthode statique.

Contrairement aux constatations conclus à partir des résultats de mesures de l'angle de contact par la méthode statique, la valeur de l'angle de contact obtenu par cette méthode, montre que la solution aqueuse contenant de tensioactif à la concentration micellaire critique est le

moins mouillant et présente une cinétique de mouillage la plus longue. Cette incohérence entre les résultats obtenus par la méthode statique et ceux obtenus par ce modèle, est probablement attribués à certaines hypothèses émises pour son établissement :

- l'effet de la force de gravité négligeable,
- la forme des pores cylindrique,
- la longueur des pores égale à la hauteur du lit fixe.

Ainsi nous préférons traiter ces données également par la méthode de bilan d'énergie qui est assez générale.

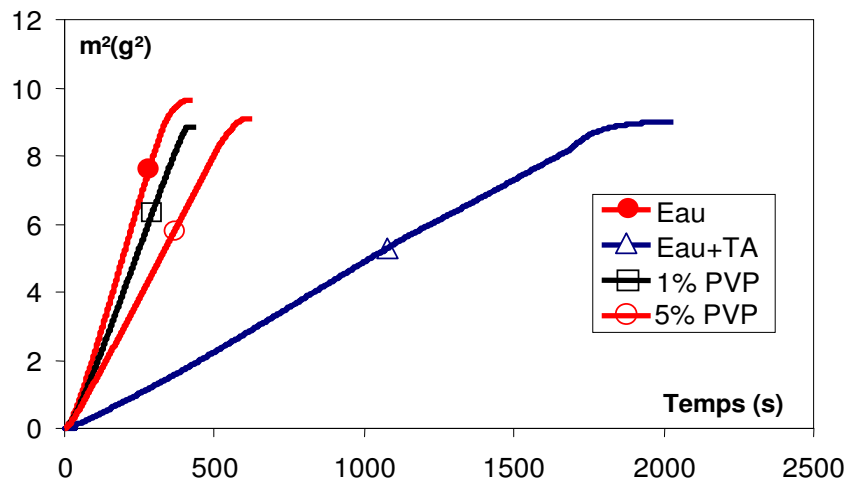


Figure A II-2 Evolution du carré de la masse en fonction du temps : détermination de l'angle de contact (méthode de Washburn)

Tableau A II-1 Angle de contact des solutions newtonien peu visqueux (méthode de Washburn)

| Solution | pente | θ (°) |
|----------|-------|--------------|
| Octane | 0,029 | 0 |
| Eau | 0,027 | 74,1 |
| Eau+TA | 0,005 | 82,2 |
| 2% PVP | 0,023 | 73,9 |
| 5% PVP | 0,015 | 78,9 |

AII.4. Exploitation des données par le bilan d'énergie

Le principe de ce modèle repose sur l'identification de l'angle de contact par la minimisation de l'écart type entre les valeurs expérimentales et les valeurs calculées par l'équation 13. Le traitement de l'équation 13 est réalisé par la méthode de Runge Kutta à pas fixe, et l'optimisation de la valeur de l'angle de contact θ a été effectuée par la méthode de Newton. Les valeurs de l'angle de contact ainsi identifiées pour trois valeurs du degré de vide ϵ du lit fixe : 0,71 ; 0,79 ; 0,74. Les deux premières valeurs correspondent à la porosité de lit de poudre tassée et non tassée calculée à l'aide de l'équation 13. La dernière valeur est déterminée par la minimisation de l'écart type entre les valeurs expérimentales et les valeurs calculées obtenues pour l'octane en supposant que l'angle de contact avec le support solide est nul. Les valeurs de l'angle de contact sont portées dans le tableau A II-2. La comparaison entre les évolutions temporelles de la masse calculée et obtenue expérimentalement est représentée sur la Figure A II-3 et la Figure A II-4. On constate que le modèle prédit convenablement les résultats expérimentaux. Cependant, le modèle surestime l'évolution de la masse au début de l'expérience. Ceci est expliqué par le fait que le modèle ne prend pas en considération de la résistance du passage du liquide à travers la base perméable du tube.

Les résultats présentés dans le Tableau A II-2 montrent une influence significative de la valeur du degré de vide sur l'angle de contact. En effet une augmentation de ce paramètre de l'ordre de 0,8% conduit à une augmentation de l'angle de contact de l'ordre de 10° environ.

On observe que cette méthode d'exploitation des données conduit à des résultats plus ou moins identiques avec ceux obtenus en utilisant la méthode de Washburn. Cependant, si on compare les résultats obtenus avec ceux obtenus par la méthode statique, on constate que les valeurs de l'angle de contact sont surestimées de manière générale surtout pour la solution aqueuse contenant du tensioactif. De plus selon le Tableau A II-3, où sont présentés les paramètres thermodynamiques de mouillage, on peut classer les liquides étudiés en terme de travail d'adhésion ainsi que de la tension d'adhésion dans l'ordre suivant : eau, 2% PVP, 5% PVP et eau contenant le tensioactif à la cmc. Cette classification de pouvoir mouillant des solutions est incohérente avec celle obtenue en utilisant la méthode statique.

Tableau A II-2 Angles de contact obtenu par identification de l'équation du bilan d'énergie

| Liquide | Porosité ϵ | Angle de contact θ (°) |
|-------------------|---------------------|-------------------------------|
| Eau | 0,71 | 69,7 |
| | 0,74 | 75,6 |
| | 0,79 | 80,3 |
| Eau + tensioactif | 0,71 | 86,1 |
| | 0,74 | 87,1 |
| | 0,79 | 87,9 |
| 2% PVP | 0,71 | 70,8 |
| | 0,74 | 76,3 |
| | 0,79 | 80,8 |
| 5% PVP | 0,71 | 75,6 |
| | 0,74 | 79,7 |
| | 0,79 | 83,1 |

Tableau A II-3 Paramètres thermodynamiques du mouillage

| Liquide | Porosité ϵ | $\gamma_L \cos\theta$ (mN/m) | $W_{\text{adhésion}}$ (mN/m) |
|-------------------|---------------------|------------------------------|------------------------------|
| Eau | 0,71-0,79 | 25,0-12,2 | 97,0-84,2 |
| Eau + tensioactif | 0,71-0,79 | 1,8-0,9 | 28,3-27,5 |
| 2% PVP | 0,71-0,79 | 20,5-10,0 | 82,9-72,4 |
| 5% PVP | 0,71-0,79 | 14,7-7,1 | 73,8-66,2 |

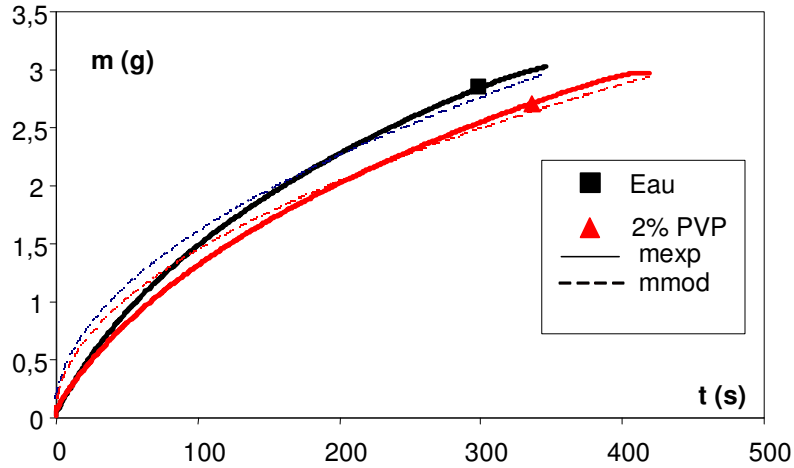


Figure A II-3 Comparaison entre les valeurs expérimentales et calculées : eau et 2% PVP

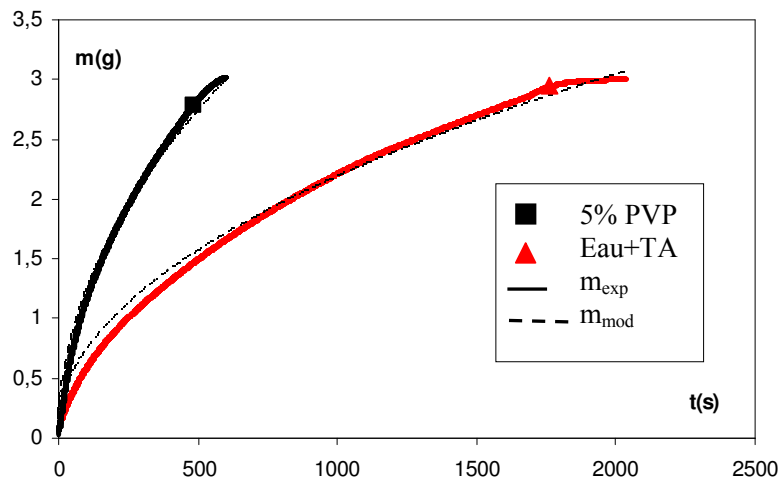


Figure A II-4 Comparaison entre les valeurs expérimentales et calculées : eau+tensioactif et 5% PVP

AII.5. Discussion & conclusion

L'objectif de cette partie de l'étude est la détermination de la valeur de l'angle de contact, paramètre qui a un rôle prépondérant dans le processus de croissance de taille par agglomération, via les paramètres thermodynamique du mouillage ou les force d'adhésion. Pour ce faire, nous avons utilisé deux méthodes. Le principe de la première méthode dite statique, repose sur la détermination de la hauteur à l'équilibre due à l'ascension capillaire de la solution dans un lit fixe de poudre. Malgré des durées de manipulation extrêmement élevées de cette technique, elle est bien adaptée pour des liquides différents (newtoniens ou

non newtonien visqueux et peu visqueux). De plus, l'exploitation des données est aisée et repose sur un équilibre entre les forces de capillarité et gravitationnelles. Le principe de la deuxième méthode, dite dynamique, est basé sur l'enregistrement temporel de la masse du liquide pénétrant par capillarité dans un milieu granulaire fixe (méthode de Washburn). Cette méthode est caractérisée par une durée de manipulation beaucoup plus faible que la méthode statique, mais elle est limitée pour les liquides newtoniens peu visqueux. En effet, les différents modèles permettant d'estimer la valeur de l'angle de contact en régime dynamique, ont été appliqués et adaptés à nos résultats expérimentaux. La comparaison entre les résultats obtenus par le modèle du bilan d'énergie et le modèle de Washburn a montré qu'il existe un peu d'écart. Par contre la comparaison entre les résultats de la méthode statique et de la méthode dynamique a conduit à des prédictions incohérentes.

Lors de l'agglomération, la croissance des granulés s'effectue dans un premier temps par le mouillage et nucléation. Selon la carte du mouillage établie par Iveson et al [2001], dans le régime contrôlé par la dispersion mécanique, les propriétés de mélange relatives à la pression capillaire et la viscosité de la solution liante sont prédominantes. La nucléation et la dispersion de la solution liante dans ce régime ne dépendent ni de la dynamique de mouillage, ni de la cinétique de pénétration de la goutte. Ainsi le mouillage des particules de solide dépend directement de l'affinité de la solution liante et la surface des particules solides. Dans notre cas, il nous semble alors que la méthode statique est la plus adéquate pour la détermination de l'angle de contact ainsi que l'adhérence et l'étalement de la solution liant à la surface des particules solide. Cette technique permet de décrire réellement l'affinité de liquide vis à vis de la surface de solide qui engendre l'agglomération.

RESUME

Cette étude est consacrée à la granulation humide en discontinu des poudres pharmaceutiques par pulvérisation des solutions liantes dans un granulateur 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 et de procédé de mise en forme de produits afin d'assurer des propriétés d'usage bien définies des produits finaux. Nous avons donc étudié l'influence des paramètres liés au procédé, des propriétés thermodynamiques de couple liant/solide et la solubilité du support solide. La caractérisation des énergies de surface et de la mouillabilité des poudres par les différentes solutions liantes 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.

L'ensemble de nos résultats ont montré que le processus de granulation dépend d'un nombre adimensionnel Ca_w défini comme le rapport entre la force de friction et le travail d'adhésion. Pour $Ca_w < 1$ la force motrice de la granulation est la force interfaciale dépendant du travail d'adhésion. L'effet de la viscosité du liquide devient prononcé pour des valeurs $Ca_w > 1,65$. De plus nos résultats ont montré que les approches basées sur les paramètres de solubilité et les énergies de surface peuvent nous orienter dans le choix du liant le plus approprié.

Mots clés : Granulation humide, fort taux de cisaillement, produits pharmaceutiques, mouillabilité, cinétique de croissance, énergie de surface, paramètre de solubilité, simulation moléculaire, dynamique moléculaire.

ABSTRACT

This study deals with the batch wet granulation of pharmaceutical products with binder solution in high shear mixer. This work aims to develop a predictive methodology and investigation tools to choose the thermodynamic parameters and the process variables in order to ensure the quality of granules properties produced. Hence, we studied the effect of process variables, products thermodynamics variables and solid solubility. The characterisation of the surface free energy and the wetting of the powder are performed using the contact angle. The molecular simulation is used to calculate the solubility or the cohesions parameters.

It is found that the agglomeration depend on adimensional number Ca_w which characterises the ratio between the friction forces to the work of adhesion. For $Ca_w < 1$, the dominant forces in the granulation process are the capillary and/or interfacial forces. Also, increasing the work of adhesion enhances the growth kinetics. The viscous forces predominate when the Ca_w becomes higher than 1.65, and the granule growth is controlled by the dissipation of the viscous forces. Moreover, the results of our study show that the solubility parameters and the surface free energy approaches can be used for the selection of a suitable binder in high shear mixer granulation.

Keywords: wet granulation, high shear mixer, pharmaceutical products, wetting, growth kinetic, surface free energy, solubility parameters, molecular simulation, molecular dynamic.